

Analiza Kliniczna

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Astellas Pharma Europe B.V.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – z dnia 24 czerwca 2025 r.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Spis treści

Wykaz skrótów.....	11
Streszczenie	13
ANALIZA KLINICZNA	44
1 Cel opracowania.....	45
2 Metodyka	45
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	46
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	46
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	47
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	48
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	50
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	50
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	50
2.2 Ocena bezpieczeństwa	51
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	51
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	51
2.5 Analiza statystyczna	52
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	54
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	73
5 Badania kliniczne z randomizacją	78
5.1 Opis metodyki włączonych badań	78
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	86
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	86
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	89
5.2.3 Zgodność populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	91
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	100
5.4 Skuteczność kliniczna.....	103
5.4.1 Przeżycie całkowite (OS).....	106
5.4.1.1 Analiza w populacji ITT	106
5.4.1.2 Analiza w podgrupach.....	108
5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	114

5.4.2.1	Analiza w populacji ITT	114
5.4.2.2	Analiza w podgrupach.....	116
5.4.3	Odpowiedź na leczenie (ORR, DCR).....	120
5.4.3.1	Analiza w populacji RES	120
5.4.3.2	Analiza w podgrupach.....	122
5.4.1	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).....	126
5.4.1.1	Analiza w populacji RES	126
5.4.1.2	Analiza w podgrupach.....	128
5.4.2	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)	128
5.4.3	Jakość życia (QoL).....	129
5.4.3.1	Ocena w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30.....	129
5.4.3.1.1	Potwierdzona, istotna klinicznie poprawa QoL (EORTC-QLQ-C30).....	130
5.4.3.1.2	Czas do poprawy QoL (EORTC-QLQ-C30)	132
5.4.3.1.1	Czas do pogorszenia QoL (EORTC-QLQ-C30)	134
5.4.3.1.2	Średnia zmiana QoL do 12 tygodnia obserwacji (EORTC-QLQ-C30)	137
5.4.3.1.3	Średnia zmiana QoL w kolejnych punktach czasowych obserwacji – analiza wzdluzna (EORTC-QLQ-C30)	139
5.4.3.2	Ocena w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L	149
5.4.3.2.1	Poprawa QoL (EQ-5D-5L VAS)	149
5.4.3.2.1	Czas do poprawy QoL (EQ-5D-5L VAS)	150
5.4.3.2.2	Czas do pogorszenia QoL (EQ-5D-5L VAS)	151
5.4.3.2.3	Średnia zmiana QoL do 12 tygodnia obserwacji (EQ-5D-5L VAS)	151
5.4.4	PFS w kolejnej linii leczenia	152
5.5	Bezpieczeństwo	152
5.5.1	Analiza główna (data odcięcia: 15.07.2020 r.).....	154
5.5.1.1	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs).....	154
5.5.1.1.1	TEAEs wg ciężkości, nasilenia, konsekwencji i związku z leczeniem	154
5.5.1.1.2	TEAEs występujące najczęściej (u ≥ 20% pacjentów w dowolnej grupie).....	156
5.5.1.1.3	Ciężkie TEAEs występujące najczęściej (u ≥ 1% pacjentów w grupie EV)	157
5.5.1.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) – najczęstsze lub występujące w dużym nasileniu	160
5.5.1.3	Częstość TEAEs i TRAEs z uwzględnieniem czasu trwania leczenia	163
5.5.1.4	TRAEs prowadzące do modyfikacji leczenia.....	165

5.5.1.5	TRAEs będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs związane z leczeniem)	167
5.5.1.6	Toksyczność płucna (dodatkowe dane)	173
5.5.1.7	Analizy w podgrupach	173
5.5.1.7.1	Neuropatia obwodowa wg wyjściowej obecności tego stanu	173
5.5.1.7.2	Hiperglikemia wg wyjściowej obecności tego stanu i BMI	175
5.5.1.7.3	TEAEs i TRAEs w podgrupach trudnych do leczenia	177
5.5.2	Analiza długookresowa (data odcięcia: 30.07.2021 r.)	186
5.5.2.1	TRAEs – kategorie, najczęstsze lub występujące w dużym nasileniu	186
5.5.2.2	AESIs związane z leczeniem	189
5.5.3	Istotne klinicznie zmiany w badaniu elektrokardiograficznym (EKG)	194
5.6	Stan sprawności (ECOG)	194
5.7	Immunogenność	195
6	Badania kliniczne bez grupy kontrolnej	197
6.1	Opis metodyki włączonych badań	197
6.2	Charakterystyka włączonej populacji	201
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	201
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	211
6.2.3	Zgodność populacji włączonych badań klinicznych bez grupy kontrolnej z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	218
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	229
6.4	Skuteczność kliniczna	238
6.4.1	Przeżycie całkowite	239
6.4.1.1	Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach	241
6.4.2	Przeżycie bez progresji choroby	242
6.4.2.1	Przeżycie bez progresji choroby – analiza w podgrupach	244
6.4.3	Odpowiedź na leczenie	244
6.4.3.1	Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach	248
6.4.4	Jakość życia	255
6.4.4.1	EORTC QLQ-C30	256
6.4.4.1.1	Ocena ogólnego stanu zdrowia	256
6.4.4.1.2	Domeny oceniające funkcjonowanie chorego	256
6.4.4.1.3	Domeny oceniające objawy	257

6.4.4.2	EQ-5D-3L.....	259
6.4.4.3	Ocena jakości życia po wystąpieniu obiektywnej odpowiedzi na leczenie	259
6.4.5	Ocena immunogenności	260
6.5	Bezpieczeństwo	262
6.5.1	Poszczególne TEAEs	263
6.5.2	Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs.....	265
6.5.3	Poszczególne TRAEs	268
6.5.4	Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs	272
6.5.5	TEAEs lub TRAEs prowadzące do modyfikacji leczenia.....	272
6.5.6	TRAEs specjalnego zainteresowania	273
6.5.7	Zgony.....	277
7	Badania RWE w populacji ogólnej	278
7.1	Opis metodyki włączonych badań	278
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	281
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	281
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	284
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	291
7.4	Skuteczność praktyczna	293
7.4.1	Badania bez grupy kontrolnej.....	293
7.4.1.1	Przeżycie całkowite.....	293
7.4.1.1.1	Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach.....	293
7.4.1.1.2	Czynniki predykcyjne	296
7.4.1.2	Przeżycie bez progresji choroby	297
7.4.1.2.1	Przeżycie bez progresji choroby – analiza w podgrupach	298
7.4.1.2.2	Czynniki predykcyjne	299
7.4.1.3	Odpowiedź na leczenie	300
7.4.1.3.1	Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach	302
7.4.2	Badania z grupą kontrolną	302
7.4.2.1	Przeżycie całkowite.....	302
7.4.2.1.1	Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach.....	303
7.4.2.1.2	Czynniki predykcyjne	303
7.4.2.2	Przeżycie bez progresji choroby	304
7.4.2.3	Odpowiedź na leczenie	304

7.5	Bezpieczeństwo	306
8	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	308
8.1	Opis metodyki, populacji i interwencji włączonych badań	308
8.2	Wyniki	313
8.2.1	Zapalenie płuc	313
8.2.2	Poważne pęcherzowe zgięciowe zapalenie skóry	315
8.2.3	Wysypka	316
8.2.4	Zaburzenia smaku	316
8.2.5	Zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna martwica naskórka	316
8.2.6	Ocena bezpieczeństwa na podstawie bazy VigiAccess™	317
8.2.7	Ocena bezpieczeństwa na podstawie bazy FAERS	319
9	Ocena możliwości wykonania porównania pośredniego EV z monoterapią gemcytabiną	327
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	331
11	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	336
12	Badania w toku	340
13	Wyniki	342
14	Dyskusja	378
15	Ograniczenia	387
16	Wnioski	393
17	Załączniki	395
17.1	Dodatkowa ocena RWE w populacji japońskiej	395
17.1.1	Badania bez grupy kontrolnej	395
17.1.2	Badania z grupą kontrolną	438
17.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	453
17.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	453
17.2.2	Skala Jadad	458
17.2.3	Skala NICE	458
17.2.4	Skala NOS	459
17.2.5	Skala AMSTAR 2	463
17.3	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend – wyszukiwanie główne	471
17.4	Strategie wyszukiwania oraz liczba trafień dla poszczególnych kwerend – wyszukiwanie gemcytabina	472
17.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	474

17.6	Publikacje wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia	481
17.7	Wykluczone doniesienia konferencyjne, z przyczynami wykluczenia	486
17.8	Przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej	489
17.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	490
17.10	Pełna ocena opublikowanych przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	494
17.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	500
17.11.1	Badania kliniczne	500
17.11.1.1	Badanie <i>EV-301</i>	500
17.11.1.2	Badanie <i>EV-101</i>	509
17.11.1.3	Badanie <i>EV-201</i>	514
17.11.1.4	Badanie <i>EV-203</i>	520
17.11.2	Badania RWE w populacji ogólnej.....	527
17.11.2.1	Badanie <i>Adib 2022</i>	527
17.11.2.2	Badanie <i>UNITE</i>	528
17.11.2.3	Badanie <i>Klümper 2023</i>	529
17.11.2.4	Badanie <i>Zschäbitz 2023</i>	530
17.11.2.5	Badanie <i>Belkaid 2025</i>	531
17.11.2.6	Badanie <i>Sikora-Kupis 2023</i>	532
17.11.2.7	Badanie <i>ARON-2EV</i>	533
17.11.3	Poszerzona ocena bezpieczeństwa.....	536
17.11.3.1	Badanie <i>Yoon 2022</i>	536
17.11.3.2	Badanie <i>Guerrois 2022</i>	537
17.11.3.3	Badanie <i>Hirotsu 2021</i>	539
17.11.3.4	Badanie <i>Nguyen 2021</i>	540
17.11.3.5	Badanie <i>Miyake 2025</i>	541
17.11.3.6	Badanie <i>Huang 2024</i>	542
17.11.3.7	Badanie <i>Yu 2024</i>	543
17.11.4	Badania RWE w populacji japońskiej	544
17.11.4.1	Badanie <i>Endo 2024</i>	544
17.11.4.2	Badanie <i>Furubayashi 2025</i>	545
17.11.4.3	Badanie <i>Hara 2024</i>	547

17.11.4.4	Badanie <i>Hara</i> 2025	548
17.11.4.5	Badanie <i>Hayakawa</i> 2024	549
17.11.4.6	Badanie <i>Hirasawa</i> 2024	550
17.11.4.7	Badanie <i>Ikarashi</i> 2024	551
17.11.4.8	Badanie <i>Ishikawa</i> 2024	552
17.11.4.9	Badanie <i>JIKEI-YAYOI</i>	553
17.11.4.10	Badanie <i>Kobari</i> 2025	555
17.11.4.11	Badanie <i>Minato</i> 2023	556
17.11.4.12	Badanie <i>Minato</i> 2025	557
17.11.4.13	Badanie <i>Miyake</i> 2024	559
17.11.4.14	Badanie <i>Miyake</i> 2025a	560
17.11.4.15	Badanie <i>Morikawa</i> 2024	561
17.11.4.16	Badanie <i>Nagata</i> 2024	562
17.11.4.17	Badanie <i>Ozaki</i> 2025	563
17.11.4.18	Badanie <i>Shindo</i> 2025	564
17.11.4.19	Badanie <i>Taguchi</i> 2023	566
17.11.4.20	Badanie <i>Taoka</i> 2024	567
17.11.4.21	Badanie <i>Uemura</i> 2024	569
17.11.4.22	Badanie <i>ULTRA</i>	570
17.11.4.23	Badanie <i>UROKYU</i>	572
17.11.4.24	Badanie <i>YUSHIMA</i>	573
17.11.4.25	Badanie <i>Kawahara</i> 2023	574
17.11.4.26	Badanie <i>Nakagawa</i> 2025	575
17.11.4.27	Badanie <i>Nakane</i> 2024	577
17.11.4.28	Badanie <i>Nishimura</i> 2025	578
17.12	Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> (RoB2) – dane szczegółowe	580
17.13	Opis skal wykorzystanych we włączonych badaniach klinicznych	591
17.13.1	Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30	591
17.13.2	Kwestionariusz EQ-5D-5L	591
17.14	Kryteria MCID dla zmian w EORTC-QLQ-C30 przyjęte w badaniu <i>EV-301</i>	592
17.15	Analizy bezpieczeństwa w podgrupach, badanie <i>EV-301</i> – wykresy dla wartości RD	593
	Wkład autorów w opracowanie raportu	597

Spis Tabel	598
Spis Wykresów	607
Piśmiennictwo	609

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CTH	Chemioterapia
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EV	Enfortumab wedotyny
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GemTaxol	Gemcytabina + paklitaksel
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MOPq10	Metotreksat + cisplatyna + winkrystyna
MVAC	Metotreksat + winblastyna + doksorubicyna + cisplatyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
per	Percentyl

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TIP	Paklitaksel + ifosfamid + cisplatyna
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Padcev® (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami (la/mUC) u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1. Pytanie kliniczne, stanowiące podstawę przeprowadzonego przeglądu systematycznego, opracowano odpowiednio do problemu decyzyjnego, jakim jest kontynuacja refundacji terapii lekiem Padcev® w populacji pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w ramach programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Wnioskowana terapia posiada status technologii medycznej o wysokiej innowacyjności i od listopada 2023 roku jest w rozpatrywanym wskazaniu finansowana ze środków Funduszu Medycznego. Prezentowana analiza kliniczna stanowi załącznik do wniosku o klasyczną refundację leku w programie lekowym, ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia, w populacji pacjentów tożsamej z obecnie objętą leczeniem enfortumabem wedotyny w monoterapii.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej

syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) odpowiadających analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączano badania kliniczne spełniające kryteria predefiniowane w schemacie PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** wiek powyżej 18 r.ż.; histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; ak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1); stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG.

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** enfortumab wedotyny w monoterapii, dawkowany zgodnie z ChPL.
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** komparatory główne: standardowa chemioterapia (CTH) +/- placebo – monoterapie: docetaksel, paklitaksel; komparator dodatkowy: gemcytabina +/- placebo; uzupełniającą w ocenie efektywności klinicznej (badania kliniczne bez grupy kontrolnej) oraz w ocenie efektywności praktycznej (badania obserwacyjne) uwzględniano również badania bez komparatora (w tym: z niewłaściwym komparatorem – w takich sytuacjach opisywano wyłącznie wyniki grup spełniających kryteria włączenia).
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), kontrola choroby (DCR), PFS w kolejnej linii leczenia, jakość życia, bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne typy publikacji (doniesienia konferencyjne, rekordy rejestrów, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań posiadających publikację pełnotekstową; w poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano także serie przypadków zawierające syntetyczny opis wyników (statystyki opisowe).

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

pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

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

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego, systematycznego wyszukiwania, odnaleziono ogółem 47 pierwotnych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia: jedno badanie kliniczne z randomizacją, w którym dokonano bezpośredniego porównania enfortumabu wedotyny do chemioterapii paklitakselem, docetakselem lub winfluniną (*EV-301*), 3 badania kliniczne bez grupy kontrolnej (*EV-201* – koorta 1, *EV-101*, *EV-203*), 36 badań obserwacyjnych, w których oceniono praktyczną skuteczność lub bezpieczeństwo enfortumabu wedotyny w rzeczywistej praktyce klinicznej (wśród których odrębnie opisano 7 badań przeprowadzonych w ogólnej populacji pacjentów [*ARON-2EV*, *UNITE*, *Adib 2022*, *Belkaïd 2025*, *Klümper 2023*, *Sikora-Kupis 2023*, *Zschäbitz 2023*] i 29 badań przeprowadzonych wyłącznie w Japonii [*JIKEI-YAYOI*, *ULTRA*, *UROKYU*, *YUSHIMA*, *Endo 2024*, *Furubayashi 2025*, *Hara 2024*, *Hara 2025*, *Hayakawa 2024*, *Hirasawa 2024*, *Ikarashi 2024*, *Ishikawa 2024*, *Kawahara 2023*, *Kobari 2025*, *Minato 2023*, *Minato 2025*, *Miyake 2024*, *Miyake 2025a*, *Morikawa 2024*, *Nagata 2024*, *Ozaki 2025*, *Nakagawa 2025*, *Nakane 2024*, *Nishimura 2025*, *Shindo 2025*, *Taguchi 2023*, *Taoka 2024*, *Uemura 2024*]) oraz 7 prac o różnicowanej metodyce, prezentujących dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny w rzeczywistej praktyce klinicznej [*Yoon 2022*, *Guerrois 2022*, *Hirotsu 2021*, *Huang*

2024, Miyake 2025, Nguyen 2021, Yu 2024]. Nie odnaleziono żadnego badania z bezpośrednim porównaniem enfortumabu wedotyny do gemcytabiny w monoterapii. Odrębne przeprowadzone wyszukiwanie nie doprowadziło do identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie pośredniego porównania enfortumabu wedotyny ze wspomnianym komparatorem.

W analizie klinicznej uwzględniono również opublikowane przeglądy systematyczne odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu. Do analizy włączono 12 przeglądów systematycznych: Black 2020, Bouleftour 2022, Cheng 2025, Costa de Padua 2022, Deininger 2021, Domb 2024, Grant 2024, Halford 2021, Mollica 2020, Talukder 2023, Wang 2023 i Yajima 2025. Każda z wymienionych prac miała szersze kryteria włączenia niż ocena EV w monoterapii u chorych z la/mUC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnej platyny i ICI. W przeglądzie Cheng 2025, dla podgrupy leczenia EV w monoterapii raportowano jedynie częstość występowania hiperglikemii – wyniosła ona w metaanalizie 9,0% (95% CI: 6,9%; 11,6%), co było zbliżonym wynikiem dla tego obserwowanego dla pacjentów otrzymujących EV w skojarzeniu z pembrolizumabem. W jednym z przeglądów (Deininger 2021) wykonano metaanalizę grup pacjentów leczonych EV w badaniach klinicznych EV-301, EV-201 (kohorta 1) i EV-101 (podgrupa leczona w dawce 1,25 mg/kg), a odrębnie (bez metaanalizy) zebrano badania pokazujące wyniki leczenia chemioterapią po niepowodzeniu ICI, z uwzględnieniem zróżnicowanych schematów. Autorzy wspomnianego przeglądu, na podstawie przeprowadzonych analiz, stwierdzili, że leczenie pacjentów z la/mUC w progresji po immunoterapii stanowi nadchodzące wyzwanie, a dostępne w tym wskazaniu dostępne terapie innowacyjne są nieliczne – przy czym najwięcej danych naukowych jest dostępnych dla EV. W dwóch innych

metaanalizach (Wang 2023, Yajima 2025), obejmujących szerszą populację pacjentów z la/mUC uzyskano zbliżone wyniki. Autorzy przeglądów bez metaanaliz wskazują na dobrą tolerancję i uzyskiwanie długotrwałych odpowiedzi klinicznych przez chorych z mUC leczonych EV, zalecając poszerzenie badań nad tym lekiem na pacjentów z innymi nowotworami litymi (Bouleftour 2022) oraz zauważają, że koniugaty przeciwciało-lek (których przedstawicielem jest EV) stanowią nową nadzieję w leczeniu mUC, podkreślając jednocześnie istotną rolę świadomości ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych (Costa de Padua 2022). Enfortumab wedotyny jest oceniany jako lek, który już zajmuje istotne miejsce w postępowaniu z chorymi z la/mUC, a jednocześnie posiada znaczący potencjał poszerzania wskazań (Talukder 2023, Grant 2024), o skuteczności potwierdzonej również w badaniach obserwacyjnych, których stosowanie może przynosić korzyści kliniczne nawet u pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi i w złym stanie sprawności (Domb 2024). Wśród uwzględnionych we włączonych przeglądach systematycznych publikacji źródłowych (artykułów pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych) opisujących pierwotne badania oceniające EV w docelowej populacji pacjentów nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy potencjalnie spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej, która nie zostałaby odnaleziona i poddana systematycznej selekcji we własnym wyszukiwaniu systematycznym. Ponadto w przeglądzie własnym, z uwagi na szeroki zakres predefiniowanych punktów końcowych oraz późniejszą datę wyszukiwania w porównaniu do wszystkich zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, uwzględniono szerszy niż w omówionych przeglądach zakres wyników z badań opublikowanych (dodatkowe doniesienia konferencyjne i publikacje opisujące wyniki oceny QoL oraz wyniki analiz

skuteczności i bezpieczeństwa z dłuższych okresów obserwacji), jak również liczne badania obserwacyjne, oceniające efektywność praktyczną EV i raportujące działania niepożądane EV odnotowywane w rzeczywistej praktyce klinicznej.

EV vs CTH – badania z randomizacją (EV-301)

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją, w której dokonano porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny (EV) względem standardowej chemioterapii (CTH) u chorych na raka urotelialnego, miejscowo zaawansowanego – nieresekcyjnego lub z przerzutami (Ia/mUC), którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (ICI anty-PD-1/anty-PD-L1) – wielośrodkową, międzynarodową, randomizowaną próbę kliniczną III fazy, bez zaślepienia, z aktywnie leczoną grupą kontrolną: EV-301.

Dane i wyniki do analizy ekstrahowano z publikacji głównej (Powles 2021) wraz z załącznikiem, końcową wersją protokołu badania i planem analizy statystycznej; późniejszych publikacji pełnotekstowych Rosenberg 2023 i Rosenberg 2024, opublikowanego listu (Petrylak 2021); doniesień konferencyjnych (Mamtani 2021, Petrylak 2024, Rosenberg 2021a, Rosenberg 2021b); rekordów rejestrów badań klinicznych (NCT03474107, 2017-003344-21) oraz opublikowanych dokumentów rejestracyjnych (EPAR Padcev 2022).

Pacjentów włączonych do badania EV-301 (N = 608) przydzielono losowo do dwóch równoległych grup, w których stosowano dożylnie (i.v.) monoterapię EV, w dawce 1,25 mg/kg masy ciała lub standardową CTH, która była

wybierana dla każdego włączonego do badania pacjenta przez lekarza prowadzącego przed randomizacją spośród trzech monoterapii: docetakselem (75 mg/m², i.v.), paklitakselem (175 mg/m², i.v.) lub winfluniną (320 mg/m², i.v.); w protokole ograniczono maksymalny możliwy udział chorych leczonych winfluniną w grupie kontrolnej do 35%). Wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali leczenie do wystąpienia progresji radiologicznej choroby, spełnienia innych kryteriów zakończenia leczenia lub zakończenia udziału w badaniu określonych w protokole badania lub do zakończenia badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania EV-301 było przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi także poddanymi formalnej analizie statystycznej, tj. uwzględnionymi w hierarchii hipotez były przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR) oraz kontrola choroby (DCR). W ocenie drugorzędowej i eksploracyjnej uwzględniono również inne parametry skuteczności związane z odpowiedzią na leczenie (DOR i TTR) oraz wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – jakość życia [QoL] w kwestionariuszach EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L). Ocena bezpieczeństwa należała do drugorzędowych celów badania. Zdarzenia niepożądane były analizowane pod względem częstości występowania, stopnia nasilenia wg kryteriów NCI-CTCAE (wersja 4.03), ciężkości, związku ze stosowanym leczeniem oraz konsekwencji dla przebiegu leczenia. W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano także m.in. stan sprawności pacjentów w momencie zakończenia leczenia oraz immunogenność EV.

W protokole zaplanowano przeprowadzenie jednej analizy śródkresowej. Przeprowadzona analiza śródkresowa wykazała spełnienie predefiniowanych kryteriów przewagi EV nad CTH, co zgodnie z protokołem doprowadziło do

wykonania analizy końcowej wyników i zakończenia badania (analiza z datą odcięcia 15.07.2020 r.). Po upływie około roku od daty odcięcia do analizy śródkresowej/głównej przeprowadzono analizę długookresową wyników (analiza z datą odcięcia 30.07.2021 r.). Mediana okresu obserwacji, podana dla populacji ITT, wyniosła 11,1 mies. w analizie głównej oraz 23,75 mies. w analizie zaktualizowanej. Mediana czasu trwania leczenia, podana dla populacji oceny bezpieczeństwa (SAF), wynosiła, odpowiednio w grupach EV vs CTH, 5,0 vs 3,5 mies. w analizie głównej oraz 4,99 vs 3,45 mies. w analizie zaktualizowanej.

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

Mediana wieku w badanej próbie wynosiła 68 lat, a większość chorych stanowili mężczyźni (77,3%), pochodzący z Europy Zachodniej lub USA (56,3%), palący tytoń obecnie lub w przeszłości (64,3%), z oceną stanu sprawności ECOG 1 (59,9%) i guzem umiejscowionym pierwotnie w dolnych drogach moczowych (66,3%). Prawie jedną trzecią badanej próby (30,9%) stanowili chorzy z przerzutami nowotworu do wątroby. Większość włączonych chorych została uprzednio poddana 1 lub 2 liniom wcześniejszego leczenia systemowego (87,5%). Ponadto pacjenci zakwalifikowani do badania w większości nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-L1/anty-PD-1 (79,2% z 533 ocenionych).

Większość raportowanych charakterystyk wyjściowych było dobrze zbalansowanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV odnotowano wyjściowo niższy niż w grupie CTH udział pacjentów z przerzutami trzewnymi (77,7% vs 81,7%), a wyższy – z przerzutami

ograniczonymi do węzłów chłonnych (11,3% vs 9,2%).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS)

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. ryzyko zgonu, bez względu na jego przyczynę, było o 30% mniejsze w grupie EV niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89), $p = 0,001$. Mediana OS w grupie EV wyniosła 12,9 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 9,0 miesięcy, co oznacza, że zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany OS o 3,9 miesiąca. Wskaźnik przeżycia całkowitego po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oszacowano na 77,9% i 69,5%, a po roku od rozpoczęcia leczenia – na 51,5% i 39,2%, odpowiednio w grupach EV i CTH. Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy głównej.

Wynik uzyskany w obserwacji wydłużonej o dodatkowe 12 miesięcy, po medianie 23,75 mies. od rozpoczęcia leczenia, był wysoce spójny z uzyskanym w analizie głównej – zastosowanie terapii EV zamiast standardowej CTH skutkowało istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu, o 30% względem grupy kontrolnej: HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85), $p = 0,00015$. Mediana OS w grupie EV wyniosła 12,9 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 8,9 miesięcy, co oznacza, że zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany OS o 4,0 miesiące. Wskaźnik OS po 6, 12 i 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w grupach EV i CTH oszacowano na, odpowiednio, 77,9% vs 69,5%; 53,0% vs 38,7% oraz 29,3% i 19,8%.

W okresie obserwacji o medianie 11,1 miesiąca redukcja ryzyka zgonu w grupie EV w porównaniu z grupą kontrolną była widoczna w większości analizowanych subpopulacji pacjentów, w

tym w podgrupach trudnych do leczenia – w wieku 65 lat i powyżej, z przerzutami do wątroby, z nowotworem pierwotnie umiejscowionym w górnych drogach moczowych oraz u chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą immunoterapię ICI anty-PD-1/PD-L1; dla wymienionych podgrup dostępne były dane o medianach OS, i w każdym przypadku mediana OS wśród leczonych EV była dłuższa od mediany OS wśród pacjentów, którzy otrzymali CTH. Przewaga EV nad CTH była spójna także w podgrupach zakwalifikowanych do poszczególnych chemioterapii – docetakselem, paklitakselem i winfluniną. Ponadto mediany OS u pacjentów leczonych EV były liczbowo dłuższe niż w grupie CTH, niezależnie od ekspozycji na EV (tj. także u pacjentów, u których konieczna była redukcja bądź odroczenie dawki EV). Jedyną grupą, w której nie obserwowano zmniejszenia ryzyka zgonu w wyniku leczenia EV były kobiety. Pacjentki płci żeńskiej stanowiły niewielką część ($n = 138$; 23%) próby badania, co powoduje zwiększoną podatność wyników w tej podgrupie na błąd losowy oraz wpływ czynników zakłócających (analiza bez stratyfikacji). Analiza podgrup powtórzona po dodatkowym roku obserwacji (mediana okresu obserwacji: 23,75 mies.) potwierdziła wyniki analizy pierwotnej – ryzyko zgonu było zmniejszone u chorych leczonych EV względem grupy kontrolnej we wszystkich analizowanych subpopulacjach z wyjątkiem kobiet.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 38% mniejsze w grupie EV niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: $HR = 0,62$ (95% CI: 0,51; 0,75), $p < 0,001$. Mediana PFS w grupie EV wyniosła 5,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 3,7 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany PFS o 1,8

miesiąca. Wskaźnik przeżyć bez progresji po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w grupach EV i CTH oszacowano na, odpowiednio, 44,0% vs 28,2% oraz 21,7% vs 8,3%.

Wyniki obserwacji wydłużonej o dodatkowe 12 miesięcy, po medianie 23,75 mies. od rozpoczęcia leczenia, były wysoce spójne z rezultatami analizy głównej – zastosowanie terapii EV zamiast standardowej CTH skutkowało istotnym zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu, o 37% względem grupy kontrolnej: $HR = 0,63$ (95% CI: 0,53; 0,76), $p < 0,00001$. Podobnie jak w analizie głównej, mediana PFS w grupie EV wyniosła 5,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 3,7 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany PFS o 1,8 miesiąca.

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. redukcja ryzyka progresji lub zgonu w grupie EV w porównaniu z grupą kontrolną była widoczna w większości analizowanych subpopulacji pacjentów, w tym w podgrupach trudnych do leczenia – w wieku 65 lat i powyżej, z przerzutami do wątroby, z nowotworem pierwotnie umiejscowionym w górnych drogach moczowych oraz u chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą immunoterapię ICI anty-PD-1/PD-L1; dla wymienionych podgrup dostępne były dane o medianach PFS, i w każdym przypadku mediana PFS wśród leczonych EV była dłuższa od mediany PFS wśród pacjentów, którzy otrzymali CTH. Przewaga EV nad CTH była spójna także w podgrupach zakwalifikowanych do poszczególnych chemioterapii – docetakselem, paklitakselem i winfluniną. Ponadto mediany PFS u pacjentów leczonych EV były liczbowo dłuższe niż w grupie CTH, niezależnie od ekspozycji na EV (tj. także u pacjentów, u których konieczna była redukcja bądź odroczenie dawki EV). Jedyną grupą, w której nie obserwowano zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu w wyniku leczenia EV

były kobiety. Pacjentki płci żeńskiej stanowiły niewielką część ($n = 138$; 23%) próby badania, co powoduje zwiększoną podatność wyników w tej podgrupie na błąd losowy oraz wpływ czynników zakłócających (analiza bez stratyfikacji).

Odpowiedź na leczenie (ORR, DCR)

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1 (ORR) odnotowano u 40,6% pacjentów w grupie EV i u 17,9% chorych leczonych standardową CTH. U odpowiednio 4,9% i 2,7% chorych z grup EV i CTH uzyskano odpowiedź całkowitą. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było ponad dwukrotnie wyższe u pacjentów leczonych EV ($RR = 2,27$ [95% CI: 1,71; 3,01]), a różnica na korzyść EV była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Bezwzględną korzyść z zastosowania EV zamiast CTH oszacowano na 23 (95% CI: 16; 30) p.p.; $NNT = 5$ (95% CI: 4; 7). U 71,9% pacjentów leczonych EV i u 53,4% chorych poddanych CHT uzyskano kontrolę choroby, tj. odpowiedź lub stabilizację choroby utrzymującą się przez co najmniej 7 tygodni (DCR). Różnica w DCR na korzyść EV również była statystycznie istotna: $RR = 1,35$ (95% CI: 1,18; 1,53), $p < 0,0001$. Korzyść bezwzględna w DCR wyniosła 18 (11; 26) p.p.; $NNT = 6$ (95% CI: 4; 10).

W obserwacji długoterminowej (mediana: 23,75 mies.) stwierdzono utrzymanie istotnej statystycznie i klinicznie przewagi EV nad CTH. Odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 41,3% pacjentów w grupie EV i 18,6% chorych w grupie CTH: $RR = 2,22$ (1,69; 2,93), $p < 0,0001$; $RD = 23$ (95% CI: 16; 30) p.p.; $NNT = 6$ (95% CI: 4; 9). U odpowiednio 6,9% i 3,4% chorych z grup EV i CTH uzyskano odpowiedź całkowitą. Kontrolę choroby (DCR) odnotowano u 71,9% pacjentów leczonych EV i u 53,4% poddanych CHT: $RR = 1,35$ (95% CI: 1,18; 1,53), $p < 0,0001$; $RD = 18$ (95% CI: 11; 26) p.p.

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie (ORR) było wyższe w przypadku zastosowania leczenia EV względem CTH w każdej analizowanej podgrupie pacjentów – w tym w podgrupach trudnych do leczenia. Co warto podkreślić spójne, stosunkowo podobne wyniki obserwowano w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć. Przewaga EV nad CTH w częstości występowania odpowiedzi była spójna także w podgrupach zakwalifikowanych do poszczególnych chemioterapii – docetakselem, paklitakselem i winfluniną. Ponadto w grupie interwencji wyższa intensywność dawki EV była związana z wyższym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

W populacji pacjentów, którzy otrzymali odpowiedź na leczenie, w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies., mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) wyniosła 7,39 mies. w grupie EV oraz 8,11 mies. w grupie CTH. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 6 miesięcy od uzyskania odpowiedzi wyniosły 53,8% i 56,0%, a po upływie 12 mies. – 27,7% i 19,8%, odpowiednio w grupach EV i CTH. W analizie długookresowej, przeprowadzonej w okresie obserwacji o medianie 23,75 miesięcy, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,62 mies. w grupie EV oraz 8,21 mies. w grupie CTH. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 6 miesięcy od uzyskania odpowiedzi (bez progresji lub zgonu) wyniosły 57,0% i 58,7%; po upływie 12 mies. – 37,7% i 27,4%; a po 24 miesiącach – 26,4% i 19,1%, odpowiednio w grupach EV i CTH. Autorzy badania nie przeprowadzili statystycznego porównania czasu trwania odpowiedzi, ani czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami EV i CTH. W populacji

pacjentów leczonych EV, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, długotrwała odpowiedź utrzymywała się także w przypadku zmniejszonej, w wyniku redukcji dawki lub przerw w podawaniu leku, ekspozycji na EV.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie w grupie EV była obserwowana po medianie (TTR) 1,87 mies., a w grupie CTH – po medianie 1,91 mies.

Jakość życia (QoL)

Ocena w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30

W porównaniu ze standardową CTH leczenie EV związane było z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania potwierdzonej, klinicznie istotnej poprawy w 10 na 15 ocenionych skal kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Potwierdzoną istotną klinicznie poprawę wyniku w domenie ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia uzyskało 29,6% chorych leczonych EV i 20,0% pacjentów leczonych CTH (RR = 1,48 [95% CI: 1,09; 2,01]; NNT = 11 [95% CI: 6; 47]). Istotne różnice na korzyść EV odnotowano także w domenach funkcjonowania fizycznego (RR = 1,83 [95% CI: 1,25; 2,70]; NNT = 8 [95% CI: 5; 20]), emocjonalnego (RR = 1,66 [95% CI: 1,20; 2,29]; NNT = 7 [95% CI: 4; 17]), poznawczego (RR = 1,52 [95% CI: 1,10; 2,10]; NNT = 7 [95% CI: 4; 27]) i społecznego (RR = 1,51 [95% CI: 1,10; 2,09]; NNT = 7 [95% CI: 4; 29]) oraz w pełnieniu ról społecznych (RR = 1,80 [95% CI: 1,26; 2,58]; NNT = 7 [95% CI: 4; 16]). W zakresie skal objawowych, pacjenci leczeni EV częściej doświadczali istotnej poprawy w odniesieniu do zmęczenia (RR = 2,06 [95% CI: 1,48; 2,88]; NNT = 6 [95% CI: 4; 11]), bólu (RR = 1,79 [95% CI: 1,39; 2,31]; NNT = 5 [95% CI: 4; 8]), duszności (RR = 1,79 [95% CI: 1,16; 2,75]; NNT = 6 [95% CI: 4; 21])

i zaparcia (RR = 1,38 [95% CI: 1,05; 1,80]; NNT = 7 [95% CI: 4; 36]).

Leczenie EV, w porównaniu z CTH, związane było z istotnym statystycznie skróceniem czasu do pierwszej, potwierdzonej, istotnej klinicznie poprawy QoL wg EORTC-QLQ-C30 w 5 skalach funkcjonalnych (na 6): ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (mediany nie osiągnięte; HR = 1,43 [95% CI: 1,00; 2,05]), funkcjonowania fizycznego (mediany nie osiągnięte; HR = 1,70 [95% CI: 1,09; 2,66]), pełnienia ról społecznych (mediany nie osiągnięte; HR = 1,80 [95% CI: 1,17; 2,76]), funkcjonowania emocjonalnego (mediana: 3,3 vs 8,1 mies.; HR = 1,67 [95% CI: 1,11; 2,50]) i funkcjonowania społecznego (mediana: 2,1 mies. vs NO; HR = 1,55 [95% CI: 1,02; 2,36]); w przypadku czasu do poprawy funkcjonowania poznawczego różnica pomiędzy porównywanymi terapiami nie była istotna statystycznie. Ponadto odnotowano istotną statystycznie przewagę EV nad CTH pod względem czasu do pierwszej, potwierdzonej, istotnej klinicznie poprawy QoL w 2 skalach objawowych EORTC-QLQ-C30 (na 8): zmęczenia (mediany nie osiągnięte; HR = 1,98 [95% CI: 1,35; 2,91]) i bólu (mediana: 1,5 mies. vs 8,2 mies.; HR = 2,03 [95% CI: 1,45; 2,84]); w przypadku pozostałych skal objawowych różnice pomiędzy porównywanymi terapiami nie były istotne statystycznie. W analizie z inną definicją pierwszej poprawy (bez wymogu potwierdzenia poprawy na kolejnej wizycie) istotność statystyczną na korzyść EV uzyskały wyniki dotyczące skrócenia czasu do pierwszej poprawy QoL wg EORTC-QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania poznawczego (mediana: 0,9 mies. vs 1,2 mies.; HR = 1,42 [95% CI: 1,02; 1,99]), zmęczenia (mediana: 1,1 mies. vs 4,0 mies.; HR = 1,67 [95% CI: 1,27; 2,21]), bólu (mediana: 1,0 mies. vs 1,2 mies.; HR = 1,55 [95% CI: 1,18; 2,05]) i bezsenności (mediana: 1,1 mies. vs 1,4 mies.; HR = 1,43 [95% CI: 1,04; 1,96]).

Leczenie EV, w porównaniu z CTH, związane było z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do pierwszego, potwierdzonego, istotnego klinicznie pogorszenia QoL wg EORTC-QLQ-C30 w skali ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (mediana: 5,4 mies. vs 2,3 mies.; HR = 0,75 [95% CI: 0,58; 0,97]), przy jednocześnie istotnym skróceniu czasu do pogorszenia objawu utraty apetytu (mediana: 1,9 mies. vs 4,4 mies.; HR = 1,42 [95% CI: 1,09; 1,85]). W analizie z inną definicją pierwszego pogorszenia QoL (bez wymogu potwierdzenia poprawy na kolejnej wizycie) zastosowanie EV było związane z istotną statystycznie, w porównaniu z CTH, redukcją ryzyka pogorszenia funkcjonowania fizycznego (mediana: 1,9 mies. vs 1,4 mies.; HR = 0,70 [95% CI: 0,52; 0,93]), w rolach społecznych (mediana: 0,9 mies. vs 0,8 mies.; HR = 0,69 [95% CI: 0,53; 0,91]), emocjonalnego (mediana: 5,5 mies. vs 2,4 mies.; HR = 0,61 [95% CI: 0,42; 0,89]); przy braku istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w pozostałych skalach.

Zastosowanie EV było ponadto bardziej skuteczne od CTH, w sposób istotny statystycznie, w redukcji ryzyka wystąpienia ostatecznego pogorszenia QoL wg EORTC-QLQ-C30 w skalach funkcjonowania fizycznego (mediana: 6,3 mies. vs 4,7 mies.; HR = 0,70 [95% CI: 0,52; 0,93]), w rolach społecznych (mediana: 5,5 mies. vs 3,1 mies.; HR = 0,69 [95% CI: 0,53; 0,91]), emocjonalnego (mediana: 10,9 mies. vs 8,5 mies.; HR = 0,61 [95% CI: 0,42; 0,89]) i społecznego (mediana: 8,3 mies. vs 5,3 mies.; HR = 0,72 [95% CI: 0,53; 0,97]), jak również związane było z istotnym wydłużeniem czasu do pogorszenia objawów w postaci nudności i wymiotów (mediana: NO vs 10,8 mies.; HR = 0,62 [95% CI: 0,43; 0,90]), bólu (mediana: 8,3 mies. vs 5,5 mies.; HR = 0,67 [95% CI: 0,49; 0,92]) i duszności (mediana: NO vs 8,1 mies.; HR = 0,66 [95% CI: 0,46;

0,94]); w pozostałych skalach nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Po 12 tygodniach leczenia pacjenci otrzymujący EV wykazywali redukcję dolegliwości bólowych, ocenianych w skali EORTC-QLQ-C30, o średnio 5,6 punktu względem wartości wyjściowych; w tym samym czasie średnia ocena bólu w grupie kontrolnej pozostawała praktycznie niezmienną – +0,1 pkt. Średnia różnica wielkości 5,7 (95% CI: 0,7; 10,8) punktu na korzyść EV jest istotna statystycznie ($p = 0,027$). Jednocześnie pacjenci w grupie EV doświadczali przeciętnie większego niż chorzy w grupie CTH pogorszenia objawu utraty apetytu, o odpowiednio 8,6 i 1,3 punktu; różnica na niekorzyść EV również jest istotna statystycznie: MD = 7,3 (95% CI: 0,9; 13,7); $p = 0,026$. Nie odnotowano innych istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W analizie wzdłużnej zmian w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wartości różnic średnich zmian pomiędzy grupami EV i CTH pozostawały po stronie korzyści u leczonych EV w większości punktów czasowych obserwacji w przypadku większości skal funkcjonalnych oraz skal oceny trudności finansowych, zmęczenia, bólu i duszności. Ogółem punktacja EORTC-QLQ-C30 wykazywała większą zmienność w grupie pacjentów leczonych chemioterapią (większe pogorszenie w tygodniach przypadających po podaniu CTH w tygodniach 1, 4, 7 i 10), w porównaniu do zmienności w ramieniu EV. W przeprowadzonej przez autorów badania analizie wariancji skorygowana zmiana względem wartości wyjściowej wykazała istotną statystycznie różnicę w skali ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia do 12 tygodnia leczenia pomiędzy ramionami EV i CTH ($p = 0,02$).

Ocena w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L

W porównaniu ze standardową CTH leczenie EV związane było ze statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy w QoL w skali EQ-5D-5L VAS: 26,0% vs 18,3%; RR = 1,42 (95% CI: 1,02; 1,97); NNT = 13 (95% CI: 7; 158).

Leczenie EV, w porównaniu z CTH, związane było z istotnym statystycznie skróceniem czasu do pierwszej poprawy QoL w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L; mediana: 3,2 mies. vs NO, HR = 1,36 (95% CI: 1,02; 1,81). Liczbowa przewaga EV nad CTH w skróceniu czasu do wystąpienia zdarzenia zdefiniowanego jako „pierwsza potwierdzona poprawa istotna klinicznie” w EQ-5D-5L VAS nie była statystycznie istotna.

Leczenie EV, w porównaniu z CTH, związane było z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do ostatecznego pogorszenia QoL wg EQ-5D-5L VAS: mediana: 8,1 mies. vs 3,9 mies., HR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87), $p = 0,003$. Różnice pomiędzy ramionami EV a CTH nie były istotne statystycznie w ocenie czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia istotnego klinicznie ani czasu do pierwszego pogorszenia.

Po 12 tygodniach leczenia w badaniu w obu grupach obserwowano pogorszenie jakości życia ocenianych przez pacjentów w graficznej skali EQ-5D-5L VAS. Liczbowo średnie pogorszenie oceny QoL było mniejsze w grupie EV, niż w grupie CTH, o odpowiednio -2,02 i -3,79 punktu względem wartości wyjściowej. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami, wielkości 1,8 (95% CI: -1,7; 5,3) punktu, nie była jednak istotna statystycznie.

PFS w kolejnej linii leczenia

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. odnotowano 152 zdarzenia PFS w kolejnej linii leczenia w grupie EV i 195 zdarzeń PFS w kolejnej linii leczenia w grupie CTH. Ryzyko progresji

choroby lub zgonu w kolejnej linii leczenia było o 38% mniejsze w grupie EV niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,619 (95% CI: 0,497; 0,771), $p < 0,001$. Mediana PFS w kolejnej linii leczenia (od momentu rozpoczęcia leczenia w badaniu) w grupie EV wyniosła 9,6 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 7,0 miesięcy, co oznacza, że pierwotne zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany PFS w kolejnej linii leczenia o 2,6 miesiąca.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)

W okresie leczenia i do miesiąca od ostatniej dawki leków podawanych w badaniu zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupach EV i CTH; odpowiednio 98,0 vs 99,0% oraz 46,6% vs 44,0%. Także TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia obserwowano porównywalnie często – 70,9% w grupie EV i 66,3% w grupie CTH. Istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu do grupy kontrolnej, obserwowano TEAEs prowadzące do pominięcia dawki: 60,8% vs 29,2%; RR = 2,08 (95% CI: 1,70; 2,55); NNH = 4 (95% CI: 3; 5). Nie odnotowano natomiast znaczących różnic pomiędzy grupami w częstości TEAEs prowadzących do redukcji dawki lub wycofania leczenia. Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) była zbliżona w grupach EV i CTH – odpowiednio 93,9% vs 91,8%; podobnie jak częstość TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – odpowiednio 51,4% vs 49,8%. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 7,1% pacjentów leczonych EV i u 5,5% leczonych CTH; różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Częstość TEAEs prowadzących do zgonu z pominięciem progresji

choroby była wysoce zbliżona w porównywalnych grupach, odpowiednio 3,7% vs 3,8%. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, które zostały ocenione przez badaczy jako związane z leczeniem (TRAEs), wystąpiły u 2,4% pacjentów w grupie EV (n = 7) i u 1,0% w grupie CTH (n = 3); różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

U pacjentów leczonych EV najczęściej (u ≥ 20% pacjentów w grupie), i jednocześnie istotnie częściej niż w grupie kontrolnej, obserwowano: łysienie (RR = 1,24 [95% CI: 1,03; 1,50]; NNH = 11 [95% CI: 6; 84]), osłabiony apetyt (RR = 1,53 [95% CI: 1,21; 1,93]; NNH = 8 [95% CI: 5; 16]), zmęczenie (RR = 1,35 [95% CI: 1,06; 1,72]; NNH = 11 [95% CI: 6; 54]), biegunkę (RR = 1,53 [95% CI: 1,18; 2,00]; NNH = 9 [95% CI: 6; 21]), obwodową neuropatię czuciową (RR = 1,52 [95% CI: 1,17; 1,98]; NNH = 9 [95% CI: 6; 23]), świąd (RR = 5,01 [95% CI: 3,19; 7,87]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), zaburzenia smaku (RR = 3,16 [95% CI: 2,04; 4,91]; NNH = 6 [95% CI: 5; 9]) oraz gorączkę (RR = 1,56 [95% CI: 1,09; 2,22]; NNH = 13 [95% CI: 8; 60]). Nudności i zaparcia występowały często w obu grupach, natomiast istotnie rzadziej u chorych leczonych EV niż w grupie CTH notowano niedokrwistość (RR = 0,67 [95% CI: 0,50; 0,89]; NNT = 11 [95% CI: 6; 34]).

Spośród ciężkich TEAEs (SAEs), które wystąpiły u co najmniej 1% chorych leczonych EV istotnie częściej u leczonych EV, w porównaniu do grupy kontrolnej, odnotowywano ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RR = 1,50 [95% CI: 1,01; 2,24]; NNH = 17 [95% CI: 9; 526]), ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych – ogółem (RR = 1,84 [95% CI: 1,00; 3,36]; NNH = 24 [95% CI: 12; 883]) oraz ostre uszkodzenie nerek (RR = 2,67 [95% CI: 1,14; 6,25]; NNH = 25 [95% CI: 14; 141]), a także ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (RR = 13,76 [95% CI: 1,82; 103,99]; NNH = 23 [95% CI: 15; 54]). Zastosowanie EV

zamiast CTH związane było natomiast z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego – ogółem (RR = 0,37 [95% CI: 0,19; 0,70]; NNT = 15 [95% CI: 9; 37]) oraz gorączki neutropenicznej (RR = 0,25 [95% CI: 0,08; 0,73]; NNT = 25 [95% CI: 15; 83]).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) – najczęstsze (u ≥ 20% chorych) lub występujące w dużym nasileniu (u ≥ 5% chorych w ≥ 3 stopniu nasilenia)

Ogółem TRAEs obserwowano z wysoką częstością, zbliżoną w grupach EV i CTH (93,9% vs 91,8%). Istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu z grupą kontrolną, wystąpiły: łysienie (RR = 1,24 [95% CI: 1,02; 1,51]; NNH = 12 [95% CI: 6; 109]), obwodowa neuropatia czuciowa (RR = 1,59 [95% CI: 1,21; 2,08]; NNH = 9 [95% CI: 6; 19]), świąd (RR = 7,18 [95% CI: 4,12; 12,53]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), zmęczenie (RR = 1,37 [95% CI: 1,04; 1,80]; NNH = 12 [95% CI: 7; 80]), osłabiony apetyt (RR = 1,32 [95% CI: 1,01; 1,72]; NNH = 14 [95% CI: 7; 465]), biegunka (RR = 1,47 [95% CI: 1,06; 2,05]; NNH = 13 [95% CI: 7; 75]), zaburzenia smaku (RR = 3,37 [95% CI: 2,13; 5,33]; NNH = 6 [95% CI: 5; 9]) i wysypka plamisto-grudkowa (RR = 9,44 [95% CI: 3,81; 23,37]; NNH = 7 [95% CI: 6; 10]). Istotnie rzadziej w grupie EV, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano natomiast niedokrwistość (RR = 0,57 [95% CI: 0,38; 0,84]; NNT = 12 [95% CI: 7; 35]), zmniejszenie liczby neutrofilów (RR = 0,60 [95% CI: 0,39; 0,92]; NNT = 15 [95% CI: 9; 84]), zmniejszenie liczby białych krwinek (RR = 0,51 [95% CI: 0,28; 0,91]; NNT = 20 [95% CI: 11; 116]) oraz gorączkę neutropeniczną (RR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,53]; NNT = 21 [95% CI: 14; 49]). Nudności i neutropenię obserwowano z częstością zbliżoną w obu grupach.

Poważne TRAEs (w co najmniej 3 stopniu nasilenia) występowały ogółem z porównywalną

częstością w grupach EV i CTH (51,4% vs 49,8%). Poważną wysypkę plamisto grudkową obserwowano wyłącznie w grupie EV, zwiększenie ryzyka w grupie EV vs CTH było istotne statystycznie (RR = 44,24 [95% CI: 2,70; 725,94]; NNH = 14 [95% CI: 10; 23]). Istotnie rzadziej u leczonych EV, w porównaniu do grupy CTH, stwierdzano natomiast występowanie w co najmniej 3 stopniu nasilenia: niedokrwistości (RR = 0,36 [95% CI: 0,16; 0,79]; NNT = 21 [95% CI: 12; 77]), zmniejszenia liczby neutrofilów (RR = 0,45 [95% CI: 0,27; 0,77]; NNT = 14 [95% CI: 9; 40]), zmniejszenia liczby białych krwinek (RR = 0,20 [95% CI: 0,07; 0,57]; NNT = 19 [95% CI: 12; 43]) oraz gorączki neutropenicznej (RR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,53]; NNT = 21 [95% CI: 14; 49]). Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania poważnych zdarzeń obwodowej neuropatii czuciowej, świądu, zmęczenia, osłabionego apetytu, biegunki, nudności i neutropenii nie były istotne statystycznie. W badaniu nie raportowano łysienia ani zaburzeń smaku w co najmniej 3 stopniu nasilenia (zdarzenia uwzględnione w publikacji źródłowej i tabeli powyżej z uwagi na spełnienie kryterium wysokiej częstości w dowolnym stopniu nasilenia).

Częstość TEAEs i TRAEs z uwzględnieniem czasu trwania leczenia

Ekspozycja na leczenie była większa w grupie EV – 132,3 paciento-lat leczenia (PY; ang. *Patient-Year*), w porównaniu do 96,1 PY w grupie kontrolnej. Analiza uwzględniająca wielokrotne występowanie niektórych zdarzeń niepożądanych u tych samych pacjentów oraz zróżnicowany czas leczenia w porównywanych grupach wskazuje na nieznaczenie, lecz istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń niepożądanych w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH (IRR = 1,16 [95% CI: 1,11; 1,21] dla TEAEs i 1,11 [95% CI: 1,05; 1,18] dla TRAEs). Natomiast częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie

statystycznie niższa w grupie EV niż w grupie kontrolnej (IRR = 0,85 [95% CI: 0,72; 1,00] dla TEAEs i 0,69 [95% CI: 0,53; 0,89] dla TRAEs), podobnie jak częstość AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia (IRR = 0,75 [95% CI: 0,67; 0,84] dla TEAEs i 0,56 [95% CI: 0,48; 0,65] dla TRAEs). Istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH odnotowywano AEs prowadzące do pominięcia dawki (IRR równe, odpowiednio, 2,78 [95% CI: 2,31; 3,35] dla TEAEs i 3,10 [95% CI: 2,46; 3,90] dla TRAEs), przy zbliżonych w obu grupach częstościach AEs prowadzących do zmniejszenia dawki lub wycofania leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EV i CTH w częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ogółem, jak i związanych z leczeniem; także po wykluczeniu zgonów w wyniku progresji nowotworu.

TRAEs prowadzące do modyfikacji leczenia

Ogółem nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami EV i CTH w ryzyku wystąpienia TRAE prowadzącego do zmniejszenia dawki leku (32,4% vs 27,5%). Wśród najczęściej raportowanych przyczyn redukcji dawki w grupie EV istotnie częściej notowano wysypkę plamisto-grudkową (wyłącznie u pacjentów leczonych EV; RR = 26,55 [95% CI: 1,59; 444,48]; NNH = 23 [95% CI: 15; 51]), a w grupie CTH – gorączkę neutropeniczną (wyłącznie w grupie CTH; RR = 0,06 [95% CI: 0,00; 1,00]; NNT = 37 [95% CI: 22; 131]). Pozostałe raportowane przyczyny zmniejszenia dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Związane z leczeniem AEs prowadzące do pominięcia dawki leku występowały istotnie częściej w grupie EV (51,0% vs 18,9%; RR = 2,70 [95% CI: 2,08; 3,51]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]). Wśród najczęściej występujących przyczyn pominięcia dawki istotnie częściej wśród leczonych EV odnotowywano obwodową neuropatię czuciową (RR = 11,31 [95% CI: 4,12; 31,00]; NNH = 8 [95%

CI: 6; 11]), zmęczenie (RR = 3,93 [95% CI: 1,33; 11,62]; NNH = 25 [95% CI: 15; 89]), wysypkę plamisto-grudkową (RR = 26,55 [95% CI: 1,59; 444,48]; NNH = 23 [95% CI: 15; 51]), wysypkę (RR = 20,65 [95% CI: 1,22; 350,72]; NNH = 30 [95% CI: 19; 82]) i neuropatię obwodową (RR = 8,85 [95% CI: 1,13; 69,40]; NNH = 38 [95% CI: 21; 160]). Pozostałe raportowane przyczyny pominięcia dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w częstości TRAEs prowadzących do wycofania leczenia (13,5% vs 2,4%). Najczęstszą przyczyną wycofywania leczenia, jedyną odnotowaną z częstością $\geq 2\%$ (w obu grupach), była obwodowa neuropatia czuciowa – prowadząca do wycofania leczenia ze zbliżoną częstością u chorych leczonych EV i CTH.

TRAEs będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs związane z leczeniem)

Wśród związanych z leczeniem zdarzeń AESIs istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH, występowały reakcje skórne – ogółem (RR = 2,97 [95% CI: 2,22; 3,98]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), wysypka (RR = 4,56 [95% CI: 3,14; 6,64]; NNH = 3 [95% CI: 3; 4]) i poważne niepożądane reakcje skórne (RR = 2,68 [95% CI: 1,69; 4,25]; NNH = 8 [95% CI: 6; 14]); neuropatia obwodowa – ogółem (RR = 1,51 [95% CI: 1,22; 1,87]; NNH = 7 [95% CI: 5; 13]), zdarzenia czuciowe (RR = 1,49 [95% CI: 1,19; 1,85]; NNH = 7 [95% CI: 5; 16]) i zdarzenia ruchowe (RR = 3,09 [95% CI: 1,34; 7,12]; NNH = 20 [95% CI: 12; 65]); zaburzenia oka – ogółem (RR = 3,86 [95% CI: 2,20; 6,79]; NNH = 8 [95% CI: 6; 12]) oraz suchość oka (RR = 5,13 [95% CI: 2,56; 10,28]; NNH = 8 [95% CI: 6; 13]); reakcje związane z wlewem – ogółem (RR = 1,97 [95% CI: 1,03; 3,75]; NNH = 24 [95% CI: 13; 321]) oraz zdarzenia układowe (RR = 2,51 [95% CI: 1,18; 5,34]; NNH = 22 [95%

CI: 13; 97]); a także hiperglikemia (RR = 18,68 [95% CI: 2,52; 138,62]; NNH = 17 [95% CI: 12; 32]). Stosowanie EV nie wpływało natomiast na istotne statystycznie zwiększenie, w porównaniu z CTH, ryzyka niewyraźnego widzenia, zaburzeń rogówki oraz miejscowych reakcji związanych z wlewem.

Poważne (w ≥ 3 stopniu nasilenia) AESIs związane z leczeniem odnotowano istotnie częściej w grupie EV wyłącznie w zakresie reakcji skórnych – ogółem (RR = 21,14 [95% CI: 5,17; 86,45]; NNH = 8 [95% CI: 6; 11]), wysypka (RR = 42,27 [95% CI: 5,86; 304,96]; NNH = 8 [95% CI: 6; 10]), poważna niepożądana reakcja skórna (RR = 7,37 [95% CI: 1,70; 31,96]; NNH = 23 [95% CI: 15; 59]); oraz hiperglikemii (RR = 24,58 [95% CI: 1,46; 413,22]; NNH = 25 [95% CI: 16; 59]). Odnotowano jedno AESI w 5 stopniu nasilenia (zgon): hiperglikemię u chorego leczonego EV. Hiperglikemia występowała częściej u pacjentów z hiperglikemią obecną wyjściowo oraz otyłych (BMI ≥ 30).

Wśród pacjentów leczonych EV reakcje skórne, reakcje związane z wlewem oraz hiperglikemia występowały po (mediana) ok. 0,5 miesiąca; suchość oka, niewyraźne widzenie i neuropatia obwodowa – po ok. 2–3 mies., a zaburzenia rogówki i neuropatia obwodowa o co najmniej umiarkowanym nasileniu – po ponad 4 miesiącach leczenia. W grupie CTH do ok. miesiąca obserwowano występowanie reakcji związanych z wlewem, reakcji skórnych, neuropatii obwodowej i niewyraźnego widzenia; po ok. 1,5 mies. – hiperglikemii i neuropatii obwodowej o co najmniej umiarkowanym nasileniu, a po ponad 2 mies. – suchości oka.

Toksyczność płucna (dodatkowe dane)

Objawy toksyczności płucnej uznane za związane z leczeniem – duszności, zapalenie płuc, chorobę śródmiąższową płuc oraz

niewydolność oddechową obserwowano ze zbliżoną częstością w grupach EV i CTH; żadna z różnic nie była istotna statystycznie.

Analizy bezpieczeństwa w podgrupach

Zwiększone ryzyko neuropatii obwodowej u chorych leczonych EV, w porównaniu z pacjentami poddanymi standardowej CTH, stwierdzono zarówno u chorych z neuropatią obwodową obecną przed rozpoczęciem leczenia, jak i u pacjentów, u których stan ten nie był obecny wyjściowo. W obu analizowanych podgrupach pacjentów w ramieniu EV obserwowano większą częstość neuropatii czuciowej, jak i neuropatii ruchowej, w porównaniu z ramieniem CTH.

Zwiększone ryzyko hiperglikemii u chorych leczonych EV, w porównaniu z pacjentami poddanymi standardowej CTH, stwierdzono w każdej z analizowanych podgrup, tj. zarówno u chorych z, jak i bez wyjściowego występowania hiperglikemii, a także u pacjentów otyłych ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), jak i u pacjentów z $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$. W obu ramionach badania (EV i CTH) hiperglikemia występowała częściej u pacjentów, u których stan ten stwierdzano wyjściowo, natomiast otyłość związana była ze zwiększoną częstością hiperglikemii w ramieniu EV (w porównaniu z pacjentami z $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$), przy porównywalnym ryzyku wystąpienia tego stanu u leczonych CTH – bez względu na wartość BMI.

W analizowanych podgrupach pacjentów z Ia/mUC trudnych do leczenia (w wieku ≥ 65 lat, z przerzutami do wątroby, z guzem umiejscowionym pierwotnie w górnych drogach moczowych oraz chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1) ryzyko wystąpienia TEAE, TRAE oraz TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia było porównywalne u chorych leczonych EV i pacjentów poddawanych standardowej CTH. Wyniki te

były spójne z uzyskanymi w całej populacji SAF. Wyniki analizy uwzględniającej ekspozycję na leki oraz możliwość wielokrotnego występowania zdarzeń wskazują na mniejszą częstość (liczbowo) poważnych TRAEs wśród pacjentów leczonych EV w każdej z analizowanych podgrup – podobnie jak w całej populacji SAF. W przypadku większości analizowanych, poważnych TRAEs (wysypka plamisto-grudkowa, zmęczenie, zmniejszona liczba neutrofilów, neutropenia, zmniejszona liczba białych krwinek, gorączka neutropeniczna) wyniki porównawczej oceny ryzyka w podgrupach trudnych do leczenia były spójne z wynikami analizy w całej populacji SAF. U pacjentów z przerzutami do wątroby oraz pacjentów z pierwotnym umiejscowieniem guza w górnych drogach moczowych nie stwierdzono widocznej w populacji SAF korzyści ze stosowania EV, w porównaniu do CTH, w postaci zmniejszenia ryzyka poważnej niedokrwistości – częstość tego zdarzenia była w wymienionych podgrupach zbliżona, niezależnie od zastosowanego leczenia.

Analiza długookresowa (po dodatkowych 12 miesiącach)

Wyniki zaktualizowanej analizy TRAEs były w spójne z wynikami analizy głównej. Ryzyko wystąpienia TRAE, ciężkiego TRAE, TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia, jak również TRAE prowadzącego do wycofania leczenia, TRAE prowadzącego do zgonu (ogółem i po wykluczeniu progresji choroby) było zbliżone w porównywanych grupach. W dodatkowym roku trwania badania nie zaobserwowano nowych TRAEs prowadzących do zgonu, w stosunku do analizy głównej. Podobnie jak w analizie głównej, po dodatkowym roku trwania badania w grupie EV notowano istotnie wyższe, w porównaniu z grupą CTH, ryzyko łysienia ($RR = 1,23$ [95% CI: 1,01; 1,49]; $NNH = 12$ [95% CI: 7; 180]), obwodowej neuropatii czuciowej ($RR = 1,61$ [95% CI: 1,23;

2,10]; NNH = 8 [95% CI: 5; 17]), świądu (RR = 6,74 [95% CI: 3,94; 11,53]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), zmęczenia (RR = 1,39 [95% CI: 1,06; 1,82]; NNH = 12 [95% CI: 7; 63]), osłabionego apetytu (RR = 1,31 [95% CI: 1,00; 1,71]; NNH = 14 [95% CI: 7; 553]), biegunki (RR = 1,48 [95% CI: 1,08; 2,05]; NNH = 13 [95% CI: 7; 62]), zaburzeń smaku (RR = 3,26 [95% CI: 2,08; 5,11]; NNH = 6 [95% CI: 5; 9]) i wysypki plamisto-grudkowej (RR = 9,83 [95% CI: 3,98; 24,30]; NNH = 7 [95% CI: 6; 10]). Istotnie rzadziej w grupie EV, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano natomiast niedokrwistość (RR = 0,53 [95% CI: 0,36; 0,78]; NNT = 10 [95% CI: 7; 24]), zmniejszenie liczby neutrofilów (RR = 0,60 [95% CI: 0,39; 0,91]; NNT = 15 [8; 69]), zmniejszenie liczby białych krwinek (RR = 0,46 [95% CI: 0,26; 0,83]; NNT = 17 [95% CI: 10; 65]) oraz gorączkę neutropeniczną (RR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,53]; NNT = 21 [95% CI: 14; 49]). Nudności i neutropenię obserwowano z częstością zbliżoną w obu grupach. Także podobnie jak w analizie głównej, po dodatkowym roku trwania badania pacjenci w grupie EV mieli istotnie wyższe niż chorzy w grupie CTH ryzyko poważnej wysypki plamisto-grudkowej – notowanej wyłącznie wśród pacjentów leczonych EV (RR = 44,24 [95% CI: 2,70; 725,94]; NNH = 14 [95% CI: 10; 23]). Istotnie rzadziej u leczonych EV, w porównaniu do grupy CTH, stwierdzano natomiast występowanie w co najmniej 3 stopniu nasilenia: niedokrwistości (RR = 0,34 [95% CI: 0,16; 0,75]; NNT = 20 [95% CI: 12; 63]), zmniejszenia liczby neutrofilów (RR = 0,43 [95% CI: 0,25; 0,73]; NNT = 13 [95% CI: 8; 32]), zmniejszenia liczby białych krwinek (RR = 0,19 [95% CI: 0,07; 0,54]; NNT = 18 [95% CI: 11; 39]) oraz gorączki neutropenicznej (RR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,53]; NNT = 21 [95% CI: 14; 49]). Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania poważnych zdarzeń obwodowej neuropatii czuciowej, świądu, zmęczenia, osłabionego apetytu, biegunki, nudności

i neutropenii nie były istotne statystycznie. W badaniu nie raportowano łysienia ani zaburzeń smaku w co najmniej 3 stopniu nasilenia.

Wyniki zaktualizowanej analizy AESIs związanych z leczeniem były generalnie spójne z wynikami analizy głównej. Podobnie jak w analizie głównej, istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH, występowały reakcje skórne – ogółem (RR = 2,99 [95% CI: 2,24; 4,00]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), wysypka (RR = 4,67 [95% CI: 3,21; 6,79]; NNH = 3 [95% CI: 3; 4]) i poważne niepożądane reakcje skórne (RR = 2,68 [95% CI: 1,69; 4,25]; NNH = 8 [95% CI: 6; 14]); neuropatia obwodowa – ogółem (RR = 1,52 [95% CI: 1,23; 1,87]; NNH = 7 [95% CI: 5; 12]), zdarzenia czuciowe (RR = 1,49 [95% CI: 1,20; 1,85]; NNH = 7 [95% CI: 5; 14]) i zdarzenia ruchowe (RR = 3,23 [95% CI: 1,41; 7,41]; NNH = 19 [95% CI: 12; 55]); zaburzenia oka – suchość oka (RR = 5,24 [95% CI: 2,62; 10,49]; NNH = 8 [95% CI: 6; 12]); reakcje związane z wlewem – ogółem (RR = 1,90 [95% CI: 1,01; 3,54]; NNH = 24 [95% CI: 12; 474]) oraz zdarzenia układowe (RR = 2,62 [95% CI: 1,24; 5,54]; NNH = 20 [95% CI: 12; 76]); a także hiperglikemia (RR = 19,66 [95% CI: 2,66; 145,55]; NNH = 16 [95% CI: 11; 29]). Stosowanie EV nie wpływało natomiast na istotne statystycznie zwiększenie, w porównaniu z CTH, ryzyka niewyraźnego widzenia, zaburzeń rogówki oraz miejscowych reakcji związanych z wlewem. Poważne (w ≥ 3 stopniu nasilenia) AESIs związane z leczeniem odnotowano, podobnie jak w analizie głównej, istotnie częściej w grupie EV w zakresie reakcji skórnych – ogółem (RR = 21,63 [95% CI: 5,29; 88,39]; NNH = 8 [95% CI: 6; 10]); wysypki (RR = 43,26 [95% CI: 6,00; 311,89]; NNH = 7 [95% CI: 6; 10]) i poważnych niepożądanych reakcji skórnych (RR = 7,37 [95% CI: 1,70; 31,96]; NNH = 23 [95% CI: 15; 59]) oraz hiperglikemii (RR = 26,55 [95% CI: 1,59; 444,48]; NNH = 23 [95% CI: 15; 51]); ponadto (zmiana w stosunku do analizy głównej) istotność

statystyczną na niekorzyść EV osiągnęła także różnica dotycząca poważnej neuropatii obwodowej (RR = 2,70 [95% CI: 1,22; 5,97]; NNH = 22 [95% CI: 13; 87]). Bez zmian w stosunku do analizy głównej pozostała liczba związanych z leczeniem AESIs zakończonych zgonem (1 przypadek hiperglikemii w grupie EV). Jak podają autorzy badania, zdarzenia niepożądane zgłoszone w dodatkowym roku trwania badania pozostawały możliwe do opanowania, jak również nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa EV. Liczbowo u pacjentów leczonych EV, w porównaniu z poddanymi CHT, reakcje skórne i hiperglikemia występowały w krótszym czasie od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio po medianie 0,43 vs 0,66 mies. i 0,62 vs 1,41 mies.), a neuropatia obwodowa – po dłuższym czasie od rozpoczęcia leczenia (2,81 vs 0,85 mies.).

Istotne klinicznie zmiany w badaniu elektrokardiograficznym (EKG)

Istotne klinicznie zmiany EKG udokumentowano u 2 pacjentów leczonych EV. W obu przypadkach stwierdzono obecność innych, bardziej prawdopodobnych przyczyn wspomnianych zmian niż leczenie EV.

Stan sprawności (ECOG)

W momencie zakończenia leczenia 21,7% pacjentów w grupie EV i 20,1% pacjentów w grupie CTH wykazywała sprawność pogorszoną do oceny ECOG > 1. Ocenę 1 otrzymało 59,8% i 53,9% chorych z grup EV i CTH, a ocenę 0 – odpowiednio 18,5% i 26,0% chorych. Różnice pomiędzy grupami EV i CTH w prawdopodobieństwie uzyskania poszczególnych ocen stanu sprawności w momencie zakończenia leczenia nie były istotne statystycznie.

Immunogenność – obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA, ang. *anti-drug antibodies*)

Wyściowo nie wykryto obecności ADA u 246/258 chorych w grupie EV. Po rozpoczęciu leczenia 96,7% pacjentów w tej podgrupie nadal miała wynik ujemny. U 3,3% odnotowano, po rozpoczęciu leczenia, obecność badanych przeciwciał, przy czym u 2,8% leczonych wynik oznaczenia był dodatni przejściowo, a u 0,4% (n = 1) – trwale. U pozostałych 12/258 chorych z dostępnymi próbkami wyściowo wynik oznaczenia ADA był dodatni. U większości, 75,0%, z nich nie wykryto przeciwciał w próbkach pobieranych po rozpoczęciu leczenia. Badane przeciwciała utrzymywały się w surowicy 25% chorych w tej podgrupie, przy czym u większości – 16,7% podgrupy – dodatnie wyniki obserwowano przejściowo, a u 8,3% podgrupy (n = 1) – trwale. U żadnego z pacjentów z potwierdzoną obecnością ADA po rozpoczęciu leczenia EV nie obserwowano układowych reakcji niepożądanych związanych z wlewem.

EV – badania kliniczne bez grupy kontrolnej (EV-101, EV-201 i EV-203)

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy jednoramienne badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu: EV-101, EV-201 i EV-203. W pierwszej próbie uwzględniono szerszą niż zakładana w raporcie populację chorych z guzami litymi i ekspresją nektyny-4, ale dostępne były wyniki wyodrębnione dla populacji chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym. W pozostałych badaniach przeprowadzono ocenę wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem urotelialnym w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym.

W opisie wyników badania EV-201 uwzględniono wyłącznie kohortę 1, w której znaleźli się pacjenci, którzy otrzymali terapię opartą na platynie (w ramach terapii schorzenia miejscowo

zaawansowanego lub przerzutowego albo jako leczenie neoadjuwantowe/adjuwantowe, z nawrotem lub progresją choroby w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu terapii) oraz leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (dopuszczano chorych otrzymujących ICI jako terapię neoadjuwantową i adjuwantową, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby podczas trwania takiego leczenia lub w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu oraz pacjentów leczonych ICI na etapie choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej). Takie same kryteria włączenia dotyczyły pacjentów kwalifikowanych do próby EV-203.

Z kolei do próby EV-101 włączano pacjentów z niepowodzeniem ≥ 1 schematu chemioterapii choroby przerzutowej, ale w przypadku chorych z rakiem urotelialnym nie było to wymagane, jeśli uznano, że nie kwalifikują się oni do chemioterapii opartej na cisplatynie (chorzy otrzymujący wcześniej chemioterapię opartą na platynie stanowili 94% populacji pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali dawkę 1,25 mg/kg EV). Natomiast wcześniejszą terapię inhibitorami PD-1/PD-L1 w ramach leczenia choroby przerzutowej zastosowano u 79% populacji chorych z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni EV w dawce 1,25 mg/kg, przy czym przedstawione były oddzielne wyniki dla tak wyodrębnionej podgrupy. Liczebność analizowanych grup wyniosła 112 pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg oraz 89 chorych włączonych do podgrupy leczonej wcześniej terapią anty-PD-(L)1.

W badaniach EV-201 (kohorta 1) i EV-203 jedyną ocenianą interwencją był EV stosowanej w rekomendowanej dawce 1,25 mg/kg. Zgodnie z planem, analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykonywano w populacjach wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dowolną ilość leku. Liczebność grup uwzględnionych w analizach wyniosła

125 chorych z próby EV-201 oraz 40 pacjentów z badania EV-203.

W ocenianych populacjach, w próbach EV-101 i EV-201 mediana wieku pacjentów wyniosła 67 lub 69 lat, a w badaniu EV-203 była nieco niższa (62 lata). Większość pacjentów włączonych do badań EV-101 i EV-201 to osoby rasy białej (odpowiednio: 92% i 85% chorych). Próba EV-203 z kolei została przeprowadzona wyłącznie w ośrodkach zlokalizowanych w Chinach i 100% włączonych pacjentów stanowiły osoby rasy azjatyckiej. Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, we wszystkich próbach uwzględniono tylko pacjentów ze stopniem sprawności 0 lub 1. Wcześniejsze leczenie oparte na platynie otrzymało 94% pacjentów w analizowanej grupie chorych z badania EV-101, a wcześniejszą terapię inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych (leczenie anty-PD-[L]1): 79% chorych z tej próby. Tak jak wymagano, wspomniane terapie otrzymali wszyscy pacjenci z kohorty 1 badania EV-201 oraz 100% chorych z próby EV-203. W badaniach EV-101 i EV-201 najczęstszą pierwotną lokalizacją guza pierwotnego był pęcherz moczowy (odpowiednio: 77% i 65% osób), a w próbie EV-203 górny odcinek dróg moczowych: miedniczka nerkowa lub moczowód (72,5% pacjentów). W każdym przypadku, do najczęstszych lokalizacji przerzutów należały: płuca (48% w badaniu EV-101, 42% w próbie EV-201, brak danych dla badania EV-203) i wątroba (odpowiednio 29%, 40% i 27,5%). Przerzuty zlokalizowane wyłącznie w węzłach chłonnych stwierdzono u kolejno: 19%, 10% i 2,5% pacjentów.

Podstawowym celem próby EV-101 było określenie tolerancji/bezpieczeństwa oraz profilu farmakokinetycznego EV, natomiast jego działanie antynowotworowe było drugorzędowym punktem końcowym (co skutkowało brakiem zaplanowania formalnych hipotez

statystycznych). Z kolei, ocena skuteczności klinicznej EV należała do głównych założeń badań EV-201 i EV-203. W obu wymienionych próbach pierwszorzędowym punktem końcowym była analiza odsetka pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie w ocenie niezależnej i zaślepionej komisji centralnej. W ocenianych badaniach, pozostałe oceniane punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej stanowiły: ocena odpowiedzi na leczenie według badacza, analiza przeżycia całkowitego i analiza przeżycia bez progresji choroby. W próbie EV-201 zaplanowano dodatkowo ocenę jakości życia leczonych pacjentów.

Wyniki badania EV-101 odnaleziono w głównej publikacji *Rosenberg 2020*, a dodatkowo w ramach niniejszej analizy włączono także doniesienia konferencyjne *Rosenberg 2018* i *Rosenberg 2019a*. Próbę EV-201 opisano na podstawie dwóch publikacji pełnotekstowych – *Rosenberg 2019* i *McGregor 2022*, trzech doniesień konferencyjnych: *O'Donnell 2020*, *Petrylak 2024* i *Petrylak 2019* i rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (NCT03219333). Dodatkowo skorzystano z dokumentu *EPAR Padcev 2022*. Jako źródła danych dla badania EV-203 wykorzystano publikację *Li 2024* i dane zamieszczone w rejestrze *clinicaltrials.gov* (NCT04995419).

Skuteczność kliniczna

W badaniu EV-101 w ocenie skuteczności uwzględniono 2 daty odcięcia danych: 9 kwietnia 2018 r. (*Rosenberg 2018*) oraz 25 października 2018 r. (*Rosenberg, Rosenberg 2019a*). Także dla próby EV-201 uwzględniono 2 daty odcięcia danych: 1 marca 2019 r. (*Rosenberg 2019, Petrylak 2019*) oraz 15 marca 2020 r. (*O'Donnell 2020*), mediana okresu obserwacji wyniosła dla nich odpowiednio 10,2 i 22,3 miesiąca). Dodatkowo w dokumencie *EPAR Padcev*

2022 i w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (NCT03219333) dostępne były dane dotyczące OS z uwzględnieniem dłuższych okresów obserwacji (brak wyników dla pozostałych punktów końcowych EV-201). Z kolei, w przypadku badania EV-203 odnaleziono dane dotyczące jednego okresu obserwacji: w publikacji *Li 2024* i na stronie *clinicaltrials.gov* (NCT04995419) dostępne były wyniki analizy wykonanej przy dacie odcięcia danych 13 maja 2022.

Liczebność grup uwzględnionych w analizach wyniosła: 112 pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg w ramach badania EV-101 (oraz 89-osobowa podgrupa chorych, którzy otrzymali wcześniej terapię anty-PD-[L]1), 125 chorych włączonych do kohorty 1 próby EV-201 oraz 40 pacjentów z badania EV-203.

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu EV-101 (DCO 25 października 2018 r.), 40 (36%) ze 112 pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni EV w dawce 1,25 mg/kg pozostawało przy życiu. Mediana OS dla tych pacjentów wyniosła 12,3 miesiąca (95% CI: 9,33; 15,31), 1-roczone OS oszacowano na 51,8%. Natomiast w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej terapią anty-PD-(L)1 (N = 89), mediana OS wynosiła 12,3 miesiąca (95% CI: 9,33; 16,10). Przy uwzględnieniu wyłącznie 74 z tych chorych, których włączono do części C badania, medianę OS wyznaczono na 12,2 miesiąca (95% CI: 8,15; 16,85).

W ocenie wybranych podgrup wyodrębnionych z populacji chorych z mUC leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg, mediana PFS mieściła się w zakresie 12,3-12,5 miesiąca, podobnie jak w całej populacji uwzględnionej w analizie. Jedynie w podgrupach pacjentów z lokalizacją guza pierwotnego w górnym odcinku układu

moczowego i chorych z przerzutami do wątroby była niższa i wynosiła odpowiednio 9,4 i 10,0 miesiąca.

Z kolei w próbie EV-201, do daty odcięcia danych 1 marca 2019 r. wystąpiły 54 zdarzenia, a mediana OS wyniosła 11,7 miesiąca (95% CI: 9,10; NA). Natomiast w analizie uwzględniającej dodatkowy rok obserwacji (DCO: 15 marca 2020 r.), odnotowano 86 zgonów, mediana OS wyniosła 12,4 miesiąca (95% CI: 9,46; 15,57), a 12-miesięczne i 18-miesięczne OS zostało oszacowane na kolejno: 50,4% i 34,2%. W dwóch kolejnych analizach, uwzględniających odpowiednio 28,4- i 61,0-miesięczną medianę okresu obserwacji, wartość mediany OS utrzymywała się na takim samym poziomie (12,4 miesiąca).

W badaniu EV-203, w analizie wykonanej przy dacie odcięcia danych 13 maja 2022 r. odnotowano zgon 10 z 40 włączonych pacjentów (25,0%). Mediana OS nie została osiągnięta; a prawdopodobieństwo przeżycia przez co najmniej 6 miesięcy oszacowano na 78,0% (95% CI: 60,1%; 88,6%).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu EV-101 (DCO 25 października 2018 r.) wśród 112 pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni dawką 1,25 mg/kg EV odnotowano 94 zdarzeń progresji lub zgonu. Dla tej grupy chorych, jedynym sposobem oceny PFS była ocena badacza według kryteriów RECIST 1.1. W taki sposób oszacowana mediana PFS wyniosła 5,4 miesiąca (95% CI: 5,06; 6,28). Natomiast w analizach dotyczących podgrupy pacjentów leczonych wcześniej terapią anty-PD-(L)1, odnotowano następujące wyniki: mediana PFS oszacowana przez centralną komisję wynosiła 6,6 miesiąca (95% CI: 5,32; 8,15), a według oceny badacza było to 5,4 miesiąca (95% CI: 5,1; 6,6).

Mediana PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych pacjentów uwzględnionych w próbie EV-101 (pacjenci z mUC, leczeni EV w dawce 1,25 mg/kg) była podobna i mieściła się w zakresie 5,2-5,4 miesiąca. Jedynie w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 75 lat była ona wyraźnie niższa (3,7 miesiąca).

Natomiast w próbie EV-201, (DCO 1 marca 2019 r.), przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,2 miesiąca, mediana PFS wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI: 4,93; 7,46), zarówno w ocenie badacza, jak i centralnej komisji.

W próbie EV-203 z kolei (DCO 13 maja 2022 r.), mediana PFS wyniosła 4,24 miesiąca (95% CI: 3,75; 7,20) w ocenie prowadzonej przy niezależną centralną komisję oraz 4,67 miesiąca (95% CI: 3,65; 5,62) przy uwzględnieniu wyników oceny badacza.

Ocena odpowiedzi na leczenie

W badaniu EV-101 (DCO 25 października 2018 r.) wśród pacjentów leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg, w ocenie badacza obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 42,9% chorych (CR: 4,5%, PR: 38,4%). Podobne wartości osiągnięte zostały w podgrupie pacjentów, którzy byli leczeni wcześniej terapią anty-PD-(L)1: według oceny badacza odsetek ten wyniósł 43% (CR: 3%, PR: 39%), a według oceny centralnej komisji: 44,6% (CR: 11%, PR: 34%). Kontrolę choroby, oznaczającą uzyskanie odpowiedzi na leczenie lub stabilizację choroby, uzyskało odpowiednio 71,4%, 74% i 81% pacjentów ze wspomnianych grup. W analizowanych populacjach, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie mieściła się w zakresie od 7,3 do 7,5 miesiąca.

Uwzględniając poszczególne podgrupy wyodrębnione z populacji pacjentów z przerzutowym

rakiem urotelialnym, leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg, odsetki ORR (ocena badacza) wynosiły od 33 do 48% pacjentów. Najniższy odsetek odpowiedzi dotyczył podgrupy pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią opartą na tak-sanach, a największy: chorych z lokalizacją guza pierwotnego w górnym odcinku układu moczowego

W próbie *EV-201* (DCO 1 marca 2019 r.), w ramach oceny badacza obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 39% chorych, z czego CR wystąpiła u 7% pacjentów, a PR u 32% osób. Według oceny centralnej komisji, ORR wystąpiła u 44% pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą odnotowano u 12% chorych, a odpowiedź częściową u 32% pacjentów. W ocenie BICR mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,84 miesiąca, a mediana czasu trwania odpowiedzi 7,6 miesiąca. Mediana DoR w ocenie badacza była równa 7,9 miesiąca.

W ramach analizy w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wybranych charakterystyk demograficznych i klinicznych, odsetek ORR (ocena BICR) wynosił od około 33% do 60%. Największy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie odnotowano w podgrupie chorych ze 0 stopniem sprawności wg ECOG, natomiast najmniejszy w podgrupie pacjentów z punktacją ryzyka Bellmunta wynoszącą ≥ 2 .

Natomiast, w *badaniu EV-203*, według oceny niezależnej centralnej komisji, odpowiedź na leczenie EV wystąpiła 15 chorych, co stanowiło 37,5% ocenianej populacji (CR: 2,5%, PR: 35,0%). Z kolei, według badacza, odsetek ORR był równy 42,5% (CR: 0%, PR: 42,5%). Zarówno w ocenie centralnej komisji, jak i w ocenie badacza mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) nie została osiągnięta. Prawdopodobieństwo utrzymywania odpowiedzi przez co najmniej 6 miesięcy zostało oszacowane na kolejno, 59,7% (ocena centralnej komisji) i 61,6% (ocena

badacza). Odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby, definiowaną jako uzyskanie odpowiedzi na leczenie lub osiągnięcie stabilizacji choroby, był równy 72,5% w ocenie centralnej komisji oraz 82,5% w ocenie badacza.

W analizie w podgrupach wyodrębnionych pod względem wybranych cech demograficznych i klinicznych, według niezależnej centralnej komisji, odsetki ORR wahały się od 25,0% do 70,0%. Najniższy odsetek odpowiedzi dotyczył podgrupy chorych z odpowiedzią na wcześniejszą terapię inhibitorem punktów kontrolnych, a najwyższy: chorych ze stanem sprawności równym 0 według ECOG.

Jakość życia (QoL)

Jedynie w *badaniu EV-201* przeprowadzono ocenę jakości życia leczonych pacjentów. W analizach wykorzystano następujące kwestionariusze: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-3L.

Ocena ogólnego stanu zdrowia z wykorzystaniem EORTC QLQ-C30 pozostała na podobnym poziomie w ciągu całego okresu obserwacji, począwszy od 63 punktów wyjściowo do 73 w 9. cyklu. Ze przeprowadzonych analizy *post-hoc* przy wykorzystaniu mieszanego modelu powtórzonych pomiarów wykazały brak zmian w ogólnej ocenie stanu zdrowia (średnia zmiana na miesiąc wyniosła 0,3 [95% CI: -0,2; 0,8; SE: 0,3], $p = 0,19$).

Domeny oceniające funkcjonowanie chorego (EORTC QLQ-C30)

Wykazano, że funkcjonowanie chorych (fizyczne, dotyczące wypełniania ról społecznych, emocjonalne, poznawcze i społeczne) pozostawało stabilne w okresie obserwacji, choć obserwowano niewielkie zmiany w poszczególnych wymienionych domenach. Z kolei analizy *post-hoc* przy wykorzystaniu mieszanego modelu powtórzonych pomiarów wykazały brak

zmian w funkcjonowaniu fizycznym w czasie (średnia zmiana na miesiąc wyniosła 0,04 [95% CI: -0,8; 0,9; SE: 0,4], $p = 0,93$). Nie stwierdzono też istotnego związku między funkcjonowaniem fizycznym, a PFS ($p = 0,7$).

Domeny oceniające objawy (EORTC QLQ-C30)

Wykazano, że poszczególne objawy, w tym zmęczenie i ból, pozostawały stabilne w okresie okresu obserwacji. Natomiast przeprowadzone analizy *post-hoc* przy wykorzystaniu mieszanego modelu powtórzonych pomiarów wykazały brak zmian w ocenie zmęczenia, jak i bólu w czasie, odpowiednio -0,8 (SE: 0,4), $p = 0,05$ i -0,4 (SE: 0,3), $p = 0,22$.

EQ-5D-3L

Wyniki dotyczące oceny EQ-5D-3L – tak indeks użyteczności, jak i ocena punktacji VAS wykazywały podobne tendencje, co analiza przy użyciu EORTC QLQ-C30. Indeks użyteczności na początku badania wynosił 0,80 i mieścił się w zakresie 0,77 w 2. cyklu do 0,91 w 10. cyklu leczenia. Z kolei punktacja EQ-5D-3L VAS wyjściowo wynosił 66,9, a później mieścił się w zakresie 65,5 w 2. cyklu do 78,4 w 10. cyklu leczenia.

Ocena immunogenności

W badaniu EV-201, wyjściowo nie wykryto obecności ADA u 112/114 chorych w grupie EV. Po rozpoczęciu leczenia 97,3% pacjentów w tej podgrupie nadal miała wynik ujemny, a obecność badanych przeciwciał stwierdzono u 3 chorych (u 2 wynik oznaczenia był dodatni przejściowo, a u 1 trwale). U 2 chorych z ADA występującymi wyjściowo, po wdrożeniu terapii EV u jednego z nich wynik oznaczenia ADA był dodatni (przejściowo), a u drugiego pacjenta utrzymywał się wynik ujemny.

W próbie EV-203, w analizie uwzględniono 38 pacjentów. Wyjściowo, tylko w jednym

przypadku wynik oznaczenia ADA był dodatni, u pozostałych 37 chorych ADA były nieobecne. W pomiarach wykonywanych w trakcie leczenia EV, u żadnej z ocenianych osób nie wykryto przeciwciał przeciwciałekowych.

Bezpieczeństwo

Poszczególne TEAEs

W badaniu EV-201, do najczęstszych TEAEs bez względu na stopień nasilenia należały: zmęczenie (55,2%), zmniejszenie apetytu (52,0%) i łysienie (51,2%). W przypadku analizy zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 . stopniu nasilenia u największego odsetka pacjentów odnotowano: niedokrwistość (13,6%) i neutropenię (8,8%).

Z kolei, w próbie EV-203 najczęściej obserwowano występowanie niedokrwistości (70,0%), spadku apetytu (65,0%) i zwiększenia aktywności AST (65,0%), dowolnego stopnia nasilenia. W przypadku zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, najczęściej raportowano przypadki zmniejszenia liczby neutrofilów (20,0%) i niedokrwistości (15,0%).

W przebiegu badania EV-101 (DCO: 09.04.2018) AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, które stwierdzono u $\geq 5\%$ chorych z rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg to niedokrwistość (8%), hiponatremia (7%), zakażenie dróg moczowych (7%) i hiperglikemia (6%).

Ciężkie (*serious*) TEAEs

Co najmniej jedno SAE stwierdzono u 59/125 (47,2%) chorych włączonych do badania EV-201 najczęściej obserwowano występowanie: zakażeń i zarażeń (15,2%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (11,2%) i zaburzeń metabolizmu i odżywiania (8,0%), do których należały m.in. gorączka neutropeniczna (4,0%) i neutropenia (1,6%), zakażenie dróg moczowych (4,8%) czy

zapalenie tkanki łącznej (4,8%) oraz hiponatremia (2,4%) i hiperglikemia (1,6%).

Z kolei, w próbie EV-203 odsetek pacjentów z co najmniej jednym ciężkim TEAE wyniósł 45,0% (18/40 pacjentów), najczęściej były to: zapalenie płuc (12,5%) i wysypka (7,5%).

Poszczególne TRAEs

Wśród najczęstszych TRAEs bez względu na stopień nasilenia w próbie EV-101 wyróżnić można zmęczenie, łysienie i zmniejszenie apetytu (odpowiednio 53%, 46% i 42%). W przypadku zdarzeń w ≥ 3 . stopniu nasilenia najczęściej występowały: wysypka plamisto-grudkowa (3%) i zmęczenie (2%).

Z kolei w badaniu EV-201 najczęstszym TRAEs bez względu na stopień nasilenia były: zmęczenie (49,6%), łysienie (49,6%) i zmniejszenie apetytu (40,0%). Biorąc pod uwagę wyłącznie zdarzenia ≥ 3 . stopnia nasilenia, najczęściej u pacjentów z tego badania stwierdzano neutropenię (8,0%), niedokrwistość (7,2%) i zmęczenie (6,4%).

W próbie EV-203 jako najczęściej obserwowane TRAEs (bez względu na stopień nasilenia) należy wymienić: niedokrwistość (67,5%), zmniejszenie apetytu (62,5%) i zwiększoną aktywność AST (62,5%). Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń ≥ 3 . stopnia nasilenia były to: zmniejszenie liczby neutrofilów (20,0%) i niedokrwistość (15,0%).

Ciężkie (*serious*) TRAEs

W przebiegu badania EV-201 ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 19% chorych, najczęściej była to gorączka neutropeniczna (4% chorych).

Z kolei, w próbie EV-203 ciężkie (*serious*) TRAEs odnotowano u 40% chorych (16/40),

najczęstsze zdarzenia (odnotowane u $\geq 5\%$ osób) obejmowały: zapalenie płuc, wysypkę, cukrzycę, wysypkę polekową, leukopenię i zmniejszenie liczby neutrofilów.

TEAEs lub TRAEs prowadzące do modyfikacji leczenia

W trakcie próby EV-201 TEAEs spowodowały trwałe przerwanie leczenia u 16,8% chorych, tymczasowe u 65,6% pacjentów, natomiast redukcję dawkowania u 33,6% chorych. Biorąc pod uwagę TEAEs związane z leczeniem odsetki te wyniosły odpowiednio 12,0%, 32% i 49,6%.

Z kolei, w badaniu EV-203 odsetek pacjentów z TRAEs prowadzącymi do trwałego zakończenia leczenia EV był równy 5,0% (2 pacjentów). Zredukowania stosowanej dawki leku albo tymczasowego przerwania terapii z powodu TRAEs wymagało odpowiednio 62,5% i 55,0% chorych.

W przypadku badania EV-101 podano tylko, że TRAEs doprowadziły do redukcji dawki leku u 32/112 (35%) chorych otrzymujących EV w dawce 1,25 mg/kg.

TRAEs specjalnego zainteresowania

W przebiegu badania EV-201, neuropatia obwodowa związana z leczeniem występowała u 50% analizowanych pacjentów – w większości przypadków były to zdarzenia w ≤ 2 . stopniu nasilenia (brak przypadków 4. stopnia nasilenia). Częściej występowała obwodowa neuropatia czuciowa niż ruchowa (44% vs 14%), a u większości (76%) chorych z neuropatią obwodową odnotowano ustąpienie lub 1 stopień nasilenia tego AE podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Z kolei wysypka związana z leczeniem występowała u 48% pacjentów, a u większości (75%) z nich miała 2. stopień nasilenia na początku pierwszego cyklu terapii (nie stwierdzono przypadków w 4. stopniu nasilenia). Wśród

wszystkich pacjentów doświadczających wysypki, podczas ostatniej wizyty kontrolnej u 73% stwierdzono całkowite jej ustąpienie, a u 20% odnotowano poprawę.

Hiperglikemia związana z prowadzoną terapią wystąpiła u 11% chorych, niezależnie czy u pacjenta występowała ona na początku badania. U 6% pacjentów miała ona ≥ 3 . stopień nasilenia, a u jednego odnotowano 4. stopień nasilenia, który ustąpił, bez potrzeby stosowania leków. Łącznie u 79% chorych stwierdzono ustąpienie lub 1 stopień nasilenia hiperglikemii związanej z leczeniem podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego przypadku TRAEs specjalnego zainteresowania była najdłuższa dla neuropatii obwodowej i wynosiła 2,43 miesiąca, natomiast dla wysypki i hiperglikemii wynosiła odpowiednio 0,53 i 0,58 miesiąca.

Dodatkowo, przy uwzględnieniu wydłużonego okresu obserwacji, można stwierdzić, że reakcje skórne związane z leczeniem wystąpiły u 51% chorych, z czego u 13% pacjentów były to zdarzenia w ≥ 3 . stopniu nasilenia (brak zdarzeń 4. stopnia nasilenia). U 95% chorych odnotowano ustąpienie ich lub 1 stopień nasilenia tego AE podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Natomiast, w badaniu EV-203, jako najczęstsze TRAEs specjalnego zainteresowania należy wymienić reakcje skórne (77,5% chorych). Takie zdarzenia w ≥ 3 . stopniu nasilenia odnotowano u 32,5% chorych. Zakończenia leczenia wymagał jeden pacjent (wysypka 3 stopnia, wymagająca hospitalizacji chorego), jednak w większości przypadków, po modyfikacji dawkowania EV (przerwanie leczenia, redukcja dawki leku) i zastosowaniu postępowania wspomagającego, obserwowano poprawę i ustąpienie objawów skórnych z możliwością wznowienia terapii EV.

Do częstych TRAEs specjalnego zainteresowania należały również hiperglikemia (55,0%) i neuropatia obwodowa (37,5%). Przypadki hiperglikemii związanej z leczeniem to w większości zdarzenia w 1. lub 2. stopniu nasilenia (zdarzenie 3. stopnia odnotowano u 4 pacjentów, a 4. stopnia u jednego chorego), często po przerwaniu leczenia i zastosowaniu terapii wspomagającej obserwowano wycofanie lub poprawę w zakresie ocenianego zdarzenia (trwałego zakończenia stosowania EV z powodu hiperglikemii wymagał jeden pacjent). W przypadku neuropatii obwodowej, wszystkie zdarzenia miały 1. lub 2. stopień nasilenia i w żadnym przypadku nie było konieczności zakończenia leczenia.

Zgony

W badaniu EV-101 (DCO 25 października 2018 r.) stwierdzono 4 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do zgonu pacjentów leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg (niewydolność oddechowa, niedrożność układu moczowego, cukrzycowa kwasica ketonowa i niewydolność wielonarządowa), które jednak były zdarzeniami związanymi z szeregiem różnych czynników współtowarzyszących (*multiple confounding factors*).

Natomiast w przebiegu próbie EV-201 nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia (okres oceny bezpieczeństwa). Stwierdzono tylko 1 zgon w wyniku śródmiąższowej choroby płuc, który wystąpił poza tym okresem i został zgłoszony jako związany z prowadzoną terapią. Jednak ocenę związku tego zdarzenia z leczeniem EV mogło zakłócać długotrwałe stosowanie dużych dawek kortykosteroidów i podejrzenie zapalenia płuc wywołanego przez zakażenie *Pneumocystis jirovecii*.

Natomiast, w trakcie badania EV-203, jeden pacjent (2,5%) zmarł w wyniku ostrego zespołu

wieńcowego, związanego z leczeniem. Ponadto, u dwóch kolejnych pacjentów (5,0%) wystąpiły zgony wskutek progresji choroby nowotworowej, uznane za niezwiązane z terapią EV.

EV – badania RWE w populacji ogólnej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 retrospektywnych badań RWE (większość bez grupy kontrolnej i jedno ARON-2EV, w oparciu o bazę danych ARON, z którego zaprezentowano 2 analizy bez grupy kontrolnej [publikacje *Fiala 2024* i *Fiala 2025*] i jedną z grupą kontrolną w postaci chemioterapii [publikacja *Rizzo 2025*]), w których przedstawiono ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny w populacji chorych z rakiem urotelialnym: ARON-2EV (postać zaawansowana), *Adib 2022* (postać przerzutowa), *Belkaïd 2025* (postać przerzutowa), *Klümper 2023* (postać przerzutowa), *Sikora-Kupis 2023* (postać zaawansowana), *UNITE* (postać zaawansowana miejscowo/nieresekcyjna lub przerzutowa; opisane w publikacji *Koshkin 2022* oraz 1 doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024*, w którym przedstawiono dane na temat podgrupy pacjentów po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyn i ICI) i *Zschäbitz 2023* (postać przerzutowa).

W większości analizowanych badań zaprezentowano informację na temat skuteczności (OS, PFS, TTNT i/lub ocena odpowiedzi na leczenie wg RECIST). Dodatkowo ocenę tolerancji EV przeprowadzono też w próbach ARON-2EV (analiza z *Fiala 2024*), *Adib 2022*, *Belkaïd 2025*, *Sikora-Kupis 2023* i *Zschäbitz 2023*. Mediana okresu obserwacji mieściła się w przedziale około 3-15,8 miesięcy (najkrótsza była w badaniu polskim).

łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 1436 pacjentów (uwzględniając

największą populację pacjentów z monoterapią EV z próby *UNITE*), z czego terapię EV otrzymało 1277 chorych, a CTH 159 pacjentów. Mediana wieku wyniosła około 70 lat. Odsetek mężczyzn mieścił się w zakresie około 67-88%. Większość analizowanych pacjentów stanowili chorzy rasy białej (około 86-100% w próbach *Sikora-Kupis 2023* i *UNITE*). W większości badań przeważał stopień sprawności 1 wg ECOG. Dominującą lokalizacją guza pierwotnego był pęcherz (około 2/3 chorych w próbach *Adib 2022*, *Sikora-Kupis 2023*, *UNITE* i *Zschäbitz 2023*) i dolny odcinek dróg moczowych (około 70-77% w analizach ARON-2EV), a typem histologicznym rak urotelialny (około 68-98% pacjentów). Jeśli chodzi o przerzuty to najczęściej występowały one w trzewiach (około połowa populacji badań *Adib 2022* i *UNITE*) lub płucach (około 31-50%) czy węzłach chłonnych (około 20-81%). Wcześniejszą chemioterapię opartą na platynie otrzymywało 100% pacjentów z badań *Klümper 2023* i *Zschäbitz 2023*, blisko 94% chorych z badania *Sikora-Kupis 2023*, 81,7% pacjentów z badania *Adib 2022* i 44,2% chorych z próby *UNITE*. ICI ogółem otrzymywało 97,9% chorych z badania *Klümper 2023* i 96,8% chorych w badaniu *Zschäbitz 2023* oraz 95,0% pacjentów z próby *Adib 2022*. W badaniach ARON-2EV, *Belkaïd 2025* i *Adib 2022* podano, że wcześniejszą chemioterapię opartą na platynie i leczenie anty-PD-(L)1 otrzymywało odpowiednio 100%, 96,8% i 78,3% pacjentów (ale w tej ostatniej próbie udało się odnaleźć szczegółowe dane dotyczących 47 chorych, którzy jako wcześniejsze terapie stosowali zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-[L]1). Dodatkowo dla badania *UNITE* odnaleziono doniesienie konferencyjne *Niziam 2024*, w którym również przedstawiono informacje dla podgrupy 49 pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na platynie oraz leczenie podtrzymujące awelumabem.

Skuteczność praktyczna

Badania bez grupy kontrolnej

Przeżycie całkowite (OS). W obu analizowanych próbach, w których odnaleziono wyniki dla pacjentów otrzymujących wcześniej CTH opartą na platynie i leczenie anty-PD-(L)1, mediany OS podczas terapii EV były podobne i wynosiły około 13 miesięcy (dokładnie 12,7 w analizie *Fiala 2024* z badania ARON-2EV, 13,4 w analizie *Fiala 2025* z badania ARON-2EV i 12,5 w próbie *Adib 2022*). W doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024* do badania UNITE podano, że w podgrupie 49 pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na platynie oraz leczenie podtrzymujące awelumabem, mediana OS wyniosła 13,3 (95% CI: 10,8; no.) miesiąca, a więc była zgodna z tą odnotowaną w próbach ARON i *Adib 2022*. W ostatniej analizowanej próbie, *Zschäbitz 2023*, mediana OS wyniosła 10,0 (95% CI: 7,201; 12,799) miesięcy.

Analiza w podgrupach. W badaniu ARON-2EV odnotowano istotne różnice na korzyść pacjentów z punktacją 0 wg ECOG ($p < 0,001$, publikacja *Fiala 2024*), jak i chorych niestosujących antybiotyków, jak i kortykosteroidów (odpowiednio $p = 0,001$ i $p < 0,001$, publikacja *Fiala 2025*). W dodatku w analizie *Fiala 2024* podano, że mediana OS nie została osiągnięta u pacjentów z CR, wyniosła 15,6 (95% CI: 12,2; 20,1) miesiąca u chorych z PR, 11,3 (95% CI: 8,9; 14,7) miesiąca wśród pacjentów z StD oraz 4,4 (95% CI: 3,4; 13,7) miesiąca u pacjentów z PD ($p < 0,001$). Co więcej, w publikacji *Fiala 2025* podano także informacje na temat OS w podgrupach pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oszacowanym w oparciu o leki współtowarzyszące stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV – mediana wyniosła odpowiednio 15,6 (95% CI: 12,7; 20,1) miesiąca, 13,4 (95% CI: 10,2; 47,3) miesiąca i 8,0 (95% CI: 6,6;

9,9) miesiąca, $p = 0,002$. Znamienne różnice obserwowano też w próbie *Zschäbitz 2023* – w podgrupie pacjentów z punktacją 0-1 w skali ECOG w momencie rozpoczęcia terapii EV mediana OS był znacznie większa niż wśród chorych z punktacją 2-4 ($p < 0,001$).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Ogółem w analizowanych próbach mediana PFS mieściła się w zakresie około 3-8 miesięcy. U pacjentów, którzy wcześniej stosowali CTH opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-(L)1 wynosiła: około 8 miesięcy w próbie ARON-2EV, około 5 miesięcy w badaniu *Adib 2022* i około 7 miesięcy w podgrupie pacjentów z badania UNITE, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na platynie oraz leczenie podtrzymujące awelumabem (doniesienie *Niziam 2024*).

Analiza w podgrupach. W badaniu ARON-2EV w analizie z publikacji *Fiala 2024* wykazano, że u pacjentów, którzy podczas terapii podtrzymującej awelumabem osiągnęli PFS > 4 miesiące mediana PFS podczas leczenia EV była istotnie większa niż w podgrupie pacjentów, u których PFS podczas terapii podtrzymującej awelumabem była ≤ 4 miesiące, odpowiednio 10,0 (95% CI: 6,7; 11,3) miesięcy vs 6,3 (95% CI: 5,7; 17,7) miesiąca, $p = 0,019$. Z kolei w analizie *Fiala 2025* wykazano, u pacjentów niestosujących antybiotyków, jak i kortykosteroidów mediana PFS jest istotnie dłuższa niż u chorych z takim rodzajem terapii, odpowiednio 8,3 (95% CI: 7,1; 47,3) miesiąca vs 5,1 (95% CI: 3,3; 17,7) miesiąca, $p = 0,001$ i 8,9 (95% CI: 7,2; 47,3) miesiąca vs 6,0 (95% CI: 4,6; 7,9) miesięcy, $p = 0,004$. Istotnych różnic nie odnotowano w przypadku oceny stosowania: inhibitorów pomp protonowych (tak: 7,1 [95% CI: 6,3; 47,3] miesiąca vs nie: 10,7 [95% CI: 7,1; 11,4] miesiąca, $p = 0,078$), metforminy (tak: 8,9 [95% CI: 4,1; 10,7] miesiąca vs nie: 7,9 [95% CI: 6,7; 47,3], $p = 0,976$), insuliny (tak: 5,9 [95% CI: 4,1; 7,4] miesiąca vs nie: 8,2 [95%

CI: 6,9; 47,3] miesiąca, $p = 0,121$) i statyn (tak: 9,5 [95% CI: 6,0; 11,4] miesiąca vs nie: 7,6 [95% CI: 6,4; 47,3] miesiąca, $p = 0,623$). Co więcej, w publikacji *Fiala 2025* podano także informacje na temat PFS w podgrupach pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oszacowanym w oparciu o leki współtowarzyszące stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV – mediana wyniosła odpowiednio 11,0 (95% CI: 7,8; 13,6) miesiąca, 7,2 (95% CI: 6,4; 47,3) miesiąca i 6,0 (95% CI: 4,6; 8,0) miesiąca, $p = 0,015$. Natomiast w próbie *Zschäbitz 2023* podano, że w podgrupie pacjentów z punktacją 0-1 w skali ECOG w momencie rozpoczęcia terapii EV mediana PFS był znacznie większa niż wśród chorych z punktacją 2-4, odpowiednio 5,0 (95% CI: 3,12; 6,88) vs 1,0 (95% CI: 0,01; 1,99), $p < 0,001$. Ponadto nie stwierdzono różnic w ocenie PFS między kobietami, a mężczyznami (odpowiednio 4 [95% CI: 1,49; 6,51] miesięcy vs 5 [95% CI: 4,36; 5,64]), jak i między leczeniem EV w 2-3 vs ≥ 4 linii (odpowiednio 5,0 [95% CI: 3,54; 6,35] miesięcy vs 4,0 [95% CI: 2,49; 5,51], $p = 0,217$), a także dla oceny przerzutów do wątroby (tak vs nie), przerzutów do kości (tak vs nie), przerzutów do mózgu (tak vs nie) oraz lokalizacji nowotworu w górnym odcinku (pęcherz vs nieznana lokalizacja).

Ocena odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ORR mieścił się w większości analizowanych prób w zakresie około 37-44%. Większy był jedynie w badaniach *Adib 2022* (59,5%) oraz *UNITE* (54%; doniesienie *Niziam 2024*) i *Belkaïd 2025* (54%). Częstość CR wynosiła natomiast od około 2% do 12%.

Analiza w podgrupach. W badaniu *ARON-2EV* w analizie *Fiala 2024* podano, że u pacjentów, którzy osiągnęli CR/PR podczas wcześniejszej terapii podtrzymującej awelumabem w ramach terapii EV 9% pacjentów osiągnęło CR, 42% PR, 30% StD, 19% PD i 51% ORR. W podgrupie

pacjentów z StD podczas leczenia awelumabem odsetki te wyniosły odpowiednio 2%, 30%, 46%, 22% i 32%, natomiast w podgrupie chorych z PD odpowiednio 5%, 33%, 39%, 23% i 38%. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ORR między chorymi, którzy byli leczeni wcześniej awelumabem > 4 miesiące i ≤ 4 miesiące, odpowiednio 40% vs 37%, $p = 0,771$, a odsetki chorych z CR, PR, StD i PD wyniosły odpowiednio 8%, 32%, 43% i 17% vs 2%, 35%, 36% i 27%. Z kolei w analizie z publikacji *Fiala 2025* podano, że istotne różnice w ocenie ORR odnotowano na korzyść pacjentów niestosujących insuliny, jak i antybiotykoterapii vs chorzy z takim rodzajem leczenia, odpowiednio $p = 0,023$ i $p = 0,037$. W przypadku oceny innych terapii współtowarzyszących (inhibitory pomp protonowych, metformina, statyny i kortykosteroidy) nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentami je otrzymującymi i tymi bez nich. Dodatkowo w publikacji *Fiala 2025* podano także informacje na temat ORR w podgrupach pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oszacowanym w oparciu o leki współtowarzyszące stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV – odsetek chorych z taką odpowiedzią nie różnił się istotnie między tymi podgrupami. W doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024* do badania *UNITE* podano, że nie ma istotnych różnic pod względem ORR między pacjentami wcześniej leczonymi CTH z udziałem cisplatyny vs karboplatyny (odpowiednio 50% vs 62%, $p = 0,49$), z CR/PR vs StD na wcześniejszej chemioterapii (odpowiednio 62% vs 33%, $p = 0,10$), o medianie terapii podtrzymującej awelumabem > 3 vs ≤ 3 miesiące (odpowiednio 63% vs 45%, $p = 0,26$) oraz z punktacją Bellmunta 2-3 vs 0-1 (odpowiednio 50% vs 62%, $p = 0,47$).

Badania z grupą kontrolną (EV vs CTH – analiza Rizzo 2025 z badania ARON-2EV)

Przeżycie całkowite (OS). Ogółem, mediana OS wyniosła w analizie *Rizzo 2025* 9,1 (95% CI: 7,2; 10,7) miesiąca. Mediana OS w grupie pacjentów z CTH wyniosła 6,8 (95% CI: 6,0; 8,9), a w grupie EV 13,6 (95% CI: 10,0; 31,0) – różnice były istotne, $p < 0,001$. 6-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 58% vs 85%, $p < 0,001$, a roczny OS odpowiednio 32% vs 60%, $p < 0,001$.

Analiza w podgrupach. W większości podgrup wnioskowanie było zgodne z wynikami analizy ogólnej – istotnych różnic między EV i CTH nie obserwowano tylko u pacjentów z przerzutami do płuc, wątroby i kości.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Mediana PFS wyniosła ogółem 4,9 (95% CI: 3,7; 5,8) miesiąca, w tym mediana PFS dla EV wyniosła 8,8 (95% CI: 6,5; 17,0) miesiąca, a dla chemioterapii 3,0 (95% CI: 2,6; 3,7) miesiące – różnice były istotne, $p < 0,001$. Podobnie były w ocenie 6-miesięcznego i rocznego PFS, które wyniosły odpowiednio 67% vs 26% ($p < 0,001$) i 36% vs 9% ($p < 0,001$).

Ocena odpowiedzi na leczenie. Ogółem w 3 linii leczenia CR odnotowano u 5% pacjentów z analizy *Rizzo 2025*, PR u 30% chorych, StD u 31% pacjentów, a PD u 34% chorych. Wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi CR jest blisko 10-krotnie wyższe, a PR około 2-krotnie wyższe podczas terapii EV w porównaniu do chemioterapii, odpowiednio RB = 9,83 (95% CI: 2,23; 43,34), NNT = 10 (95% CI: 6; 25), $p = 0,0025$ i RB = 1,99 (95% CI: 1,37; 2,90), NNT = 5 (95% CI: 3; 11), $p = 0,0004$. Podobnie było dla oceny ORR, RB = 2,48 (95% CI: 1,76; 3,49), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. Z kolei ryzyko wystąpienia progresji choroby było istotnie niższe, o 60% niższe podczas leczenia EV, RR = 0,39 (95% CI: 0,24; 0,65), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), $p = 0,0002$. Wśród pacjentów z CR/PR mediana czasu trwania odpowiedzi była istotnie dłuższa

w przypadku terapii EV w odniesieniu do CHT, odpowiednio 17,0 (95% CI: 11,9; 17,0) vs 8,0 (95% CI: 4,2; 11,0) miesięcy, $p < 0,001$.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu odnotowano u około 19-30% pacjentów. W badaniu *Zschäbitz 2023* podano, że z powodu toksyczności terapia EV została zakończona u 10,4% chorych, a do najczęstszych AEs należały: obwodowa neuropatia czuciowa (jakiegokolwiek stopień nasilenia: 25,6% i 3-4 stopnia nasilenia: 9,6%) i toksyczność skórna (odpowiednio 24,8% i 3,2%), w tym przypadek zespołu Stevensa-Johnsona. Natomiast w próbie *Belkaïd 2025* toksyczność skórna obejmowała wysypkę skórną i toksyczność pęcherzową, które wystąpiły w medianie 14 (zakres: 5-99) dni od rozpoczęcia terapii EV. Leczenie toksyczności skórnej polegało na stosowaniu wyłącznie środków nawilżających u 5 pacjentów i miejscowych kortykosteroidów u 13 chorych.

EV – poszerzona ocena bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dodatkowych publikacji, które zdecydowano się przedstawić w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny. W publikacji *Yoon 2022* zaprezentowano wyniki retrospektywnej analizy częstości i przebiegu zapalenia płuc związanego ze stosowaniem EV u chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy uczestniczyli w badaniach *EV-201* i *EV-301* prowadzonych w ośrodkach na terenie Korei Południowej. Trzy inne publikacje – *Guerrois 2022*, *Hirotsu 2021* i *Miyake 2025* – przedstawiają retrospektywne serie przypadków dotyczących poszczególnych skórnych reakcji związanych ze stosowaniem enfortumabu wedotyny (odpowiednio poważnego [severe]

pęcherzowego zgięciowego zapalenia skóry i wysypki), jak i zaburzeń smaku. Włączono także publikacje *Huang 2024* i *Yu 2024*, które prezentowały odpowiednio informacje na temat zestawienia niepożądanych reakcji na leki (ADRs, z ang. *adverse drug reactions*) podczas leczenia EV i erdafitinibem na podstawie bazy VigiAccess™ prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* oraz postmarketingowej oceny bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny w oparciu o bazę FAERS (*US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*). Dodatkowo w niniejszym rozdziale zamieszczono także informacje z publikacji *Nguyen 2021*, w której podano dane o postmarketingowych przypadkach reakcji skórnych związanych z EV, a w szczególności o zespole Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka.

W analizowanych badaniach uwzględniono 18 pacjentów z zapaleniem płuc (*Yoon 2022*), 6 chorych z poważnym pęcherzowym zgięciowym zapaleniem skóry (*Guerrois 2022*), 8 pacjentów z wysypką (*Hirotsu 2021*) oraz 8 chorych z zespołem Stevensa-Johnsona/toksyczną martwicą naskórka (*Nguyen 2021*), a także 10 pacjentów leczonych EV w próbie *Miyake 2025*, u których połowy stwierdzono zaburzenia smaku. Z kolei dwie analizy, na podstawie baz VigiAccess™ i FAERS (*Huang 2024* i *Yu 2024*), obejmowały odpowiednio 2257 i 2216 rekordów.

W większości analizowanych badań chorzy otrzymywali EV w leczeniu przerzutowego raka urotelialnego (tylko w publikacji *Nguyen 2021* nie zdefiniowano charakteru przerzutowego tego schorzenia, a w próbach *Miyake 2025*, *Huang 2024* i *Yu 2024* dodatkowo również lokalnie zaawansowanego). W dwóch badaniach mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lat, a w dwóch innych 75. Cztery z badań zostały przeprowadzone w ośrodkach na terenie Korei

Południowej, Francji, Japonii i USA, dwa były analizą danych z bazy FAERS (w tym jedno na podstawie analizy dysproporcjonalności), a ostatnie przeprowadzono w oparciu o informacje bazy VigiAccess™. Badania charakteryzowały się dobrą jakością wg skali NICE.

Wyniki

Zapalenie płuc. W badaniu *Yoon 2022* wykazano, że najczęstszymi objawami zapalenia płuc były: duszność (50,0%), gorączka (22,2%) i kaszel (16,7%). W przypadku 7 (38,9%) chorych nie odnotowano objawów w momencie radiologicznego potwierdzenia zapalenia płuc. Wśród bezobjawowych pacjentów stwierdzono 6 przypadków zapalenia płuc w 1. stopniu nasilenia oraz 1 w 2. stopniu nasilenia. Natomiast nasilenie analizowanego AE w przypadku pacjentów objawowych było większe: stopień 1. stwierdzono u 7 (64%) chorych, a stopień 3. oraz 5. miało po 2 (18%) pacjentów. Najczęstszym rodzajem analizowanego AE było organizujące się zapalenie płuc (66,7%).

Mediana czasu od rozpoczęcia terapii EV do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 13,1 tygodnia (zakres: 2,7-51,0). 6 (33,3%) pacjentów wymagało terapii towarzyszącej z wykorzystaniem steroidów. U 4 z 6 (66,7%) pacjentów leczonych steroidami odnotowano ustąpienie zapalenia płuc, a pacjenci nielečení spontanicznie powrócili do zdrowia. U 4 (22,2%) pacjentów konieczne było całkowite zakończenie leczenia EV.

Dwóch (11,1%) chorych zmarło z powodu zapalenia płuc związanego z prowadzoną terapią, pomimo stosowania wysokich dawek steroidów i zastosowania respiratora.

Dodatkowo autorzy analizy podali, że odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 nie różniła się między pacjentami, u których doszło

do rozwoju zapalenia płuc (10/18, 55,6%), a pacjentami bez tego AE (32/46; 69,6%), $p = 0,463$. Także mediana PFS nie różniła się znacząco między tymi podgrupami chorych, odpowiednio 4,83 miesiąca vs 7,10 miesiąca, $HR = 0,79$ (95% CI: 0,42; 1,49), $p = 0,43$.

Poważne (severe) pęcherzowe zgięciowe zapalenie skóry. W opisie przypadków *Guerrois 2022* z 6 chorych z poważnym (severe) pęcherzowym zgięciowym zapaleniem skóry, u 3 nastąpił zgon. Zmiany skórne pojawiły się po pierwszym podaniu EV z medianą opóźnienia wynoszącą 12 dni (zakres: 6-44). Mediana procentowego zajęcia skóry wyniosła 4% (zakres: 0-20%). Większość pacjentów miała także pozaskórne objawy, w tym: gorączkę (5/6 chorych) i cytopenię (4/6), niedokrwistość (4/6), trombocytopenię (2/6), neutropenię (5/6), ostrą niewydolność nerek (5/6) i cytologię wątrobową (2/6). U 5 chorych stwierdzono podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (> 20 mg/l).

Pacjenci byli leczeni kortykosteroidami albo miejscowo (5 chorych) albo ogólnoustrojowo (1 chory). Trzech pacjentów zmarło podczas mediana 4 dni (zakres: 4-6) z powodu niewydolności wielonarządowej. Pozostali chorzy zostali wyleczeni, ale terapia EV została u nich zakończona.

Wysypka. Mediana czasu do wystąpienia wysypki w badaniu *Hirotsu 2021* wynosiła 12 dni (zakres: 4-63).

Z powodu toksyczności skóry w postaci wysypki 5 pacjentów przerwało (3 chorych) lub zakończyło (4 chorych) terapię EV.

Trzech chorych odpowiedziało na miejscowe leczenie steroidami w postaci pełnego zmniejszenia nasilenia wysypki i świądu zgodnie z kryteriami CTCAE. 4 pacjentów wymagało do uzyskania takiej odpowiedzi krótkiego

ogólnoustrojowego leczenia doustnym prednizonem w dawce 0,5-1 mg/kg dziennie. W badaniu nie stwierdzono poważnych (severe) skórnych zdarzeń niepożądanych.

Zaburzenia smaku. W badaniu *Miyake 2025* podano, że wśród 10 pacjentów leczonych EV zaburzenia smaku wywołane terapią stwierdzono u 50% chorych. To AEs wiązało się ze znacznym, negatywnym wpływem na domeny jakości życia związane ze zdrowiem, w szczególności z ogólnym stanem zdrowia i stanem psychicznym. Wskazano, że poważne zaburzenia smaku mogą być wywołane stosowaniem EV i że zazwyczaj nie obserwuje się ich w innych terapiach ogólnoustrojowych stosowanych w zaawansowanym raku urotelialnym.

Zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna martwica naskórka. Mediana czasu do pojawienia się zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka u 8 pacjentów zidentyfikowanych w bazie FAERS wyniosła 11 dni (zakres: 9-21) od rozpoczęcia terapii EV.

Wśród metod leczenia przypadków zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka wyróżnić można: kortykosteroidy (7 pacjentów), etanercept (1 chorych), dożylną immunoglobulinę (1 pacjent) oraz niespecyficzne terapie miejscowe (1 pacjent).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie bazy VigAccess™. Do najczęstszych ADRs odnotowanych podczas terapii EV u pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego w próbie *Huang 2024* należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (20,70% – odsetek analizowanych rekordów), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (14,23%) i zaburzenia układu nerwowego (11,12%). Natomiast najczęstsze poszczególne ADRs obejmowały: neuropatię obwodową (5,12% – odsetek analizowanych rekordów), wysypkę (5,12%) i zmęczenie (2,69%).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie bazy FAERS. W próbie *Yu 2024* podano, że silniejszy sygnał dla EV stwierdzono w przypadku poważnych (*severe*) skórnych zdarzeń niepożądanych, włóknienia zaotrzewnowego oraz neuropatii obwodowej.

Z kolei analiza dysproporcjonalności ogółem wykryła 116 zdarzeń niepożądanych w obrębie 14 klas układów i narządów, które spełniły wszystkie założone 4 algorytmy określające pozytywny sygnał podczas terapii EV, przy czym 49 z nich nie zostało wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego EV. Najczęstszymi były: wysypka, neuropatia obwodowa, zmniejszony apetyt, łysienie i świąd.

Średni czas do wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z EV ogółem wyniósł 42,94 (SD: 67,47) dni, a mediana 14 (IQR: 7; 49) dni. Najczęściej stwierdzano je między 7-15 dniem od podania leku (22,55%), a większość z nich zaobserwowano w ciągu 30 dni (66,05%).

Wnioski

Zaawansowany rak urotelialny jest nieuleczalnym, agresywnym nowotworem o fatalnym rokowaniu – ze wskaźnikiem przeżyć 5-letnich na poziomie 5%. W warunkach polskich w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej dostępna jest chemioterapia oparta na platynie, z możliwością otrzymania immunoterapii jako leczenia podtrzymującego. Dzięki finansowaniu ze środków Funduszu Medycznego od listopada 2023 roku polscy pacjenci, u których doszło do progresji po wspomnianych terapiach w kolejnej linii mogą skorzystać z leczenia enfortumabem wedotyny (produkt leczniczy Padcev®), posiadającej status technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności. W przypadku braku kontynuacji refundacji tej terapii pacjenci

ponownie będą mogli zostać poddani wyłącznie klasycznej chemioterapii, o skuteczności znacząco gorszej od obecnie stosowanego leczenia.

Wnioskowany program lekowy zakłada kontynuację refundacji enfortumabu wedotyny w monoterapii we wskazaniu tożsamym z określonym w obecnie działającym programie – w leczeniu chorych na raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, u których wyczerpano już możliwości leczenia chemioterapią opartą na pochodnej platyny, jak i immunoterapii inhibitorami anty-PD-1/PD-L1. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano badanie kliniczne z randomizacją, w którym w sposób wiarygodny wykazano, że zastosowanie enfortumabu wedotyny znacząco wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji, jak i poprawia odsetek odpowiedzi na leczenie, w porównaniu ze standardową chemioterapią stosowaną w tej linii leczenia. Leczenie enfortumabem wedotyny wykazywało również korzystny wpływ na jakość życia pacjentów, przy ryzyku zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich oraz poważnych – porównywalnym do obserwowanego u chorych leczonych chemioterapią. Wyniki pozostałych badań klinicznych były spójne z uzyskanymi w badaniu z randomizacją, a ocenione w bardzo licznych badaniach obserwacyjnych skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny w rutynowej praktyce klinicznej były zbliżone do wykazanej w warunkach kontrolowanych.

Terapia enfortumabem wedotyny jest wskazywana jako leczenie z wyboru we wnioskowanej populacji chorych w wytycznych polskich, jak i międzynarodowych towarzystw naukowych – w tym w europejskich wytycznych ESMO oraz amerykańskich NCCN, gdzie otrzymała

najwyższą kategorię siły zaleceń, wynikającą z dostępności dowodów naukowych o najwyższej wiarygodności (odpowiednio „IA” i „1”). Wniośki o wysokiej efektywności klinicznej ocenianej terapii enfortumabem wedotyny potwierdziło uwzględnienie tej terapii przez AOTMiT w marcu 2023 r. w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności i objęcie jej refundacją ze środków Funduszu Medycznego. Stosowanie enfortumabu wedotyny nie wymaga oceny biomarkerów, co czyni ten lek uniwersalnym standardem leczenia. Zagwarantowanie kontynuacji finansowania produktu leczniczego Padcev® ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia zapewni polskim pacjentom z rakiem urotelialnym ciągłość dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności, wydłużającej życie i poprawiającej jego jakość, obecnie stanowiącej standard opieki medycznej we wnioskowanym wskazaniu.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Padcev® (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami (Ia/mUC) u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1. Pytanie kliniczne, stanowiące podstawę przeprowadzonego przeglądu systematycznego, opracowano odpowiednio do problemu decyzyjnego, jakim jest kontynuacja refundacji terapii lekiem Padcev® w populacji pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w ramach programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Wnioskowana terapia posiada status technologii medycznej o wysokiej innowacyjności i od listopada 2023 roku jest w rozpatrywanym wskazaniu finansowana ze środków Funduszu Medycznego. Prezentowana analiza kliniczna stanowi załącznik do wniosku o klasyczną refundację leku w programie lekowym, ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia, w populacji pacjentów tożsamej z obecnie objętą leczeniem enfortumabem wedotyny w monoterapii.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

Wyszukiwanie w bazie EmBase (przez Elsevier) obejmowało indeksowane w tej bazie doniesienia konferencyjne. Dodatkowo przeprowadzono weryfikację listy konferencji pod kątem indeksacji najnowszych konferencji najważniejszych towarzystw z dziedziny onkologii i urologii: *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *American Association for Cancer Research* (AACR), *European Association of Urology* (EAU) oraz *American Urological Association* (AUA). W przypadku stwierdzenia braku indeksacji konferencji z lat 2018–2025 przeprowadzano odrębne wyszukiwania doniesień konferencyjnych w materiałach udostępnianych na stronach konferencji/towarzystw naukowych i w suplementach czasopism naukowych zawierających abstrakty doniesień z danej konferencji. Skontaktowano się także ze Zleceniodawcą analizy w celu pozyskania dodatkowych, niedostępnych inną drogą materiałów (postery, prezentacje) ze zidentyfikowanych wystąpień.

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*). Dodatkowych danych spełniających kryteria włączenia do przeglądu poszukiwano w dokumentach rejestracyjnych publikowanych w serwisie internetowym Europejskiej Agencji Leków (EMA).

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach bibliograficznych, obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz opracowania wtórne. Liczbę trafień uzyskanych w każdej kwerendzie przedstawiono w załączniku.

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

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

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

Nr	Kwerendy
#1	('enfortumab vedotin'/exp OR 'enfortumab vedotin') AND [embase]/lim
#2	'transitional cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim
#3	('transitional cell' OR urothelial) AND [embase]/lim

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nr	Kwerendy
#4	(cancer OR carcinoma OR tumor) AND [embase]/lim
#5	#3 AND #4
#6	#2 OR #5
#7	#1 AND #6

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

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

Ostatnie wyszukiwanie w bazach bibliograficznych przeprowadzono 18 czerwca 2025 r.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD *Padcev* 2025). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek powyżej 18 r.ż. - histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego - rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia - progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) - stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG	- brak wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub brak informacji o takim leczeniu - brak wcześniejszego leczenia inhibitorem PD-1 lub PD-L1 lub brak informacji o takim leczeniu - publikacje prezentujące wyniki w subpopulacjach nieodpowiadających polskiej populacji chorych (np. Azjatów) z włączonych badań, dla których dostępne są wyniki uzyskane w całej (szerszej) populacji - wykluczano próby kliniczne, w których jednoznacznie w kryteriach włączenia albo opisie wcześniejszej interwencji nie sprecyzowano, że pacjenci otrzymywali przed EV

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		chemioterapię z udziałem pochodnych platyny i ICI, a jeśli nie podano takiej informacji, uwzględniano badania, w których nie można określić na podstawie wyjściowych charakterystyk, że $\geq 90\%$ pacjentów otrzymywało wcześniejszą chemioterapię opartą na pochodnych platyny i ICI (albo jako odsetek podany łącznie dla tych interwencji albo dla każdej z nich osobno; jeśli w tabelce z charakterystyką wymieniono różne rodzaje chemioterapii opartej na pochodnych platyn lub ICI to przyjęto, że ich sumaryczny odsetek także musiał wynosić $\geq 90\%$) lub zaprezentowano oddzielne wyniki dla takiej podgrupy włączonych pacjentów; kryteria te nie obowiązywały w przypadku badań przeprowadzonych tylko w populacji polskiej, jak i odnośnie poszerzonej oceny bezpieczeństwa, których wyniki zaprezentowano bez spełnienia w 100% wymogów dotyczących wcześniejszego leczenia obecność przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	enfortumab wedotyny w monoterapii, dawkowany zgodnie z ChPL (1,25 mg/kg masy ciała, we wlewie dożylnym, do wystąpienia objawów progresji lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności)	- enfortumab wedotyny w skojarzeniu z chemioterapią lub innym leczeniem przeciwnowotworowym - enfortumab wedotyny dawkowany niezgodnie z ChPL - leczenie bez udziału enfortumabu wedotyny
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<u>komparatory główne</u>: standardowa chemioterapia (CTH) +/- placebo – monoterapie: docetaksel, paklitaksel <u>komparator dodatkowy</u>: gemcytabina +/- placebo	- terapię eksperymentalne - inhibitory PD-1/PD-L1
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), kontrola choroby (DCR), PFS w kolejnej linii leczenia, jakość życia; - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika leku - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej[^] (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne typy publikacji (doniesienia konferencyjne, rekordy rejestrów, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań posiadających publikację pełnotekstową	- badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - serie przypadków niezawierające syntetycznego opisu wyników (statystyk opisowych) dla całej serii (wyłącznie opisy indywidualnych pacjentów) lub niezawierające danych dotyczących bezpieczeństwa - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• w poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano także serie przypadków zawierające syntetyczny opis wyników (statystyki opisowe) • przeglądy systematyczne oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo enfortumabu wedotyny w docelowej populacji chorych	• badania wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego
[^] uzupełniająco w ocenie efektywności klinicznej (badania kliniczne bez grupy kontrolnej) oraz w ocenie efektywności praktycznej (badania obserwacyjne) uwzględniano również badania bez komparatora (w tym: z niewłaściwym komparatorem – w takich sytuacjach opisywano wyłącznie wyniki grup spełniających kryteria włączenia).		

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- *Cochrane Library – The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz przeprowadzili krytyczną ocenę wyników oraz ich syntezę (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych zawartych w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) Padcev® oraz wyszukiwania komunikatów i publikacji Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny analizowano także badania niższej jakości, mogące dostarczyć dodatkowych danych dotyczących występowania rzadkich, poważnych zdarzeń/działania niepożądanych enfortumabu wedotyny: kliniczne bez grup kontrolnych i obserwacyjne (w tym serie przypadków opisujących w sposób syntetyczny działania niepożądane, które wystąpiły w rzeczywistej praktyce klinicznej), które oceniały enfortumab wedotyny w docelowej populacji pacjentów, a w przypadku badań obserwacyjnych/serii przypadków – także szerszych populacji pacjentów z Ia/mUC. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■) do uzyskania konsensusu.

W ocenie jakości badań z randomizacją (RCT) uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Przeprowadzono także ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) w RCT za pomocą narzędzia *Risk of Bias*

(ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Sterne 2019, Higgins 2024). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną.

Badania z grupą kontrolną bez randomizacji oceniano za pomocą kwestionariusza NOS (Wells 2015, Niewada 2011), a badania jednoramienne/pojedyncze kohorty – w skali NICE (NICE 2015).

Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR; ang. *Relative Risk*) lub korzyść względną (RB; ang. *Relative Benefit*), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD; ang. *Risk Difference*). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH (ang. *Number Needed to Treat / Harm*), oznaczające liczbę pacjentów leczonych, na którą uzyskiwany jest jeden dodatkowy efekt zdrowotny – korzystny lub niekorzystny. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. W przypadku dostępności danych dotyczących liczby zdarzeń oraz paciento-lat leczenia lub obserwacji szacowano iloraz częstości zdarzeń (IRR; ang. *Incidence Rate Ratio*) oraz różnicę częstości zdarzeń (IRD; ang. *Incidence Rate Difference*). Podobnie jak w przypadku RR/RB i RD, do stwierdzenia istotności statystycznej wymagano istotności zarówno parametru względnego, jak i bezwzględnego. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2024). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2024).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie

częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego 7 kwietnia 2025 roku zidentyfikowano 470 opracowań wtórnych, które były następnie analizowane w postaci tytułów i streszczeń w celu odnalezienia przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny (EV) w monoterapii, u pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami (la/mUC), którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1. W wyniku tej oceny wybrano 46 prac, które poddano analizie na podstawie pełnotekstowych artykułów. Do przeglądu własnego kwalifikowano przeglądy systematyczne, których celem była ocena EV w docelowej populacji, jak i przeglądy o szerzej zdefiniowanej populacji lub interwencji, o ile możliwe było wyodrębnienie dowodów naukowych odnoszących się do populacji i interwencji określonych na wstępie. Kryteria włączenia spełniło 12 przeglądów systematycznych: *Black 2020*, *Boulefour 2022*, *Cheng 2025*, *Costa de Padua 2022*, *Deininger 2021*, *Domb 2024*, *Grant 2024*, *Halford 2021*, *Mollica 2020*, *Talukder 2023*, *Wang 2023* i *Yajima 2025*. Każda z wymienionych prac miała szersze kryteria włączenia niż ocena EV w monoterapii u chorych z la/mUC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnej platyny i ICI.

Cztery włączone przeglądy, *Cheng 2025*, *Deininger 2021*, *Wang 2023* i *Yajima 2025* obejmowały ilościową metaanalizę wyników badań i była to wyłącznie metaanaliza pojedynczych grup pacjentów leczonych EV, tj. umożliwiającą oszacowanie przeciętnych wyników dla poszczególnych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów leczonych EV, bez porównania z jakimkolwiek komparatorem. W ramach analizy *Cheng 2025*, przedstawiono metaanalizę częstości występowania hiperglikemii podczas terapii EV w monoterapii. W przeglądzie *Deininger 2021* zaprezentowano ponadto wyniki uzyskiwane u pacjentów leczonych chemioterapią (CTH), w ramionach badań z grupami kontrolnymi, jak i w badaniach obserwacyjnych – odrębnie, bez metaanalizy (wyłącznie synteza narracyjna). Wyniki metaanalizy sieciowej zawartej w pracy *Yajima 2025* pominięto w przeglądzie własnym, z uwagi na uwzględnienie, łącznie z poszukiwaną populacją, pacjentów uprzednio nieleczonych, a w ramieniu komparatora – schematów CTH stosowanych w I linii leczenia, tj. opartych na pochodnej platyny. Pozostałe przeglądy (*Black 2020*, *Boulefour 2022*, *Costa de Padua 2022*, *Domb 2024*, *Grant 2024*, *Halford 2021*, *Mollica 2020*, *Talukder 2023*) posiadały wyłącznie narracyjne syntezy wyników. W żadnym z włączonych przeglądów nie szacowano względnych ani bezwzględnych parametrów EBM określających różnice w skuteczności lub profilu bezpieczeństwa pomiędzy EV a CTH.

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

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

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

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11 [^]	Pyt. 13	Pyt. 15 [^]	Końcowa ocena wiarygodności
<i>Black 2020</i>	–	–	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Bouleftour 2022</i>	–	–	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Cheng 2025</i>	–	+/-	–	–	+	–	+	krytycznie niska
<i>Costa de Padua 2022</i>	–	+/-	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Deininger 2021</i>	–	–	–	–	+/-	–	–	krytycznie niska
<i>Domb 2024</i>	–	–	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Grant 2024</i>	+	+/-	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Halford 2021</i>	–	–	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Mollica 2020</i>	–	+/-	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Talukder 2023</i>	–	–	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Wang 2023</i>	+/-	+/-	–	+	+	–	+	krytycznie niska
<i>Yajima 2025</i>	+	+/-	–	+	+	–	–	krytycznie niska

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

[^] pytania dotyczące wyłącznie przeglądów systematycznych z metaanalizą

Z uwagi na obecność więcej niż jednego kluczowego ograniczenia w ocenie AMSTAR2, wszystkie analizowane przeglądy systematyczne otrzymały ocenę „krytycznie niskiej wiarygodności”. Pełna ocenę w skali AMSTAR 2 przedstawiono w załączniku.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów systematycznych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania enfortumabu wedotyny w terapii chorych z Ia/mUC po wcześniejszym leczeniu chemioterapią z udziałem pochodnej platyny oraz ICI anty-PD-1/PD-L1.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy systematyczne z metaanalizą				
Cheng 2025 <u>Cel</u>: ocena ryzyka wystąpienia hiperglikemii u pacjentów z a/mUC, po leczeniu EV <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów <u>Źródło finansowania</u>: brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Metodyka</u>: przegląd systematyczny z metaanalizą pojedynczych grup leczonych EV - przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, doniesienia konferencyjne organizacji ASCO - zakres czasowy wyszukiwania: do 30 września 2024 r. <u>Oceniana interwencja</u>: EV <u>Komparator</u>: nie określono <u>Populacja</u>: pacjenci Ia/mUC <u>Rodzaj badań</u>: badania kliniczne z grupą kontrolną – z randomizacją i bez randomizacji, badania kliniczno-kontrolne, kohortowe i przekrojowe <u>Punkty końcowe</u>: hiperglikemia jako zdarzenie niepożądane <u>Inne kryteria</u>: wykluczano opisy przypadków, badania obserwacyjne, opracowania wtórne, zduplikowane rekordy, badania bez weryfikacji (<i>not peer-reviewed</i>) <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska	Ogółem włączono 7 badań, w tym w tym 1 RCT – EV-301 (Powles 2021) i 3 prospektywne badania bez grup kontrolnych – EV-201 (Rosenberg 2019) i EV-101 (Rosenberg 2020), EV-101 (Rosenberg 2020)	Przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów otrzymujących EV w monoterapii: częstość występowania hiperglikemii wyniosła 9,0% (95% CI: 6,9%; 11,6%)	Częstość zdarzeń hiperglikemii była stosunkowo niska u osób otrzymujących EV w monoterapii oraz zbliżona do tej obserwowanej w przypadku chorych leczonych EV z pembrolizumabem (11,5%)
Deininger 2021 <u>Cel</u>: ocena terapii systemowych przebadanych u pacjentów z Ia/mUC, po wcześniejszym leczeniu ICI	<u>Metodyka</u>: przegląd systematyczny z metaanalizą pojedynczych grup (grupy leczone EV z badań klinicznych z grupami kontrolnymi oraz bez grup kontrolnych) przeszukane bazy danych: PubMed/MEDLINE, listy referencyjne włączonych	3 prospektywne badania kliniczne oceniające EV, w tym 1 RCT – EV-301 (Powles 2021) i 2 prospektywne badania	<u>Wyniki metaanalizy – EV 1,25 mg/kg, u pacjentów po wcześniejszym leczeniu ICI, u których możliwa była ocena odpowiedzi [3 badania prospektywne]</u>: - ORR, %: 42,1% (95% CI: 37,8; 46,5) - CR, %: 8,5% (95% CI: 4,6; 15,1) - PR, %: 34,5% (95% CI: 30,4; 38,9)	Leczenie pacjentów z Ia/mUC w progresji po ICI stanowi nadchodzące wyzwanie. Obecnie w tym wskazaniu dostępne są nieliczne, innowacyjne terapie. Najwięcej danych jest dostępnych dla EV,

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania	publikacji, abstrakty kongresów towarzystw naukowych (w tym ASCO-GU i EAU) zakres czasowy wyszukiwania: 08.2020–15.04.2021 <u>Oceniana interwencja</u>: dowolna terapia systemowa <u>Komparator</u>: nie określono <u>Populacja</u>: Ia/mUC, po wcześniejszej ICI (populacja lub subpopulacja); dopuszczano ocenę AEs w szerszej populacji <u>Rodzaj badań</u>: badania pro- lub retrospektywne, z wyłączeniem opisów przypadków <u>Punkty końcowe</u>: odpowiedź na leczenie, PFS, OS, AEs <u>Inne kryteria</u>: publikacje w języku angielskim <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska	bez grup kontrolnych – EV-201 (Rosenberg 2019) i EV-101 (Rosenberg 2020) 3 badania oceniające zróżnicowane CTH – 2 RCT (EV-301 [Powles 2021], RANGE [Petrylak 2017, Petrylak 2020]), 1 badanie retrospektywne (de Liaño Lista 2020)^	- StD, %: 31,3% (95% CI: 27,3; 35,5) - PD, %: 16,7% (95% CI: 13,6; 20,3) - DoR, mediana [mies.]: 7,5 (nd.) - PFS, mediana [mies.]: 5,9 (95% CI: 5,4; 6,6) - OS, mediana [mies.]: 12,8 (nd.) <u>Wyniki metaanalizy – EV 1,25 mg/kg [3 badania prospektywne], % (95% CI):</u> - TRAE / w ≥ 3 st.: 93,8% (91,1; 95,8) / 52,3% (47,5; 57,0) - Zmęczenie / w ≥ 3 st.: 43,9% (29,8; 58,9) / 5,7% (3,9; 8,1) - Łysienie / w ≥ 3 st.: 46,3% (42,1; 50,6) / 0 - Suchość skóry / w ≥ 3 st.: 21,9% (17,1; 27,7) / 0 - Wysypka plamisto-grudkowa / w ≥ 3 st.: 20,9% (15,2; 27,9) / 6,0% (4,3; 8,5) - Świąd / w ≥ 3 st.: 27,6% (18,7; 38,7) / 1,1% (0,5; 2,6) - Osłabienie apetytu/anoreksja / w ≥ 3 st.: 38,3% (29,6; 47,7) / 2,4% (1,3; 4,3) - Biegunka / w ≥ 3 st.: 28,1% (24,5; 32,1) / 2,9% (1,7; 4,8) - Zaburzenia smaku / w ≥ 3 st.: 33,5% (23,4; 45,4) / 0 - Nudności / w ≥ 3 st.: 32,3% (21,8; 45,0) / 1,4% (0,7; 3,0) - Zmniejszenie liczby neutrofilów / w ≥ 3 st.: 10,2% (7,7; 13,5) / 6,7% (4,7; 9,5) - Obwodowa neuropatia czuciowa / w ≥ 3 st.: 36,1% (32,1; 40,2) / 2,5% (1,4; 4,3) <u>Wyniki leczenia CTH^ – docetaksel, paklitaksel lub winflunina [1 RCT], %:</u> - ORR: 17,9% (95% CI: 13,7; 22,8) - CR: 2,7% - PR: 15,2% - StD: 35,5% - PD: 28,0% - DoR, mediana [mies.]: 8,1 (95% CI: 5,7; 9,6) - PFS, mediana [mies.]: 3,7 (95% CI: 3,5; 3,9)	a szczególnie przekonujące są uzyskane w metaanalizie wyniki oceny odpowiedzi na leczenie (jakkolwiek nie było możliwe ich bezpośrednie porównanie z wynikami CTH). Dwa inne leki, erdafitynib i sacytuzumab gowitekan, są obecnie badane i w ich przypadku dane dla analizowanego wskazania są skąpe. Wymienione terapie są podobnie tolerowane (zbliżone częstości AEs i poważnych AEs). Potrzebne są dalsze badania, dla wskazania podgrup pacjentów odnoszących największą korzyść z poszczególnych podejść terapeutycznych.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			- OS, mediana [mies.]: 9,0 (95% CI: 8,1; 10,7) - TRAE / w ≥ 3 st.: 91,8% / 49,8% - Zmęczenie / w ≥ 3 st.: 22,7% / 4,5% - Łysienie / w ≥ 3 st.: 36,4% / 0 - Oslabienie apetytu/anoreksja / w ≥ 3 st.: 23,4% / 1,7% - Nudności / w ≥ 3 st.: 21,6% / 1,4% - Niedokrwistość / w ≥ 3 st.: 20,3% / 7,6% - Zmniejszenie liczby białych krwinek / w ≥ 3 st.: 10,7% / 6,9% - Zmniejszenie liczby neutrofilów / w ≥ 3 st.: 16,8% / 13,4% - Neutropenia / w ≥ 3 st.: 8,2% / 6,2% - Gorączka neutropeniczna / w ≥ 3 st.: 5,5% / 5,5% - Obwodowa neuropatia czuciowa / w ≥ 3 st.: 21,3% / 2,1% Wyniki leczenia zróżnicowanymi CTH, stosowanymi w rzeczywistej praktyce po CTH opartej na pochodnej platyny oraz ICI anty-PD-1/PD-L1 $\geq$ II linii† [1 badanie retrospektywne, grupa leczona]: - ORR: 31,0% [brak IS różnic między rodzajami CTH[®]] - PFS, mediana [mies.]: 3,8 (95% CI: 1,2; 8,0)[#] - OS, mediana [mies.]: 8,3 [vs 1,5 dla BSC]	
Wang 2023 <u>Cel:</u> ocena zasadności stosowania EV u pacjentów z Ia/mUC, leczonych uprzednio CHT opartą o pochodną platyny lub inhibitorami PD-1/PD-L1, metaanaliza skuteczności i bezpieczeństwa <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> Science and Technology	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą pojedynczych grup leczonych EV - przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Web of Science; przeszukano listy referencyjne włączonych publikacji - zakres czasowy wyszukiwania: do 21.11.2021 r. <u>Oceniana interwencja:</u> EV 1,25 mg/kg <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> pacjenci w wieku ≥ 18 lat z histologicznie potwierdzonym Ia/mUC, ECOG ≤ 2, niekwalifikujący się do CTH opartej na cisplatinie lub po niepowodzeniu ≥ 1 schematu	Do przeglądu i metaanalizy włączono 5 badań klinicznych w populacji Ia/mUC, leczonych EV po niepowodzeniu CTH lub ICI w leczeniu choroby zaawansowanej: 1 RCT: EV-301 (Powles 2021) 4 badania kliniczne bez randomizacji: EV-201 – kohorta 1 (Rosenberg 2019), EV-201- kohorta 2	<u>Wyniki metaanalizy – EV 1,25 mg/kg, po wcześniejszym leczeniu choroby zaawansowanej CTH lub ICI [3–5 badań prospektywnych]:</u> - ORR, %: 47% (95% CI: 41; 53) - CR, %: 7% (95% CI: 5; 9) - PR, %: 34% (95% CI: 30; 38) - StD, %: 31% (95% CI: 27; 35) - PD, %: 14% (95% CI: 11; 17) - DoR, mediana [mies.]: 7,50 (95% CI: 6,43; 8,57) - PFS, mediana [mies.]: 5,59 (95% CI: 5,35; 5,83) - OS, mediana [mies.]: 12,87 (95% CI: 11,24; 14,10) - TRAE / w ≥ 3 st.: 95 (95% CI: 93; 97) / 53 (95% CI: 49; 57) - Zmęczenie / w ≥ 3 st.: 39 (95% CI: 35; 42) / 5 (95% CI: 3; 6) - Łysienie / w ≥ 3 st.: 45 (95% CI: 42; 50) / 0	Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują, że EV wykazuje dobrą skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu pacjentów z Ia/mUC.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<i>Foundation of Guizhou Provincial Health Commission</i> Yajima 2025 <u>Cel:</u> synteza dostępnych dowodów naukowych dotyczących EV, jako monoterapii i w skojarzeniu z pembrolizumabem, w leczeniu mUC <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> bd.	CTH (lub ICI) zastosowanego w leczeniu choroby zaawansowanej <u>Rodzaj badań:</u> badania kliniczne z grupą kontrolną – z randomizacją i bez randomizacji, badania kliniczno-kontrolne, kohortowe i przekrojowe <u>Punkty końcowe:</u> nie określono <u>Inne kryteria:</u> wykluczano doniesienia konferencyjne, badania dla których nie był dostępny artykuł pełnotekstowy <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska <u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z klasyczną metaanalizą w modelu efektów losowych⁵ - przeszukane bazy danych: <i>Cochrane Library</i>, MEDLINE (przez PubMed), <i>Google Scholar</i>, <i>Web of Science</i>; doniesienia z najważniejszych konferencji (ESMO, ASCO) - zakres czasowy wyszukiwania: do 31.08.2024 (doniesienia konferencyjne: 2019–2024) <u>Oceniana interwencja:</u> EV (w monoterapii lub skojarzeniu z pembrolizumabem) <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z mUC <u>Rodzaj badań:</u> RCTs i badania prospektywne bez randomizacji <u>Punkty końcowe:</u> DCR, ORR, OS, PFS, bezpieczeństwo <u>Inne kryteria:</u> wykluczano badania opisane jako dane z rzeczywistej praktyki lub badania retrospektywne oraz przeglądy, komentarze,	(Yu 2021), EV-101 (Rosenberg 2020), Takahashi 2019 Uwzględniono następujące badania oceniające EV w monoterapii, w leczeniu la/mUC: RCT EV-301 (Rosenberg 2023); CT I fazy EV-101 (Rosenberg 2020) i Takahashi 2019; CT II fazy EV-201 – kohorta 1 (Rosenberg 2019) i kohorta 2 (Yu 2021) oraz EV-203 (Li 2023); badanie obserwacyjne Taoka 2024	- Obwodowa neuropatia czuciowa / w ≥ 3 st.: 38 (95% CI: 34; 41) / 2 (95% CI: 1; 3) - Wysypka plamisto-grudkowa / w ≥ 3 st.: 20 (95% CI: 17; 24) / 5 (95% CI: 3; 7) - Świąd / w ≥ 3 st.: 28 (95% CI: 25; 32) / 1 (95% CI: 0; 2) - Osłabienie apetytu / w ≥ 3 st.: 35 (95% CI: 32; 39) / 2 (95% CI: 1; 3) - Biegunka / w ≥ 3 st.: 27 (95% CI: 23; 30) / 3 (95% CI: 2; 4) - Zaburzenia smaku / w ≥ 3 st.: 30 (95% CI: 26; 33) / 0 <u>Wyniki metaanalizy – EV w monoterapii, pacjenci wcześniej le-</u> <u>czeni lub niekwalifikujący się do cisplatyny [5-7 pojedynczych ra-</u> <u>mion badań/kohort], model random, % (95% CI):</u> - DCR: 73 (70; 76) - ORR: 43 (40; 47) 1y OS: 52 (48; 56) - AEs / w ≥ 3 st.: 93 (88; 95) / 50 (42; 58) - Neuropatia obwodowa / w ≥ 3 st.: 38 (34; 41) / 3 (2; 6) - Świąd / w ≥ 3 st.: 30 (23; 38) / 2 (1; 3)	W przeprowadzonej metaanalizie terapia oparta na EV była związana z korzystnymi wynikami leczenia pacjentów z mUC. Schemat EV+P związany był z wyższymi odsetkami odpowiedzi w leczeniu 1. linii, a monoterapia EV – z korzyścią kliniczną w późniejszych liniach leczenia. Odmienne profile bezpieczeństwa tych terapii wskazują na istotne znaczenie przyjmowania zindywidualizowanego podejścia w leczeniu. Trwające badania będą kluczowe dla dalszego rozwoju terapii opartych na EV i poprawy wyników leczenia pacjentów z mUC.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	artykuły wstępne, badania przedkliniczne, opisy i serie przypadków <u>Ocena AMSTAR 2</u> : krytycznie niska wiarygod- ność			

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy systematyczne bez metaanalizy				
Black 2020 Cel: wypracowanie zaleceń stosowania nowych opcji terapii i biomarkerów w leczeniu mUC (aktualizacja poprzedniego algorytmu), na podstawie przeglądu systematycznego opublikowanych badań Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów Źródło finansowania: Janssen Canada	Metodyka: przegląd systematyczny bez metaanalizy - przeszukane bazy danych: MEDLINE - zakres czasowy wyszukiwania: do 31.07.2019 Oceniana interwencja: wszystkie terapie Komparator: nie określono Populacja: Ia/mUC Rodzaj badań: badania kliniczne II i III fazy Punkty końcowe: skuteczność i bezpieczeństwo Inne kryteria: nie podano Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska	1 badanie oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo EV: <i>EV-201</i> [kohorta 1] (<i>Rosenberg 2019</i>)	W badaniu II fazy <i>EV-201</i> odnotowano ORR 44%; mediana OS – 11,7 mies.; mediana PFS – 5,8 mies.; mediana czasu do uzyskania odpowiedzi – 1,8 mies.; mediana DoR – 7,6 mies. TRAEs w ≥ 3 st. nasilenia (w tym zmęczenie, wysypka i obwodowa neuropatia czuciowa) wystąpiły u 54% pacjentów; TRAEs prowadzące do przerwania leczenia – u 12% pacjentów.	Nowe opcje oraz „nadchodzące” terapie zaczynają odpowiadać na niezaspokojone potrzeby chorych z zaawansowanym UC (więcej opcji leczenia, większe odsetki odpowiedzi, poprawa OS). Enfortumab wedotyny, będący w trakcie oceny rejestracyjnej <i>Health Canada</i> , może być rozważany do stosowania u pacjentów w progresji po wcześniejszej CTH i immunoterapii (dowody naukowe II fazy).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Boulevard 2022 <u>Cel:</u> pokazanie aktualnego stanu literatury naukowej w odniesieniu do potencjalnej roli i funkcji nektyny-4 w biologii guzów nowotworowych i podsumowanie jej znaczenia klinicznego w poszczególnych typach nowotworów <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zadeklarowali potencjalnych konfliktów interesów <u>Źródło finansowania:</u> bd.	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy - przeszukane bazy danych: PubMed (MEDLINE) - zakres czasowy wyszukiwania: do 05.2021 <u>Oceniana interwencja:</u> brak (badania dotyczące ekspresji nektyny-4) lub leki ukierunkowane na nektynę-4 <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> nowotwory złośliwe – guzy lite <u>Rodzaj badań:</u> badania przedkliniczne i kliniczne <u>Punkty końcowe:</u> ekspresja nektyny-4 w guzach nowotworowych; skuteczność i bezpieczeństwo leków ukierunkowanych na nektynę-4 w badaniach klinicznych <u>Inne kryteria:</u> wykluczano przeglądy i opisy przypadków dotyczące toksyczności EV oraz przeglądy dotyczące postępowania w nowotworach urologicznych <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska	34 badania, w tym 3 badania oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo EV w monoterapii u chorych z la/mUC, po wcześniejszym leczeniu CTH z udziałem pochodnej platyny i ICI: <i>EV-101</i> (Rosenberg 2020); <i>EV-201</i> [kohorta 1] (Rosenberg 2019, Petrylak 2019) i <i>EV-301</i> (Powles 2021)	W badaniu I fazy <i>EV-101</i> zalekomendowano stosowanie dawki EV 1,25 mg/kg, a wyniki oceny drugorzędowych punktów końcowych (ORR, DoR, OS) określono jako „dość zachęcające”. Wstępne wyniki badania II fazy <i>EV-201</i> (kohorta 1) potwierdziły częstość odpowiedzi (ORR) obserwowaną w badaniu <i>EV-101</i>. W RCT <i>EV-301</i> leczenie EV istotnie wydłużało OS, w porównaniu do standardowej CTH, a częstość AEs była wysoka, ale zbliżona w obu grupach. EV wykazał obiecujące wyniki w leczeniu intensywnie przeleczonych pacjentów z la/mUC.	Nektyna-4 stanowi obiecujący punkt uchwytu dla terapii przeciwnowotworowych. Wstępne wyniki badań klinicznych oceniających EV wskazują na dobrą tolerancję tego leczenia oraz wykazują uzyskiwanie długotrwałych odpowiedzi klinicznych przez pacjentów z mUC. Leczenie EV powinno zostać przebadane także w innych nowotworach litych.
Costa de Padua 2022 <u>Cel:</u> ocena aktywności, skuteczności, TRAEs oraz wpływu na QoL stosowania koniugatów przeciwciała-lek (ADCs) w mUC <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy - przeszukane bazy danych: PubMed, EMBASE; abstrakty konferencyjne (ESMO, ASCO, ASCO-GU, AACR) - zakres czasowy wyszukiwania: do 01.2022 <u>Oceniana interwencja:</u> leczenie koniugatem przeciwciała-lek (ADC) <u>Komparator:</u> nie określono	11 badań klinicznych, w tym 4 badania oceniające EV w la/mUC po CTH z udziałem pochodnej platyny i ICI anty-PD-1/PD-L1: <i>EV-301</i> (Powles 2021, Mamtani 2021), <i>EV-201</i> [kohorta 1] (Rosenberg 2019, McGregor 2022)	<u>Wyniki RCT EV-301, EV vs CTH:</u> - OS, mediana [mies.]: 12,88 vs 8,97 - PFS, mediana [mies.]: 5,55 vs 3,71 - ORR: 40,6% vs 17,9% - CR: 4,9% - DCR: 71,9% - DoR, mediana [mies.]: 7,39% - TRAE: 93,9% - TRAE w ≥ 3 st.: 51,4% - Ciężkie TRAE: 46,6%	ADCs stanowią nową nadzieję w leczeniu mUC, z czego enfortumab wedotyny oraz sacytuzumab gowitekan zostały już zarejestrowane do stosowania w mUC. Onkolodzy powinni być świadomi potencjalnych AEs i niewątpliwie optymalne stosowanie leków tego typu będzie przebiegało zgodnie z krzywą uczenia. Pacjenci i świadczący powinni być

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<u>Źródło finansowania:</u> bd. <u>Populacja:</u> mUC <u>Rodzaj badań:</u> prospektywne badania kliniczne, z lub bez grupy kontrolnej; wykluczano badania obserwacyjne, wytyczne, opisy przypadków, metaanalizy, edytoriale, przeglądy <u>Punkty końcowe:</u> ORR, DoR, PFS, OS, profil toksyczności, QoL <u>Inne kryteria:</u> publikacje w języku angielskim <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska		i EV-101 (Rosenberg 2019)	• Redukcja dawki: 34,1% • Wycofanie leczenia: 17,2% • TRAE prowadzące do zgonu: n = 11 (na N = 296) • QoL (EORTC-QLQ-C30): ◦ ogółem mniejsze spadki wartości i mniejsza zmienność wyników w grupie EV niż w grupie CTH ◦ ból [pkt]: -5,62 vs +0,11; aMD = -5,73; p < 0,05 ◦ utrata apetytu [pkt]: +8,55 vs +1,26; aMD = 7,29; p < 0,05 <u>Wyniki badania 1-ramiennego EV-201 (kohorta 1), EV:</u> • OS, mediana [mies.]: 11,7 • PFS, mediana [mies.]: 5,8 • ORR: 44% • CR: 12% • DCR: 62% • DoR, mediana [mies.]: 7,6 • TRAE: 93,6% • TRAE w ≥3 st.: 56% • Ciężkie TRAE: 24% • Redukcja dawki: 32% • Wycofanie leczenia: 12% • TRAE prowadzące do zgonu: n = 1 (na N = 125) • QoL: wyniki oceny w EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-3L były stabilne w okresie trwania badania <u>Wyniki badania 1-ramiennego EV-101, EV:</u> • OS, mediana [mies.]: 12,3 • PFS, mediana [mies.]: 5,4 • ORR: 43% • CR: bd. • DCR: 71% • DoR, mediana [mies.]: 7,4	edukowani w zakresie zapobiegania, wczesnej identyfikacji i właściwego leczenia poszczególnych AEs związanych ze stosowaniem ADCs. Identyfikacja potencjalnych biomarkerów odpowiedzi i rozwoju AE, w celu poprawy właściwej selekcji pacjentów do leczenia ADCs oraz ustalenia najlepszej sekwencji poszczególnych opcji terapii wymaga dalszych badań.
Domb 2024	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy	8 badań oceniających terapie oparte na EV,	<u>Wyniki RCT EV-301, EV vs CTH:</u>	ADCs i BTCs reprezentują ostatnie postępy w obszarze terapii UC,

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<u>Cel</u>: przedstawienie aktualnego stanu dowodów naukowych w zakresie stosowania ADCs i koniugatów toksyn bityczlicznych (BTCs) w leczeniu UC i innych, niezatwierdzonych jeszcze wskazań onkologicznych <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: brak zewnętrznych źródeł finansowania	- przeszukane bazy danych: Embase i rejestr <i>Clinicaltrials.gov</i> - zakres czasowy wyszukiwania: do 03.07.2023 <u>Oceniana interwencja</u>: ATC lub BTC <u>Komparator</u>: nie określono <u>Populacja</u>: zaawansowany lub zlokalizowany UC <u>Rodzaj badań</u>: badania pierwotne <u>Punkty końcowe</u>: nie określono <u>Inne kryteria</u>: wykluczono opisy przypadków, artykuły wstępne i publikacje z badań podstawowych <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska	w tym 3 badania oceniające monoterapię EV u pacjentów z Ia/mUC po wcześniejszym leczeniu CTH opartą na platynie i ICI: RCT <i>EV-301</i> (Rosenberg 2022, Matsubara 2023), CT <i>EV-201</i> – kohorta 1 (O'Donnell 2020), badanie obserwacyjne <i>UNITE</i> (Koshkin 2022, Koshkin 2023)	- OS, mediana [mies.]: 12,88 (95% CI: 10,58; 15,21) vs 8,97 (95% CI: 8,05; 10,74); HR = 0,704 (95% CI: 0,56; 0,89) - PFS, mediana [mies.]: 5,55 vs 3,71 - ORR: 40,6% vs 17,9% - CR: 4,9% vs 2,7% - TRAEs: 93,9% vs 91,8% - QoL - zmniejszenie dolegliwości bólowych: 51,6% vs 28,8% <u>Wyniki badania 1-ramiennego EV-201 (kohorta 1), EV:</u> - OS, mediana [mies.]: 12,4 (95% CI: 9,46; 15,57) - PFS, mediana [mies.]: 5,8 (95% CI: 4,93; 7,46) - ORR: 44% - CR: 12% - TTR, mediana [mies.]: 1,84 <u>Wyniki badania obserwacyjnego UNITE, pacjenci leczeni EV ogółem:</u> - ORR: 52% - CR: 7% - PFS, mediana [mies.]: 6,8 (95% CI: 5,6; 7,4) - OS, mediana [mies.]: 14,4 (95% CI: 11,8; 16,9) <u>Wyniki badania obserwacyjnego UNITE, pacjenci, którzy otrzymali ICI jako ostatnią poprzednią linię; EV vs CTH:</u> - ORR: 58% vs 37%; p = 0,02 - PFS, mediana [mies.]: 6,9 vs 4,8; p = 0,02 - OS, mediana [mies.]: 15,2 vs 8,8; p = 0,01	w szczególności w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej odpornej na leczenie standardowe. Dwa ADCs (EV i sacytuzumab gowitekan) oraz leczenie skojarzone EV z pembrolizumabem, zostały zarejestrowane w leczeniu Ia/mUC. W badaniach obserwacyjnych wykazano skuteczność wspomnianych terapii u pacjentów, którzy mogliby nie spełnić kryteriów włączenia do prób klinicznych. W określonych sytuacjach zastosowanie ADCs przynosiło korzyści kliniczne nawet u pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi i w złym stanie sprawności.
Grant 2024 <u>Cel</u>: analiza rozwoju terapii opartych na ADCs w leczeniu mUC <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów	<u>Metodyka</u>: przegląd systematyczny bez metaanalizy przeszukane bazy danych: Ovid MEDLINE, Ovid Embase, <i>Web of Science Core Collection</i>, <i>Cochrane Library</i> (CENTRAL); abstrakty konferencyjne (ASCO, ESMO, AACR z lat 2015-2022)	7 badań oceniających terapie oparte na EV, w tym 4 badania oceniające monoterapię EV u pacjentów z Ia/mUC po wcześniejszym leczeniu CTH opartą na platynie +/- ICI: <i>EV-101</i> (Rosenberg 2020), <i>EV-</i>	<u>Wyniki RCT EV-301, EV:</u> - OS, mediana [mies.]: 12,9 - PFS, mediana [mies.]: 5,6 - ORR: 41% - DoR, mediana [mies.]: 7,4 - TRAE w ≥3 st.: 52% <u>Wyniki badania 1-ramiennego EV-201 (kohorta 1), EV:</u> - OS, mediana [mies.]: 11,7	Poza EV i sacytuzumabem gowitekanem skuteczność w próbach klinicznych wykazały zróżnicowane ADC ukierunkowane na HER2 oraz schematy skojarzone ADC+ICI anty-PD-1. Wyniki tego przeglądu systematycznego podkreślają zarówno znaczenie ADCs w obecnym postępowaniu z chorymi na UC,

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania • zakres czasowy wyszukiwania: do 04.11.2022 <u>Oceniana interwencja:</u> ADC w monoterapii lub schemacie skojarzonym <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> la/mUC (w tym podgrupy z la/mUC liczące ≥10 pacjentów) <u>Rodzaj badań:</u> prospektywne badania oceniające leczenie u ludzi, fazy I-IV, 1-ramienne lub RCTs <u>Punkty końcowe:</u> skuteczność kliniczna <u>Inne kryteria:</u> wykluczano opisy przypadków, serie przypadków, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania retrospektywne, przedkliniczne lub zwierzęce <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska	• zakres czasowy wyszukiwania: do 04.11.2022 <u>Oceniana interwencja:</u> ADC w monoterapii lub schemacie skojarzonym <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> la/mUC (w tym podgrupy z la/mUC liczące ≥10 pacjentów) <u>Rodzaj badań:</u> prospektywne badania oceniające leczenie u ludzi, fazy I-IV, 1-ramienne lub RCTs <u>Punkty końcowe:</u> skuteczność kliniczna <u>Inne kryteria:</u> wykluczano opisy przypadków, serie przypadków, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania retrospektywne, przedkliniczne lub zwierzęce <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska	201 – kohorta 1 (<i>Rosenberg 2019</i>), <i>EV-301 (Powles 2021, Rosenberg 2022)</i>, badanie retrospektywne <i>Adib 2022</i>	• PFS, mediana [mies.]: 5,8 • ORR: 44% • DoR, mediana [mies.]: 7,6 • TRAE w ≥3 st.: 54% <u>Wyniki badania 1-ramiennego EV-101, EV:</u> • OS, mediana [mies.]: 12,3 • PFS, mediana [mies.]: 5,4 • ORR: 43% • DoR, mediana [mies.]: 7,4 • TRAE w ≥3 st.: 34	jak i ogromny potencjał ich przyszłych zastosowań.
Halford 2021 <u>Cel:</u> ocena farmakologii, farmakokinetyki, skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa, dawkowania, kosztów i konsekwencji klinicznych stosowania EV w leczeniu la/mUC <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy • przeszukane bazy danych: PubMed, abstrakty konferencyjne, rejestr badań klinicznych (<i>ClinicalTrials</i>) • zakres czasowy wyszukiwania: do 08.2020 <u>Oceniana interwencja:</u> EV, w monoterapii lub schemacie skojarzonym <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> la/mUC <u>Rodzaj badań:</u> badania na ludziach, opublikowane lub w toku <u>Punkty końcowe:</u> farmakologia, farmakokinetyka, skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo, dawkowanie, koszty, konsekwencje kliniczne	14 badań, w tym 2 opublikowane badania oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo EV w monoterapii: <i>EV-101 (Rosenberg 2020)</i> i <i>EV-201 [kohorta 1] (Rosenberg 2019, McGregor 2019)</i>	<u>Wyniki leczenia EV 1,25 mg/kg, badanie EV-101 / EV-201:</u> • ORR: 43% / 44% • CR: 5% / 12% • DoR, mediana [mies.]: 7,4 / 7,6 • PFS, mediana [mies.]: 5,4 / bd. • OS w 1. roku: 51,8% / bd. • Najczęściej występujące TRAEs: - o zmęczenie: 53% / 50% - o łysienie: 46% / 49% - o osłabiony apetyt: 42% / 44% - o zaburzenia smaku: 38% / 40% - o nudności: 38% / bd. - o obwodowa neuropatia czuciowa: 38% / 40% - o świąd: 35% / bd. - o biegunka: 33% / bd. • TRAE w ≥3 st.: 34% / bd.	Zatwierdzony przez FDA lek EV wykazuje aktywność przeciwnowotworową u uprzednio intensywnie leczonych (ang. <i>heavily pretreated</i>) pacjentów z UC, jego stosowanie jest jednak związane z istotnymi działaniami niepożądanymi i znacznymi kosztami. Identyfikacja optymalnych sekwencji terapii i populacji pacjentów oraz miejsca w terapii dla EV wymaga dalszych badań.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	Inne kryteria: publikacje w języku angielskim Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska		TRAЕ prowadzące do zgonu: n = 4 (na N = 112) / bd.	
Mollica 2020 <u>Cel:</u> dokonanie wyczerpującego przeglądu badań nad dynamicznie rozwijającymi się terapiami zaawansowanego lub przerzutowego UC <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy - przeszukane bazy danych: Pubmed/Medline, <i>Cochrane Library</i>, Scopus; <i>ClinicalTrials.gov</i> - zakres czasowy wyszukiwania: bd. <u>Oceniana interwencja:</u> terapie lekowe <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> Ia/mUC <u>Rodzaj badań:</u> badania rejestracyjne, badania wysokiej jakości, najbardziej adekwatne do celu przeglądu; badania z wynikami i badania w toku <u>Punkty końcowe:</u> nie określono <u>Inne kryteria:</u> nie podano <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska	2 badania z wynikami, oceniające EV (w monoterapii) w Ia/mUC: EV-101 (<i>Rosenberg 2020</i>) i EV-201 [kohorta 1] (<i>Petrylak 2019</i>)	W badaniu I fazy EV-101 EV był dobrze tolerowany i wywołał istotne klinicznie, długotrwałe odpowiedzi. Wstępne wyniki badania II fazy EV-201 (kohorta 1) wykazały ORR na poziomie 42% i CR 9% oraz możliwe do opanowania AEs. Zgłoszono 1 zgon związany z leczeniem (z powodu śródmiąższowej choroby płuc). Na podstawie tych wyników FDA dopuściła EV do obrotu w trybie przyspieszonym (ang. <i>accelerated approval</i>). Badanie III fazy, EV-301, jest w toku.	W ostatnich latach paleta terapii mUC została wzbogacona o szereg nowych opcji. Bardzo obiecującym podejściem jest immunoterapia, przy jednak wysokim odsetku pacjentów wykazujących oporność na ten rodzaj leczenia; w najbliższych latach wyniki trwających badań, oceniających terapie skojarzone ICI z lekami celowanymi lub CTH pokażą, czy możliwe jest przełamywanie tej oporności. Obiecującymi podejściami są także inhibitory EGFR oraz enfortumab wedotyny. Obie te strategię wykazały już dobre wyniki w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ICI.
Talukder 2023 <u>Cel:</u> podsumowanie miejsca EV w obszarze leczenia zaawansowanego UC <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy - przeszukane bazy danych: PubMed/Medline; abstrakty konferencyjne (ASCO, ESMO z 2022 r.) - zakres czasowy wyszukiwania: do 03-05.2022 <u>Oceniana interwencja:</u> leczenie systemowe <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> MIBC i zaawansowany UC <u>Rodzaj badań:</u> nie określono <u>Punkty końcowe:</u> nie określono	3 badania oceniające EV w Ia/mUC po CTH z udziałem pochodnej platyny i ICI anty-PD-1/PD-L1: EV-301 (<i>Powles 2021, Rosenberg 2022</i>), EV-201 – kohorta 1 (<i>Rosenberg 2019</i>), EV-101 (<i>Rosenberg 2020</i>)	<u>Wyniki RCT EV-301, EV vs CTH±:</u> - OS, mediana [mies.]: 12,8 vs 8,9; HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89), p = 0,001 - PFS, mediana [mies.]: 5,5 vs 3,7; HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), p < 0,001 - ORR: 40,6% (95% CI: 34,9; 46,5) vs 17,9%; p < 0,001 - DCR: 79,0% vs 53,4%; p < 0,001 - TRAЕ w ≥3 st.: 51,4% - TRAЕs w szczególności związane z EV: neuropatia obwodowa (46,3%; 5,1% w stopniu ≥3; najczęściej czuciowa), wysypka (43,9%; 14,5% w stopniu ≥3), hiperglikemia (6,4%; 4% w stopniu ≥3, w tym 0,3% - stopień 5) <u>Wyniki badania 1-ramiennego EV-201 (kohorta 1), EV:</u>	EV jest lekiem wysoce aktywnym, który już wywarł pozytywny wpływ na leczenie zaawansowanego UC. Na podstawie przełomowego badania EV-301 FDA zatwierdziła EV w leczeniu pacjentów w progresji po leczeniu z udziałem pochodnej platyny i ICI; EV może być również stosowany w leczeniu II linii u chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną. Kluczowe pozostały optymalna edukacja pacjentów oraz rozpoznawanie i uwa

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	Inne kryteria: nie określono Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska		- OS, mediana [mies.]: 12,4 (95% CI: 9,46; 15,57) - PFS, mediana [mies.]: 5,8 (95% CI: 4,9; 7,5) - ORR: 44,0% (95% CI: 35,1; 53,2) - CR: 12% - DoR, mediana [mies.]: 7,6 (zakres: 0,3; 24,6) - najczęściej występujące TRAEs: zmęczenie (50%), neuropatia obwodowa (50%), wysypka (48%; 75% – w stopniu ≤ 2), osłabienie łaknienia (44%) - hiperglikemia związana z leczeniem: 11% <u>Wyniki badania 1-ramiennego EV-101, EV:</u> - ORR: 43% - DoR, mediana [mies.]: 7,7 (95% CI: 5,6; 9,6) - najczęściej występujące TRAEs: zmęczenie (53%), łysienie (46%), osłabienie łaknienia (42%)	leczenie objawów toksyczności przez zespół wielodyscyplinarny. Przyszłe badania pozwolą wskazać grupy pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia EV, ustalić najbardziej odpowiednie miejsce tego leku w leczeniu UC i określić najlepszą sekwencję terapii, jak również poznanie mechanizmów rozwoju oporności.

- [^] w tabeli podano wyniki oceny CTH – docetaksel, paklitaksel lub winflunina z RCT *EV-301* oraz zróżnicowanych CTH, uwzględniających leczenie gemcytabiną, z badania *de Liaño Lista 2020*; pominięto natomiast wyniki uzyskane w ramieniu kontrolnym RCT *RANGE* dla CTH docetakselem (+ placebo), z uwagi na odnalezienie badania bezpośrednio porównującego ocenianą terapię EV z docetakselem (*EV-301*; dostępne wyniki dla podgrupy leczonej docetakselem);
- [†] w kohorcie leczonej CTH bezpośrednio po ICI anty-PD-1/PD-L1 $\geq$ II linii kolejną linię leczenia systemowego otrzymało 68 na 201 (34%) pacjentów; u 68 leczonych systemowo bezpośrednio po ICI anty-PD-1/PD-L1 $\geq$ II linii zastosowano następujące schematy CTH: monoterapia taksanem (26%), „inne chemioterapie” (18%), inne terapie w badaniach klinicznych (18%), karboplatyna + paklitaksel (13%), gemcytabina + karboplatyna (9%), gemcytabina + cisplatyna (6%), bd. (4%), immunoterapia (3%), inhibitor FGFR (3%); informację o stosowanych „innych chemioterapiach” podano łącznie dla subkohort leczonych po ICI stosowanych w I linii i w późniejszych liniach (łącznie N = 107): winflunina (3%), schemat GemTaxol (3%), schemat MVAC (2%), gemcytabina w monoterapii (2%), monoterapia pochodną platyny (2%), kabazytaksel (1%), schemat TIP (1%), schemat MOPq10 (1%) [informacje uzupełniono na podst. oryginalnej publikacji z pierwotnego badania *de Liaño Lista 2020*]
- [&] cisplatyna lub karboplatyna vs inne; wniosek dotyczący istotności statystycznej został podany łącznie dla subkohort leczonych CTH po ICI anty-PD-1/PD-L1 w I linii i w kolejnych liniach (informacja na podst. oryginalnej publikacji z pierwotnego badania *de Liaño Lista 2020*);
- [#] wartości granic 95% CI uzupełniono na podst. oryginalnej publikacji z pierwotnego badania *de Liaño Lista 2020*;
- [‡] wynik w grupie CTH – jeśli podano w przeglądzie;
- ^{\$} przeprowadzono również NMA, jednak z uwagi na nieodpowiednią populację (mieszana, z uwzględnieniem pacjentów z Ia/mUC uprzednio nieleczonych [I linia]), i uwzględnienie w ramieniu komparatora schematów CTH stosowanych w I linii leczenia mUC (z udziałem pochodnych platyny), odstąpiono od raportowania jej wyników

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Uwzględniana we włączonych przeglądach pula dowodów naukowych, oceniających stosowanie EV w monoterapii u pacjentów z Ia/mUC (lub „zaawansowanym UC”), po wcześniejszym leczeniu CTH z udziałem pochodnych platyny oraz ICI anty-PD-1/PD-L1, była zróżnicowana, odpowiednio do przyjmowanych przez autorów badań kryteriów włączenia oraz dat wyszukiwania – które różniły się pomiędzy przeglądami. Ogółem, tj. łącznie w analizowanych przeglądach, zidentyfikowano 6 badań pierwotnych, oceniających EV w monoterapii w poszukiwanej populacji pacjentów, w tym:

- 4 próby kliniczne:
 - 1 badanie III fazy z randomizacją *EV-301* (EV vs CTH);
 - 2 badania jednoramienne II fazy – *EV-201* (w którym pacjentów po wcześniejszym leczeniu CTH z udziałem pochodnych platyny oraz ICI anty-PD-1/PD-L1 kwalifikowano do kohorty 1) i *EV-203* (przeprowadzone w chińskiej populacji pacjentów po wcześniejszym leczeniu CTH z udziałem pochodnych platyny oraz ICI anty-PD-1/PD-L1);
 - 1 badanie 1-ramienne I fazy – *EV-101* (w którym pacjenci po wcześniejszym leczeniu CTH z udziałem pochodnych platyny oraz ICI anty-PD-1/PD-L1, otrzymujący EV w zarejestrowanej obecnie dawce stanowili podgrupę);
- 3 badania obserwacyjne: *Adib 2022*, *Taoka 2024* i *UNITE*.

Ponadto w jednym przeglądzie (*Deininger 2021*) uwzględniono pierwotne badania kliniczne i obserwacyjne umożliwiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii (dowolne schematy) stosowanych u chorych w progresji po wcześniejszym leczeniu ICI anty-PD-1/PD-L1. Zidentyfikowano 3 badania, w których stosowano zróżnicowane chemioterapie:

- 2 RCT, w których CTH stosowano w grupach kontrolnych: *EV-301* (EV vs CTH – docetaksel, paklitaksel lub winflunina) i *RANGE* (ramucyrumab + docetaksel vs placebo + docetaksel);
- 1 retrospektywne badanie obserwacyjne: *de Liaño Lista 2020* (zróżnicowane chemioterapie stosowane w rzeczywistej praktyce – u większości pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię systemową bezpośrednio po $\geq$ II linii leczenia ICI anty-PD-1/anty-PD-L1 najczęściej podawano taksan w monoterapii [18%]).

W przeglądzie *Cheng 2025*, dla podgrupy leczenia EV w monoterapii raportowano jedynie częstość występowania hiperglikemii – wyniosła ona w metaanalizie 9,0% (95% CI: 6,9%; 11,6%), co było zbliżonym wynikiem dla tego obserwowanego dla pacjentów otrzymujących EV w skojarzeniu z pembrolizumabem.

W przeglądzie systematycznym *Deininger 2021* wykonano metaanalizę grup pacjentów leczonych EV w badaniach klinicznych *EV-301*, *EV-201* (kohorta 1) i *EV-101* (podgrupa leczona w dawce 1,25 mg/kg). W przeprowadzonych metaanalizach oszacowano, że u pacjentów z Ia/mUC, u których uprzednio stosowano ICI anty-PD-1/anty-PD-L1 (a w przypadku większości pacjentów – także CTH z udziałem pochodnej platyny), leczenie EV w monoterapii związane z jest z odsetkiem odpowiedzi (ORR) średnio 42,1% (95% CI: 37,8; 46,5), a dodatkowe 31,3% (95% CI: 27,3; 35,5) leczonych pacjentów wykazuje stabilizację choroby (StD). Zmetaanalizowana mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u leczonych EV wyniosła 5,9 (95% CI: 5,4; 6,6) miesiąca, a zmetaanalizowana mediana przeżycia całkowitego (OS) – 12,8 miesiąca (95% CI: nie oszacowano). Medianę czasu utrzymywania się odpowiedzi (DoR) na EV oszacowano na 7,5 miesiąca (95% CI: nie oszacowano). W populacji o zbliżonej charakterystyce, w której stosowano standardową CTH docetakselem, paklitakselem lub winfluniną (grupa kontrolna 1 RCT *EV-301*), obserwowano wyniki ogółem gorsze niż u leczonych EV – ORR równe 17,9% (95% CI: 13,7; 22,8) [przy częstości StD = 35,5%]; mediana PFS – 3,7 (95% CI: 3,5; 3,9) miesiąca i mediana OS – 9,0 (95% CI: 8,1; 10,7) miesięcy. Mediana DoR na CTH wyniosła 8,1 (95% CI: 5,7; 9,6) miesiąca. Bezpieczeństwo EV oceniono w nieznacznie szerszej populacji pacjentów tych samych trzech badań klinicznych, leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg, która nie została jednak ograniczona wyłącznie do chorych po wcześniejszym leczeniu ICI anty-PD-1/anty-PD-L1. Średnią częstość występowania ≥ 1 zdarzenia niepożądanego uznanego za związane z leczeniem (TRAE) oszacowano na 52,3% (95% CI: 47,5; 57,0), a TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia – na 52,3% (95% CI 47,5; 57,0) pacjentów. U chorych leczonych CTH (grupa kontrolna 1 RCT *EV-301*) częstość TRAE oraz TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia wynosiła, odpowiednio, 91,8% i 49,8%. Autorzy metaanaliz zauważyli, że wyniki badania *EV-301* odbiegały od wyników dwóch pozostałych badań (istotna heterogeniczność), ale nie wyjaśnili przyczyn obserwowanej niejednorodności. Natomiast wg raportowanych w cytowanym przeglądzie wyników badania obserwacyjnego *de Liaño Lista 2020*, w kohorcie pacjentów leczonych zróżnicowanymi schematami CTH, po wcześniejszej CTH opartej na pochodnej platyny i ICI $\geq$ II linii, w rzeczywistej praktyce klinicznej, odpowiedź na CTH obserwowano u 31,0% pacjentów, a analiza statystyczna (przeprowadzona w szerszej kohorcie, uwzględniającej także chorych leczonych ICI w I linii) nie wykazała różnicy w ORR pomiędzy stosowanymi schematami CTH (cisplatyna lub karboplatyna vs inne). Mediana PFS wśród chorych leczonych systemowo w rzeczywistej praktyce klinicznej po wcześniejszej CTH opartej na pochodnej platyny i ICI II linii wyniosła 3,8 miesiąca, a mediana OS – 8,3 miesiąca i są to wyniki spójne z uzyskanymi w grupie kontrolnej, leczonej taksanem lub winfluniną, w RCT *EV-301*. We wnioskach autorzy omówionego przeglądu systematycznego stwierdzają, że leczenie pacjentów z Ia/mUC w progresji po immunoterapii stanowi nadchodzące wyzwanie, a dostępne w tym wskazaniu terapie innowacyjne są nieliczne. Najwięcej danych naukowych jest

dostępnych dla EV, a szczególnie przekonujące są uzyskane w metaanalizie wyniki oceny odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych EV, w porównaniu do wskaźnika odpowiedzi u pacjentów leczonych CTH, jakkolwiek przeprowadzenie porównania bezpośredniego EV vs CTH (w metaanalizie) nie było możliwe.

Metaanalizę punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa EV, w postaci ilościowej syntezy pojedynczych grup pacjentów leczonych EV (bez komparatora), przeprowadzili także autorzy prac *Wang 2023* i *Yajima 2025*. Do metaanaliz *Wang 2023* i *Yajima 2025* zakwalifikowano jednak dwa dodatkowe badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej: *Takahashi 2019* (brak informacji o wcześniejszym stosowaniu ICI u pacjentów włączonych do badania) i *Yu 2021* (pacjenci nie otrzymywali przed EV chemioterapii opartej na pochodnej platyny). Z tego względu wyniki metaanalizy *Deininger 2021* odpowiadają analizowanemu problemowi decyzyjnemu w większym stopniu niż wyniki prac *Wang 2023* i *Yajima 2025*. Niemniej wyniki wszystkich trzech wspomnianych metaanaliz są zbliżone (patrz: tabela powyżej). Według autorów metaanalizy *Wang 2023* EV wykazuje dobrą skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu pacjentów z Ia/mUC; autorzy pracy *Yajima 2025* wskazują na korzyści z monoterapii EV u przeleczonych pacjentów, podkreślając jednocześnie znaczenie zindywidualizowanego podejścia w doborze schematów leczenia, z uwzględnieniem profilu toksyczności.

W pozostałych przeglądach, z syntezą wyłącznie narracyjną, przytaczano bezpośrednio (bez dodatkowych obliczeń lub metaanaliz) wyniki raportowane w publikacjach z badań *EV-301*, *EV-201*, *EV-203* i *EV-101* (lub tylko niektórych z nich, w zależności od kryteriów włączenia i daty wyszukiwania); rzadziej – również wyniki pojedynczych badań obserwacyjnych (*Adib 2022*, *Taoka 2024*, *UNITE*). W trzech przeglądach (*Black 2020*, *Halford 2021*, *Mollica 2020*) nie uwzględniano wyników jedyne opublikowanego dotychczas badania III fazy dla analizowanej terapii, tj. RCT *EV-301* – ich wnioski należy zatem uznać za nieaktualne, jakkolwiek leczenie EV zostało uznane za obiecującą opcję terapii Ia/mUC u chorych w progresji po CTH opartej na pochodnej platyny i ICI anty-PD-1/PD-L1 już na podstawie badań I i II fazy, stwierdzając jednocześnie potrzebę dalszych badań. W pozostałych 5 przeglądach bez metaanaliz (*Bouleftour 2022*, *Costa de Padua 2022*, *Domb 2024*, *Grant 2024*, *Talukder 2023*) uwzględniono co najmniej trzy kluczowe badania kliniczne oceniające EV – faz I-III (tj. *EV-301*, *EV-201* i *EV-101*; nie w każdym przeglądzie znalazło się najpóźniej opublikowane chińskie badanie II fazy *EV-203*), niemniej cel tych prac został zdefiniowany znacznie szerzej niż ocena EV w populacji Ia/mUC po leczeniu CTH opartej na pochodnej platyny i ICI anty-PD-1/PD-L1. Z tego względu wnioski z omawianych prac są dość ogólne:

- W konkluzjach pracy *Domb 2024* EV wyróżniono jako jeden z dwóch koniugatów przeciwciałolek (obok sacyzytumabu gowitekanu) zarejestrowanych przez FDA w leczeniu Ia/mUC, o

skuteczności potwierdzonej również w badaniach obserwacyjnych, których stosowanie może przynosić korzyści kliniczne nawet u pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi i w złym stanie sprawności.

- We wnioskach z przeglądu *Grant 2024* zaznaczono znaczący potencjał ich przyszłych zastosowań koniugatów przeciwciało-lek w leczeniu la/mUC, wykraczający poza aktualne stosowanie EV i sacytuzumabu gowitekanu w aktualnej praktyce klinicznej.
- Autorzy przeglądu *Talukder 2023* zwracają uwagę na wysoką aktywność przeciwnowotworową EV podkreślając obecne, istotne znaczenie tego leku w postępowaniu u chorych z la/mUC; natomiast jako cel przyszłych badań wskazano określenie optymalnego miejsca EV w sekwencji dostępnych terapii, wraz z opisaniem mechanizmów rozwoju oporności.
- Autorzy przeglądu *Boulefour 2022* wskazują, że na dobrą tolerancję i uzyskiwanie długotrwałych odpowiedzi klinicznych przez chorych z mUC leczonych EV i zalecają poszerzenie badań nad tym lekiem na pacjentów z innymi nowotworami litymi. W cytowanych wnioskach wyniki oceny EV określono jako „wstępne”, w związku z niedostępnością w czasie ostatniego wyszukiwania (05.2021) zaktualizowanych wyników badań *EV-301* i *EV-201* – wyniki te były prezentowane w późniejszych doniesieniach konferencyjnych i zostały uwzględnione w analizie własnej.
- Autorzy pracy *Costa de Padua 2022* konkludują, że koniugaty przeciwciało-lek (których przedstawicielem jest EV) stanowią nową nadzieję w leczeniu mUC, podkreślając jednocześnie istotną rolę świadomości ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych – zapobieganie, wczesna identyfikacja i właściwe leczenie poszczególnych AEs związanych ze stosowaniem koniugatów lek-przeciwciało zostało wskazane jako szczególnie istotne dla optymalnego stosowania tych innowacyjnych terapii. Dalszych badań wymaga natomiast identyfikacja potencjalnych biomarkerów odpowiedzi i występowania objawów toksyczności, w celu poprawy właściwej selekcji pacjentów do leczenia oraz ustalenie najlepszej sekwencji poszczególnych opcji terapii zaawansowanego UC.

Wśród uwzględnionych we włączonych przeglądach systematycznych publikacji źródłowych (artykułów pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych) opisujących pierwotne badania oceniające EV w docelowej populacji pacjentów nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy, która nie zostałaby odnaleziona i poddana systematycznej selekcji we własnym wyszukiwaniu systematycznym. W przeglądzie *Halford 2021* wśród referencji do badania *EV-201* wymieniono doniesienie konferencyjne *McGregor 2019* – praca ta nie została włączona do przeglądu własnego, z uwagi na odnalezienie późniejszej pełnotekstowej publikacji prezentującej pełne wyniki tej samej analizy (*McGregor 2022*). Ponadto do przeglądu własnego nie

zakwalifikowano badań włączonych w przeglądzie *Deininger 2021* do odrębnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii – RCT *RANGE*, oceniającego terapię inną niż EV względem docetakselu oraz retrospektywnego badania *de Liaño Lista 2020*, oceniającego wyłącznie zróżnicowane chemioterapie. Niewłączenie wymienionych badań do analizy własnej wynikało z inaczej zdefiniowanych kryteriów włączenia – w przeglądzie *Deininger 2021* nie określono ocenianych schematów CTH, natomiast w analizie własnej komparator zdefiniowano jako monoterapię docetaksem, paklitaksem lub gemcytabiną. Z uwagi na odnalezienie RCT bezpośrednio porównującego EV z CTH (*EV-301*), w tym z docetaksem, nie poszukiwano innych badań, umożliwiających pośrednie porównanie EV z tym taksanem – stąd w analizie własnej nie uwzględniano badania *RANGE* (ramucyrumab + placebo vs docetaksel + placebo). Ponadto, z uwagi na nieuwzględnienie w grupie kontrolnej RCT *EV-301* możliwości leczenia gemcytabiną przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie ukierunkowane na identyfikację badań umożliwiających pośrednie porównanie EV z tym schematem CTH. We wspomnianym badaniu retrospektywnym *de Liaño Lista 2020* nie wyróżniono wyników chorych leczonych gemcytabiną (i nie określono liczby ani odsetka chorych leczonych w tym schemacie), wobec czego to badanie nie spełniało kryteriów włączenia do analizy własnej. Do metaanaliz *Wang 2023* i *Yajima 2025* zakwalifikowano dwa dodatkowe badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej z powodu niewłaściwej populacji pacjentów: *Takahashi 2019* (brak informacji o wcześniejszym stosowaniu ICI u pacjentów włączonych do badania) i *Yu 2021* (pacjenci nie otrzymywali przed EV chemioterapii opartej na pochodnej platyny). Do przeglądów *Domb 2024*, *Grant 2024* i *Talukder 2023* włączono doniesienie konferencyjne z badania *EV-301*, *Rosenberg 2022*, wykluczone z analizy własnej z uwagi na zawartość tych samych danych w późniejszej, uwzględnionej w przeglądzie własnym, publikacji pełnotekstowej *Rosenberg 2023*. W przeglądzie *Domb 2024* uwzględniono ponadto wyniki uzyskane w japońskiej podgrupie badania *EV-301* z publikacji *Matsubara 2023*, pominięte w analizie własnej z uwagi na dostępność wyników populacji ITT oraz analizy w podgrupach wg regionów geograficznych.

W przeglądzie własnym, z uwagi na szeroki zakres predefiniowanych punktów końcowych oraz późniejszą datę wyszukiwania w porównaniu do wszystkich zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, uwzględniono natomiast szerszy niż w omówionych przeglądach zakres wyników z badań opublikowanych (dodatkowe doniesienia konferencyjne i publikacje opisujące wyniki oceny QoL oraz wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa z dłuższych okresów obserwacji), jak również liczne badania obserwacyjne, oceniające efektywność praktyczną EV i raportujące działania niepożądane EV odnotowywane w rzeczywistej praktyce klinicznej.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 18 czerwca 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 461 w Pubmed, 1083 w Embase oraz 103 w Cochrane (łącznie 1647). Wśród nich zidentyfikowano zdublikowane rekordy, ogółem 465.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 1182) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń; spośród tych rekordów 1091 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 34;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 32;
- brak odpowiednich komparatorów: 1;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 167.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (39), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (348) oraz opracowania wtórne (470). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (91) rekordy, spośród których 32 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 3;
- opracowanie wtórne: 1;
- nieprawidłowa interwencja: 2;
- nieodpowiednia populacja: 19;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 7.

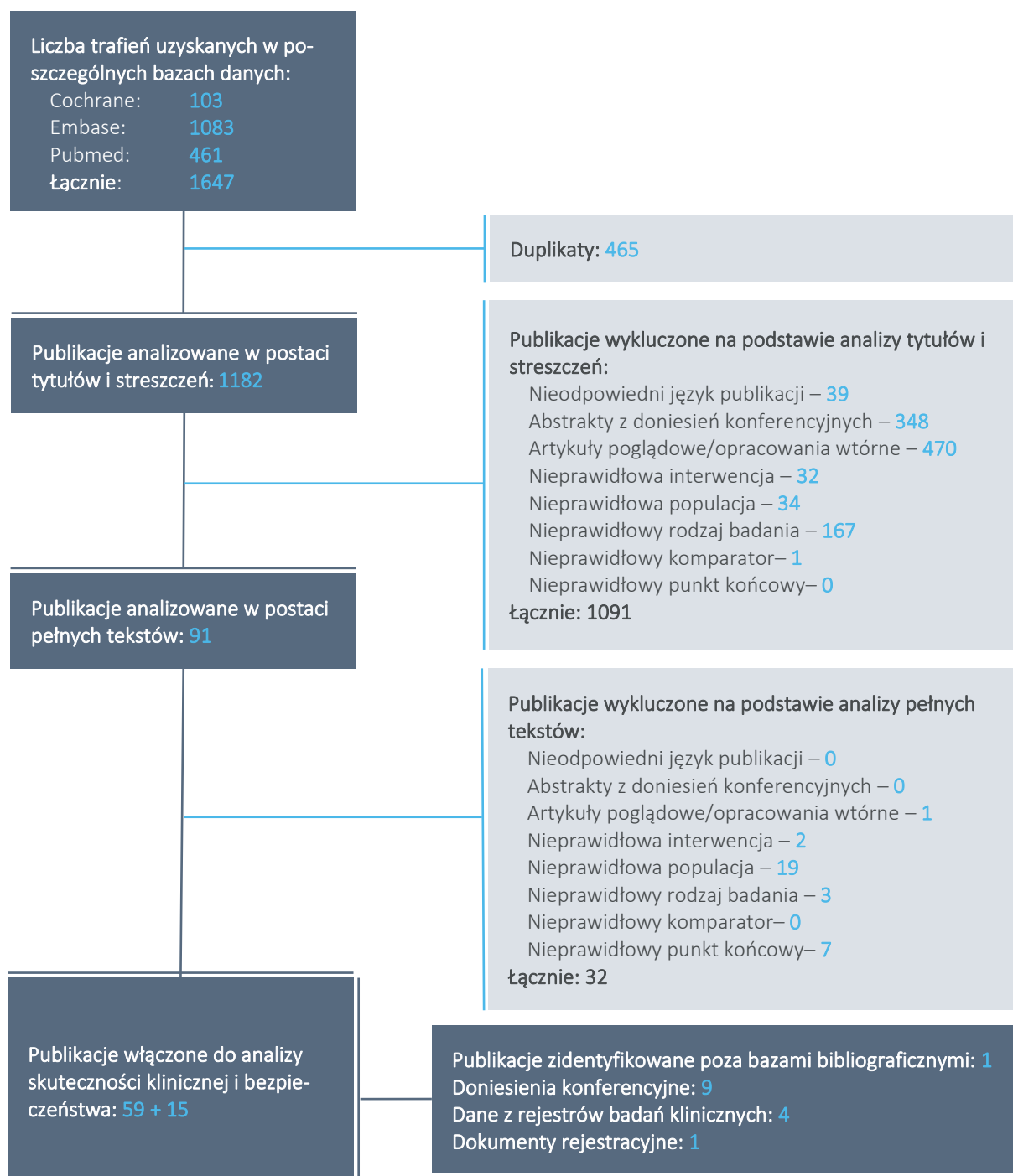
Przeprowadzono również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających kryteria włączenia przyjęte dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 9 dodatkowych źródeł. W

analizach uwzględniono również dokument EPAR dotyczący analizy i bezpieczeństwa leku Padcev (*EPAR Padcev 2022*), a także dane z rejestrów badań klinicznych *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, dotyczących odnalezionego badania z randomizacją *EV-301* (dane referowane jako *NCT03474107* oraz *2017-003344-21*) oraz badania *EV-201* (dane referowane jako *NCT03219333*) oraz *EV-203* (referowane jako *NCT04995419*). Dodatkowo, przegląd danych w sieci Internet pozwolił również na identyfikację analizy prowadzonej w bazie danych FAERS (system zbierający dane odnośnie zdarzeń niepożądanych), opisaney w dokumencie *Nguyen 2021*. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w załączniku.

Ogółem do analizy klinicznej włączono 59 publikacji zidentyfikowanych w na podstawie indeksacji w bazach bibliograficznych, oraz 15 pozycji zidentyfikowanych w innych źródłach.

Wyniki selekcji publikacji na kolejnych etapach analizy przedstawiono na diagramie.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych prezentowały wyniki następujących 47 badań:

- oceniających efektywność kliniczną enfortumabu wedotyny – 4 badania:
 - 1 badanie kliniczne z randomizacją: *EV-301* [NCT03474107, EudraCT: 2017-003344-21] (publikacje pełnotekstowe *Powles 2021, Rosenberg 2023, Rosenberg 2024*, opublikowany list *Petrylak 2021*; doniesienia konferencyjne *Mamtani 2021, Petrylak 2024, Rosenberg 2021a, Rosenberg 2021b*; rekordy rejestrów badań klinicznych *NCT03474107* i *2017-003344-21*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające dla produktu *Padcev* – *EPAR Padcev 2022*);
 - 3 badania kliniczne bez grupy kontrolnej:
 - *EV-201* [NCT03219333] – kohorta 1 (publikacje pełnotekstowe *Rosenberg 2019* i *McGregor 2022*; doniesienia konferencyjne *O'Donnell 2020, Petrylak 2019, Petrylak 2024*; *EPAR Padcev 2022*; dane z rejestru badań klinicznych – *NCT03219333*);
 - *EV-101* [NCT02091999] (publikacja pełnotekstowa *Rosenberg 2020*; doniesienia konferencyjne *Rosenberg 2018* i *Rosenberg 2019a*; *EPAR Padcev 2022*)
 - *EV-203* [NCT04995419] (publikacja pełnotekstowa *Li 2024* i dane z rejestru badań klinicznych – *NCT04995419*);
- oceniających efektywność praktyczną lub bezpieczeństwo enfortumabu wedotyny w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWE):
 - 7 badań przeprowadzonych w populacji ogólnej chorych z UC: badanie *ARON-2EV* (NCT05290038) (publikacje *Fiala 2024, Fiala 2025, Rizzo 2025*), badanie *UNITE* (*Koshkin 2022* i doniesienie konferencyjne *Niziam 2024*) oraz badania *Adib 2022, Belkaïd 2025, Klümper 2023, Sikora-Kupis 2023* i *Zschäbitz 2023*;
 - 29 badań przeprowadzonych w populacji japońskiej chorych z UC: badania *JIKEI-YAYOI* (*Urabe 2025*), *ULTRA* (*Uchimoto 2024, Uchimoto 2024a, Uchimoto 2025*), *UROKYU* (*Furubayashi 2024, Furubayashi 2024a, Minato 2024, Minato 2024a*), *YUSHIMA* (*Nakamura 2025*) oraz badania *Endo 2024, Furubayashi 2025* (publikacje *Furubayashi 2025* oraz *Furubayashi 2025a*), *Hara 2024, Hara 2025, Hayakawa 2024, Hirasawa 2024, Ikarashi 2024, Ishikawa 2024, Kawahara 2023, Kobari 2025, Minato 2023, Minato 2025, Miyake 2024, Miyake 2025a, Morikawa 2024, Nagata 2024, Ozaki 2025, Nakagawa*

2025, Nakane 2024, Nishimura 2025, Shindo 2025, Taguchi 2023 (Taguchi 2023, Taguchi 2025), Taoka 2024 oraz Uemura 2024;

- prezentujących dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny w rzeczywistej praktyce klinicznej:
 - 1 retrospektywny przegląd danych pacjentów, uczestniczących w RCT EV-301 w Korei Południowej: Yoon 2022;
 - 2 serie przypadków toksyczności skórnej: Guerrois 2022 i Hirotsu 2021;
 - 1 seria przypadków dotycząca zaburzeń skórnych: Miyake 2025;
 - 3 retrospektywne analizy danych postmarketingowych: Huang 2024, Nguyen 2021, Yu 2024.

5 Badania kliniczne z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją spełniające przyjęte kryteria włączenia. Zidentyfikowane badanie *EV-301* było wieloośrodkową, międzynarodową, randomizowaną próbą kliniczną III fazy, bez zaślepienia, z aktywnie leczoną grupą kontrolną. Celem badania *EV-301* była ocena korzyści klinicznej stosowania enfortumabu wedotyny (EV), w porównaniu ze stosowaniem standardowej chemioterapii (CTH), u chorych na raka urotelialnego, miejscowo zaawansowanego – nieresekcyjnego lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (ICI anty-PD-1/anty-PD-L1).

Najważniejsze dane i wyniki uzyskane w badaniu *EV-301* zostały wyekstrahowane z publikacji głównej – *Powles 2021* (analiza z datą odcięcia 15.07.2020 r.), udostępnionego w załączeniu do publikacji głównej protokołu badania (wersja 4.0) i planu analizy statystycznej (wersja 3.0) oraz publikacji *Rosenberg 2023* – wyniki długoterminowe (analiza z datą odcięcia 30.07.2021) i *Rosenberg 2024* – wyniki oceny jakości życia. Dodatkowe dane zidentyfikowano w doniesieniach konferencyjnych, prezentujących wyniki oceny jakości życia – *Mamtani 2021*, analizę w dodatkowych podgrupach wyróżnionych wg ekspozycji na lek – *Petrylak 2024*, pogłębioną analizę wyników w podgrupach „trudnych do leczenia” – *Rosenberg 2021a* i analizę długoterminową – *Rosenberg 2021b* (analiza z datą odcięcia 30.07.2021); w rejestrach badań klinicznych – wyniki oceny stanu sprawności (*NCT03474107*, *2017-003344-21*); w publikacji *Petrylak 2021* stanowiącej opublikowany list – dane dotyczące toksyczności płucnej; oraz w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym dla produktu Padcev (*EPAR Padcev 2022*) – uzupełniające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie zidentyfikowanych źródeł i pochodzących z nich danych.

Tabela 7. Badania z randomizacją – uwzględnione źródła danych, EV vs CTH: *EV-301*.

Publikacja/inne źródło	Data odcięcia danych	Okres obserwacji	Dane
<i>Powles 2021</i>	15.07.2020	Mediana: 11,1 mies.	Analiza główna (pierwsza analiza śródkresowa traktowana jako końcowa – główna, ponieważ wyniki spełniły kryterium przewagi EV nad CTH) – OS, PFS, ocena odpowiedzi (ORR, DCR, DOR, TTR), bezpieczeństwo, predefiniowane analizy OS, PFS i ORR w podgrupach.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Publikacja/inne źródło	Data odcięcia danych	Okres obserwacji	Dane
Rosenberg 2021a [†]			Pogłębiona analiza OS, PFS i ORR w podgrupach określonych jako „trudne do leczenia”.
Petrylak 2021 [‡]			Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa (toksyczność płucna).
Rosenberg 2023	30.07.2021	Mediana: 23,75 mies.	Analiza długookresowa (po ok. 12 mies. od daty odcięcia danych do analizy głównej) – OS, PFS, ocena odpowiedzi (ORR, DCR), bezpieczeństwo, analiza OS w podgrupach.
Rosenberg 2021b [†]			Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa z analizy długookresowej.
Rosenberg 2024	bd.	• 12 tygodni	Analiza PROs/QoL: EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L.
Mamtani 2021 [†]	bd.	• do ostatniej wizyty w okresie obserwacji (mediana: bd.)	Dodatkowe dane z oceny QoL w EORTC-QLQ-C30.
Petrylak 2024 [†]	bd.	bd.	Skuteczność w podgrupach wyróżnionych wg intensywności dawki i ekspozycji na lek (ORR, DoR, OS, PFS).
NCT03474107 [^] , 2017-003344-21 [^]	bd.	Do zakończenia leczenia (EOT), mediana (zakres) [mies.]: • EV – 4,99 (0,50; 19,4) • CTH – 3,45 (0,20; 15,0)	Ocena stanu sprawności wg ECOG w momencie EOT
EPAR Padcev 2022	15.07.2020	Mediana: 11,1 mies.	PFS w kolejnej linii leczenia, uzupełniające dane dotyczące OS i PFS (estymatory K-M dla dodatkowych punktów czasowych), ciężkie zdarzenia niepożądane, immunogenność (ADA).

[†] doniesienia konferencyjne;

[‡] publikacja typu „korespondencja” – ekstrahowano wyłącznie dane niedostępne w artykułach pełnotekstowych ani w doniesieniach konferencyjnych;

[^] z rekordów w rejestrach badań klinicznych ekstrahowano wyłącznie dane dla punktów końcowych, w przypadku których wyniki nie zostały opublikowane w artykułach pełnotekstowych ani w doniesieniach konferencyjnych; podane w tabeli informacje (data odcięcia, okres obserwacji) dotyczą wyłącznie danych ekstrahowanych z danego źródła

Pacjentów włączonych do badania *EV-301* przydzielono losowo w stosunku 1:1 do dwóch równoległych grup, w których stosowano dożylnie (i.v.) monoterapię EV, w dawce 1,25 mg/kg masy ciała lub standardową CTH, która była wybierana dla każdego włączonego do badania pacjenta przez lekarza prowadzącego przed randomizacją spośród trzech monoterapii: docetakselem (75 mg/m², i.v.), paklitakselem (175 mg/m², i.v.) lub winfluniną (320 mg/m², i.v.; w protokole ograniczono maksymalny możliwy udział chorych leczonych winfluniną w grupie kontrolnej do 35%). Wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali leczenie do wystąpienia progresji radiologicznej choroby, spełnienia innych kryteriów zakończenia leczenia lub zakończenia udziału w badaniu określonych w protokole badania lub do zakończenia badania.

Badanie było prowadzone w schemacie *event-driven*. W protokole zaplanowano przeprowadzenie jednej analizy śródokresowej, po wystąpieniu 65% zgonów wymaganych do przeprowadzenia analizy

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

końcowej, tj. 285 zgonów. Przeprowadzona analiza śródkresowa wykazała spełnienie predefiniowanych kryteriów przewagi EV nad CTH, co zgodnie z protokołem doprowadziło do uznania jej za analizę końcową wyników (analiza z datą odcięcia 15.07.2020 r.). Wobec tego analiza śródkresowa stanowi analizę główną wyników. W momencie wykazania przewagi EV nad komparatorem dokonano modyfikacji protokołu w celu umożliwienia chorym z grupy CTH otrzymania EV (*cross-over*). Po upływie około roku od daty odcięcia do analizy śródkresowej/głównej przeprowadzono analizę długookresową wyników (analiza z datą odcięcia 30.07.2021 r.). W analizie długookresowej pacjenci w grupie kontrolnej, którzy po *cross-over* otrzymali EV byli analizowani, zgodnie z regułą ITT, zgodnie z pierwotnym przypisaniem do grupy (tj. w grupie kontrolnej – CTH); w analizach przeżycia EV traktowano jako kolejną linię leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania EV-301 było przeżycie całkowite (OS), a drugorzędowymi punktami końcowymi także poddanymi formalnej analizie statystycznej: przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR) oraz kontrola choroby (DCR). W ocenie drugorzędowej i eksploracyjnej uwzględniono również inne parametry skuteczności związane z odpowiedzią na leczenie (DOR i TTR), wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – jakość życia w kwestionariuszach EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L), stan sprawności (ECOG) oraz bezpieczeństwo leczenia.

Analizy wyników dotyczących skuteczności prowadzono zgodnie z regułą *intention-to-treat*, w populacji pacjentów poddanych randomizacji, w przypadku wyników związanych z oceną odpowiedzi na leczenie – ograniczonej do pacjentów, u których ocena odpowiedzi wg kryteriów RECIST (wersja 1.1) była możliwa do przeprowadzenia (ang. *evaluable patients*). W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku w badaniu.

Szczegółową charakterystykę badania EV-301 zamieszczono w załączniku. W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące jego metodyki.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją, EV vs CTH: EV-301.

Charakterystyka	Opis†
Hipoteza badawcza	Cztery hipotezy typu <i>superiority</i> testowane hierarchicznie, w następującej kolejności – dla punktów końcowych: • OS [I-rzędowy punkt końcowy] • PFS [II-rzędowy punkt końcowy] • ORR [II-rzędowy punkt końcowy] • DCR [II-rzędowy punkt końcowy]

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka	Opis†
Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	IIA/3 (R2; B0; W1)
Okres obserwacji	Pacjentów obserwowano do wystąpienia progresji radiologicznej choroby, spełnienia kryteriów wykluczenia określonych w protokole badania lub zakończenia badania; po wystąpieniu progresji kontynuowano obserwację statusu przeżycia przez ≥ 3 kolejne miesiące. Mediana okresu obserwacji dla punktów końcowych skuteczności: 11,1 miesięcy (analiza główna) i 23,75 mies. (analiza długoterminowa) Okres obserwacji dla PROs/QoL: 12 tygodni; do ostatniej wizyty^
Moc statystyczna	Oszacowano, że włączenie do badania ok. 600 pacjentów będzie skutkowało uzyskaniem 85% mocy wykrycia istotnej różnicy pomiędzy grupami w ocenie I-rzędowego punktu końcowego, przy 1 wartości $\alpha = 0,025$ w teście jednostronnym (dla wszystkich uwzględnionych w hierarchii hipotez punktów końcowych skuteczności), HR = 0,75, medianie OS wynoszącej 8 mies. w grupie kontrolnej (CTH), odsetku pacjentów przedwcześnie kończących udział w badaniu na poziomie 10% i analizie śródkresowej wykonanej po wystąpieniu 65% planowanych zdarzeń wymaganych do wykonania analizy końcowej (285 zgonów). Ponadto oszacowano, że podana liczebność próby pozwoli na uzyskanie > 90% mocy w ocenie drugorzędowych punktów końcowych PFS, ORR i DCR.
Liczebność grup (EV vs CTH)	ITT: 301 vs 307 SAF: 296 vs 291
Typ analiz	<u>Analiza skuteczności:</u> • OS, PFS: analiza w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, wg reguły ITT • ORR, DCR: analiza w populacji pacjentów poddanych randomizacji, w której możliwa była ocena odpowiedzi, tj. z chorobą wyjściowo mierzalną (RES; ang. <i>Response-Evaluable Population</i>) • DOR, TTR: analiza w populacji pacjentów poddanych randomizacji, w której możliwa była ocena odpowiedzi, u pacjentów, którzy uzyskali potwierdzoną odpowiedź (CR lub PR) • PROs: analiza w populacji pacjentów poddanych randomizacji z dostępnymi wynikami oceny wyjściowej i co najmniej jednej oceny w okresie obserwacji; punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia – ITT <u>Analiza bezpieczeństwa:</u> w populacji pacjentów, którzy przyjęli dowolną dawkę badanego leku (SAF; ang. <i>Safety Population</i>) <u>Analizy w subpopulacjach:</u> w protokole badania predefiniowano analizy OS, PFS i ORR w podgrupach wyróżnionych wg: wieku; płci; regionu; oceny ECOG; obecności przerzutów w wątrobie; pierwotnego umiejscowienia guza; liczby wcześniejszych linii leczenia systemowego; odpowiedzi na poprzedzającą immunoterapię ICI; rodzaju chemioterapii wskazanej jako właściwe leczenie kontrolne przez lekarza prowadzącego (przed randomizacją) <u>Analizy wrażliwości:</u> w protokole badania predefiniowano analizy wrażliwości dla OS i PFS
Liczba ośrodków	191 ośrodków w 19 krajach świata
Sponsor	Astellas Pharma US, Seagen

† z wyłączeniem oceny QoL;

^ punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia

W fazie skringingu poddano ocenie 745 pacjentów, z czego 608 włączono do badania i poddano randomizacji do grupy leczonej EV (N = 301) lub otrzymującej standardową CTH wskazaną przez lekarza

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

prowadzącego (n = 307). Odpowiednio 98,3% i 94,8% chorych w grupach EV i CTH rozpoczęło leczenie przypisane w badaniu. W grupie kontrolnej najwięcej pacjentów nie rozpoczęło przypisanej CTH ze względu na wycofanie się z badania (n = 10; 3,3%), a w grupie EV nie było jednej, dominującej przyczyny nierozpoczęcia leczenia. Odpowiednio 81,4% i 92,8% pacjentów w grupach EV i CTH przerwało leczenie. Przyczyny przerwania leczenia było ogółem zbalansowane pomiędzy grupami, przy nieznacznie wyższych częstościach wycofywania pacjentów z badania w grupie kontrolnej, w porównaniu z grupą EV, odpowiednio 8,8% vs 5,0% – decyzją pacjenta oraz 7,2% vs 2,3% – decyzją lekarza (analiza główna). Obserwacja pacjentów w badaniu była w wysokim stopniu kompletna: w grupie EV z obserwacji nie utracono żadnego chorego, a w grupie CTH – dwóch chorych (0,7% grupy CTH; 0,3% populacji poddanej randomizacji).

Ocenę najważniejszych punktów końcowych skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Przeprowadzenie oceny odpowiedzi wg kryteriów RECIST (wersja 1.1) było możliwe u >95% pacjentów w obu grupach badania (populacja RES), a do oceny bezpieczeństwa włączono 98,3% pacjentów w grupie EV i 94,8% pacjentów w grupie CTH (populacja SAF). Pule pacjentów uwzględnionych w poszczególnych populacjach (ITT, RES, SAF) w ramach analizy długookresowej były takie same, jak w analizie głównej.

Ogółem 18 (6%) pacjentów wyjściowo przypisanych do grupy kontrolnej zmieniło leczenie na EV. W analizach statystycznych (analiza długookresowa) pacjenci po *cross-over* byli ujmowani w grupie zgodnej z randomizacją (CTH).

Szczegółowe dane dotyczące przepływu pacjentów w badaniu EV-301 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją, EV vs CTH: EV-301.

Populacja	EV	CTH
Pacjenci poddani screeningowi, n	745	
Pacjenci poddani randomizacji, n	608	
	301 [^]	307 [^]
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie, n (%*)	296 (98,3%)	291 (94,8%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia, n (%*)	5 (1,7%)	16 (5,2%)
• zdarzenie niepożądane	2 (0,7%)	1 (0,3%)
• wycofanie się pacjenta z badania	0 (0%)	10 (3,3%)
• wycofanie pacjenta z badania przez lekarza	2 (0,7%)	0 (0%)
• naruszenie protokołu	0 (0%)	1 (0,3%)

Populacja	EV	CTH
• utrata z obserwacji	0 (0%)	1 (0,3%)
• progresja choroby	1 (0,3%)	1 (0,3%)
• inna przyczyna	0 (0%)	2 (0,7%)
Analiza główna (data odcięcia 15.07.2020 r.)		
Pacjenci, którzy przegrali leczenie, n (%*)	245 (81,4%)	285 (92,8%)
• progresja choroby	177 (58,8%)	180 (58,6%)
• zdarzenie niepożądane	42 (14,0%)	46 (15,0%)
• wycofanie się pacjenta z badania	15 (5,0%)	27 (8,8%)
• wycofanie pacjenta z badania przez lekarza	7 (2,3%)	22 (7,2%)
• zgon	2 (0,7%)	2 (0,7%)
• naruszenie protokołu	1 (0,3%)	1 (0,3%)
• utrata z obserwacji	0 (0%)	1 (0,3%)
• inna przyczyna	1 (0,3%)	6 (2,0%)
Populacja w analizie OS i PFS [ITT], n (%*)	301 (100%)	307 (100%)
Populacja, w której możliwa była ocena odpowiedzi [RES], n (%*)	288 (95,7%)	296 (96,4%)
Populacja w analizie bezpieczeństwa [SAF], n (%*)	296 (98,3%)	291 (94,8%)
Analiza długookresowa (data odcięcia 30.07.2021 r.)		
Pacjenci, którzy przegrali leczenie, n (%)	285 (94,7%*)	301 (98,0%*)
• progresja choroby	203 (67,4%)	191 (62,2%)
• zdarzenie niepożądane	51 (16,9%)	49 (16,0%)
• wycofanie się pacjenta z badania	16 (5,3%)	28 (9,1%)
• wycofanie pacjenta z badania przez lekarza	11 (3,7%)	22 (7,2%)
• zgon	2 (0,7%)	2 (0,7%)
• naruszenie protokołu	1 (0,3%)	1 (0,3%)
• utrata z obserwacji	0 (0,0%)	1 (0,3%)
• inna przyczyna	1 (0,3%)	7 (2,3%)
Populacja w analizie OS i PFS [ITT], n (%*)	301 (100%)	307 (100%)
Populacja, w której możliwa była ocena odpowiedzi [RES], n (%*)	288 (95,7%)	296 (96,4%)
Populacja w analizie bezpieczeństwa [SAF], n (%*)	296 (98,3%)	291 (94,8%)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

^ podstawa procentowania w kolumnie

Badanie EV-301 jako poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją zostało sklasyfikowane na poziomie IIA w klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Z uwagi na prawidłową metodę randomizacji, dokładny opis pacjentów utraconych z badania, przy braku zaślepienia, jakość badania została oceniona w skali Jadad na 3 punkty na 5 możliwych do uzyskania. Ocenę w skali Jadad wraz z komentarzami podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ocena jakości badań z randomizacją w skali Jadad, EV vs CTH: EV-301.

Charakterystyka	Komentarz	Ocena
Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1 Centralna randomizacja komputerowa przy użyciu IRT (z ang. <i>Interactive Response Technology</i>). Stratyfikacja: ECOG (0 vs 1); region (Zachodnie kraje UE vs USA vs inne); przerzuty do wątroby (tak vs nie)	2/2
Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia pacjentów i personelu medycznego (<i>open-label</i>); zastosowano inne środki zmniejszające ryzyko błędu systematycznego mogącego wynikać z braku zaślepienia, m.in. zespół przeprowadzający analizę statystyczną wyników nie miał dostępu do informacji o przypisaniu pacjentów do grup przed zamknięciem bazy danych do analizy pierwszorzędnego punktu końcowego.	0/2
Wykluczenia	Podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.	1/1

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

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*, EV vs CTH: EV-301.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Selektywna publikacja wyników	Ogółem
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Jakość życia (QoL) – potwierdzona, istotna klinicznie poprawa ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30	Niskie	Niskie	Wysokie	Średnie	Niskie	Wysokie
Zdarzenia niepożądane (AEs)	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

W badaniu EV-301 przeprowadzono poprawną randomizację do porównywanych grup, z zachowaniem utajenia alokacji. Pacjentów przydzielano do grup w stosunku 1:1, ze stratyfikacją względem stanu sprawności, regionu geograficznego oraz obecności przerzutów w wątrobie. Nie zastosowano natomiast

zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. W populacji ITT porównywane grupy EV i CTH były zbliżone w zakresie większości analizowanych charakterystyk wyjściowych, co wskazuje na powodzenie procesu randomizacji. W dostępnych źródłach nie podano wyjściowych charakterystyk grup w populacjach SAF (ocena bezpieczeństwa) i RES (ocena odpowiedzi), niemniej ich liczebność odbiegała od populacji ITT w bardzo niewielkim stopniu – w związku z czym potencjalne różnice w rozkładzie wyjściowych charakterystyk pomiędzy porównywanymi grupami w tych populacjach, względem populacji ITT, uznano za niezwiększające w sposób znaczący ryzyka *bias*. Natomiast braki danych w analizie wyników oceny jakości życia (QoL) i związane z tym zawężenie populacji analizy QoL, przy braku dostępności charakterystyk wyjściowych, uznano za czynniki zwiększające ryzyko błędów systematycznych. Analizę wyników przeprowadzono z zachowaniem reguły ITT w odniesieniu do punktów końcowych skuteczności, natomiast w analizach wyników bezpieczeństwa pacjentów grupowano zgodnie z otrzymanym leczeniem. W pomiarach wyników stosowano powszechnie uznane narzędzia i kryteria, niemniej tylko ocena OS mogła zostać uznana za całkowicie obiektywną. W przypadku żadnego z analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono przesłanek selektywnej publikacji wyników.

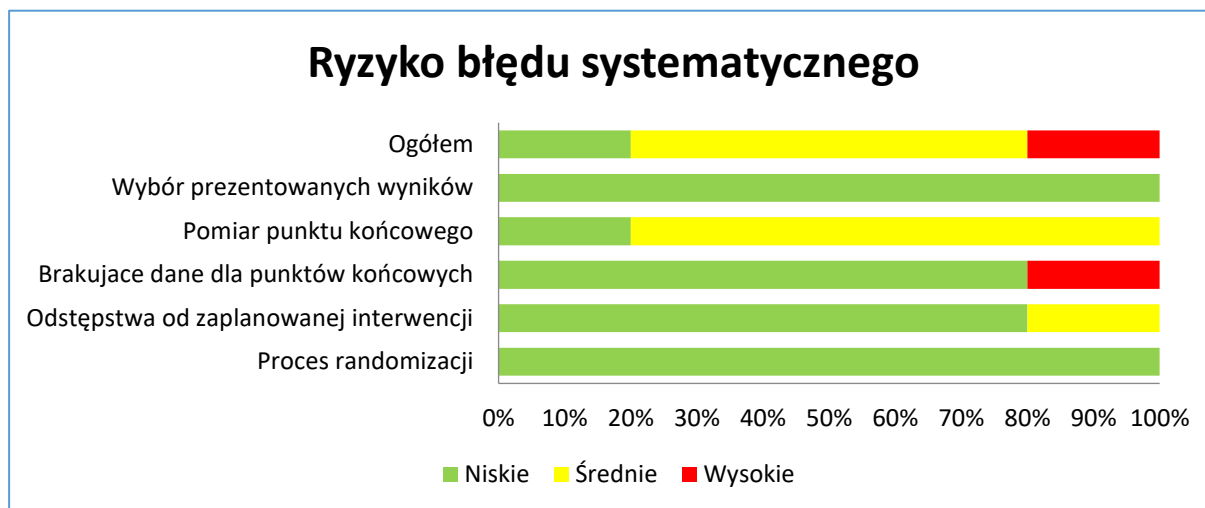
Szczegółowe wyniki oceny poszczególnych aspektów oceny ryzyka błędów systematycznych dla każdego z ocenionych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (rozdz. 17.12). Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako „niskie” we wszystkich analizowanych domenach w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego (OS). W przypadku oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) ogólna ocena ryzyka *bias* została zwiększona do „średniej” jedynie z powodu zwiększenia ryzyka błędu w domenie pomiaru wyników – z uwagi na niepełną obiektywność oceny. Ryzyko błędu w ocenie QoL (na przykładzie punktu końcowego uzyskania potwierdzonej, istotnej klinicznie poprawy ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30) uznano za wysokie, na co wpłynęło przede wszystkim wysokie ryzyko błędu w domenie „brakujących danych” (odsetki pacjentów w populacji poddanej randomizacji, którzy wypełnili kwestionariusz wyniosły w tygodniach od 2 do 12, odpowiednio, od 44% do 62% w grupie EV oraz od 34% do 52% w grupie CTH), przy możliwej zależności pomiędzy stanem zdrowia pacjenta a niewypełnieniem kwestionariusza; ponadto pomiar tego punktu końcowego jest subiektywny. W odniesieniu do oceny ryzyka zdarzeń niepożądanych (AEs) algorytm wskazał na średnie ryzyko błędu systematycznego, z uwagi na niepełną obiektywność pomiaru, jak również analizę zgodnie z otrzymanym leczeniem (nie-ITT).

Opisane wyżej ryzyko stronnictwa oceny drugorzędowych punktów końcowych, związane z brakiem zaślepienia i niepełną obiektywnością tych wyników, można jednak uznać za zminimalizowane z uwagi na fakt, że pierwszorzędnym punktem końcowym badania jest OS. Ogółem ryzyko *bias* w badaniu jest

zatem niskie (co jest również zgodne z oceną przeprowadzoną przez AOTMiT w procedurze oceny technologii o wysokiej innowacyjności [TLI]; AOTMiT 2023).

Wynik oceny ryzyka *bias* w badaniu EV-301 podsumowano graficznie na wykresie poniżej.

Wykres 2. Graficzne podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach z randomizacją przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*, EV vs CTH: EV-301.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w badaniu EV-301 zostały szczegółowo opisane w protokole badania i załączniku do publikacji z głównymi wynikami badania (Powles 2021).

Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego – nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego (Ia/mUC), u których zastosowano już uprzednio CTH z udziałem pochodnej platyny oraz ICI anty-PD-1/anty-PD-L1. Włączano pacjentów dorosłych, z oceną stanu sprawności ECOG 0 lub 1 i udokumentowaną radiologicznie progresją lub wznową nowotworu, do której doszło w trakcie lub po zakończeniu leczenia ICI anty-PD-1/anty-PD-L1. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali CTH opartą na pochodnej platyny w leczeniu adiuwantowym lub neoadiuwantowym wymagano ponadto wystąpienia progresji do 12 miesięcy od zakończenia tej linii leczenia.

Do badania nie włączano chorych, którzy otrzymali więcej niż jedną linię CTH z powodu Ia/mUC, z uwzględnieniem chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej, jeżeli do progresji doszło w ciągu

12 miesięcy od ukończenia leczenia. Wykluczano także pacjentów z wyjściowo występującą neuropatią czuciową lub ruchową w stopniu nasilenia ≥ 2 , utrzymującymi się, istotnymi objawami toksyczności wcześniej stosowanego leczenia, aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niekontrolowaną cukrzycą, jak również chorych z aktywnym zapaleniem lub owrzodzeniem rogówki.

Szczegółowy wykaz kryteriów selekcji pacjentów do badania *EV-301* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria selekcji pacjentów do badań z randomizacją, EV vs CTH: EV-301.

Kryteria	Opis
Kryteria włączenia	- Dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka urotelialnego (tj. raka pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej), z uwzględnieniem pacjentów z rakiem urotelialnym z różnicowaniem płaskonabłonkowym lub o mieszanym utkaniu histologicznym. - Pacjenci, u których doszło do radiologicznej progresji lub wznowy w trakcie lub po ukończeniu immunoterapii inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) anty-PD-1 lub anty-PD-L1, prowadzonej z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Pacjenci, u których leczenie anty-PD-1/PD-L1 ICI przerwano z powodu toksyczności mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem dowodów progresji choroby, do której doszło po przerwaniu leczenia, przy czym immunoterapia anty-PD-1/PD-L1 ICI nie musiała być ostatnią linią leczenia poprzedzającą włączenie do badania. Pacjenci, u których ostatnia terapia systemowa była inna niż ICI mogli być włączeni do badania, jeżeli doszło u nich do progresji lub wznowy w trakcie lub po ostatniej linii leczenia. Pacjenci z chorobą w stadium miejscowo-zaawansowanym nie mogli kwalifikować się, w opinii lekarza prowadzącego, do radykalnej resekcji. - Wcześniejsza chemioterapia w schemacie zawierającym pochodną platyny (cisplatynę lub karboplatynę), prowadzona w leczeniu raka miejscowo zaawansowanego lub w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym. W przypadku stosowania pochodnej platyny w adiuwancie lub neoadiuwancie wymagana była progresja w okresie do 12 miesięcy od ukończenia chemioterapii. - Wyjściowo stadium miejscowo zaawansowane lub przerzutowe, potwierdzone badaniami radiologicznymi. - Archiwalna próbka tkanki nowotworu dostępna do wysłania do centralnego laboratorium przed rozpoczęciem leczenia; w przypadku braku materiału archiwalnego – dostarczenie świeżej próbki tkanki. Jeżeli świeża próbka nie może zostać dostarczona z powodów związanych z bezpieczeństwem pacjenta możliwość włączenia do badania musiała zostać przedyskutowana z monitorem badania. - Ocena sprawności wg ECOG 0 lub 1. - Wyniki badań laboratoryjnych spełniające następujące kryteria: - neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$ - płytki $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ - hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ - bilirubina całkowita w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub $\leq 3 \times \text{GGN}$ u chorych z zespołem Gilberta - CrCl $\geq 30 \text{ ml/min}$ (wartość szacowana wg standardów ośrodka lub w zbiorce dobowej; możliwe również włączenie na podst. wartości eGFR zamiast CrCl) - ALT i AST $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub $\leq 3 \times \text{GGN}$ u chorych z przerzutami do wątroby; - docetaksel nie mógł być wskazany jako komparator dla pacjentów z całkowitą bilirubiną $> \text{GGN}$ lub AST lub ALT $> 1,5 \times \text{GGN}$, jednocześnie z ALP $> 2,5 \times \text{GGN}$. - W przypadku kobiet: brak możliwości zajścia w ciążę (przejście menopauzy, udokumentowane ubezplodnienie chirurgiczne) lub zgoda na niepodejmowanie próby zajścia w ciążę przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku, ujemny wynik testu ciążowego oraz zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku a także zgoda na niepodejmowanie karmienia piersią lub donacji komórek jajowych od dnia wizyty skringowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku. - W przypadku mężczyzn: mężczyźni mający partnerkę zdolną do zajścia w ciążę – zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji od dnia wizyty skringowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku; zgodna na niepodejmowanie donacji nasienia od dnia wizyty skringowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu

Kryteria	Opis
	ostatniej dawki leku; mężczyźni mający partnerkę w ciąży lub karmiącą piersią – zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie prezerwatyw w czasie trwania badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku. • Zgoda na nieuczestniczenie w innym interwencyjnym badaniu klinicznym w czasie trwania leczenia w badaniu.
Kryteria wykluczenia	• Wyściowo obecna neuropatia czuciowa lub ruchowa w ≥ 2 stopniu nasilenia. • Aktywne przerzuty do OUN. Pacjenci z leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni do badania wyłącznie w przypadku stabilności przerzutów przez ≥ 6 tyg. poprzedzających skринing; w przypadku konieczności stosowania steroidów z powodu przerzutów do OUN – przyjmowanie stabilnej dawki steroidów, ≤ 20 mg prednizonu dziennie lub równoważnej dawki innego leku steroidowego przez ≥ 2 tygodnie; brak dowodów nowych przerzutów w mózgu lub powiększania się przerzutów istniejących w wyjściowych wynikach badań obrazowych; nieobecność przerzutów w oponach mózgowo-rdzeniowych. • Utrzymująca się, istotna klinicznie toksyczność (w stopniu ≥ 2, z wyłączeniem łysienia) związana z poprzednim leczeniem (w tym z leczeniem systemowym, radioterapią lub leczeniem chirurgicznym). Pacjenci z niedoczynnością tarczycy lub przysadki związanymi z immunoterapią w stopniu ≤ 2 mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem właściwej kontroli tych schorzeń na stabilnych dawkach hormonalnej terapii zastępczej (w przypadku wskazań do takiego leczenia). • Wcześniejsze leczenie EV lub innym koniugatem przeciwciała-lek opartym na monometyloaurystynie E (MMAE). • Wcześniejsze przyjęcie wszystkich schematów chemioterapii wskazanych w leczeniu UC, spośród możliwych do zastosowania w grupie kontrolnej badania (tj. paklitakselu i docetakselu w regionach, w których winflunina nie jest dopuszczona do obrotu lub paklitakselu, docetakselu i winfluniny w regionach, w których winflunina jest dopuszczona do obrotu); po osiągnięciu maksymalnej proporcji pacjentów wylosowanych do terapii winfluniną (tj. 35%) wykluczano także pacjentów, którzy otrzymali już tylko docetaksel i paklitaksel. • Przyjęcie > 1 wcześniejszej chemioterapii z powodu la/mUC, z uwzględnieniem chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej, jeżeli do progresji doszło w ciągu 12 mies. od ukończenia leczenia. Zmiana cisplatyny na karboplatynę nie była traktowana jako kolejny schemat leczenia, o ile zmiana nie obejmowała dodatnia innych, nowych leków cytotoksycznych. • Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie w okresie 3 lat poprzedzających podanie pierwszej dawki leku lub dowody obecności resztek wcześniej rozpoznanego nowotworu. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry; wczesnego raka gruczołu krokowego bez dowodów progresji; wczesnego raka gruczołu krokowego niskiego lub bardzo niskiego ryzyka poddawanych aktywnemu nadzorowi lub bacznej obserwacji bez zamiaru aktywnego leczenia; jakiegokolwiek raka in situ pod warunkiem wykonania całkowitej resekcji. • Przyjmowanie systemowych antybiotyków z powodu zakażenia wirusowego, bakteryjnego lub grzybiczego w czasie zaplanowanego podania pierwszej dawki EV. Rutynowa profilaktyka antybiotykowa była dozwolona. • Znane, aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. • Zakażenie HIV w wywiadzie. • Udokumentowany wywiad zdarzenia mózgowo-naczyniowego (udar lub przemijający napad niedokrwienności), niestabilna dławica piersiowa, zawał serca lub objawy kardiologiczne (w tym zastoinowa niewydolność serca) spójne z klasą NYHA III lub IV w okresie 6 mies. poprzedzających podanie pierwszej dawki leku. • Radioterapia lub duży zabieg chirurgiczny w okresie 4 tyg. poprzedzających podanie pierwszej dawki leku. • Znana nadwrażliwość na EV lub którąkolwiek substancję zawartą w produkcie leczniczym zawierającym EV lub znana nadwrażliwość na leki biologiczne wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego. • Znana nadwrażliwość na docetaksel, paklitaksel, winfluninę (lub inne alkaloidy barwinka różyczkowego) lub którykolwiek ze składników wymienionych w charakterystykach produktów leczniczych zawierających wymienione substancje czynne. • Znane, aktywne zapalenie lub owrzodzenie rogówki; pacjenci z powierzchownym punktowym zapaleniem rogówki mogli być włączani do badania pod warunkiem stosowania właściwego leczenia (w opinii badacza).

Kryteria	Opis
	• Obecność innej współistniejącej choroby/stanu medycznego, który mógłby, w opinii, badacza, zaburzyć zdolność pacjenta do poddania się zaplanowanemu leczeniu (w znaczeniu możliwości przyjmowania leku i jego tolerancji) oraz obserwacji. • Niekontrolowana cukrzyca ($HbA_{1c} \geq 8\%$ lub pomiędzy $7\% < 8\%$ przy współistniejących objawach cukrzycy – wielomocz lub polidypsja, których nie można wyjaśnić w inny sposób) w okresie 3 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki leków w wywiadzie.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W próbie 608 pacjentów z rozpoznaniem Ia/mUC poddanych randomizacji mediana wieku wynosiła 68 lat, a większość chorych stanowili mężczyźni (77,3%), pochodzący z Europy Zachodniej lub USA (56,3%), palący tytoń obecnie lub w przeszłości (64,3%), z oceną stanu sprawności ECOG 1 (59,9%) i guzem umiejscowionym pierwotnie w dolnych drogach moczowych (66,3%). Prawie jedną trzecią badanej próby (30,9%) stanowili chorzy z przerzutami nowotworu do wątroby. Większość włączonych chorych została uprzednio poddana 1 lub 2 liniom wcześniejszego leczenia systemowego (87,5%). Ponadto pacjenci zakwalifikowani do badania w większości nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-L1/anty-PD-1 (79,2% z 533 ocenionych).

Szczegółowo wyjściową charakterystykę analizowanej próby, z podziałem na grupy EV i CTH, przedstawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach z randomizacją (populacje ITT), EV vs CTH: EV-301.

Charakterystyka		EV N = 301	CTH N = 307
Wiek, mediana (zakres) [lata]		68,0 (34,0–85,0)	68,0 (30,0–88,0)
Wiek ≥ 75 lat, n (%)		52 (17,3%)	68 (22,1%)
Mężczyźni, n (%)		238 (79,1%)	232 (75,6%)
Region, n (%)	Europa Zachodnia	126 (41,9%)	129 (42,0%)
	USA	43 (14,3%)	44 (14,3%)
	Reszta świata	132 (43,9%)	134 (43,6%)
Rasa, n (%)	Biała	159 (52,8%)	155 (50,5%)
	Czarna / Afroamerykanie	2 (0,7%)	2 (0,7%)
	Azjaci	97 (32,2%)	103 (33,6%)

Charakterystyka		EV N = 301	CTH N = 307
Palenie tytoniu, n (%)	Rdzenna ludność Hawajów lub Wysp Pacyficznych	0	1 (0,3%)
	b.d.	43 (14,3%)	46 (15,0%)
	Byli palacze	167 (55,5%)	164 (53,4%)
	Aktywni palacze	29 (9,6%)	31 (10,1%)
	Niepalący	91 (30,2%)	102 (33,2%)
Cukrzyca lub hiperglikemia w wywiadzie, n (%)		56 (18,6%)	58 (18,9%)
ECOG, n (%)	0	120 (39,9%)	124 (40,4%)
	1	181 (60,1%)	183 (59,6%)
Ocena ryzyka w skali Bellmunta, n (%)	0–1	201 (66,8%)	208 (67,8%)
	≥ 2	90 (29,9%)	96 (31,3%)
	bd.	10 (3,3%)	3 (1,0%)
Pierwotne umiejscowienie nowotworu, n (%)	Górne drogi moczowe	98 (32,6%)	107 (34,9%)
	Pęcherz lub inne	203 (67,4%)	200 (65,1%)
Typ histologiczny nowotworu w momencie pierwotnej diagnozy, n/N ocenianych (%)	Rak urotelialny lub przejściowokomórkowy	229/301 (76,1%)	230/305 (75,4%)
	Rak urotelialny mieszany	45/301 (15,0%)	42/305 (13,8%)
	Inny [^]	27/301 (9,0%)	33/305 (10,8%)
Miejsca przerzutowania, n/N ocenianych (%)	Wyłącznie węzły chłonne	34/301 (11,3%)	28/306 (9,2%)
	Trzewia	234/301 (77,7%)	250/306 (81,7%)
	Wątroba	93/301 (30,9%)	95/307 (30,9%)
Liczba wcześniejszych linii leczenia systemowego Ia/mUC [‡] , n (%)	1–2	262 (87,0%)	270 (87,9%)
	≥ 3	39 (13,0%)	37 (12,1%)
Najlepsza odpowiedź na ICI [†] , n (%)	Odpowiedź (PR lub CR)	61 (20,3%)	50 (16,3%)
	Brak odpowiedzi (SD lub PD)	207 (68,8%)	215 (70,0%)
Czas od rozpoznania choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej, mediana (zakres) [mies.]		14,8 (0,2–114,1)	13,2 (0,3–118,4)

[^] w tym gruczolakoraki, raki płaskonabłonkowe i raki z różnicowaniem rzeżakomiesakowym;

[†] wśród pacjentów, którzy otrzymali ICI anty-PD-1/anty-PD-L1 (jeden pacjent nie otrzymał takiego leczenia; *EPAR Padcev 2022*);

[‡] z uwzględnieniem wcześniejszej (w ciągu 12 mies.) progresji po leczeniu neo/adjuwantowym z udziałem pochodnej platyny

Większość raportowanych charakterystyk wyjściowych było dobrze zbalansowanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV odnotowano wyjściowo niższy niż w grupie CTH udział pacjentów z przerzutami trzewnymi (77,7% vs 81,7%), a wyższy – z przerzutami ograniczonymi do węzłów chłonnych (11,3% vs 9,2%).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

W celu oceny wiarygodności zewnętrznej prezentowanej analizy klinicznej w tabeli poniżej zestawiono najważniejsze kryteria kwalifikacji do włączonego do przeglądu badania z randomizacją (EV-301) z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, dzięki czemu można było porównać stopień zgodności pomiędzy populacją RCT, w której oceniano skuteczność terapii enfortumabem wedotyny, a populacją wnioskowanego programu lekowego, w której terapia ta byłaby stosowana w Polsce. Populacja wnioskowanego programu lekowego jest tożsama z populacją pacjentów, w której wnioskowana terapia jest refundowana obecnie, ze środków Funduszu Medycznego.

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

Kryterium	Wnioskowany program lekowy	RCT EV-301	Zgodność
Rozpoznanie – typ nowotworu	Histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego	<u>Kryterium włączenia:</u> Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego (tj. raka pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej), z uwzględnieniem pacjentów z rakiem urotelialnym z różnicowaniem płaskonabłonkowym lub mieszanym.	Kryteria włączenia do programu nieznacznie szersze niż kryteria włączenia do badania: Kryteria zgodne. W opisie programu dodatkowo wyodrębniono pacjentów z urotelialnym rakiem gruczołu krokowego (niewskazanych wprost w protokole RCT EV-301), niemniej w badaniu uwzględniano pacjentów z rakiem cewki moczowej, nie wykluczając chorych z nowotworem umiejscowionym w części sterczowej tego narządu. Ponadto w protokole badania doprecyzowano możliwość kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym z różnicowaniem płaskonabłonkowym lub mieszanym (czego nie określono wprost w programie, pacjenci tacy nie zostali jednak również z programu wykluczeni).
Rozpoznanie – stopień zaawansowania nowotworu	Rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia.	<u>Kryterium włączenia:</u> Wyściowo stadium miejscowo zaawansowane lub przerzutowe, potwierdzone badaniami radiologicznymi. Pacjenci z chorobą w stadium miejscowo-zaawansowanym nie mogli kwalifikować się, w opinii lekarza prowadzącego, do radykalnej resekcji.	Kryteria zgodne (w programie w kryteriach włączenia brak zapisu „potwierdzone badaniami radiologicznymi” ale badania radiologiczne wymieniono wśród badań wykonywanych przy kwalifikacji).
Inne cechy nowotworu	Obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej.	<u>Kryterium włączenia:</u> brak wymogu mierzalności zmian dla populacji badania ogółem; do pacjentów z chorobą wyściowo mierzalną była natomiast populacja RES, w której dokonywano oceny odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1.	Kryteria włączenia do programu nieznacznie węższe niż kryteria włączenia do badania: Z badania, w przeciwieństwie do programu, nie wykluczano pacjentów ze zmianami niemierzalnymi; niemniej populacja RES, w której dokonywano oceny odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1, była ograniczona do pacjentów ze zmianami mierzalnymi i stanowiła ona >95% ogółu włączonych pacjentów w obu grupach badania.

Progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Wcześniejsze
leczenie, wyniki
wcześniejszego
leczenia

Kryteria włączenia:

- Pacjenci, u których doszło do radiologicznej progresji lub wznowy w trakcie lub po ukończeniu immunoterapii inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) anty-PD-1 lub anty-PD-L1, prowadzonej z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Pacjenci, u których leczenie anty-PD-1/PD-L1 ICI przerwano z powodu toksyczności mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem dowodów progresji choroby, do której doszło po przerwaniu leczenia, przy czym immunoterapia anty-PD-1/PD-L1 ICI nie musiała być ostatnią linią leczenia poprzedzającą włączenie do badania. Pacjenci, u których ostatnia terapia systemowa była inna niż ICI mogli być włączeni do badania, jeżeli doszło u nich do progresji lub wznowy w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.
- Wcześniejsza chemioterapia w schemacie zawierającym pochodną platyny (cisplatynę lub karboplatynę), prowadzona w leczeniu raka miejscowo zaawansowanego lub w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym. W przypadku stosowania pochodnej platyny w adiuwancie lub neoadiuwancie wymagana była progresja w okresie do 12 miesięcy od ukończenia chemioterapii.

Kryteria wykluczenia:

- Wcześniejsze przyjęcie wszystkich schematów chemioterapii wskazanych w leczeniu UC, spośród możliwych do zastosowania w grupie kontrolnej badania (tj. paklitakselu i docetakselu w regionach, w których winflunina nie jest dopuszczona do obrotu lub paklitakselu, docetakselu i winfluniny w regionach, w których winflunina jest dopuszczona do obrotu).
- Przyjęcie > 1 wcześniejszej chemioterapii z powodu la/mUC, z uwzględnieniem chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej, jeżeli do progresji doszło w ciągu 12 mies. od ukończenia leczenia. Zmiana cisplatyny na karboplatynę nie była traktowana jako kolejny

Kryteria zasadniczo zgodne

Zarówno w przypadku badania, jak i programu wymagano niepowodzenia wcześniejszego leczenia, zarówno chemioterapią opartą na pochodnych platyny, jak i ICI anty-PD-1/PD-L1 (progresja radiologiczna; w protokole RCT – „lub wznowa”).

Do badania kwalifikowano pacjentów, w przypadku których chemioterapia oparta na pochodnej platyny była leczeniem neoadjuwantowym lub adiuwantowym, do progresji choroby w tej linii leczenia musiało dojść w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia – proponowany program nie zawiera tego wymogu (wystarczające jest niepowodzenie leczenia po zastosowaniu chemioterapii opartej o pochodną platyny, niezależnie od linii leczenia, w której została zastosowana i czasu wolnego od progresji).

Ponadto do badania *EV-301* nie mogli być kwalifikowani pacjenci, którzy byli już poddawani leczeniu wszystkimi schematami chemioterapii zdefiniowanymi jako leczenie w grupie kontrolnej, tj. paklitakselem i docetakselem w regionach, w których winflunina nie jest dopuszczona do obrotu lub paklitakselem, docetakselem i winfluniną w regionach, w których winflunina jest dopuszczona do obrotu. Jest to ograniczenie w sposób oczywisty wynikające z konieczności zachowania równych szans przydzielenia pacjentów do grupy kontrolnej (CTH) i eksperymentalnej (EV) w warunkach badania klinicznego (pacjenci uprzednio leczeni wszystkimi wymienionymi lekami nie mogliby zostać zakwalifikowani do żadnej z terapii kontrolnych). Wykluczenie opisanej grupy pacjentów z proponowanego programu lekowego nie miałyby uzasadnienia.

W projekcie programu lekowego nie ma ponadto zapisów wykluczających możliwość ponownego leczenia pacjenta enfortumabem wedotyny (w przypadku wcześniejszego leczenia) lub innym koniugatem przeciwciała-lek opartym na MMAE; na dzień złożenia wniosku żadna terapia zawierająca EV lub inne koniugaty przeciwciała-lek oparte na MMAE nie jest objęta refundacją w leczeniu raka urotelialnego w jakimkolwiek stadium.

schemat leczenia, o ile zmiana nie obejmowała dodania innych, nowych leków cytotoksycznych.

- Wcześniejsze leczenie EV lub innym koniugatem przeciwciało-lek opartym na MMAE.

Kryterium	Wnioskowany program lekowy	RCT EV-301	Zgodność
Sprawność	Stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG.	<u>Kryterium włączenia:</u> Ocena sprawności wg ECOG 0 lub 1.	Kryteria zgodne
Wiek	Wiek 18 lat i powyżej.	<u>Kryterium włączenia:</u> Dorośli pacjenci.	Kryteria zgodne
Przerzuty w OUN	Nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy).	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Aktywne przerzuty do OUN. Pacjenci z leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni do badania wyłącznie w przypadku stabilności przerzutów przez ≥ 6 tyg. poprzedzających skринing; w przypadku konieczności stosowania steroidów z powodu przerzutów do OUN – przyjmowanie stabilnej dawki steroidów, ≤ 20 mg prednizonu dziennie lub równoważnej dawki innego leku steroidowego przez ≥ 2 tygodnie; brak dowodów nowych przerzutów w mózgu lub powiększania się przerzutów istniejących w wyjściowych wynikach badań obrazowych; nieobecność przerzutów w oponach mózgowo-rdzeniowych.	Kryteria zasadniczo zgodne Kryteria dotyczące kwalifikacji pacjentów z przerzutami do OUN są w protokole badania EV-301 sformułowane bardziej precyzyjnie, niż w propozycji programu lekowego, niemniej w obu przypadkach sformułowane ograniczenia zmierzają do wykluczenia pacjentów, którzy z uwagi na aktywne, niekontrolowane przerzuty w OUN nie mogliby odnieść istotnej klinicznie korzyści z leczenia enfortumabem wedotyny.
Choroby/stany współistniejące	Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem.	Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie w okresie 3 lat poprzedzających podanie pierwszej dawki leku lub dowody obecności resztek wcześniej rozpoznanego nowotworu. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry; wczesnego raka gruczołu krokowego bez dowodów progresji; wczesnego raka gruczołu krokowego niskiego lub bardzo niskiego ryzyka poddawanych aktywnemu nadzorowi lub bacznej obserwacji bez zamiaru aktywnego leczenia; jakiegokolwiek raka <i>in situ</i> pod warunkiem wykonania całkowitej resekcji.	Kryteria zasadniczo zgodne Kryteria dotyczące kwalifikacji pacjentów z innymi nowotworami złośliwymi są w protokole badania EV-301 sformułowane bardziej precyzyjnie, niż w propozycji programu lekowego, niemniej w obu przypadkach sformułowane ograniczenia zmierzają do wykluczenia pacjentów, którzy z uwagi na inny nowotwór, niepoddany leczeniu radykalnemu, lub poddany takiemu leczeniu lecz przy niewystarczająco pomyślnym rokowaniu, nie mogliby odnieść istotnej klinicznie korzyści z leczenia enfortumabem wedotyny.
	Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.	<u>Kryterium włączenia:</u> Wyniki badań laboratoryjnych spełniające następujące kryteria: - neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$ - płytki $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ - hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$	Kryteria zasadniczo zgodne Kryteria dotyczące kwalifikacji pacjentów odnoszące się do wydolności narządowej określonej na podstawie badań laboratoryjnych krwi zostały w protokole badania EV-301 sformułowane bardziej precyzyjnie, niż w propozycji programu lekowego, niemniej w obu przypadkach sformułowane ograniczenia zmierzają do wykluczenia pacjentów, którzy z uwagi na nieadekwatną wydolność narządów nie

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Kryterium	Wnioskowany program lekowy	RCT EV-301	Zgodność
		• bilirubina całkowita w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN u chorych z zespołem Gilberta • CrCl ≥ 30 ml/min (wartość szacowana wg standardów ośrodka lub w zbiorce dobowej; możliwe również włączenie na podst. wartości eGFR zamiast CrCl) • ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN u chorych z przerzutami do wątroby; • docetaksel nie mógł być wskazany jako komparator dla pacjentów z całkowitą bilirubiną $>$ GGN lub AST lub ALT $> 1,5 \times$ GGN, jednocześnie z ALP $> 2,5 \times$ GGN.	mogliby odnieść istotnej klinicznie korzyści z leczenia enfortumabem wedotyny.
Wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek w wieku rozrodczym.		Kryteria włączenia: • W przypadku kobiet: brak możliwości zajścia w ciążę (przejście menopauzy, udokumentowane ubezpłodnienie chirurgiczne) lub zgoda na niepodejmowanie próby zajścia w ciążę przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku, ujemny wynik testu ciążowego oraz zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku a także zgoda na niepodejmowanie karmienia piersią lub donacji komórek jajowych od dnia wizyty skринingowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku. • W przypadku mężczyzn: mężczyźni mający partnerkę zdolną do zajścia w ciążę – zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji od dnia wizyty skринingowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku; zgodna na niepodejmowanie donacji nasienia od dnia wizyty skринingowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku; mężczyźni mający partnerkę w ciąży lub karmiącą piersią – zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie prezerwatyw w czasie trwania badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku.	Kryteria zasadniczo zgodne Kryteria dotyczące kwalifikacji pacjentek odnoszące się do ciąży i karmienia piersią zostały w protokole badania EV-301 sformułowane bardziej precyzyjnie, niż w propozycji programu lekowego. Niemniej w obu przypadkach sformułowane ograniczenia zmierzają do wykluczenia ryzyka niepożądanego wpływu enfortumabu wedotyny na płód lub niemowlę karmione piersią. W projekcie programu lekowego nie zawarto wymogów dotyczących form stosowanej antykoncepcji (prawdopodobnie z uwagi na brak możliwości weryfikacji ich spełnienia).
Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania		Kryteria włączenia: • CrCl ≥ 30 ml/min.	Kryteria włączenia do programu nieznacznie szersze niż kryteria włączenia do badania:

Kryterium	Wnioskowany program lekowy	RCT EV-301	Zgodność
decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego. Brak przeciwwskazań do stosowania enfortumabu vedotin określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.	• ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN u chorych z przerzutami do wątroby. • Bilirubina całkowita w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN u chorych z zespołem Gilberta. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Znana nadwrażliwość na EV lub którąkolwiek substancję zawartą w produkcie leczniczym zawierającym EV lub znana nadwrażliwość na leki biologiczne wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego. • Wyjściowo obecna neuropatia czuciowa lub ruchowa w ≥ 2 stopniu nasilenia. • Niekontrolowana cukrzyca (HbA1c $\geq 8\%$ lub pomiędzy 7 a $< 8\%$ przy współistniejących objawach cukrzycy – wielomocz lub polidypsja, których nie można wyjaśnić w inny sposób) w okresie 3 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki leków w wywiadzie.	W aktualnym ChPL Padcev jako przeciwwskazanie do stosowania enfortumabu wedotyny wyszczególniono nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek wymienioną w ChPL substancję pomocniczą – pacjentów ze znaną nadwrażliwością na EV wykluczano również z RCT. Ponadto, zgodnie z ChPL enfortumeb wedotyny nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży, a także kobiet w ciąży i karmiących piersią – obie te grupy chorych zostały wykluczone także z RCT (<i>ChPL Padcev</i>). W ChPL (<i>ChPL Padcev</i>) nie określono innych stanów/schorzeń wykluczających leczenie EV. Zaznaczono natomiast, że lek ten: • nie był w badaniach klinicznych stosowany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl < 15 ml/min) – w badaniu EV-301 uczestniczyli pacjenci z CrCl > 30 ml/min, w programie mogliby uczestniczyć także pacjenci z CrCl w zakresie 15–30 ml/min; • oceniano tylko w ograniczonej grupie pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby – pacjentów takich wykluczano z badania EV-301; • nie był w badaniach klinicznych stosowany u pacjentów z neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 – identyczne kryterium przyjmowano w badaniu EV-301; • nie był w badaniach klinicznych stosowany u chorych z wyjściowym stężeniem HbA1c $\geq 8\%$ – kryterium w badaniu EV-301 było nieco bardziej restrykcyjne (wykluczano dodatkowo chorych ze współistniejącym wielomoczem lub polidypsją przy HbA1c pomiędzy 7 a $< 8\%$).	
Inne kryteria, nieobecne w projekcie programu	—	Dodatkowo populacja badania klinicznego EV-301 nie obejmowała następujących pacjentów z następującymi chorobami/stanami współistniejącymi: • ze znanym, aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem HIV w wywiadzie.	

Padcev (enfortumab wedotynu)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Kryterium	Wnioskowany program lekowy	RCT EV-301	Zgodność
		• z udokumentowanym wywiadem zdarzenia mózgowo-naczyniowego (udar lub przemijający napad niedokrwienności), niestabilna dławica piersiowa, zawał serca lub objawy kardiologiczne (w tym zastoinowa niewydolność serca) spójne z klasą NYHA III lub IV w okresie 6 mies. poprzedzających podanie pierwszej dawki leku; • u których przeprowadzono radioterapię lub duży zabieg chirurgiczny w okresie 4 tyg. poprzedzających podanie pierwszej dawki leku; • z aktywnym zapaleniem lub owrzodzeniem rogówki; • z obecnością innej współistniejącej choroby/stanu medycznego, który mógłby, w opinii, badacza, zaburzyć zdolność pacjenta do poddania się zaplanowanemu leczeniu (w znaczeniu możliwości przyjmowania leku i jego tolerancji) oraz obserwacji. Brak w/w schorzeń/stanów jako kryteriów wykluczających z programu nie oznacza, że pacjenci z wymienionymi schorzeniami będą licznie reprezentowani w rzeczywistej populacji programu. W/w szczególne sytuacje kliniczne będą rozpatrywane przez lekarza kwalifikującego do leczenia EV na podstawie indywidualnej oceny stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka ponoszonego przez pacjenta. Z badania klinicznego EV-301 wykluczano także pacjentów ze znaną nadwrażliwością na docetaksel, paklitaksel, winfluninę (lub inne alkaloidy barwinka różyczkowego) lub którykolwiek ze składników wymienionych w charakterystykach produktów leczniczych zawierających wymienione substancje czynne. Takie wykluczenie w protokole badania wynikało wyłącznie z konieczności zapewnienia równych szans przydzielenia pacjentów do grupy kontrolnej (CTH) i eksperymentalnej (EV) w warunkach badania klinicznego (pacjenci z nadwrażliwością na wymienione substancje nie mogliby zostać zakwalifikowani do żadnej z terapii kontrolnych). Wykluczenie opisanej grupy pacjentów z proponowanego programu lekowego nie miałooby uzasadnienia.	

Populacja RCT *EV-301* jest w dużym stopniu zbieżna z docelową populacją proponowanego programu lekowego: obejmowała dorosłych chorych z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, w progresji/wznowie po chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz immunoterapii ICI anty-PD-1/PD-L1, w dobrym stanie sprawności (ECOG 0 lub 1), bez aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym.

Potencjalnym ograniczeniem wiarygodności zewnętrznej ocenianego RCT, w stosunku do przewidywanego zastosowania EV w warunkach rzeczywistych, jest nieobecność w populacji badania pacjentów, którzy przed kwalifikacją do leczenia EV zostali poddani więcej niż jednej linii chemioterapii. W związku z dawaną przez proponowany program możliwością leczenia pacjentów po kilku liniach chemioterapii, obciążonych gorszym rokowaniem niż chorzy po jednej linii leczenia cytotoksycznego, w rzeczywistej praktyce można spodziewać się, że przeciętny efekt leczenia EV może być nieco mniejszy, niż uzyskany w RCT.

Do badania *EV-301* nie kwalifikowano także pacjentów, u których chemioterapia z udziałem pochodnej platyny została zastosowana jako leczenie neoadjuwantowe lub uzupełniające, a do wznowy nowotworu po tej terapii doszło po 12 miesiącach od jej ukończenia. Ta grupa pacjentów byłaby natomiast kwalifikowana do proponowanego programu (pod warunkiem spełnienia pozostałych kryteriów).

Ponadto w proponowanym programie możliwość leczenia enfortumabem wedotyny będzie ograniczona do pacjentów ze zmianami mierzalnymi. Protokół RCT *EV-301* nie zawierał analogicznego ograniczenia, niemniej wspomniane kryterium programu spełniała zdecydowana większość populacji tego badania.

Inne zauważone różnice pomiędzy porównywanymi populacjami, takie jak brak w populacji badania pacjentów z CrCl 15–30 ml/min oraz wykluczenie z badania niektórych pacjentów ze stężeniem HbA1c pomiędzy 7 a < 8% (w przypadku współwystępowania określonych objawów cukrzycy), czy też bardziej precyzyjnie określone kryteria dotyczące stanów/chorób współistniejących wykluczających z udziału w badaniu nie powinny mieć istotnego znaczenia dla możliwości uogólnienia wyników RCT *EV-301* na efekty stosowania EV w ramach proponowanego programu lekowego.

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

Interwencję ocenianą w badaniu *EV-301* stanowiło leczenie koniugatem przeciwciało-lek enfortumab wedotyny (EV), podawanym w monoterapii, w dożylnych wlewach w dawce 1,25 mg/kg masy ciała, w dniach 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu. U pacjentów ważących > 100 kg dawka EV była określana dla masy ciała równiej 100 kg. Maksymalna dopuszczalna dawka EV wynosił 125 mg. Do grupy EV wylosowano 301 chorych.

W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali jeden z trzech standardowych schematów chemioterapii (CTH), wskazany jako właściwy dla danego pacjenta przez lekarza prowadzącego spośród następujących trzech: docetaksel (monoterapia, 75 mg/m², we wlewie dożylnym), paklitaksel (monoterapia, 175 mg/m², we wlewie dożylnym) lub winflunina (monoterapia, 320 mg/m², we wlewie dożylnym). Proporcja pacjentów otrzymujących winfluninę nie mogła przekroczyć 35%, a docetaksel nie mógł być wskazany jako komparator dla pacjentów z całkowitą bilirubiną > GGN lub AST lub ALT > 1,5 × GGN, jednocześnie z ALP > 2,5 × GGN. W podawaniu wspomnianych leków postępowano zgodnie z zaleceniami charakterystyk stosowanych produktów leczniczych oraz miejscowymi wytycznymi. Na 307 pacjentów wylosowanych do grupy CTH docetaksel, paklitaksel i winfluninę otrzymało odpowiednio 117 (38,1%), 112 (36,5%) i 78 (25,4%) chorych.

Blizsze szczegóły dotyczące postępowania w grupie ocenianej i kontrolnej badania *EV-301* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka interwencji w badaniach z randomizacją, EV vs CTH: *EV-301*.

Grupa	Premedykacja	Schemat	Zasady modyfikacji dawki
EV	nie wymagana	enfortumab wedotyny 1,25 mg/kg m.c. (u pacjentów > 100 kg – dawka dla 100 kg), wlew i.v. (ok. 30 min.) w dniach 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu	• dozwolona redukcja dawki EV do 1 mg/kg lub do 0,75 mg/kg, odpowiednio do rodzaju i stopnia nasilenia objawów toksyczności • w przypadku braku możliwości podania EV w dniu 1 dowolnego cyklu ze względu na wystąpienie objawów toksyczności / zdarzeń niepożądanych dopuszczono możliwość opóźnienia rozpoczęcia cyklu • w przypadku wystąpienia objawów toksyczności w dniach 8 lub 15 dowolnego cyklu i konieczności wstrzymania dawki na czas > 3 dni dawka była pomijana, a nie opóźniana

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Grupa	Premedykacja	Schemat	Zasady modyfikacji dawki
			w przypadku otrzymania przez pacjenta wyłącznie dawki w dniu 1 i pominięcia dawek w dniach 8 i 15 pacjent mógł rozpocząć kolejny cykl już w dniu 22 (nowy dzień 1), o ile objawy toksyczności do tego dnia ustąpiły
	- wg miejscowych standardów - obejmowała podawanie kortykosteroidów (np. 16 mg deksametazonu dziennie, p.o.) przez 3 dni, poczynając od dnia poprzedzającego podanie docetakselu, w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia retencji płynów, jak również nasilenia reakcji nadwrażliwości - właściwy schemat premedykacji mógł być określany przez badacza	docetaksel 75 mg/m², wlew i.v. (1 godz. lub wg miejscowych wytycznych), w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu	- protokół badania przewidywał wstrzymanie podawania każdego ze stosowanych schematów CTH w przypadku wystąpienia związanej z leczeniem toksyczności hematologicznej w stopniu 4 lub toksyczności niehematologicznej w stopniu ≥ 3 oraz modyfikację kolejnych dawek zgodnie ze szczegółowymi zasadami określonymi w protokole - w przypadku wystąpienia związanej z leczeniem toksyczności hematologicznej w stopniu ≥ 3 dozwolone było stosowanie przetoczeń lub czynników wzrostu, zgodnie z miejscowymi wytycznymi
CTH	- stosowana w celu prewencji poważnych reakcji nadwrażliwości - np. deksametazon 20 mg p.o. podawany ok. 12 i 6 godz. przed paklitaksem, difenhydramina lub jej równoważnik w dawce 50 mg. i.v. 30–60 min. przed paklitaksem oraz cymetydyna 300 mg lub ranitydyna 50 mg i.v. 30–60 min. przed paklitaksem - właściwy schemat premedykacji mógł być określany przez badacza	paklitaksel 175 mg/m², wlew i.v. (3 godz. lub wg miejscowych wytycznych), w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu	
	winflunina	winflunina 320 mg/m ² , wlew i.v. (20 min.), w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu	

Pacjentów obserwowano do wystąpienia progresji radiologicznej choroby, spełnienia kryteriów wykluczenia określonych w protokole badania lub zakończenia badania. Leczenie pacjenta w badaniu mogło zostać zakończone w przypadku wystąpienia: progresji radiologicznej choroby, konieczności podania innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu nowotworu leczonego w badaniu lub nowego nowotworu; niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności; ciąży; sytuacji, w której – w ocenie badacza – zakończenie leczenia jest najbardziej korzystne dla pacjenta; odmowy dalszego przyjmowania leczenia lub wycofania zgody na udział w badaniu przez pacjenta; nieprzestrzegania przez pacjenta zaleceń protokołu badania w ocenie badania lub monitora badania; utraty pacjenta z obserwacji pomimo wysiłków badania podjętych w celu uzyskania kontaktu z pacjentem lub zgonu. U pacjentów, którzy zakończyli leczenie w badaniu przed wystąpieniem progresji wykonywano badania obrazowe co 8 tygodni, do udokumentowania progresji choroby lub rozpoczęcia innego leczenia

przeciwnowotworowego. Po wystąpieniu progresji radiologicznej nowotworu pacjenci wchodziłi w fazę obserwacji długoterminowej, w której ocena dokonywana była przez co najmniej 3 miesiące od daty ostatniej poprzedniej wizyty, pod kątem statusu przeżycia – do zgonu, utraty z obserwacji, wycofania zgody na udział w badaniu lub zakończenia badania.

Czas trwania leczenia podano dla populacji SAF. W dniu odcięcia danych do analizy głównej mediana czasu trwania leczenia w grupie EV wyniosła 5,0 (zakres: 0,5; 19,4) miesięcy, a w grupie CTH – 3,5 (zakres: 0,2; 15,0) miesiąca. Po dodatkowym roku prowadzenia badania mediana czasu trwania leczenia wyniosła 4,99 (zakres: 0,50; 29,9) miesiąca oraz 3,45 (zakres: 0,2; 26,4) miesiąca, odpowiednio w grupie EV i CTH. Zgodnie z danymi dostępnymi w doniesieniu konferencyjnym *Petrylak 2024*, redukcji dawki EV w trakcie leczenia dokonano ogółem u 35,5% pacjentów w grupie interwencyjnej. U 35,1% pacjentów w grupie EV zastosowano (co najmniej raz) redukcję dawki do 1,00 mg/kg, a u 11,1% – do 0,75 mg/kg. Przy tym większość pacjentów leczonych EV otrzymywała wyjściową dawkę leku, tj. 1,25 mg/kg, do 7 cyklu; w późniejszych cyklach konieczność redukcji dawki EV występowała częściej (*Petrylak 2024*).

W każdej grupie dozwolone było stosowanie wszelkich środków wspomagających, spójnych z zasadami optymalnej opieki nad pacjentem, odpowiednio do standardów ośrodka. Nie było natomiast dozwolone stosowanie innych leków eksperymentalnych, innej chemioterapii lub leków stosowanych przeciwnowotworowo (z wyłączeniem adiuwantowego leczenia hormonalnego u chorych z wywiadem raka piersi oraz leków stosowanych w leczeniu przerzutów kostnych) oraz radioterapii (z możliwymi, indywidualnymi wyjątkami napromieniania pojedynczych objawowych zmian lub kości, niestanowiących zmian docelowych wg RECIST v1.1 [ang. *non-target lesions*], u pacjentów z jednoznacznie występującą chorobą mierzalną poza polem napromieniania). Ponadto zalecono unikanie stosowania silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 jednocześnie z docetakselem; silnych inhibitorów enzymów CYP3A4 oraz leków wydłużających odstępn QT/QTc jednocześnie z winfluniną oraz szczególną ostrożność lub ścisłe monitorowanie bezpieczeństwa w przypadku podawania silnych inhibitorów cytochromu P450(CYP)3A4 lub P-gg jednocześnie z EV oraz silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 lub CYP2C8 – z paklitakselem.

W momencie wykazania przewagi EV nad komparatorem w analizie śródkresowej (tożsamej z analizą główną) dokonano modyfikacji protokołu w celu umożliwienia chorym z grupy CTH otrzymania EV (*cross-over*). W późniejszej analizie długookresowej, przeprowadzonej po upływie około roku od daty odcięcia do analizy śródkresowej/głównej, pacjenci w grupie kontrolnej, którzy po *cross-over* otrzymali EV, byli analizowani zgodnie z pierwotnym przypisaniem do grupy (tj. w grupie kontrolnej – CTH); w analizach przeżycia EV traktowano jako kolejną linię leczenia.

Zgodnie z danymi dostępnymi w EPAR, ogółem 32,4% pacjentów włączonych do badania *EV-301* zostało poddanych kolejnej linii leczenia – po EV, a odsetki pacjentów leczonych w kolejnej linii były zrównoważone pomiędzy porównywanymi grupami (odpowiednio 31,6% i 33,2% w grupach EV i CTH). W obu grupach najczęściej ($u \geq 2\%$ włączonych pacjentów) po zakończeniu leczenia EV stosowany był paklitaksel (6,3% vs 5,9%), „skojarzone leczenie lekami przeciwnowotworowymi” (4,3% vs 3,9%) oraz pembrolizumab (nieco częściej w grupie CTH: 2,7% vs 5,5%; *EPAR Padcev 2022*).

5.4 Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania *EV-301* było przeżycie całkowite (OS). Drugorzędnymi punktami końcowymi także poddanymi formalnej analizie statystycznej, tj. uwzględnionymi w hierarchii hipotez były przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR) oraz kontrola choroby (DCR). W ocenie drugorzędowej i eksploracyjnej uwzględniono również inne parametry skuteczności związane z odpowiedzią na leczenie (DOR i TTR) oraz wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – jakość życia [QoL] w kwestionariuszach EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L). Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *EV-301*, uwzględnionych w przeglądzie własnym, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Definicje punktów końcowych skuteczności w badaniach z randomizacją, EV vs CTH: EV-301.

Punkt końcowy	Definicja i główne założenia analityczne	Status punktu końcowego w analizie statystycznej ^{††}
Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)	• czas od randomizacji do udokumentowanej daty zgonu, bez względu na jego przyczynę • obserwacje pacjentów żyjących w momencie odcięcia danych do analizy cenzorowano w dniu ostatniego potwierdzonego statusu przeżycia lub dnia odcięcia danych do analizy – jeżeli nastąpił wcześniej	I-rzędowy, z korektą α
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>)	• czas od randomizacji do udokumentowanej daty progresji radiologicznej choroby wg RECIST v1.1 w ocenie badacza lub zgonu bez względu na przyczynę (do pierwszego z wymienionych zdarzeń) • obserwacje pacjentów, u których nie doszło do progresji ani zgonu cenzorowano w dniu ostatniej oceny radiologicznej lub – w przypadku braku wyników oceny przeprowadzonej w okresie obserwacji – w dniu randomizacji • obserwacje pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek inną terapię przeciwnowotworową przed progresją radiologiczną cenzorowano w dniu ostatniej oceny radiologicznej przed rozpoczęcie nowej terapii	II-rzędowy, z korektą α
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. <i>overall response rate</i>)	• proporcja pacjentów, u których najlepszą obserwowaną odpowiedzią na leczenie (BOR, ang. <i>best overall response</i>) była potwierdzona odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>complete response</i>) lub częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>) wg RECIST v1.1, w ocenie badacza • stosowana w badaniu definicja BOR była zgodna z kryteriami RECIST v1.1; uzyskanie CR lub PR było potwierdzane dwoma badaniami obrazowymi, wykonanymi w odstępie ≥ 4 tygodni; minimalny czas utrzymywania się stabilizacji choroby (StD, ang. <i>stable disease</i>) określono na 7 tygodni	II-rzędowy, z korektą α
Kontrola choroby (DCR, ang. <i>disease control rate</i>)	• proporcja pacjentów, u których najlepszą obserwowaną odpowiedzią na leczenie była potwierdzona odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR) lub stabilizacja choroby (StD) utrzymująca się przez ≥ 7 tygodni, w ocenie badacza; wg RECIST v1.1, w ocenie badacza	II-rzędowy, z korektą α
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>)	• czas od zaobserwowania pierwszej odpowiedzi całkowitej lub częściowej (CR/PR), w zależności od tego, którą zarejestrowano jako pierwszą, która następnie została potwierdzona, w ocenie badacza, do dnia progresji lub zgonu (do pierwszego z wymienionych zdarzeń) • w przypadku niewystąpienia progresji ani zgonu obserwacje cenzorowano w dniu ostatniej oceny radiologicznej lub pierwszej obserwacji CR/PR – w przypadku braku wyników kolejnych ocen • obserwacje pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek inną terapię przeciwnowotworową przed progresją radiologiczną cenzorowano w dniu ostatniej oceny radiologicznej przed rozpoczęcie nowej terapii	II-rzędowy
Czas do odpowiedzi na leczenie (TTR, ang. <i>time to response</i>)	• czas od dnia randomizacji do dnia pierwszej obserwacji CR lub PR, następnie potwierdzonej przez badacza	eksploracyjny
Jakość życia (QoL, ang. <i>Quality of Life</i>)	• w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>) oceniono następujące wskaźniki: ◦ <u>potwierdzona, istotna klinicznie poprawa QoL w poszczególnych skalach EORTC-QLQ-C30</u> (proporcje pacjentów) – poprawa istotna klinicznie (o co najmniej jedną jednostkę określoną wg predefiniowanych wartości	II-rzędowe, z wyjątkiem wyników typu czas-do-zdarzenia (<i>post-hoc</i>)

Punkt końcowy	Definicja i główne założenia analityczne	Status punktu końcowego w analizie statystycznej [†]
	progowych odrębnie dla każdej skali – patrz: załącznik)[§], stwierdzona podczas dwóch kolejnych wizyt kontrolnych ○ <u>czas do poprawy QoL w poszczególnych skalach EORTC-QLQ-C30</u> (krzywe Kaplana-Meiera); czas od randomizacji do pierwszej poprawy QoL; odrębna ocena dla zdarzeń zdefiniowanych jako „pierwsza potwierdzona poprawa istotna klinicznie”, „pierwsza poprawa”; definicje poprawy istotnej klinicznie i poprawy potwierdzonej – jak wyżej; pacjenci nie wykazujący poprawy ani pogorszenia byli cenzorowani w dniu ostatniej dostępnej oceny ○ <u>czas do pogorszenia QoL w poszczególnych skalach EORTC-QLQ-C30</u> (krzywe Kaplana-Meiera); czas od randomizacji do pierwszego pogorszenia QoL; odrębna ocena dla zdarzeń zdefiniowanych jako „pierwsze potwierdzone pogorszenie istotne klinicznie”, „pierwsze pogorszenie” i „pierwsze ostateczne pogorszenie”; pogorszenie istotne klinicznie zdefiniowano jako pogorszenie względem wartości wyjściowej w danej skali o co najmniej jedną jednostkę wyniku, określoną w oparciu o wartości progowe (patrz: załącznik); w ocenie pogorszenia „potwierdzonego” wymagano dodatkowo stwierdzenia utrzymania się klinicznie istotnego pogorszenia podczas kolejnej planowej wizyty kontrolnej; w przypadku utraty pacjenta z obserwacji (nieobecności pacjenta na kolejnej zaplanowanej wizycie kontrolnej) pogorszenie uznawano za potwierdzone; pogorszenie „ostateczne” (ang. <i>definitive deterioration</i>) zdefiniowano jako pogorszenie względem wartości wyjściowej w danej skali o co najmniej jedną jednostkę wyniku, określoną w oparciu o wartości progowe, które utrzymywało się na wszystkich kolejnych wizytach, do zakończenia obserwacji lub utraty pacjenta z badania; pacjenci nie wykazujący poprawy ani pogorszenia byli cenzorowani w dniu ostatniej dostępnej oceny ○ <u>średnia zmiana QoL w EORTC-QLQ-C30</u> – średnie zmiany wyników w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, mierzone od wartości wyjściowych do 12 tygodnia obserwacji ○ <u>średnia zmiana QoL w EORTC-QLQ-C30 w kolejnych punktach czasowych obserwacji (analiza wzdłużna)</u> – cotygodniowe zmiany zachodzące w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w okresie pierwszych 12 tygodni leczenia (tygodnie od 2 do 12) • w skali VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>) kwestionariusza EQ-5D-5L oceniono następujące wskaźniki: ○ <u>potwierdzona poprawa QoL w EQ-5D-5L VAS</u> (proporcje pacjentów)[#] ○ <u>czas do poprawy QoL w EQ-5D-5L VAS</u> (krzywe Kaplana-Meiera); czas od randomizacji do pierwszej poprawy QoL; odrębna ocena dla zdarzeń zdefiniowanych jako „pierwsza potwierdzona poprawa istotna klinicznie”, „pierwsza poprawa”[#] ○ <u>czas do pogorszenia QoL w EQ-5D-5L VAS</u> (krzywe Kaplana-Meiera); czas od randomizacji do pierwszego pogorszenia QoL; odrębna ocena dla zdarzeń zdefiniowanych jako „pierwsze potwierdzone pogorszenie istotne klinicznie”, „pierwsze pogorszenie” oraz „ostateczne pogorszenie”[#] ○ <u>średnia zmiana QoL w EQ-5D-5L VAS</u> – średnie zmiany wyników w EQ-5D-5L VAS, mierzone od wartości wyjściowych do 12 tygodnia obserwacji	
PFS w kolejnej linii leczenia	• czas od randomizacji do kolejnej progresji – po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z dowolnej przyczyny (do pierwszego z wymienionych zdarzeń)	eksploracyjny

Punkt końcowy	Definicja i główne założenia analityczne	Status punktu końcowego w analizie statystycznej ^{^†}
	w przypadkach braku możliwości wiarygodnej oceny progresji w kolejnej linii leczenia zdarzenie definiowano jako rozpoczęcie kolejnej linii leczenia lub zgon z dowolnej przyczyny; w przypadku niewystąpienia któregośkolwiek ze zdefiniowanych zdarzeń obserwację cenzorowano	
[^]	założenia analizy statystycznej poszczególnych punktów końcowych w badaniu EV-301 wyszczególniono w tabeli ze szczegółową charakterystyką badania (załącznik);	
[†]	założenia dotyczące testowania hipotez statystycznych dotyczą analizy głównej (śródkresowej/końcowej); analiza długookresowa (przeprowadzona po dodatkowym roku od daty odcięcia do analizy głównej) miała w całości charakter eksploracyjny;	
^{&}	wartości MCID przyjęto na podstawie wcześniejszego piśmiennictwa (Cocks 2012);	
[#]	nie podano wartości progowych (MCID) dla „poprawy” ani „pogorszenia” wyniku w skali EQ-5D-5L VAS	

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

5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

5.4.1.1 Analiza w populacji ITT

W badaniu EV-301 przeżycie całkowite (OS), analizowane w populacji ITT, stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono dwukrotnie: w zaplanowanej analizie śródkresowej, po medianie 11,1 mies. obserwacji (data odcięcia danych: 15.07.2020 r.) oraz po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji, tj. po medianie około 2 lat od rozpoczęcia badania (data odcięcia danych: 30.07.2021 r.). Wyniki analizy śródkresowej spełniły predefiniowane w protokole kryteria przewagi EV nad CTH ($\alpha = 0,00679$ w teście jednostronnym), w związku z czym jej wyniki mogły zostać potraktowane jako wyniki analizy końcowej (analiza główna). Wyniki analizy głównej i długookresowej zostały opisane w pełnotekstowych publikacjach (Powles 2021, Rosenberg 2023). Dodatkowo w EPAR odnaleziono uzupełniające dane dotyczące pacjentów przeżywających określony czas od rozpoczęcia leczenia (EPAR Padcev 2022). Wyniki omówionych analiz OS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS) – populacja ITT; EV vs CTH; badanie EV-301.

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n	EV (N = 301)		n	CTH (N = 307)		HR (95% CI) [†] , p
			estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]		estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]	
Powles 2021, EPAR Padcev 2022	11,1	134	6 mies.: 77,9%	12,88 (10,58; 15,21)	167	6 mies.: 69,5%	8,97 (8,05; 10,74)	0,70 (0,56; 0,89), p = 0,001[^]
			(72,74%; 82,25%)			(63,85%; 74,38%)		
			12 mies.: 51,5%			12 mies.: 39,2%		
			(44,6%; 58,0%)			(32,6%; 45,6%)		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n	EV (N = 301)		n	CTH (N = 307)		HR (95% CI)†, p
			estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]		estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]	
Rosenberg 2023, EPAR Padcev 2022	23,75	207	6 mies.: 77,9% (72,74%; 82,25%)	12,91 (11,01; 14,92)	237	6 mies.: 69,5% (63,88%; 74,40%)	8,94 (8,25; 10,25)	0,70 (0,58; 0,85), p = 0,00015
			12 mies.: 53,0% (47,05%; 58,56%)			12 mies.: 38,7% (33,12%; 44,28%)		
			24 mies.: 29,3% (23,92%; 34,89%)			24 mies.: 19,8% (15,28%; 24,84%)		

† oszacowane w modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a ze stratyfikacją;

^ analiza przy $\alpha = 0,00679$ w teście jednostronnym

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. odnotowano 134 zgonu w grupie EV i 167 zgonów w grupie CTH. Ryzyko zgonu, bez względu na jego przyczynę, było o 30% mniejsze w grupie EV niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89), p = 0,001. Mediana OS w grupie EV wyniosła 12,9 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 9,0 miesięcy, co oznacza, że zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany OS o 3,9 miesiąca. Wskaźnik przeżycia całkowitego po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oszacowano na 77,9% i 69,5%, a po roku od rozpoczęcia leczenia – na 51,5% i 39,2%, odpowiednio w grupach EV i CTH.

Wyniki przeprowadzonych przez autorów badania analiz wrażliwości były spójne z omówionymi wyżej wynikami analizy głównej, wykonanej metodą logarytmicznego testu rang (wartość p) oraz w modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a ze stratyfikacją (oszacowanie HR) – istotna statystycznie korzyść z zastosowania EV zamiast CTH w postaci wydłużenia OS była widoczna także w analizie bez stratyfikacji (HR = 0,719 [95% CI: 0,572; 0,903]); p = 0,002), analizie z korektą danych pacjentów w grupie CTH, którzy otrzymali EV jako kolejną terapię metodą PSFT (HR = 0,705 [95% CI: 0,516; 0,853]; p = 0,001), jak również w analizie przeprowadzonej metodą ważenia odwrotnością prawdopodobieństwa cenzorowania (HR = 0,630 [95% CI: 0,435; 0,912]; p = 0,001).

W obserwacji wydłużonej o dodatkowe 12 miesięcy, po medianie 23,75 mies. od rozpoczęcia leczenia, odnotowano 207 zgonów w grupie EV i 237 zgonów w grupie CTH. Uzyskany wynik był wysoce spójny z uzyskanym w analizie głównej – zastosowanie terapii EV zamiast standardowej CTH skutkowało istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu, o 30% względem grupy kontrolnej: HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85), p = 0,00015. Mediana OS w grupie EV wyniosła 12,9 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 8,9 miesięcy, co oznacza, że zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany OS o 4,0 miesiące. Wskaźnik OS po 6,

12 i 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w grupach EV i CTH oszacowano na, odpowiednio, 77,9% vs 69,5%; 53,0% vs 38,7% oraz 29,3% i 19,8%.

5.4.1.2 Analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy OS w podgrupach pacjentów. W publikacjach *Powles 2021* i *Rosenberg 2023* opublikowano wyniki analiz w podgrupach predefiniowanych w protokole badania. Ponadto w materiałach konferencyjnych *Rosenberg 2021a* (abstrakt i poster) dostępne były poszerzone wyniki (dodatkowo mediany OS) w czterech podgrupach pacjentów, określonych jako „podgrupy trudne do leczenia”, ze względu na: wiek ≥ 65 lat, obecność przerzutów w wątrobie, pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych oraz brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/PD-L1 (dla analizy głównej), a w doniesieniu *Petrylak 2024* (abstrakt i poster) – wyniki w podgrupach według intensywności dawki EV.

Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie *EV-301* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej. Ponadto wyniki analizy podgrup, z uwagi na brak stratyfikacji są bardziej niż analiza ITT podatne na wpływ czynników zakłócających.

Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS) – analiza podgrup; EV vs CTH; badanie *EV-301*.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV n/N (%*) [mediana mies. (95% CI)]^	CTH n/N (%*) [mediana mies. (95% CI)]^	HR (95% CI)†
Mediana okresu obserwacji: 11,1 mies.				
<i>Powles 2021</i>	Populacja ITT	134/301 (44,5%)	167/307 (54,4%)	0,70 (0,56; 0,89)
Wiek				
	< 65 lat	49/108 (45,4%)	66/111 (59,5%)	0,68 (0,47; 0,99)
<i>Powles 2021, Rosenberg 2021a[#]</i>	≥ 65 lat	85/193 (44,0%) [14,32 (10,05; 17,15)]	101/196 (51,5%) [9,46 (8,44; 13,70)]	0,745 (0,558; 0,995)
	< 75 lat	109/249 (43,8%)	128/239 (53,6%)	0,69 (0,53; 0,89)
	≥ 75 lat	25/52 (48,1%)	39/68 (57,4%)	0,91 (0,55; 1,51)
Płeć				
	Mężczyźni	101/238 (42,4%)	132/232 (56,9%)	0,61 (0,47; 0,79)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV n/N (%*) [mediana mies. (95% CI)]^	CTH n/N (%*) [mediana mies. (95% CI)]^	HR (95% CI)†
Powles 2021	Kobiety	33/63 (52,4%)	35/75 (46,7%)	1,17 (0,72; 1,89)
Region				
Powles 2021	Europa Zachodnia	57/126 (45,2%)	72/129 (55,8%)	0,76 (0,53; 1,07)
	USA	25/43 (58,1%)	25/44 (56,8%)	0,88 (0,51; 1,54)
	Reszta świata	52/132 (39,4%)	70/134 (52,2%)	0,64 (0,45; 0,92)
Stan sprawności wg ECOG				
Powles 2021	0	40/120 (33,3%)	46/124 (37,1%)	0,81 (0,53; 1,24)
	1	94/181 (51,9%)	121/183 (66,1%)	0,67 (0,51; 0,87)
Przerzuty do wątroby				
Powles 2021, Rosenberg 2021a#	Tak	53/93 (57,0%) [9,63 (6,80; 11,63)]	63/95 (66,3%) [5,95 (4,93; 7,10)]	0,660 (0,456; 0,957)
	Nie	81/208 (38,9%)	104/212 (49,1%)	0,73 (0,55; 0,98)
Schemat CTH wybrany przed randomizacją				
Powles 2021	Paklitaksel	63/141 (44,7%)	59/112 (52,7%)	0,71 (0,49; 1,01)
	Docetaksel	41/87 (47,1%)	67/117 (57,3%)	0,71 (0,48; 1,04)
	Winflunina	30/73 (41,1%)	41/78 (52,6%)	0,77 (0,48; 1,24)
Pierwotne umiejscowienie guza				
Powles 2021	Górne drogi moczowe	44/98 (44,9%) [12,62 (10,05; 15,34)]	52/107 (48,6%) [10,91 (8,05; 14,06)]	0,848 (0,567; 1,269)
	Pęcherz moczowy lub inne	90/203 (44,3%)	115/200 (57,5%)	0,67 (0,51; 0,88)
Liczba wcześniejszych terapii systemowych				
Powles 2021	1–2	115/262 (43,9%)	147/270 (54,4%)	0,69 (0,54; 0,88)
	≥ 3	19/39 (48,7%)	20/37 (54,1%)	0,88 (0,47; 1,64)
Najlepsza odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy otrzymali uprzednio ICI anty-PD-1/anty-PD-L1				
Powles 2021, Rosenberg 2021a#	Odpowiedź (CR/PR)	18/61 (29,5%)	23/50 (46%)	0,63 (0,34; 1,17)
	Brak odpowiedzi (StD/PD)	100/207 (48,3%) [11,63 (9,99; 15,18)]	120/215 (55,8%) [9,17 (7,95; 10,74)]	0,757 (0,580; 0,988)

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV n/N (%*) [mediana mies. (95% CI)]^	CTH n/N (%*) [mediana mies. (95% CI)]^	HR (95% CI)†
Ekspozycja na EV (kwartyle)‡				
Petrylak 2024#	Q1 (0%-25%)	bd./74 [11,0 (7,89; 15,2)]	bd./307 [8,97 (8,05; 10,74)]	—
	Q2 (25%-50%)	bd./74 [15,1 (10,8; NA)]		
	Q3 (50%-75%)	bd./74 [15,2 (9,63; NA)]		
	Q4 (75%-100%)	bd./74 [12,6 (9,79; NA)]		
Mediana okresu obserwacji: 23,75 mies.				
Rosenberg 2023	Populacja ITT	207/301 (68,8%) [12,91]	237/307 (77,2%) [8,94]	0,704 (0,581; 0,852)
Wiek				
Rosenberg 2023	< 65 lat	76/108 (70,4%) [12,29]	84/111 (75,7%) [8,31]	0,776 (0,568; 1,058)
	≥ 65 lat	131/193 (67,9%) [12,91]	153/196 (78,1%) [9,23]	0,725 (0,573; 0,916)
	< 75 lat	171/249 (68,7%) [13,57]	182/239 (76,2%) [8,94]	0,717 (0,582; 0,884)
	≥ 75 lat	36/52 (69,2%) [10,09]	55/68 (80,9%) [8,90]	0,888 (0,581; 1,355)
Płeć				
Rosenberg 2023	Mężczyźni	159/238 (66,8%) [11,40]	187/232 (80,6%) [10,68]	0,636 (0,514; 0,786)
	Kobiety	48/63 (76,2%) [13,47]	50/75 (66,7%) [8,87]	1,201 (0,806; 1,789)
Region				
Rosenberg 2023	Europa Zachodnia	92/126 (73,0%) [12,29]	104/129 (80,6%) [8,74]	0,742 (0,560; 0,983)
	USA	31/43 (72,1%) [10,45]	30/44 (68,2%) [8,94]	0,895 (0,540; 1,484)
	Reszta świata	84/132 (63,6%) [14,32]	103/134 (76,9%) [8,94]	0,671 (0,503; 0,896)
Stan sprawności wg ECOG				
Rosenberg 2023	0	71/120 (59,2%) [17,25]	81/124 (65,3%) [13,11]	0,783 (0,569; 1,077)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV n/N (%*) [mediana mies. (95% CI)]^	CTH n/N (%*) [mediana mies. (95% CI)]^	HR (95% CI)†
	1	136/181 (75,1%) [10,71]	156/183 (85,2%) [6,97]	0,695 (0,552; 0,876)
Przerzuty do wątroby				
Rosenberg 2023	Tak	71/93 (76,3%) [9,36]	82/95 (86,3%) [5,95]	0,655 (0,475; 0,902)
	Nie	136/208 (65,4%) [15,11]	155/212 (73,1%) [10,55]	0,765 (0,607; 0,963)
Schemat CTH wybrany przed randomizacją				
Rosenberg 2023	Paklitaksel	100/141 (70,9%) [13,17]	83/112 (74,1%) [9,23]	0,780 (0,582; 1,044)
	Docetaksel	59/87 (67,8%) [13,47]	94/117 (80,3%) [8,44]	0,666 (0,480; 0,924)
	Winflunina	48/73 (65,8%) [12,81]	60/78 (76,9%) [9,46]	0,745 (0,509; 1,090)
Pierwotne umiejscowienie guza				
Rosenberg 2023	Górne drogi moczowe	62/98 (63,3%) [13,57]	76/107 (71,0%) [10,74]	0,803 (0,574; 1,123)
	Pęcherz moczowy lub inne	145/203 (71,4%) [12,88]	161/200 (80,5%) [8,74]	0,696 (0,556; 0,872)
Liczba wcześniejszych terapii systemowych				
Rosenberg 2023	1–2	181/262 (69,1%) [12,91]	208/270 (77,0%) [8,94]	0,728 (0,596; 0,889)
	≥ 3	26/39 (66,7%) [10,71]	29/37 (78,4%) [9,33]	0,778 (0,455; 1,332)
Najlepsza odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy otrzymali uprzednio ICI anty-PD-1/anty-PD-L1				
Rosenberg 2023	Odpowiedź (CR/PR)	33/61 (54,1%) [18,69]	39/50 (78,0%) [11,07]	0,568 (0,357; 0,904)
	Brak odpowiedzi (StD/PD)	150/207 (72,5%) [11,63]	165/215 (76,7%) [8,94]	0,794 (0,636; 0,991)

^ jeśli dostępne;

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

† oszacowane w modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a bez stratyfikacji, z wyjątkiem wyniku w populacji ITT (analiza ze stratyfikacją);

doniesienia konferencyjne (abstrakt i poster);

‡ analiza eksploracyjna *post-hoc*, nie poddano daty odcięcia danych do analizy

W okresie obserwacji o medianie 11,1 miesiąca redukcja ryzyka zgonu w grupie EV w porównaniu z grupą kontrolną była widoczna w większości analizowanych subpopulacji pacjentów, w tym w podgrupach trudnych do leczenia – w wieku 65 lat i powyżej (HR = 0,745 [95% CI: 0,558; 0,995]), z przerzutami

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

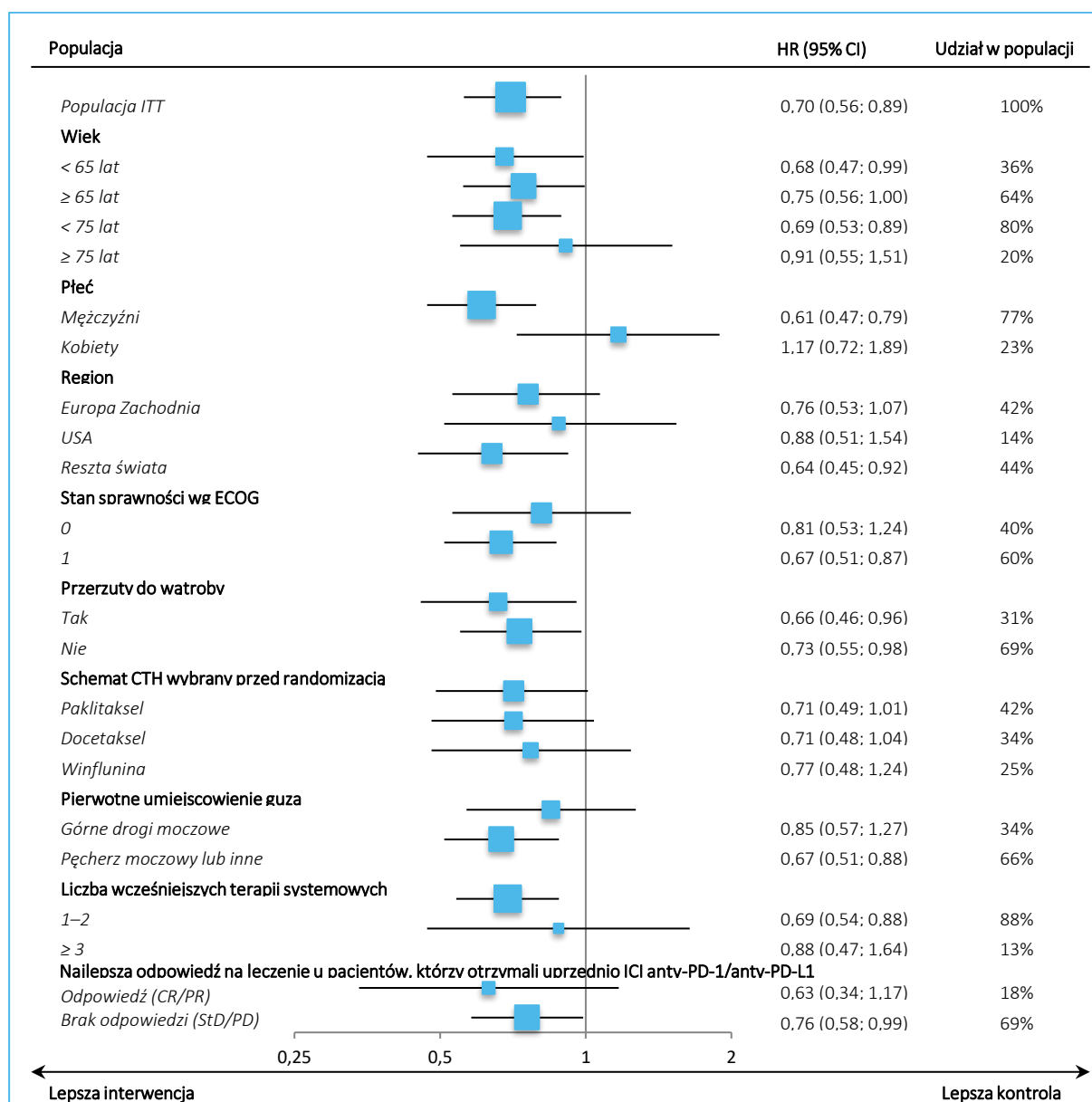
do wątroby (HR = 0,660 [95% CI: 0,456; 0,957]), z nowotworem pierwotnie umiejscowionym w górnych drogach moczowych (HR = 0,848 [95% CI: 0,567; 1,269]) oraz u chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą immunoterapię ICI anty-PD-1/PD-L1 (HR = 0,757 [95% CI: 0,580; 0,988]); dla wymienionych podgrup dostępne były dane o medianach OS, i w każdym przypadku mediana OS wśród leczonych EV była dłuższa od mediany OS wśród pacjentów, którzy otrzymali CTH. Przewaga EV nad CTH była spójna także w podgrupach zakwalifikowanych do poszczególnych chemioterapii – docetakselem, paklitakselem i winfluniną. Ponadto mediany OS u pacjentów leczonych EV były liczbowo dłuższe niż w grupie CTH, niezależnie od ekspozycji na EV (tj. także u pacjentów, u których konieczna była redukcja bądź odroczenie dawki EV).

Jedyną grupą, w której nie obserwowano zmniejszenia ryzyka zgonu w wyniku leczenia EV były kobiety (HR = 1,17 [95% CI: 0,72; 1,89]) – wynik statystycznie nieistotny. Pacjentki płci żeńskiej stanowiły niewielką część (n = 138; 23%) próby badania, co powoduje zwiększoną podatność wyników w tej podgrupie na błąd losowy oraz wpływ czynników zakłócających (analiza bez stratyfikacji).

Analiza podgrup powtórzona po dodatkowym roku obserwacji (mediana okresu obserwacji: 23,75 mies.) potwierdziła wyniki analizy pierwotnej – ryzyko zgonu było zmniejszone u chorych leczonych EV względem grupy kontrolnej we wszystkich analizowanych subpopulacjach z wyjątkiem kobiet.

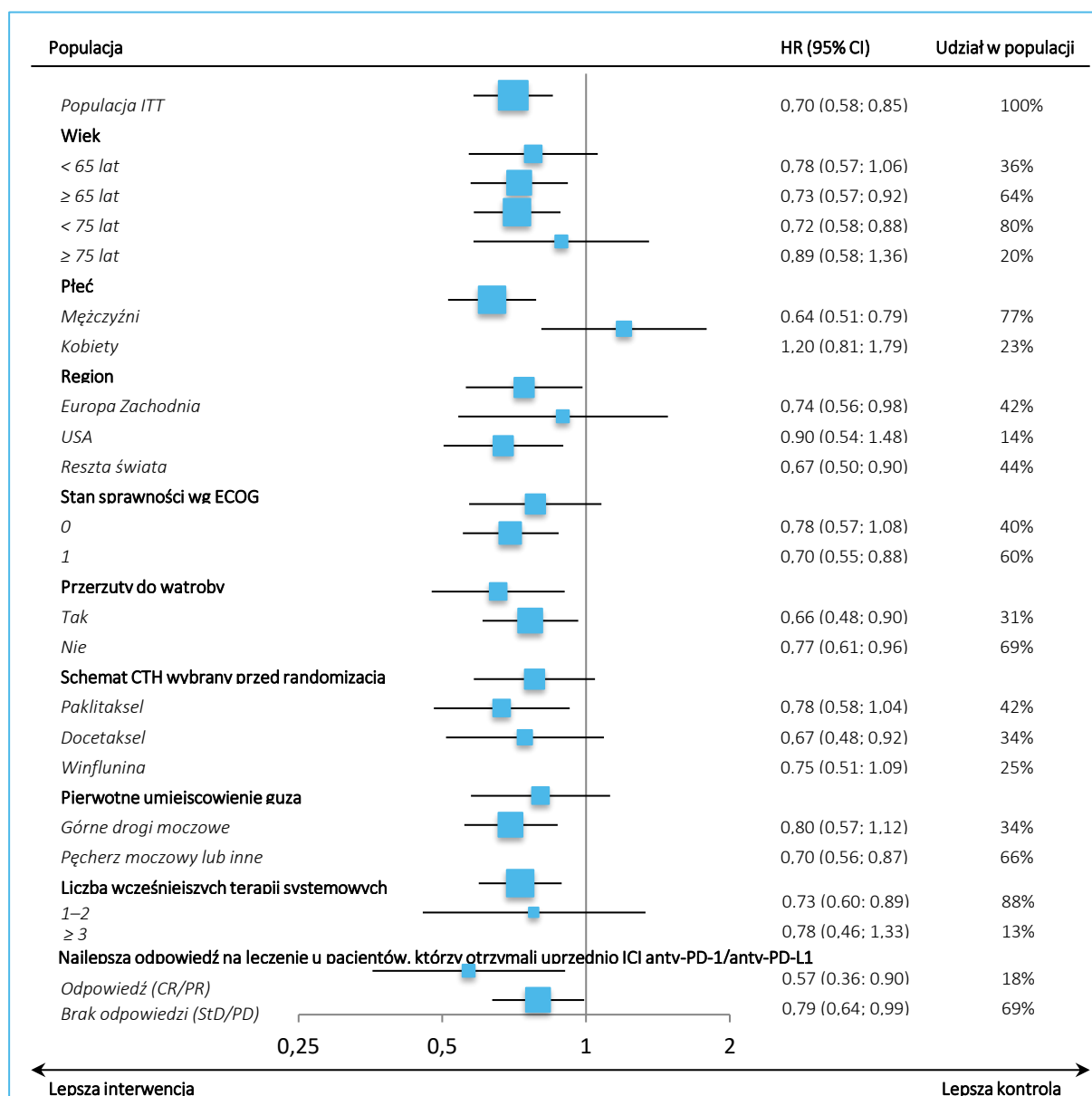
Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki analizy OS w predefiniowanych podgrupach, w okresie obserwacji o medianie 11,1 miesiąca (analiza śródkresowa – główna).

Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS) – analiza podgrup w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. (analiza śródkresowa – główna); EV vs CTH; badanie EV-301.



Na kolejnym wykresie zaprezentowano wyniki analizy OS w predefiniowanych podgrupach, w okresie obserwacji o medianie 23,75 miesiąca (analiza w wydłużonym okresie obserwacji).

Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) – analiza podgrup w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. (analiza śródkresowa – główna); EV vs CTH; badanie EV-301.



5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

5.4.2.1 Analiza w populacji ITT

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniono w badaniu EV-301 jako drugorzędowy punkt końcowy. Analizę PFS przeprowadzono w populacji ITT, w zaplanowanej analizie śródkresowej, po medianie 11,1 mies. obserwacji (data odcięcia danych: 15.07.2020 r.) oraz po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji, tj. po ok. 2 latach od rozpoczęcia badania (data odcięcia danych: 30.07.2021 r.). Wyniki

analizy śródkresowej spełniły predefiniowane w protokole kryteria przewagi EV dla pierwszorzędownego punktu końcowego (OS), w związku z czym przeprowadzono wszystkie zaplanowane analizy statystyczne, zgodnie z predefiniowaną hierarchią hipotez (analiza główna). Wyniki analizy głównej opublikowano w pełnotekstowym artykule *Powles 2021*, a wyniki analizy długookresowej – w pełnotekstowym artykule *Rosenberg 2023*. Dodatkowo w EPAR odnaleziono uzupełniające dane dotyczące pacjentów przeżywających bez progresji nowotworu określony czas od rozpoczęcia leczenia (*EPAR Padcev 2022*). Wyniki omówionych analiz PFS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – populacja ITT; EV vs CTH; badanie EV-301.

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n	EV (N = 301)		n	CTH (N = 307)		HR (95% CI), p
			estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]		estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]	
<i>Powles 2021, EPAR Padcev 2022</i>	11,1	201	6 mies.: 44,0% (37,96%; 49,84%)	5,55 (5,32; 5,82)	231	6 mies.: 28,2% (22,85%; 33,76%)	3,71 (3,52; 3,94)	0,62 (0,51; 0,75), p < 0,001
			12 mies.: 21,7% (16,26%; 27,71%)			12 mies.: 8,3% (4,61%; 13,36%)		
<i>Rosenberg 2023</i>	23,75	231	bd.	5,55 (5,32; 6,28)	248	bd.	3,71 (3,52; 3,94)	0,63 (0,53; 0,76), p < 0,00001

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. odnotowano 201 zdarzeń PFS w grupie EV i 231 zdarzeń PFS w grupie CTH. Ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 38% mniejsze w grupie EV niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), p < 0,001. Mediana PFS w grupie EV wyniosła 5,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 3,7 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany PFS o 1,8 miesiąca. Wskaźnik przeżyć bez progresji po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w grupach EV i CTH oszacowano na, odpowiednio, 44,0% vs 28,2% oraz 21,7% vs 8,3%.

Wyniki obserwacji wydłużonej o dodatkowe 12 miesięcy, po medianie 23,75 mies. od rozpoczęcia leczenia, były wysoce spójne z rezultatami analizy głównej – zastosowanie terapii EV zamiast standardowej CTH skutkowało istotnym zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu, o 37% względem grupy kontrolnej: HR = 0,63 (95% CI: 0,53; 0,76), p < 0,00001. Podobnie jak w analizie głównej, mediana PFS w grupie EV wyniosła 5,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 3,7 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany PFS o 1,8 miesiąca.

5.4.2.2 Analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy PFS w podgrupach pacjentów. W publikacji głównej (*Powles 2021*) opublikowano wyniki analizy w podgrupach predefiniowanych w protokole badania. Dodatkowo w materiałach konferencyjnych (*Rosenberg 2021a* – abstrakt i poster) dostępne były poszerzone wyniki (dodatkowo mediany PFS) w czterech podgrupach pacjentów, określonych jako „podgrupy trudne do leczenia”, ze względu na: wiek ≥ 65 lat, obecność przerzutów w wątrobie, pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych oraz brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/PD-L1; oraz wyniki w podgrupach według intensywności dawki EV (*Petrylak 2024* – abstrakt i poster).

Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie *EV-301* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej. Ponadto wyniki analizy podgrup, z uwagi na brak stratyfikacji są bardziej niż analiza ITT podatne na wpływ czynników zakłócających.

Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – analiza podgrup; EV vs CTH; badanie *EV-301*.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV n/N (%) [mediana mies. (95% CI)] [^]	CTH n/N (%) [mediana mies. (95% CI)] [^]	HR (95% CI) [†]
Mediana okresu obserwacji: 11,1 mies.				
<i>Powles 2021</i>	Populacja ITT	201/301 (66,8%)	231/307 (75,2%)	0,615 (0,505; 0,748)
Wiek				
<i>Powles 2021, Rosenberg 2021a[#]</i>	< 65 lat	75/108 (69,4%)	80/111 (72,1%)	0,702 (0,512; 0,965)
	≥ 65 lat	126/193 (65,3%) [5,65 (5,22; 7,16)]	151/196 (77,0%) [3,78 (3,52; 4,90)]	0,616 (0,485; 0,781)
	< 75 lat	166/249 (66,7%)	180/239 (75,3%)	0,607 (0,491; 0,751)
	≥ 75 lat	35/52 (67,3%)	51/68 (75,0%)	0,889 (0,577; 1,370)
Płeć				
<i>Powles 2021</i>	Mężczyźni	153/238 (64,3%)	180/232 (77,6%)	0,579 (0,466; 0,720)
	Kobiety	48/63 (76,2%)	51/75 (68,0%)	0,997 (0,667; 1,490)
Region				

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV n/N (%) [mediana mies. (95% CI)]^	CTH n/N (%) [mediana mies. (95% CI)]^	HR (95% CI)†
Powles 2021	Europa Zachodnia	86/126 (68,3%)	95/129 (73,6%)	0,688 (0,514; 0,922)
	USA	30/43 (69,8%)	35/44 (79,5%)	0,619 (0,378; 1,013)
	Reszta świata	85/132 (64,4%)	101/134 (75,4%)	0,599 (0,446; 0,804)
Stan sprawności wg ECOG				
Powles 2021	0	71/120 (59,2%)	86/124 (69,4%)	0,617 (0,450; 0,846)
	1	130/181 (71,8%)	145/183 (79,2%)	0,659 (0,519; 0,837)
Przerzuty do wątroby				
Powles 2021, Rosenberg 2021a#	Tak	71/93 (76,3%) [4,14 (3,71; 5,55)]	75/95 (78,9%) [2,63 (2,07; 3,55)]	0,597 (0,428; 0,833)
	Nie	130/208 (62,5%)	156/212 (73,6%)	0,648 (0,512; 0,818)
Schemat CTH wybrany przed randomizacją				
Powles 2021	Paklitaksel	96/141 (68,1%)	90/112 (80,4%)	0,627 (0,469; 0,837)
	Docetaksel	56/87 (64,4%)	87/117 (74,4%)	0,535 (0,380; 0,753)
	Winflunina	49/73 (67,1%)	54/78 (69,2%)	0,834 (0,566; 1,228)
Pierwotne umiejscowienie guza				
Powles 2021	Górne drogi moczowe	63/98 (64,3%) [5,62 (5,32; 7,29)]	74/107 (69,2%) [3,78 (2,23; 5,39)]	0,716 (0,511; 1,003)
	Pęcherz moczowy lub inne	138/203 (68,0%)	157/200 (78,5%)	0,606 (0,481; 0,763)
Liczba wcześniejszych terapii systemowych				
Powles 2021	1–2	175/262 (66,8%)	203/270 (75,2%)	0,640 (0,523; 0,785)
	≥ 3	26/39 (66,7%)	28/37 (75,7%)	0,672 (0,393; 1,150)
Najlepsza odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy otrzymali uprzednio ICI anti-PD-1/anti-PD-L1				
Powles 2021, Rosenberg 2021a#	Odpowiedź (CR/PR)	32/61 (52,5%)	36/50 (72,0%)	0,511 (0,317; 0,826)
	Brak odpowiedzi (StD/PD)	146/207 (70,5%) [5,42 (4,44; 5,65)]	160/215 (74,4%) [3,65 (3,35; 3,84)]	0,697 (0,566; 0,873)
Ekspozycja na EV (kwartyle)‡				
Petrylak 2024#	Q1 (0%-25%)	bd./74 [4,44 (3,75; 6,77)]	bd./307 [3,71 (3,52; 3,94)]	–

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV n/N (%) [mediana mies. (95% CI)] [^]	CTH n/N (%) [mediana mies. (95% CI)] [^]	HR (95% CI) [†]
	Q2 (25%-50%)	bd./74 [7,16 (5,39; 8,21)]		
	Q3 (50%-75%)	bd./74 [5,62 (5,09; 7,26)]		
	Q4 (75%-100%)	bd./74 [5,65 (5,32; 7,23)]		

[^] jeśli dostępne;

^{*} obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

[†] oszacowane w modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a bez stratyfikacji, z wyjątkiem wyniku w populacji ITT (analiza ze stratyfikacją);

[#] doniesienia konferencyjne (abstrakt i poster);

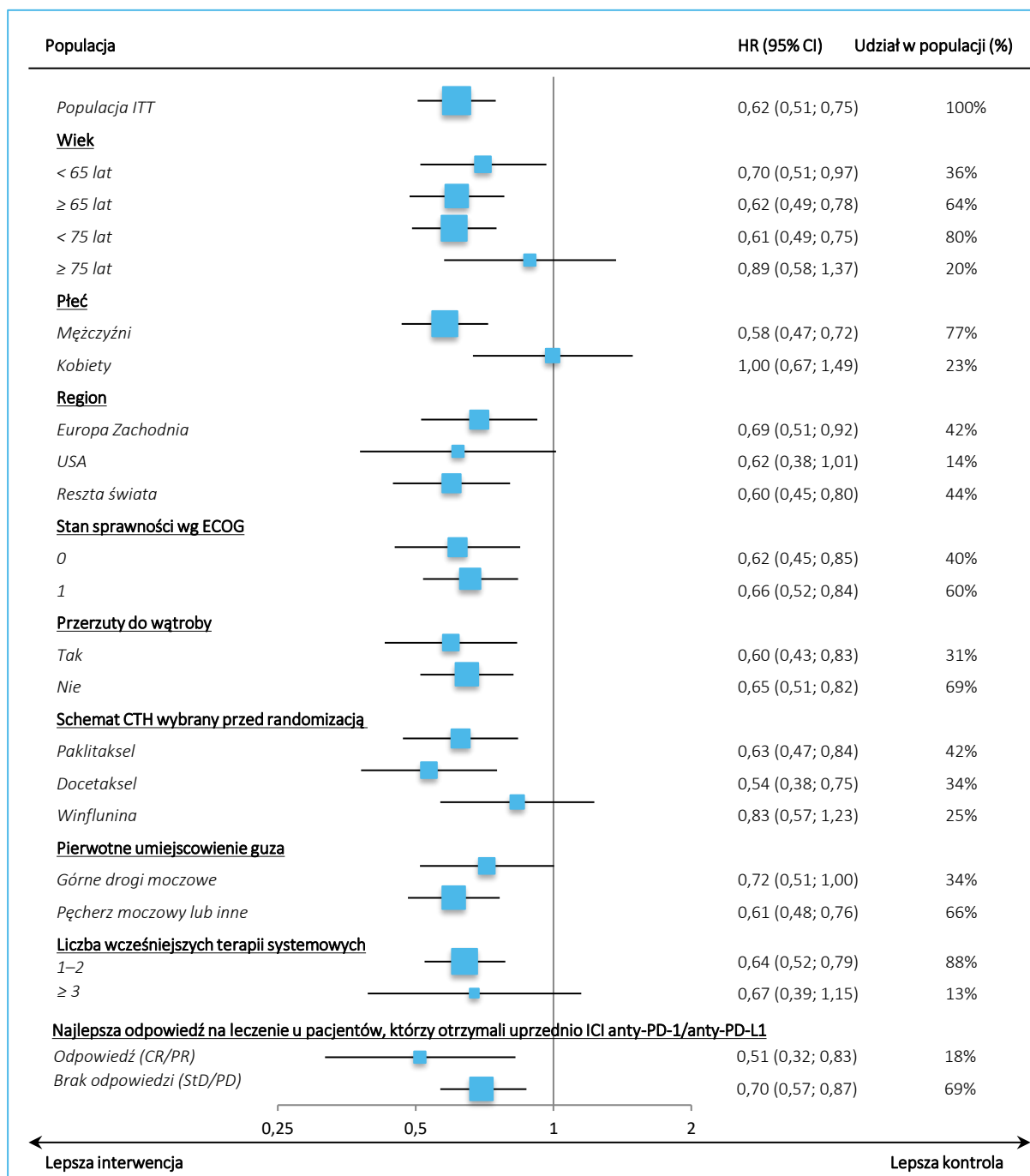
[‡] analiza eksploracyjna *post-hoc*, nie poddano daty odcięcia danych do analizy

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. redukcja ryzyka progresji lub zgonu w grupie EV w porównaniu z grupą kontrolną była widoczna w większości analizowanych subpopulacji pacjentów, w tym w podgrupach trudnych do leczenia – w wieku 65 lat i powyżej (HR = 0,616 [95% CI: 0,485; 0,781]), z przerzutami do wątroby (HR = 0,597 [95% CI: 0,428; 0,833]), z nowotworem pierwotnie umiejscowionym w górnych drogach moczowych (HR = 0,716 [95% CI: 0,511; 1,003]) oraz u chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą immunoterapię ICI anty-PD-1/PD-L1 (HR = 0,697 [95% CI: 0,566; 0,873]); dla wymienionych podgrup dostępne były dane o medianach PFS, i w każdym przypadku mediana PFS wśród leczonych EV była dłuższa od mediany PFS wśród pacjentów, którzy otrzymali CTH. Przewaga EV nad CTH była spójna także w podgrupach zakwalifikowanych do poszczególnych chemioterapii – docetakselem, paklitakselem i winfluniną. Ponadto mediany PFS u pacjentów leczonych EV były liczbowo dłuższe niż w grupie CTH, niezależnie od ekspozycji na EV (tj. także u pacjentów, u których konieczna była redukcja bądź odroczenie dawki EV).

Jedyną grupą, w której nie obserwowano jednoznacznego zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu w wyniku leczenia EV były kobiety (HR = 0,997 [95% CI: 0,667; 1,490]). Pacjentki płci żeńskiej stanowiły niewielką część (n = 138; 23%) próby badania, co powoduje zwiększoną podatność wyników w tej podgrupie na błąd losowy oraz wpływ czynników zakłócających (analiza bez stratyfikacji).

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki analizy PFS w predefiniowanych podgrupach (okres obserwacji o medianie 11,1 miesiąca; analiza śródkresowa – główna).

Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – analiza podgrup w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. (analiza śródkresowa – główna); EV vs CTH; badanie EV-301.



5.4.3 Odpowiedź na leczenie (ORR, DCR)

5.4.3.1 Analiza w populacji RES

W badaniu *EV-301* wpływ EV na odpowiedź na leczenie scharakteryzowano poprzez porównanie z grupą kontrolną częstości występowania odpowiedzi ogółem (ORR; drugorzędowy punkt końcowy) lub kontroli choroby, rozumianej jako odpowiedź lub stabilizacja choroby (DCR; drugorzędowy punkt końcowy). W tabeli poniżej zestawiono wyniki dychotomicznych punktów końcowych opartych na ocenie odpowiedzi na leczenie – ORR i DCR. Podano także wyniki oceny odpowiedzi wg RECIST v1.1, tj. według najlepszej odpowiedzi uzyskanej przez pacjenta (BOR) – stanowiące wyjściowe dane do kalkulacji ORR i DCR.

Ocenę ORR i DCR przeprowadzono w populacji pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi (RES; ang. *Response-Evaluable Population*), w zaplanowanej analizie śródkresowej, po medianie 11,1 mies. obserwacji (data odcięcia danych: 15.07.2020 r.) oraz po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji, tj. po ok. 2 latach od rozpoczęcia badania (data odcięcia danych: 30.07.2021 r.). Wyniki analizy śródkresowej spełniły predefiniowane w protokole kryteria przewagi EV dla pierwszorzędnego punktu końcowego (OS), w związku z czym przeprowadzono wszystkie zaplanowane analizy statystyczne, zgodnie z predefiniowaną hierarchią hipotez (analiza główna). Wyniki analizy głównej opublikowano w pełnotekstowych artykułach (*Powles 2021, Rosenberg 2023*).

Tabela 21. Ocena odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo uzyskania poszczególnych kategorii odpowiedzi (ORR, DCR, BOR) – populacja RES; EV vs CTH; badanie *EV-301*.

Punkt końcowy	Publikacja źródłowa	EV (N = 288) n (%) [95% CI]	CTH (N = 296) n (%) [95% CI]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 11,1 mies.					
ORR	<i>Powles 2021</i>	117 (40,6%) [34,90; 46,54]	53 (17,9%) [13,71; 22,76]	2,27 (1,71; 3,01) p < 0,0001	0,23 (0,16; 0,30) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001†
DCR	<i>Powles 2021</i>	207 (71,9%) [66,30; 76,99]	158 (53,4%) [47,52; 59,17]	1,35 (1,18; 1,53) p < 0,0001	0,18 (0,11; 0,26) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001†
BOR CR	<i>Powles 2021</i>	14 (4,9%)	8 (2,7%)	1,80 (0,77; 4,22) p = 0,1776	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1717
BOR PR	<i>Powles 2021</i>	103 (35,8%)	45 (15,2%)	2,35 (1,72; 3,21) p < 0,0001	0,21 (0,14; 0,27) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
BOR StD	<i>Powles 2021</i>	90 (31,3%)	105 (35,5%)	0,88 (0,70; 1,11) p = 0,2803	-0,04 (-0,12; 0,03) p = 0,2786

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Punkt końcowy	Publikacja źródłowa	EV (N = 288) n (%) [95% CI]	CTH (N = 296) n (%) [95% CI]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
BOR PD	<i>Powles 2021</i>	44 (15,3%)	83 (28,0%)	0,54 (0,39; 0,76) p = 0,0003	-0,13 (-0,19; -0,06) NNT = 8 (6; 17) p = 0,0001
BOR NA	<i>Powles 2021</i>	37 (12,8%)	55 (18,6%)	0,69 (0,47; 1,01) p = 0,0595	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0560
Mediana okresu obserwacji: 23,75 mies.					
ORR	<i>Rosenberg 2023</i>	119 (41,3%) [35,57; 47,25]	55 (18,6%) [14,32; 23,49]	2,22 (1,69; 2,93) p < 0,0001	0,23 (0,16; 0,30) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001†
DCR	<i>Rosenberg 2023</i>	207 (71,9%) [66,30; 76,99]	158 (53,4%) [47,52; 59,17]	1,35 (1,18; 1,53) p < 0,0001	0,18 (0,11; 0,26) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001†
BOR CR	<i>Rosenberg 2023</i>	20 (6,9%)	10 (3,4%)	2,06 (0,98; 4,32) p = 0,0569	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0513
BOR PR	<i>Rosenberg 2023</i>	99 (34,4%)	45 (15,2%)	2,26 (1,65; 3,09) p < 0,0001	0,19 (0,12; 0,26) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001
BOR StD	<i>Rosenberg 2023</i>	88 (30,6%)	103 (34,8%)	0,88 (0,70; 1,11) p = 0,2757	-0,04 (-0,12; 0,03) p = 0,2739
BOR PD	<i>Rosenberg 2023</i>	44 (15,3%)	84 (28,4%)	0,54 (0,39; 0,75) p = 0,0002	-0,13 (-0,20; -0,06) NNH = 8 (6; 16) p = 0,0001
BOR NA	<i>Rosenberg 2023</i>	37 (12,8%)	54 (18,2%)	0,70 (0,48; 1,04) p = 0,0746	-0,05 (-0,11; 0,00) p = 0,0709

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

† wg publikacji źródłowej p < 0,001 (test 1-stronny ze stratyfikacją)

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1 odnotowano u 40,6% pacjentów w grupie EV i u 17,9% chorych leczonych standardową CTH. U odpowiednio 4,9% i 2,7% chorych z grup EV i CTH uzyskano odpowiedź całkowitą. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było ponad dwukrotnie wyższe u pacjentów leczonych EV (RR = 2,27 [95% CI: 1,71; 3,01]), a różnica na korzyść EV była istotna statystycznie (p < 0,0001). Bez-względna korzyść z zastosowania EV zamiast CTH oszacowano na 23 (95% CI: 16; 30) p.p.; NNT = 5 (95% CI: 4; 7). U 71,9% pacjentów leczonych EV i u 53,4% chorych poddanych CTH uzyskano kontrolę choroby, tj. odpowiedź lub stabilizację choroby utrzymującą się przez co najmniej 7 tygodni. Różnica w DCR na korzyść EV również była statystycznie istotna: RR = 1,35 (95% CI: 1,18; 1,53), p < 0,0001. Korzyść bez-względna w DCR wyniosła 18 (11; 26) p.p.; NNT = 6 (95% CI: 4; 10).

W obserwacji długoterminowej (mediana: 23,75 mies.) stwierdzono utrzymanie istotnej statystycznie i klinicznie przewagi EV nad CTH. Odpowiedź na leczenie uzyskało 41,3% pacjentów w grupie EV i 18,6%

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

chorych w grupie CTH: RR = 2,22 (1,69; 2,93), $p < 0,0001$; RD = 23 (95% CI: 16; 30) p.p.; NNT = 6 (95% CI: 4; 9). U odpowiednio 6,9% i 3,4% chorych z grup EV i CTH uzyskano odpowiedź całkowitą. Kontrolę choroby odnotowano u 71,9% pacjentów leczonych EV i u 53,4% poddanych CTH: RR = 1,35 (95% CI: 1,18; 1,53), $p < 0,0001$; RD = 18 (95% CI: 11; 26) p.p.

5.4.3.2 Analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy ORR w podgrupach pacjentów. W publikacji głównej (*Powles 2021*) opublikowano wyniki analizy w podgrupach predefiniowanych w protokole badania. Dodatkowo w materiałach konferencyjnych (*Rosenberg 2021a* – abstrakt i poster) dostępne były poszerzone wyniki (dodatkowo 95% CI) w czterech podgrupach pacjentów, określonych jako „podgrupy trudne do leczenia”, ze względu na: wiek ≥ 65 lat, obecność przerzutów w wątrobie, pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych oraz brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/PD-L1 oraz wyniki w podgrupach według intensywności dawki EV (*Petrylak 2024* – abstrakt i poster).

Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie *EV-301* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej. Ponadto wyniki analizy podgrup, z uwagi na brak stratyfikacji są bardziej niż analiza ITT podatne na wpływ czynników zakłócających.

Tabela 22. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – analiza podgrup; EV vs CTH; badanie *EV-301*.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV n/N (%) [95% CI]^	CTH n/N (%) [95% CI]^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 11,1 mies.					
<i>Powles 2021</i>	Populacja ITT	117/288 (40,6%) [34,90; 46,54]	53/296 (17,9%) [13,71; 22,76]	2,27 (1,71; 3,01) $p < 0,0001$	0,23 (0,16; 0,30) NNT = 5 (4; 7) $p < 0,0001$
Wiek					
<i>Powles 2021, Rosenberg 2021a#</i>	< 65 lat	42/104 (40,4%)	15/105 (14,3%)	2,83 (1,67; 4,77) $p < 0,0001$	0,26 (0,15; 0,38) NNT = 4 (3; 7) $p < 0,0001$
	≥ 65 lat	75/184 (40,8%) [33,59; 48,23]	38/191 (19,9%) [14,48; 26,27]	2,05 (1,47; 2,86) $p < 0,0001$	0,21 (0,12; 0,30) NNT = 5 (4; 9) $p < 0,0001$
	< 75 lat	102/237 (43,0%)	38/230 (16,5%)	2,60 (1,88; 3,61) $p < 0,0001$	0,27 (0,19; 0,34) NNT = 4 (3; 6) $p < 0,0001$

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV n/N (%) [95% CI]^	CTH n/N (%) [95% CI]^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	≥ 75 lat	15/51 (29,4%)	15/66 (22,7%)	1,29 (0,70; 2,39) p = 0,4115	0,07 (-0,09; 0,23) p = 0,4152
Płeć					
Powles 2021	Mężczyźni	90/228 (39,5%)	37/224 (16,5%)	2,39 (1,71; 3,34) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
	Kobiety	27/60 (45,0%)	16/72 (22,2%)	2,03 (1,21; 3,39) p = 0,0072	0,23 (0,07; 0,39) NNT = 5 (3; 15) p = 0,0048
Region					
Powles 2021	Europa Zachodnia	46/117 (39,3%)	22/125 (17,6%)	2,23 (1,44; 3,47) p = 0,0004	0,22 (0,11; 0,33) NNT = 5 (4; 10) p = 0,0001
	USA	15/43 (34,9%)	6/41 (14,6%)	2,38 (1,02; 5,55) p = 0,0438	0,20 (0,02; 0,38) NNT = 5 (3; 43) p = 0,0265†
	Reszta świata	56/128 (43,8%)	25/130 (19,2%)	2,28 (1,52; 3,41) p < 0,0001	0,25 (0,14; 0,35) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001
Stan sprawności wg ECOG					
Powles 2021	0	49/115 (42,6%)	30/121 (24,8%)	1,72 (1,18; 2,50) p = 0,0048	0,18 (0,06; 0,30) NNT = 6 (4; 17) p = 0,0033
	1	68/173 (39,3%)	23/175 (13,1%)	2,99 (1,96; 4,57) p < 0,0001	0,26 (0,17; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Przerzuty do wątroby					
Powles 2021, Rosenberg 2021a [#]	Tak	33/93 (35,5%) [25,83; 46,09]	10/93 (10,8%) [5,28; 18,89]	3,30 (1,73; 6,30) p = 0,0003	0,25 (0,13; 0,36) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001
	Nie	84/195 (43,1%)	43/203 (21,2%)	2,03 (1,49; 2,77) p < 0,0001	0,22 (0,13; 0,31) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Schemat CTH wybrany przed randomizacją					
Powles 2021	Paklitaksel	56/134 (41,8%)	28/109 (25,7%)	1,63 (1,12; 2,37) p = 0,0113	0,16 (0,04; 0,28) NNT = 7 (4; 23) p = 0,0070
	Docetaksel	33/84 (39,3%)	13/112 (11,6%)	3,38 (1,90; 6,02) p < 0,0001	0,28 (0,16; 0,40) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
	Winflunina	28/70 (40,0%)	12/75 (16,0%)	2,50 (1,38; 4,52) p = 0,0024	0,24 (0,10; 0,38) NNT = 5 (3; 11) p = 0,0009

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV n/N (%) [95% CI]^	CTH n/N (%) [95% CI]^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pierwotne umiejscowienie guza					
Powles 2021	Górne drogi moczowe	43/98 (43,9%) [33,87; 54,27]	20/105 (19,0%) [12,04; 27,87]	2,30 (1,46; 3,63) p = 0,0003	0,25 (0,12; 0,37) NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001
	Pęcherz moczowy lub inne	74/190 (38,9%)	33/191 (17,3%)	2,25 (1,58; 3,22) p < 0,0001	0,22 (0,13; 0,30) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Liczba wcześniejszych terapii systemowych					
Powles 2021	1–2	103/251 (41,0%)	47/262 (17,9%)	2,29 (1,70; 3,08) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
	≥ 3	14/37 (37,8%)	6/34 (17,6%)	2,14 (0,93; 4,94) p = 0,0735	0,20 (0,00; 0,40) p = 0,0502
Najlepsza odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy otrzymali uprzednio ICI anty-PD-1/anty-PD-L1					
Powles 2021, Rosenberg 2021a#	Odpowiedź (CR/PR)	28/56 (50,0%)	12/49 (24,5%)	2,04 (1,17; 3,56) p = 0,0120	0,26 (0,08; 0,43) NNT = 4 (3; 13) p = 0,0049
	Brak odpowiedzi (StD/PD)	79/199 (39,7%) [32,85; 46,86]	36/207 (17,4%) [12,49; 23,25]	2,28 (1,62; 3,22) p < 0,0001	0,22 (0,14; 0,31) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Intensywność dawki (kwartyle)‡					
Petrylak 2024#	Q1 (0%-25%)	13/70 (18,6%)			
	Q2 (25%-50%)	32/69 (46,4%)	–	–	–
	Q3 (50%-75%)	35/72 (48,6%)			
	Q4 (75%-100%)	37/72 (51,4%)			

^ jeśli dostępne;

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

doniesienia konferencyjne (abstrakt i poster);

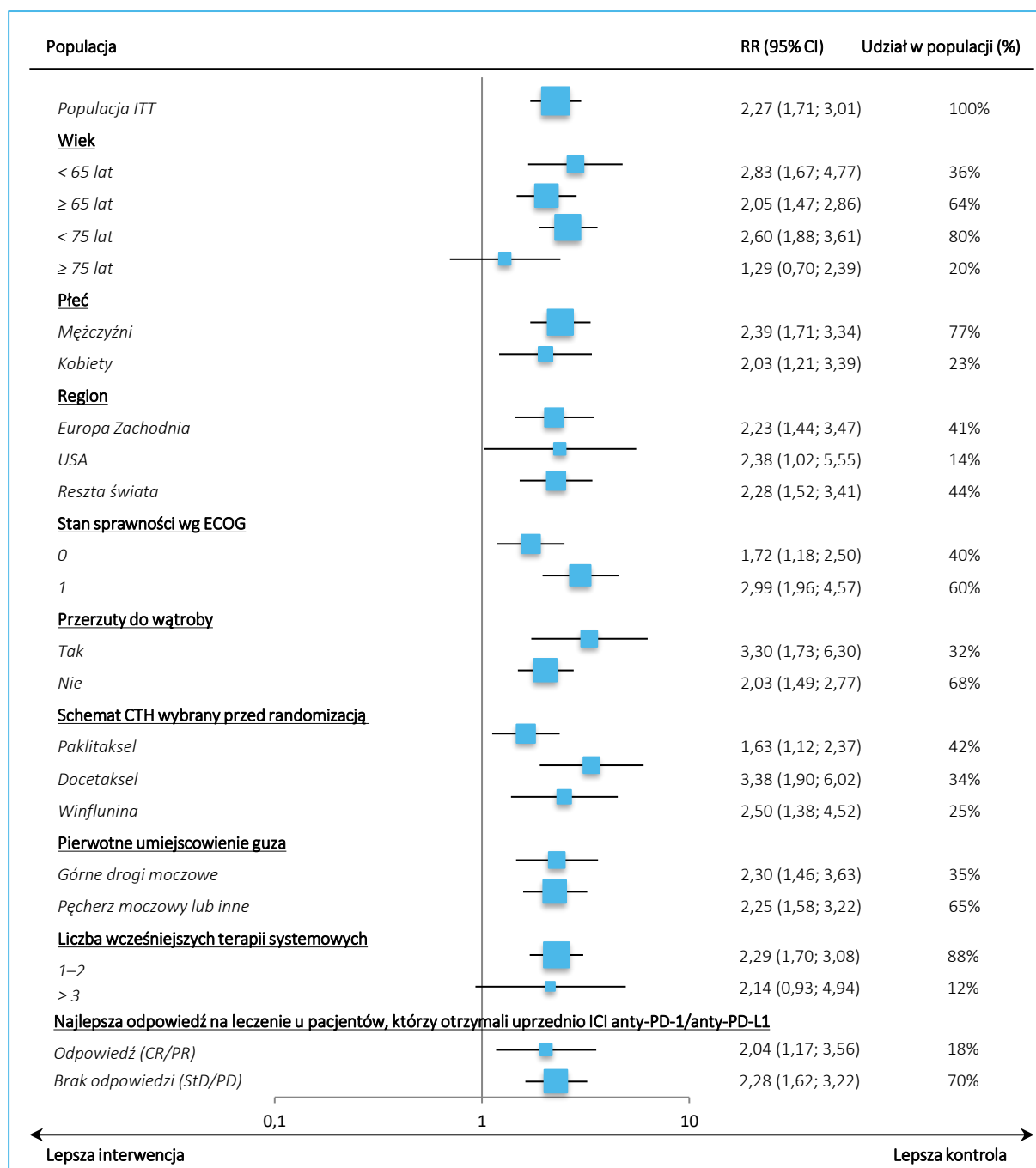
† 95% CI wokół RD obliczony przez autorów badania wskazuje na brak istotności statystycznej wyniku: RD = 20,2% (95% CI: -1,2%; 40,3%);

‡ analiza eksploracyjna *post-hoc*, nie poddano daty odcięcia danych do analizy

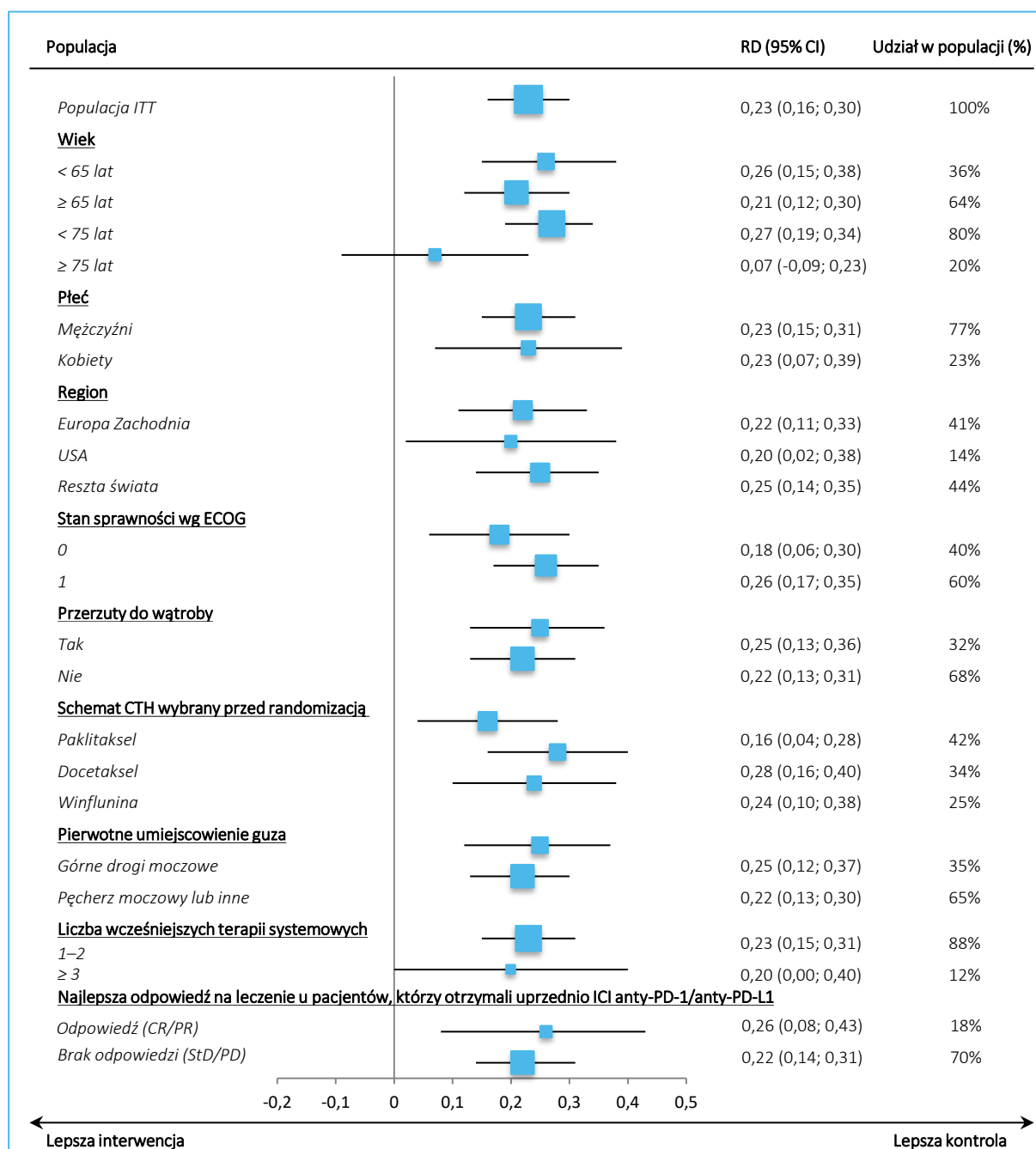
W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie było wyższe w przypadku zastosowania leczenia EV względem CTH w każdej analizowanej podgrupie pacjentów – w tym w podgrupach trudnych do leczenia. Co warto podkreślić spójne, stosunkowo podobne wyniki obserwowano w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć. Przewaga EV nad CTH w częstości występowania odpowiedzi była spójna także w podgrupach zakwalifikowanych do poszczególnych chemioterapii – docetakselem, paklitakselem i winfluniną. Ponadto w grupie interwencji wyższa intensywność dawki EV była związana z wyższym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie.

Na wykresach poniżej przedstawiono wyniki analizy ORR w predefiniowanych podgrupach (okres obserwacji o medianie 11,1 miesiąca; analiza śródkresowa – główna), w zakresie korzyści względnej (RR) i bezwzględnej (RD).

Wykres 6. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – analiza podgrup w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. (analiza śródkresowa – główna), korzyść względna (RR); EV vs CTH; badanie EV-301.



Wykres 7. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – analiza podgrup w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. (analiza śródkresowa – główna), bezwzględna różnica korzyści (RD); EV vs CTH; badanie EV-301.



5.4.1 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

5.4.1.1 Analiza w populacji RES

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki oceny czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). Analizę tych wyników przeprowadzono w populacji chorych, u których ocena odpowiedzi była możliwa, i którzy

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

uzyskali potwierdzoną CR lub PR. Ocenę przeprowadzono w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. oraz po dodatkowym roku (mediana 23,75 mies.) i opublikowano w artykułach pełnotekstowych (*Powles 2021, Rosenberg 2023*). Uzupełniające dane (wartości 95% CI wokół estymatorów Kaplana-Meiera dla DoR w analizie głównej) zaczerpnięto z EPAR (*EPAR Padcev 2022*).

Tabela 23. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) – populacja RES, pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie; EV vs CTH; badanie EV-301.

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n/N (%)	EV		n/N (%)	CTH		HR (95% CI), p
			estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]		estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]	
<i>Powles 2021, EPAR Padcev 2022</i>	11,1	63/117 (53,8%)	6 mies.: 53,8% (43,67%; 62,97%) 12 mies.: 27,7% (17,00%; 39,53%)	7,39 (5,59; 9,46)	29/53 (54,7%)	6 mies.: 56,0% (40,13%; 69,24%) 12 mies.: 19,8% (7,04%; 37,18%)	8,11 (95% CI: 5,65; 9,56)	bd.
<i>Rosenberg 2023</i>	23,75	81/119 (68,1%)	6 mies.: 57,0% 12 mies.: 37,7% 24 mies.: 26,4%	7,62 (5,68; 11,17)	42/55 (76,4%)	6 mies.: 58,7% 12 mies.: 27,4% 24 mies.: 19,1%	8,21 (5,68; 9,56)	bd.

W populacji pacjentów, którzy otrzymali odpowiedź na leczenie, w okresie obserwacji o medianie 11,1 miesięcy (analiza główna), mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,39 mies. w grupie EV oraz 8,11 mies. w grupie CTH. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 6 miesięcy od uzyskania odpowiedzi (bez progresji lub zgonu) wyniosły 53,8% i 56,0%, a po upływie 12 mies. – 27,7% i 19,8%, odpowiednio w grupach EV i CTH.

W analizie długookresowej, przeprowadzonej w okresie obserwacji o medianie 23,75 miesięcy, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,62 mies. w grupie EV oraz 8,21 mies. w grupie CTH. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 6 miesięcy od uzyskania odpowiedzi (bez progresji lub zgonu) wyniosły 57,0% i 58,7%; po upływie 12 mies. – 37,7% i 27,4%; a po 24 miesiącach – 26,4% i 19,1%, odpowiednio w grupach EV i CTH.

Autorzy badania nie przeprowadzili statystycznego porównania czasu trwania odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami EV i CTH.

5.4.1.2 Analiza w podgrupach

Wyniki oceny DoR wg podgrup odnaleziono wyłącznie w odniesieniu do ekspozycji na EV w grupie interwencyjnej (doniesienie konferencyjne *Petrylak 2024*; analiza eksploracyjna *post-hoc*). Dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) – analiza podgrup; EV vs CTH; badanie *EV-301*.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV	
		N	Mediana (95% CI) [mies.]
<i>Powles 2021</i>	Populacja ITT	117	7,39 (5,59; 9,46)
Ekspozycja na EV (kwartyle)‡			
<i>Petrylak 2024</i> #	Q1 (0%-25%)	27	7,39 (5,45; NA)
	Q2 (25%-50%)	33	6,44 (5,68; NA)
	Q3 (50%-75%)	26	5,55 (5,55; 4,86)
	Q4 (75%-100%)	31	7,62 (4,14; NA)

doniesienia konferencyjne (abstrakt i poster);

‡ analiza eksploracyjna *post-hoc*, nie poddano daty odcięcia danych do analizy

W populacji pacjentów leczonych EV, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, długotrwała odpowiedź utrzymywała się także w przypadku zmniejszonej, w wyniku redukcji dawki lub przerw w podawaniu leku, ekspozycji na EV.

5.4.2 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

W ramach badania *EV-301* dokonano także oszacowania przeciętnego (mediana) czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w grupach EV i CTH. Dostępne dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) – populacja RES, pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie; EV vs CTH; badanie *EV-301*.

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n/N (%)	EV		n/N (%)	CTH		HR (95% CI), p
			estymator K-M (95% CI)	mediana [mies.]		estymator K-M (95% CI)	mediana [mies.]	
<i>Powles 2021</i>	11,1	bd.	bd.	1,87 (zakres: 1,1; 5,7)	bd.	bd.	1,91 (zakres: 1,2; 8,6)	bd.

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. (analiza główna) całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie w grupie EV była obserwowana po medianie 1,87 mies., a w grupie CTH – po medianie 1,91 mies.

Autorzy badania nie przeprowadzili statystycznego porównania czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami EV i CTH.

5.4.3 Jakość życia (QoL)

Wpływ zastosowania enfortumabu wedotyny na jakość życia chorych na Ia/mUC po wcześniejszym leczeniu chemioterapią opartą na pochodnej platyny i immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 oceniono w badaniu *EV-301* jako drugorzędowy punkt końcowy, za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 (wersja 3) i EQ-5D-5L.

5.4.3.1 Ocena w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 pozwala na ocenę domen funkcjonowania w różnych obszarach życia pacjenta, ocenę objawów chorobowych, finansowych konsekwencji choroby oraz ogólny stan zdrowia/jakość życia pacjenta. Wyniki oceny QoL w EORTC-QLQ-C30 opisano w publikacji pełnotekstowej *Rosenberg 2024*; dodatkowe dane liczbowe zidentyfikowano w doniesieniach konferencyjnych *Mamtani 2021* (abstrakt i poster). W badaniu *EV-301* pacjenci wypełniali kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 wyjściowo, co tydzień – przez pierwsze 12 tygodni leczenia, a następnie co 12 tygodni, do momentu zakończenia leczenia i udziału w badaniu. Wynik w każdej ze skal EORTC-QLQ-C30 wyrażono w wartościach od 0 do 100, gdzie w skalach objawowych niższa punktacja odpowiada lepszemu stanowi zdrowia, a w skalach funkcjonowania i ogólnej ocenie stanu zdrowia/jakości życia – lepszemu stanowi zdrowia. W analizach poszczególnych wskaźników uwzględniano pacjentów, w przypadku których dostępna była wartość wyjściowa i co najmniej jedna wartość uzyskana w okresie obserwacji. Odsetki pacjentów w populacji poddanej randomizacji, którzy wypełnili kwestionariusz wyniosły w tygodniach od 2 do 12, odpowiednio, od 44% do 62% w grupie EV oraz od 34% do 52% w grupie CTH. W populacji pacjentów, którzy mogli wziąć udział w ocenie PROs w danym punkcie czasowym obserwacji (tj. pacjentów pozostających w badaniu i zdolnych do wypełnienia kwestionariusza), odsetki pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz dla co najmniej jednej skali, wyniosły w tygodniach od 2 do 12, odpowiednio, od 63% do 77% w grupie

EV oraz od 52% do 74% w grupie CTH. Wyjściowo średnie oceny w domenach i skalach EORTC-QLQ-C30 były zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami.

Wyniki oceny poszczególnych punktów końcowych oceny QoL w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

5.4.3.1.1 Potwierdzona, istotna klinicznie poprawa QoL (EORTC-QLQ-C30)

W ramach oceny wpływu EV na QoL w badaniu EV-301 dokonano porównania pomiędzy grupami EV i CTH proporcji pacjentów, u których w czasie leczenia odnotowano potwierdzoną poprawę w poszczególnych domenach i dodatkowych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Potwierdzoną poprawę zdefiniowano jako poprawę istotną klinicznie, stwierdzoną podczas dwóch kolejnych wizyt. Kryteria minimalnej zmiany istotnej klinicznie (MCID, ang. *Minimal Clinically Important Difference*) zostały odrębnie zdefiniowane dla każdej ocenianej domeny i skali (patrz: załącznik).

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano potwierdzoną, istotną klinicznie poprawę w domenach lub skalach EORTC-QLQ-C30 w badaniu EV-301, wraz z wartościami parametrów względnych i bezwzględnych korzyści klinicznej. Wartości ilorazu szans (OR) pochodzą z publikacji Rosenberg 2024; pozostałe parametry są wynikiem obliczeń własnych.

Tabela 26. Potwierdzona, istotna klinicznie poprawa jakości życia (QoL) w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 – populacja pacjentów, dla których były dostępne wyniki; EV vs CTH; badanie EV-301 (Rosenberg 2024).

Domena/skala	EV n/N (%)	CTH n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)^
Skale funkcjonalne					
Ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia	76/257 (29,6%)	52/260 (20,0%)	1,48 (1,09; 2,01) p = 0,0127	0,10 (0,02; 0,17) NNT = 11 (6; 47) p = 0,0112	1,67 (1,11; 2,50)
Funkcjonowanie fizyczne	56/190 (29,5%)	32/199 (16,1%)	1,83 (1,25; 2,70) p = 0,0021	0,13 (0,05; 0,22) NNT = 8 (5; 20) p = 0,0015	2,22 (1,35; 3,64)
Pełnienie ról społecznych	58/160 (36,3%)	36/179 (20,1%)	1,80 (1,26; 2,58) p = 0,0012	0,16 (0,07; 0,26) NNT = 7 (4; 16) p = 0,0009	2,39 (1,45; 3,92)
Funkcjonowanie emocjonalne	62/154 (40,3%)	43/177 (24,3%)	1,66 (1,20; 2,29) p = 0,0022	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 17) p = 0,0017	2,15 (1,33; 3,48)
Funkcjonowanie poznawcze	59/136 (43,4%)	41/144 (28,5%)	1,52 (1,10; 2,10) p = 0,0104	0,15 (0,04; 0,26) NNT = 7 (4; 27) p = 0,0086	1,91 (1,16; 3,13)

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Domena/skala	EV n/N (%)	CTH n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)^
Funkcjonowanie społeczne	59/137 (43,1%)	41/144 (28,5%)	1,51 (1,10; 2,09) p = 0,0119	0,15 (0,03; 0,26) NNT = 7 (4; 29) p = 0,0099	1,97 (1,19; 3,28)
Skale objawowe i inne					
Trudności finansowe	27/76 (35,5%)	20/69 (29,0%)	1,23 (0,76; 1,98) p = 0,4037	0,07 (-0,09; 0,22) p = 0,3983	1,49 (0,71; 3,12)
Zmęczenie	79/229 (34,5%)	40/239 (16,7%)	2,06 (1,48; 2,88) p < 0,0001	0,18 (0,10; 0,26) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001	2,62 (1,69; 4,06)
Nudności i wymioty	32/59 (54,2%)	33/63 (52,4%)	1,04 (0,74; 1,44) p = 0,8372	0,02 (-0,16; 0,20) p = 0,8372	1,35 (0,59; 3,11)
Ból	98/190 (51,6%)	59/205 (28,8%)	1,79 (1,39; 2,31) p < 0,0001	0,23 (0,13; 0,32) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	2,76 (1,81; 4,22)
Duszności	43/112 (38,4%)	23/107 (21,5%)	1,79 (1,16; 2,75) p = 0,0084	0,17 (0,05; 0,29) NNT = 6 (4; 21) p = 0,0054	2,18 (1,18; 4,03)
Bezsennaść	57/149 (38,3%)	49/148 (33,1%)	1,16 (0,85; 1,57) p = 0,3558	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3538	1,26 (0,78; 2,04)
Utrata apetytu	38/128 (29,7%)	43/138 (31,2%)	0,95 (0,66; 1,37) p = 0,7945	-0,01 (-0,13; 0,10) p = 0,7942	0,96 (0,57; 1,62)
Zaparcia	67/121 (55,4%)	49/122 (40,2%)	1,38 (1,05; 1,80) p = 0,0194	0,15 (0,03; 0,28) NNT = 7 (4; 36) p = 0,0164	1,70 (1,00; 2,90)
Biegunka	23/48 (47,9%)	22/49 (44,9%)	1,07 (0,70; 1,64) p = 0,7657	0,03 (-0,17; 0,23) p = 0,7656	1,14 (0,50; 2,61)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

^ analiza regresji logistycznej

W porównaniu ze standardowa CTH leczenie EV związane było z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania potwierdzonej, klinicznie istotnej poprawy w 10 na 15 ocenionych domen/skal kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Potwierdzoną istotną klinicznie poprawę wyniku w domenie ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia uzyskało 29,6% chorych leczonych EV i 20,0% pacjentów leczonych CTH (RR = 1,48 [95% CI: 1,09; 2,01]; NNT = 11 [95% CI: 6; 47]). Istotne różnice na korzyść EV odnotowano także w domenach funkcjonowania fizycznego (RR = 1,83 [95% CI: 1,25; 2,70]; NNT = 8 [95% CI: 5; 20]), emocjonalnego (RR = 1,66 [95% CI: 1,20; 2,29]; NNT = 7 [95% CI: 4; 17]), poznawczego (RR = 1,52 [95% CI: 1,10; 2,10]; NNT = 7 [95% CI: 4; 27]) i społecznego (RR = 1,51 [95% CI: 1,10; 2,09]; NNT = 7 [95% CI: 4; 29]) oraz w pełnieniu ról społecznych (RR = 1,80 [95% CI: 1,26; 2,58]; NNT = 7 [95% CI: 4; 16]). W zakresie skal objawowych, pacjenci leczeni EV częściej doświadczali istotnej poprawy w odniesieniu do zmęczenia (RR = 2,06 [95% CI: 1,48; 2,88]; NNT = 6 [95% CI: 4; 11]), bólu (RR = 1,79 [95% CI: 1,39; 2,31];

NNT = 5 [95% CI: 4; 8]), duszności (RR = 1,79 [95% CI: 1,16; 2,75]; NNT = 6 [95% CI: [4; 21]) i zaparcie (RR = 1,38 [95% CI: 1,05; 1,80]; NNT = 7 [95% CI: 4; 36]). Mniejsze, liczbowe (nieistotne statystycznie) różnice na korzyść EV dotyczyły częstości poprawy w zakresie nudności i wymiotów, bezsenności, biegunki i trudności finansowych związanych z chorobą nowotworową. Jedyną różnicą liczbową (nieistotną statystycznie) na niekorzyść EV była nieznacznie mniejsza liczbowo niż w grupie kontrolnej częstość poprawy w zakresie utraty apetytu.

Ponadto na posterze *Mamtani 2021* opisano wnioski z porównawczej oceny proporcji pacjentów, u których doszło do poprawy lub pogorszenia, zdefiniowanego dla każdej skali EORTC-QLQ-C30 jako zmiana o 10 punktów względem wartości wyjściowej, w okresie od 8 do 12 tygodnia leczenia. Według autorów analizy we wszystkich domenach i skalach z wyjątkiem utraty apetytu wyższe odsetki pacjentów, u których obserwowano poprawę oraz niższe odsetki pacjentów, u których doszło do pogorszenia stwierdzano w grupie EV, w porównaniu z grupą kontrolną. Nie przedstawiono żadnych wyników liczbowych tej analizy; na wykresie w posterze źródłowym (*Mamtani 2021 Figure 5*) przedstawiono obserwowane w kolejnych tygodniach obserwacji zmiany wyniku oceny w domenie ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia – wyłącznie graficznie.

5.4.3.1.2 Czas do poprawy QoL (EORTC-QLQ-C30)

Ocena czasu do poprawy jakości życia w skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 została przeprowadzona *post-hoc*, w celach eksploracyjnych. Poprawę istotną klinicznie zdefiniowano jako poprawę względem wartości wyjściowej w danej skali o co najmniej jedną jednostkę wyniku, określoną w oparciu o wartości progowe (ustalone odrębnie dla analizy podstawowej i analizy wrażliwości – patrz: załącznik). W ocenie poprawy „potwierdzonej” wymagano dodatkowo stwierdzenia utrzymania się klinicznie istotnej poprawy podczas kolejnej planowej wizyty kontrolnej. Oceny dokonano w populacji ITT.

Dostępne dane liczbowe, wyekstrahowane z publikacji pełnotekstowej *Rosenberg 2024*, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Czas do poprawy QoL (EORTC-QLQ-C30) – populacja ITT; EV vs CTH; badanie EV-301 (*Rosenberg 2024*).

Domena/skala^	EV (N = 301)		CTH (N = 307)		HR (95% CI), p
	n	mediana [mies.]	n	mediana [mies.]	
Czas do pierwszej, potwierdzonej, poprawy istotnej klinicznie					
Skale funkcjonalne					

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Domena/skala [^]	EV (N = 301)		CTH (N = 307)		HR (95% CI), p
	n	mediana [mies.]	n	mediana [mies.]	
Ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia	76	NO (NO; NO) [†]	52	NO (NO; NO) [†]	1,43 (1,00; 2,05), p = 0,048
Funkcjonowanie fizyczne	56	NO	32	NO	1,70 (1,09; 2,66), p = 0,019
Pełnienie ról społecznych	58	NO	36	NO	1,80 (1,17; 2,76), p = 0,007
Funkcjonowanie emocjonalne	62	3,3	43	8,1	1,67 (1,11; 2,50), p = 0,012
Funkcjonowanie poznawcze	59	2,5	41	NO	1,33 (0,88; 2,00), p = 0,17
Funkcjonowanie społeczne	59	2,1	41	NO	1,55 (1,02; 2,36), p = 0,037
Skale objawowe i inne					
Zmęczenie	79	NO	40	NO	1,98 (1,35; 2,91), p < 0,001
Nudności i wymioty	32	1,4	33	1,2	0,95 (0,55; 1,65), p = 0,9
Ból	98	1,5	59	8,2	2,03 (1,45; 2,84), p < 0,001
Duszności	43	2,7	23	NO	1,58 (0,93; 2,69), p = 0,091
Bezsennaść	57	2,9	49	5,4	1,09 (0,73; 1,61), p = 0,7
Utrata apetytu	38	8,2	43	8,2	0,85 (0,54; 1,34), p = 0,5
Zaparcia	67	1,3	49	1,5	1,17 (0,79; 1,73), p = 0,4
Biegunka	23	1,9	22	1,4	0,68 (0,34; 1,34), p = 0,3
Czas do pierwszej poprawy					
Skale funkcjonalne					
Ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia	123	2,0 (1,2; 3,1) [†]	96	2,6 (1,9; NO) [†]	1,31 (1,00; 1,72), p = 0,052
Funkcjonowanie fizyczne	76	3,1	61	5,5	1,29 (0,91; 1,84), p = 0,15
Pełnienie ról społecznych	87	1,2	69	2,2	1,38 (0,99; 1,92), p = 0,057
Funkcjonowanie emocjonalne	96	1,1	75	1,9	1,69 (1,23; 2,32), p = 0,001
Funkcjonowanie poznawcze	89	0,9	69	1,2	1,42 (1,02; 1,99), p = 0,037
Funkcjonowanie społeczne	81	1	75	1,1	1,29 (0,92; 1,81), p = 0,14
Skale objawowe i inne					
Zmęczenie	127	1,1	90	4,0	1,67 (1,27; 2,21), p < 0,001
Nudności i wymioty	42	1,0	42	0,8	1,12 (0,68; 1,84), p = 0,7
Ból	128	1,0	100	1,2	1,55 (1,18; 2,05), p = 0,002
Duszności	66	1,5	40	2,4	1,38 (0,90; 2,09), p = 0,14
Bezsennaść	96	1,1	77	1,4	1,43 (1,04; 1,96), p = 0,027
Utrata apetytu	66	1,9	69	1,4	1,03 (0,72; 1,46), p = 0,9
Zaparcia	90	0,8	69	0,8	1,27 (0,89; 1,80), p = 0,18
Biegunka	33	1	30	0,8	0,92 (0,52; 1,63), p = 0,8

[^] w dostępnych źródłach nie podano wyników dla czasu do poprawy w skali oceny trudności finansowych;

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

† 95% CI

Leczenie EV, w porównaniu z CTH, związane było z istotnym statystycznie skróceniem czasu do pierwszej, potwierdzonej, istotnej klinicznie poprawy QoL w 5 skalach funkcjonalnych EORTC-QLQ-C30 (na 6): ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (mediany nie osiągnięte; HR = 1,43 [95% CI: 1,00; 2,05]), funkcjonowania fizycznego (mediany nie osiągnięte; HR = 1,70 [95% CI: 1,09; 2,66]), pełnienia ról społecznych (mediany nie osiągnięte; HR = 1,80 [95% CI: 1,17; 2,76]), funkcjonowania emocjonalnego (mediana: 3,3 vs 8,1 mies.; HR = 1,67 [95% CI: 1,11; 2,50]) i funkcjonowania społecznego (mediana: 2,1 mies. vs NO; HR = 1,55 [95% CI: 1,02; 2,36]); w przypadku czasu do poprawy funkcjonowania poznawczego różnica pomiędzy porównywanymi terapiami nie była istotna statystycznie. Ponadto odnotowano istotną statystycznie przewagę EV nad CTH pod względem czasu do pierwszej, potwierdzonej, istotnej klinicznie poprawy QoL w 2 skalach objawowych EORTC-QLQ-C30 (na 8): zmęczenia (mediany nie osiągnięte; HR = 1,98 [95% CI: 1,35; 2,91]) i bólu (mediana: 1,5 mies. vs 8,2 mies.; HR = 2,03 [95% CI: 1,45; 2,84]); w przypadku pozostałych skal objawowych różnice pomiędzy porównywanymi terapiami nie były istotne statystycznie.

W analizie z inną definicją pierwszej poprawy (bez wymogu potwierdzenia poprawy na kolejnej wizycie) wyniki były generalnie spójne, co do kierunku hazardów, z wynikami analizy przeprowadzonej dla poprawy potwierdzonej, wskazującej na przewagę EV nad CTH. Istotność statystyczną uzyskały wyniki dotyczące skrócenia czasu do pierwszej poprawy QoL wg EORTC-QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania poznawczego (mediana: 0,9 mies. vs 1,2 mies.; HR = 1,42 [95% CI: 1,02; 1,99]), zmęczenia (mediana: 1,1 mies. vs 4,0 mies.; HR = 1,67 [95% CI: 1,27; 2,21]), bólu (mediana: 1,0 mies. vs 1,2 mies.; HR = 1,55 [95% CI: 1,18; 2,05]) i bezsenności (mediana: 1,1 mies. vs 1,4 mies.; HR = 1,43 [95% CI: 1,04; 1,96]).

5.4.3.1.1 Czas do pogorszenia QoL (EORTC-QLQ-C30)

Ocena czasu do pogorszenia jakości życia w skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 została przeprowadzona *post-hoc*, w celach eksploracyjnych. Pogorszenie istotne klinicznie zdefiniowano jako pogorszenie względem wartości wyjściowej w danej skali o co najmniej jedną jednostkę wyniku, określoną w oparciu o wartości progowe (ustalone odrębnie dla analizy podstawowej i analizy wrażliwości – patrz: załącznik). W ocenie pogorszenia „potwierdzonego” wymagano dodatkowo stwierdzenia utrzymania się klinicznie istotnego pogorszenia podczas kolejnej planowej wizyty kontrolnej; w przypadku utraty pacjenta z obserwacji (nieobecności pacjenta na kolejnej zaplanowanej wizycie kontrolnej) pogorszenie uznawano za potwierdzone. Z kolei pogorszenie „ostateczne” (ang. *definitive deterioration*) zdefiniowano jako pogorszenie względem wartości wyjściowej w danej skali o co najmniej jedną jednostkę

wyniku, określoną w oparciu o wartości progowe, które utrzymywało się na wszystkich kolejnych wizytach, do zakończenia obserwacji lub utraty pacjenta z badania. Oceny dokonano w populacji ITT.

Dostępne dane liczbowe, wyekstrahowane z publikacji pełnotekstowej *Rosenberg 2024*, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Czas do pogorszenia QoL (EORTC-QLQ-C30) – populacja pacjentów, dla których były dostępne dane; EV vs CTH; badanie EV-301 (*Rosenberg 2024*).

Domena/skala	EV (N = 301)		CTH (N = 307)		HR (95% CI), p
	n	mediana [mies.]	n	mediana [mies.]	
Czas do pierwszego, potwierdzonego, pogorszenia istotnego klinicznie					
Skale funkcjonalne					
Ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia	121	5,4 (2,1; 7,2)†	128	2,3 (1,6; 3,1)†	0,75 (0,58; 0,97), p = 0,027
Funkcjonowanie fizyczne	128	5,4	124	2,5	0,81 (0,63; 1,05), p = 0,12
Pełnienie ról społecznych	150	1,7	142	1,4	0,85 (0,67; 1,08), p = 0,19
Funkcjonowanie emocjonalne	86	7,8	91	5,4	0,78 (0,58; 1,05), p = 0,11
Funkcjonowanie poznawcze	117	5,4	105	4,2	0,90 (0,69; 1,18), p = 0,5
Funkcjonowanie społeczne	130	2,6	119	2,1	0,93 (0,72; 1,20), p = 0,6
Skale objawowe i inne					
Trudności finansowe	54	NO	51	NO	0,85 (0,58; 1,26), p = 0,4
Zmęczenie	165	1,4	152	1,2	0,90 (0,72; 1,14), p = 0,4
Nudności i wymioty	100	NO	94	6,9	1,00 (0,75; 1,33), p > 0,9
Ból	123	5,4	116	2,4	0,84 (0,65; 1,09), p = 0,19
Duszności	89	NO	95	5,4	0,83 (0,62; 1,12), p = 0,2
Bezsensowność	99	5,7	88	5,5	0,98 (0,73; 1,31), p = 0,9
Utrata apetytu	139	1,9	100	4,4	1,42 (1,09; 1,85), p = 0,009
Zaparcia	95	8,1	82	5,7	1,03 (0,77; 1,40), p = 0,8
Biegunka	91	9,3	77	8,1	1,07 (0,78; 1,46), p = 0,7
Czas do pierwszego pogorszenia					
Skale funkcjonalne					
Ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia	157	1,4 (1,0; 1,9)†	154	1,0 (0,8; 1,2)†	0,80 (0,63; 1,01), p = 0,059
Funkcjonowanie fizyczne	146	1,9	149	1,4	0,78 (0,61; 0,98), p = 0,037
Pełnienie ról społecznych	171	0,9	173	0,8	0,77 (0,61; 0,96), p = 0,019
Funkcjonowanie emocjonalne	114	5,5	121	2,4	0,73 (0,56; 0,95), p = 0,018
Funkcjonowanie poznawcze	151	1,7	140	1,3	0,89 (0,71; 1,13), p = 0,4

Domena/skala	EV (N = 301)		CTH (N = 307)		HR (95% CI), p
	n	mediana [mies.]	n	mediana [mies.]	
Funkcjonowanie społeczne	163	1,0	156	0,9	0,84 (0,67; 1,06), p = 0,15
Skale objawowe i inne					
Trudności finansowe	78	NO	71	NO	0,92 (0,66; 1,28), p = 0,6
Zmęczenie	192	0,7	177	0,7	0,89 (0,72; 1,11), p = 0,3
Nudności i wymioty	138	1,7	139	1,4	0,85 (0,67; 1,08), p = 0,18
Ból	163	1,1	156	1,0	0,86 (0,68; 1,08), p = 0,20
Duszności	117	3,6	128	1,9	0,78 (0,61; 1,01), p = 0,062
Bezsensowność	137	1,7	131	1,4	0,86 (0,67; 1,10), p = 0,2
Utrata apetytu	162	1,0	141	1,1	1,01 (0,80; 1,27), p > 0,9
Zaparcia	129	2,0	109	2,1	1,07 (0,82; 1,39), p = 0,6
Biegunka	126	2,1	111	2,8	1,02 (0,78; 1,32), p = 0,9
Czas do ostatecznego pogorszenia					
Skale funkcjonalne					
Ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia	94	8,2	93	5,4	0,77 (0,57; 1,04), p = 0,086
Funkcjonowanie fizyczne	105	6,3	105	4,7	0,70 (0,52; 0,93), p = 0,014
Pełnienie ról społecznych	118	5,5	122	3,1	0,69 (0,53; 0,91), p = 0,007
Funkcjonowanie emocjonalne	56	10,9	67	8,5	0,61 (0,42; 0,89), p = 0,009
Funkcjonowanie poznawcze	92	8,1	82	7,5	0,86 (0,63; 1,17), p = 0,3
Funkcjonowanie społeczne	93	8,3	96	5,3	0,72 (0,53; 0,97), p = 0,028
Skale objawowe i inne					
Trudności finansowe	42	19,1	37	NO	0,82 (0,52; 1,30), p = 0,4
Zmęczenie	138	2,9	123	2,7	0,93 (0,72; 1,19), p = 0,6
Nudności i wymioty	51	NO	68	10,8	0,62 (0,43; 0,90), p = 0,011
Ból	84	8,3	87	5,5	0,67 (0,49; 0,92), p = 0,013
Duszności	60	NO	73	8,1	0,66 (0,46; 0,94), p = 0,021
Bezsensowność	67	13,6	65	8,5	0,77 (0,54; 1,10), p = 0,15
Utrata apetytu	98	8,2	70	11,1	1,29 (0,94; 1,76), p = 0,11
Zaparcia	61	19,1	55	NO	0,92 (0,63; 1,33), p = 0,7
Biegunka	48	NO	49	10,9	0,78 (0,52; 1,18), p = 0,2

† 95% CI

Leczenie EV, w porównaniu z CTH, związane było z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do pierwszego, potwierdzonego, istotnego klinicznie pogorszenia QoL wg EORTC-QLQ-C30 w skali ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (mediana: 5,4 mies. vs 2,3 mies.; HR = 0,75 [95% CI: 0,58; 0,97]), przy

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

jednocześnie istotnym skróceniu czasu do pogorszenia objawu utraty apetytu (mediana: 1,9 mies. vs 4,4 mies.; HR = 1,42 [95% CI: 1,09; 1,85]). W analizie z inną definicją pierwszego pogorszenia QoL (bez wymogu potwierdzenia poprawy na kolejnej wizycie) zastosowanie EV było związane z istotną statystycznie, w porównaniu z CTH, redukcją ryzyka pogorszenia funkcjonowania fizycznego (mediana: 1,9 mies. vs 1,4 mies.; HR = 0,70 [95% CI: 0,52; 0,93]), w rolach społecznych (mediana: 0,9 mies. vs 0,8 mies.; HR = 0,69 [95% CI: 0,53; 0,91]), emocjonalnego (mediana: 5,5 mies. vs 2,4 mies.; HR = 0,61 [95% CI: 0,42; 0,89]); przy braku istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w pozostałych skalach.

Zastosowanie EV było ponadto bardziej skuteczne od CTH, w sposób istotny statystycznie, w redukcji ryzyka wystąpienia ostatecznego pogorszenia QoL wg EORTC-QLQ-C30 w skalach funkcjonowania fizycznego (mediana: 6,3 mies. vs 4,7 mies.; HR = 0,70 [95% CI: 0,52; 0,93]), w rolach społecznych (mediana: 5,5 mies. vs 3,1 mies.; HR = 0,69 [95% CI: 0,53; 0,91]), emocjonalnego (mediana: 10,9 mies. vs 8,5 mies.; HR = 0,61 [95% CI: 0,42; 0,89]) i społecznego (mediana: 8,3 mies. vs 5,3 mies.; HR = 0,72 [95% CI: 0,53; 0,97]), jak również związane było z istotnym wydłużeniem czasu do pogorszenia objawów w postaci nudności i wymiotów (mediana: NO vs 10,8 mies.; HR = 0,62 [95% CI: 0,43; 0,90]), bólu (mediana: 8,3 mies. vs 5,5 mies.; HR = 0,67 [95% CI: 0,49; 0,92]) i duszności (mediana: NO vs 8,1 mies.; HR = 0,66 [95% CI: 0,46; 0,94]); w pozostałych skalach nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Ponadto, jak podają autorzy publikacji *Rosenberg 2024*, wyniki zbliżone do powyższych uzyskano w analizach wrażliwości dla czasu do istotnego klinicznie pogorszenia, w których jako jedno ze zdarzeń uwzględniono zgon lub przyjęto alternatywne (wyższe) wartości progowe istotności klinicznej dla poszczególnych skal.

5.4.3.1.2 Średnia zmiana QoL do 12 tygodnia obserwacji (EORTC-QLQ-C30)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania średnich zmian wyników w poszczególnych domenach i skalach EORTC-QLQ-C30 po 12 tygodniach leczenia EV lub CTH, względem wartości wyjściowych.

Wartości MD (95% CI) pochodzą z publikacji *Rosenberg 2024*; dodatkowe dane dostępne były w posterze *Mamtani 2021*.

Tabela 29. Średnie zmiany wyniku w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych po 12 tygodniach leczenia – populacja pacjentów, dla których były dostępne dane; EV vs CTH; badanie *EV-301 (Rosenberg 2024, Mamtani 2021)*.

Domena/skala	EV		CTH		MD (95% CI)†
	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana, średnia LS (SD)^	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana, średnia LS (SD)^	
Skale funkcjonalne					
Ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia	64 (20)	-2,8 (1,3) [N = 257]	65 (19)	-5,0 (1,5) [N = 260]	2,2 (-1,5; 5,8)
Funkcjonowanie fizyczne	75 (22)	-2,9 (1,5) [N = 190]	75 (21)	-6,2 (1,6) [N = 199]	3,3 (-0,7; 7,3)
Pełnienie ról społecznych	74 (28)	-5,4 (2,0) [N = 160]	72 (27)	-9,9 (2,2) [N = 179]	4,6 (-0,9; 10,0)
Funkcjonowanie emocjonalne	79 (21)	2,9 (1,3) [N = 154]	77 (20)	2,3 (1,5) [N = 177]	0,7 (-3,0; 4,3)
Funkcjonowanie poznawcze	86 (18)	-1,0 (1,3) [N = 136]	84 (20)	-1,0 (1,5) [N = 144]	0,0 (-3,6; 3,6)
Funkcjonowanie społeczne	80 (25)	-4,8 (1,9) [N = 137]	80 (24)	-4,8 (2,1) [N = 144]	0,1 (-5,1; 5,2)
Punktacja ogólna (ang. <i>summary score</i>)#	bd.	-1,85 (12,17*) [N = bd.]	bd.	-2,61 (12,02*) [N = bd.]	0,76 (-2,13; 3,65)
Skale objawowe i inne					
Trudności finansowe	12 (21)	0,1 (1,5) [N = 76]	11 (20)	1,5 (1,6) [N = 69]	-1,4 (-5,5; 2,7)
Zmęczenie	34 (25)	5,9 (1,8) [N = 229]	35 (24)	6,0 (1,9) [N = 239]	-0,1 (-4,9; 4,6)
Nudności i wymioty	6 (14)	1,5 (1,0) [N = 59]	7 (14)	0,6 (1,2) [N = 63]	0,9 (-2,0; 3,8)
Ból	31 (28)	-5,6 (1,9) [N = 190]	32 (27)	0,1 (2,0) [N = 205]	-5,7 (-10,8; -0,7), p = 0,027
Duszności	17 (23)	3,2 (1,8) [N = 112]	17 (23)	7,1 (2,0) [N = 107]	-3,9 (-8,7; 0,9)
Bezsennaść	25 (27)	-1,5 (2,0) [N = 149]	25 (27)	-1,9 (2,2) [N = 148]	0,4 (-5,2; 5,9)
Utrata apetytu	22 (28)	8,6 (2,3) [N = 128]	24 (28)	1,3 (2,6) [N = 138]	7,3 (0,9; 13,7), p = 0,026
Zaparcia	21 (27)	-2,9 (1,8) [N = 121]	22 (28)	-2,0 (2,0) [N = 122]	-0,9 (-5,6; 3,9)

Domena/skala	EV		CTH		MD (95% CI)†
	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana, średnia LS (SD)^	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana, średnia LS (SD)^	
Biegunka	7 (16)	4,8 (1,6) [N = 48]	7 (17)	1,1 (1,8) [N = 49]	3,7 (-0,7; 8,0)

* obliczono na podst. danych zawartych w publikacji;

† przedstawiono wartości MD (95% CI) zawarte w publikacji źródłowej;

^ nie podano liczebności pacjentów uwzględnionych w analizie zmian dla poszczególnych skal; w obliczeniach przyjęto liczebności chorych podane dla analizy zdarzeń potwierdzonej poprawy QoL w EORTC-QLQ-C30 (w tabeli podane w nawiasach kwadratowych)

wskaźnik podany w posterze konferencyjnym Mamtani 2021

Po 12 tygodniach leczenia pacjenci otrzymujący EV wykazywali redukcję dolegliwości bólowych, ocenianych w skali EORTC-QLQ-C30, o średnio 5,6 punktu względem wartości wyjściowych; w tym samym czasie średnia ocena bólu w grupie kontrolnej pozostawała praktycznie niezmieniona – +0,1 pkt. Średnia różnica wielkości 5,7 (95% CI: 0,7; 10,8) punktu na korzyść EV jest istotna statystycznie ($p = 0,027$). Jednocześnie pacjenci w grupie EV doświadczali przeciętnie większego niż chorzy w grupie CTH pogorszenia objawu utraty apetytu, o odpowiednio 8,6 i 1,3 punktu; różnica na niekorzyść EV również jest istotna statystycznie: MD = 7,3 (95% CI: 0,9; 13,7); $p = 0,026$. Nie odnotowano innych istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

5.4.3.1.3 Średnia zmiana QoL w kolejnych punktach czasowych obserwacji – analiza wzdłużna (EORTC-QLQ-C30)

Ponadto w odrębnym modelu statystycznym analizie poddano cotygodniowe zmiany zachodzące w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w okresie pierwszych 12 tygodni leczenia (porównania wzdłużne; ang. *longitudinal comparisons* w modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów, z dopasowaniem wartości wyjściowych). Dostępne dane oraz wyniki oszacowań własnych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Średnie zmiany wyniku w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w kolejnych tygodniach obserwacji, w okresie od 2 do 12 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – populacja pacjentów, dla których były dostępne dane; EV vs CTH; badanie EV-301 (Rosenberg 2024)

Tydzień obserwacji	EV średnia (SD*), N^	CTH średnia (SD*), N^	MD (95% CI)*
Skale funkcjonalne			
Ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia			
2	-2,10 (17,11) N = 180	-13,10 (16,71) N = 132	11,00 (7,21; 14,79) p < 0,0001
3	-5,20 (17,73) N = 172	-7,00 (17,61) N = 152	1,80 (-2,06; 5,66) p = 0,3601

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tydzień obserwacji	EV średnia (SD*), N^	CTH średnia (SD*), N^	MD (95% CI)*
4	-5,40 (17,05) N = 159	-2,60 (17,75) N = 160	-2,80 (-6,62; 1,02) p = 0,1507
5	-3,90 (17,44) N = 187	-8,40 (16,39) N = 147	4,50 (0,86; 8,14) p = 0,0155
6	-1,30 (17,36) N = 178	-5,10 (16,90) N = 145	3,80 (0,05; 7,55) p = 0,0470
7	-2,60 (17,05) N = 159	-2,50 (16,58) N = 130	-0,10 (-3,99; 3,79) p = 0,9598
8	-4,10 (16,59) N = 145	-7,00 (16,34) N = 114	2,90 (-1,14; 6,94) p = 0,1591
9	-2,50 (16,57) N = 156	-4,50 (15,73) N = 117	2,00 (-1,86; 5,86) p = 0,3096
10	-1,50 (16,83) N = 161	-2,70 (15,93) N = 112	1,20 (-2,73; 5,13) p = 0,5498
11	-1,60 (16,30) N = 140	-8,90 (15,93) N = 112	7,30 (3,30; 11,30) p = 0,0003
12	-2,80 (15,59) N = 133	-5,00 (15,09) N = 104	2,20 (-1,73; 6,13) p = 0,2724
Funkcjonowanie fizyczne			
2	-1,40 (15,74) N = 180	-7,50 (15,24) N = 132	6,10 (2,63; 9,57) p = 0,0006
3	-3,30 (16,39) N = 172	-3,70 (16,04) N = 152	0,40 (-3,14; 3,94) p = 0,8245
4	-4,30 (16,41) N = 159	-2,70 (16,78) N = 160	-1,60 (-5,24; 2,04) p = 0,3892
5	-2,90 (17,44) N = 187	-7,00 (16,70) N = 147	4,10 (0,42; 7,78) p = 0,0290
6	-1,00 (17,02) N = 178	-5,80 (16,28) N = 145	4,80 (1,16; 8,44) p = 0,0098
7	-1,30 (17,05) N = 159	-5,30 (16,29) N = 130	4,00 (0,14; 7,86) p = 0,0420
8	-1,60 (15,67) N = 145	-5,80 (14,98) N = 114	4,20 (0,45; 7,95) p = 0,0282
9	-0,40 (16,57) N = 156	-5,30 (15,45) N = 117	4,90 (1,08; 8,72) p = 0,0120
10	-0,60 (16,51) N = 161	-4,60 (15,39) N = 112	4,00 (0,18; 7,82) p = 0,0404
11	-1,30 (16,30) N = 140	-6,60 (16,20) N = 112	5,30 (1,26; 9,34) p = 0,0101
12	-2,90 (16,77) N = 133	-6,20 (16,39) N = 104	3,30 (-0,95; 7,55) p = 0,1279
Pełnienie ról społecznych			

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tydzień obserwacji	EV średnia (SD*), N^	CTH średnia (SD*), N^	MD (95% CI)*
2	-5,10 (23,27) N = 180	-18,80 (22,86) N = 132	13,70 (8,53; 18,87) p < 0,0001
3	-10,50 (24,76) N = 172	-12,30 (24,53) N = 152	1,80 (-3,58; 7,18) p = 0,5117
4	-12,10 (24,45) N = 159	-9,00 (24,85) N = 160	-3,10 (-8,51; 2,31) p = 0,2614
5	-9,40 (26,16) N = 187	-14,70 (25,05) N = 147	5,30 (-0,22; 10,82) p = 0,0598
6	-7,20 (26,21) N = 178	-12,20 (24,88) N = 145	5,00 (-0,59; 10,59) p = 0,0795
7	-7,00 (24,77) N = 159	-9,30 (24,14) N = 130	2,30 (-3,36; 7,96) p = 0,4258
8	-7,10 (23,04) N = 145	-12,80 (22,34) N = 114	5,70 (0,14; 11,26) p = 0,0444
9	-5,20 (23,90) N = 156	-8,60 (22,63) N = 117	3,40 (-2,16; 8,96) p = 0,2304
10	-3,90 (23,31) N = 161	-9,70 (21,87) N = 112	5,80 (0,38; 11,22) p = 0,0359
11	-4,60 (23,54) N = 140	-14,10 (22,95) N = 112	9,50 (3,73; 15,27) p = 0,0012
12	-5,40 (23,24) N = 133	-9,90 (22,63) N = 104	4,50 (-1,38; 10,38) p = 0,1333
Funkcjonowanie emocjonalne			
2	0,80 (16,77) N = 180	-8,20 (16,41) N = 132	9,00 (5,28; 12,72) p < 0,0001
3	-0,40 (17,73) N = 172	-3,60 (17,61) N = 152	3,20 (-0,66; 7,06) p = 0,1038
4	0,10 (16,41) N = 159	-0,90 (16,78) N = 160	1,00 (-2,64; 4,64) p = 0,5904
5	0,70 (19,54) N = 187	-4,00 (18,56) N = 147	4,70 (0,60; 8,80) p = 0,0248
6	1,60 (17,02) N = 178	1,30 (16,28) N = 145	0,30 (-3,34; 3,94) p = 0,8718
7	0,90 (17,69) N = 159	-0,40 (17,16) N = 130	1,30 (-2,73; 5,33) p = 0,5275
8	2,00 (17,20) N = 145	-0,30 (16,62) N = 114	2,30 (-1,84; 6,44) p = 0,2763
9	1,20 (17,52) N = 156	-0,10 (16,56) N = 117	1,30 (-2,77; 5,37) p = 0,5313
10	4,40 (17,16) N = 161	0,90 (15,93) N = 112	3,50 (-0,47; 7,47) p = 0,0836
11	3,60 (14,79) N = 140	-0,10 (14,58) N = 112	3,70 (0,05; 7,35) p = 0,0467

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tydzień obserwacji	EV średnia (SD*), N^	CTH średnia (SD*), N^	MD (95% CI)*
12	2,90 (15,59) N = 133	2,30 (15,09) N = 104	0,60 (-3,33; 4,53) p = 0,7647
Funkcjonowanie poznawcze			
2	0,00 (17,11) N = 180	-5,70 (16,71) N = 132	5,70 (1,91; 9,49) p = 0,0032
3	-3,80 (18,40) N = 172	-4,00 (18,24) N = 152	0,20 (-3,80; 4,20) p = 0,9219
4	-1,80 (17,05) N = 159	-2,30 (17,75) N = 160	0,50 (-3,32; 4,32) p = 0,7975
5	-4,60 (20,23) N = 187	-3,80 (19,18) N = 147	-0,80 (-5,04; 3,44) p = 0,7119
6	-1,30 (16,00) N = 178	-1,60 (15,67) N = 145	0,30 (-3,17; 3,77) p = 0,8654
7	-2,50 (17,37) N = 159	-1,70 (16,58) N = 130	-0,80 (-4,73; 3,13) p = 0,6896
8	-2,40 (16,28) N = 145	-3,60 (15,53) N = 114	1,20 (-2,69; 5,09) p = 0,5456
9	-3,00 (16,25) N = 156	-0,40 (15,18) N = 117	-2,60 (-6,35; 1,15) p = 0,1742
10	0,20 (16,83) N = 161	-3,00 (15,39) N = 112	3,20 (-0,66; 7,06) p = 0,1040
11	-0,60 (15,70) N = 140	-3,00 (15,39) N = 112	2,40 (-1,46; 6,26) p = 0,2227
12	-1,00 (15,59) N = 133	-1,00 (15,09) N = 104	0,00 (-3,93; 3,93) p = 1,0000
Funkcjonowanie społeczne			
2	-2,30 (22,93) N = 180	-14,70 (22,28) N = 132	12,40 (7,33; 17,47) p < 0,0001
3	-7,60 (23,09) N = 172	-7,30 (22,65) N = 152	-0,30 (-5,29; 4,69) p = 0,9061
4	-8,20 (24,13) N = 159	-6,60 (24,52) N = 160	-1,60 (-6,94; 3,74) p = 0,5569
5	-5,30 (25,12) N = 187	-11,20 (24,13) N = 147	5,90 (0,59; 11,21) p = 0,0294
6	-3,40 (24,85) N = 178	-9,00 (23,65) N = 145	5,60 (0,29; 10,91) p = 0,0386
7	-3,80 (22,84) N = 159	-5,70 (22,11) N = 130	1,90 (-3,30; 7,10) p = 0,4739
8	-4,20 (22,12) N = 145	-8,90 (20,97) N = 114	4,70 (-0,57; 9,97) p = 0,0805
9	-3,90 (22,30) N = 156	-7,40 (21,25) N = 117	3,50 (-1,70; 8,70) p = 0,1874

Tydzień obserwacji	EV średnia (SD*), N^	CTH średnia (SD*), N^	MD (95% CI)*
10	-2,30 (22,66) N = 161	-5,30 (20,79) N = 112	3,00 (-2,20; 8,20) p = 0,2584
11	-1,80 (22,03) N = 140	-8,20 (21,06) N = 112	6,40 (1,06; 11,74) p = 0,0189
12	-4,80 (22,07) N = 133	-4,80 (21,59) N = 104	0,00 (-5,59; 5,59) p = 1,0000
Skale objawowe i inne			
Trudności finansowe			
2	0,10 (18,48) N = 180	3,90 (17,59) N = 132	-3,80 (-7,84; 0,24) p = 0,0650
3	2,10 (17,40) N = 172	0,70 (16,98) N = 152	1,40 (-2,35; 5,15) p = 0,4641
4	-1,10 (17,05) N = 159	0,00 (17,43) N = 160	-1,10 (-4,88; 2,68) p = 0,5688
5	0,10 (18,14) N = 187	2,10 (17,32) N = 147	-2,00 (-5,82; 1,82) p = 0,3049
6	-0,30 (18,04) N = 178	0,90 (17,20) N = 145	-1,20 (-5,06; 2,66) p = 0,5418
7	1,10 (16,73) N = 159	2,00 (16,00) N = 130	-0,90 (-4,68; 2,88) p = 0,6411
8	1,70 (17,20) N = 145	0,80 (16,62) N = 114	0,90 (-3,24; 5,04) p = 0,6701
9	0,60 (16,57) N = 156	0,90 (16,00) N = 117	-0,30 (-4,19; 3,59) p = 0,8800
10	0,10 (17,16) N = 161	1,00 (16,20) N = 112	-0,90 (-4,90; 3,10) p = 0,6594
11	1,50 (17,51) N = 140	2,00 (17,01) N = 112	-0,50 (-4,78; 3,78) p = 0,8190
12	0,10 (17,06) N = 133	1,50 (16,65) N = 104	-1,40 (-5,72; 2,92) p = 0,5252
Zmęczenie			
2	4,30 (21,22) N = 180	18,00 (20,81) N = 132	-13,70 (-18,41; -8,99) p < 0,0001
3	8,50 (22,42) N = 172	10,00 (22,65) N = 152	-1,50 (-6,42; 3,42) p = 0,5499
4	10,20 (21,87) N = 159	6,60 (22,59) N = 160	3,60 (-1,28; 8,48) p = 0,1482
5	7,70 (23,02) N = 187	13,60 (21,96) N = 147	-5,90 (-10,75; -1,05) p = 0,0170
6	5,20 (21,44) N = 178	10,50 (20,58) N = 145	-5,30 (-9,90; -0,70) p = 0,0239

Tydzień obserwacji	EV średnia (SD*), N^	CTH średnia (SD*), N^	MD (95% CI)*
7	6,30 (22,20) N = 159	7,20 (21,81) N = 130	-0,90 (-6,00; 4,20) p = 0,7292
8	4,90 (20,58) N = 145	10,10 (19,88) N = 114	-5,20 (-10,15; -0,25) p = 0,0397
9	5,00 (20,71) N = 156	6,70 (20,14) N = 117	-1,70 (-6,59; 3,19) p = 0,4954
10	1,70 (20,39) N = 161	5,20 (19,17) N = 112	-3,50 (-8,25; 1,25) p = 0,1483
11	3,10 (20,53) N = 140	12,00 (19,98) N = 112	-8,90 (-13,92; -3,88) p = 0,0005
12	5,90 (20,30) N = 133	6,00 (19,77) N = 104	-0,10 (-5,23; 5,03) p = 0,9695
Nudności i wymioty			
2	4,90 (16,09) N = 180	11,80 (15,83) N = 132	-6,90 (-10,48; -3,32) p = 0,0002
3	7,50 (16,39) N = 172	4,90 (16,35) N = 152	2,60 (-0,97; 6,17) p = 0,1537
4	5,10 (13,51) N = 159	2,10 (13,88) N = 160	3,00 (-0,01; 6,01) p = 0,0504
5	4,60 (15,00) N = 187	5,00 (14,23) N = 147	-0,40 (-3,55; 2,75) p = 0,8034
6	2,70 (13,95) N = 178	2,70 (13,21) N = 145	0,00 (-2,97; 2,97) p = 1,0000
7	3,10 (12,22) N = 159	0,10 (11,93) N = 130	3,00 (0,20; 5,80) p = 0,0354
8	3,30 (14,13) N = 145	2,70 (13,89) N = 114	0,60 (-2,83; 4,03) p = 0,7320
9	1,00 (12,43) N = 156	2,40 (11,87) N = 117	-1,40 (-4,30; 1,50) p = 0,3445
10	0,40 (12,30) N = 161	1,10 (11,61) N = 112	-0,70 (-3,57; 2,17) p = 0,6325
11	1,50 (13,58) N = 140	3,70 (13,23) N = 112	-2,20 (-5,53; 1,13) p = 0,1949
12	1,50 (12,06) N = 133	0,60 (11,71) N = 104	0,90 (-2,14; 3,94) p = 0,5622
Ból			
2	-1,20 (22,59) N = 180	11,40 (21,69) N = 132	-12,60 (-17,56; -7,64) p < 0,0001
3	0,70 (22,42) N = 172	2,00 (22,02) N = 152	-1,30 (-6,14; 3,54) p = 0,5990
4	0,30 (23,16) N = 159	-0,90 (23,56) N = 160	1,20 (-3,93; 6,33) p = 0,6464

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tydzień obserwacji	EV średnia (SD*), N^	CTH średnia (SD*), N^	MD (95% CI)*
5	-0,60 (26,86) N = 187	5,60 (25,36) N = 147	-6,20 (-11,82; -0,58) p = 0,0307
6	-5,80 (23,14) N = 178	1,10 (22,12) N = 145	-6,90 (-11,85; -1,95) p = 0,0063
7	-5,40 (23,16) N = 159	-0,30 (22,40) N = 130	-5,10 (-10,37; 0,17) p = 0,0579
8	-4,90 (23,04) N = 145	3,80 (22,34) N = 114	-8,70 (-14,26; -3,14) p = 0,0021
9	-5,70 (22,94) N = 156	1,00 (22,08) N = 117	-6,70 (-12,08; -1,32) p = 0,0147
10	-6,20 (22,01) N = 161	-2,60 (20,52) N = 112	-3,60 (-8,70; 1,50) p = 0,1664
11	-6,40 (20,83) N = 140	2,10 (20,52) N = 112	-8,50 (-13,63; -3,37) p = 0,0012
12	-5,60 (21,48) N = 133	0,10 (20,81) N = 104	-5,70 (-11,12; -0,28) p = 0,0391
Duszności			
2	2,80 (21,90) N = 180	8,70 (20,81) N = 132	-5,90 (-10,68; -1,12) p = 0,0155
3	5,50 (23,42) N = 172	7,20 (23,27) N = 152	-1,70 (-6,79; 3,39) p = 0,5130
4	6,50 (22,52) N = 159	5,10 (23,23) N = 160	1,40 (-3,62; 6,42) p = 0,5847
5	6,00 (24,07) N = 187	6,60 (22,89) N = 147	-0,60 (-5,66; 4,46) p = 0,8162
6	2,60 (22,80) N = 178	7,60 (21,81) N = 145	-5,00 (-9,88; -0,12) p = 0,0447
7	3,80 (21,87) N = 159	6,90 (21,23) N = 130	-3,10 (-8,09; 1,89) p = 0,2232
8	3,80 (22,12) N = 145	6,90 (21,25) N = 114	-3,10 (-8,41; 2,21) p = 0,2523
9	2,40 (21,99) N = 156	5,90 (20,97) N = 117	-3,50 (-8,63; 1,63) p = 0,1814
10	0,50 (20,72) N = 161	5,10 (19,44) N = 112	-4,60 (-9,42; 0,22) p = 0,0612
11	0,30 (20,83) N = 140	8,50 (20,25) N = 112	-8,20 (-13,30; -3,10) p = 0,0016
12	3,20 (20,59) N = 133	7,10 (20,03) N = 104	-3,90 (-9,10; 1,30) p = 0,1418
Bezsennaść			
2	3,30 (26,01) N = 180	16,00 (25,21) N = 132	-12,70 (-18,44; -6,96) p < 0,0001

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tydzień obserwacji	EV średnia (SD*), N^	CTH średnia (SD*), N^	MD (95% CI)*
3	5,80 (26,77) N = 172	3,90 (26,42) N = 152	1,90 (-3,90; 7,70) p = 0,5208
4	5,90 (24,77) N = 159	2,20 (25,49) N = 160	3,70 (-1,82; 9,22) p = 0,1886
5	6,60 (28,26) N = 187	9,30 (27,22) N = 147	-2,70 (-8,68; 3,28) p = 0,3762
6	-1,30 (23,48) N = 178	6,10 (22,42) N = 145	-7,40 (-12,42; -2,38) p = 0,0039
7	1,70 (24,13) N = 159	0,60 (23,27) N = 130	1,10 (-4,38; 6,58) p = 0,6942
8	3,30 (25,50) N = 145	5,70 (24,79) N = 114	-2,40 (-8,56; 3,76) p = 0,4450
9	3,60 (25,17) N = 156	0,00 (24,28) N = 117	3,60 (-2,31; 9,51) p = 0,2328
10	0,80 (23,63) N = 161	-0,70 (22,41) N = 112	1,50 (-4,03; 7,03) p = 0,5948
11	0,30 (24,45) N = 140	3,00 (24,30) N = 112	-2,70 (-8,75; 3,35) p = 0,3821
12	-1,50 (23,24) N = 133	-1,90 (22,63) N = 104	0,40 (-5,48; 6,28) p = 0,8939
Utrata apetytu			
2	6,40 (26,35) N = 180	19,20 (25,50) N = 132	-12,80 (-18,61; -6,99) p < 0,0001
3	12,00 (29,78) N = 172	6,70 (29,56) N = 152	5,30 (-1,17; 11,77) p = 0,1085
4	12,30 (27,99) N = 159	0,10 (28,72) N = 160	12,20 (5,98; 18,42) p = 0,0001
5	9,00 (29,65) N = 187	9,90 (28,15) N = 147	-0,90 (-7,13; 5,33) p = 0,7769
6	7,40 (27,57) N = 178	5,30 (26,42) N = 145	2,10 (-3,81; 8,01) p = 0,4859
7	9,30 (28,31) N = 159	-0,30 (27,34) N = 130	9,60 (3,16; 16,04) p = 0,0035
8	12,50 (27,34) N = 145	6,80 (26,42) N = 114	5,70 (-0,88; 12,28) p = 0,0896
9	8,60 (27,40) N = 156	3,60 (25,94) N = 117	5,00 (-1,37; 11,37) p = 0,1240
10	4,10 (27,51) N = 161	0,30 (25,65) N = 112	3,80 (-2,57; 10,17) p = 0,2426
11	5,00 (27,47) N = 140	6,20 (26,46) N = 112	-1,20 (-7,89; 5,49) p = 0,7250
12	8,60 (27,07) N = 133	1,30 (26,28) N = 104	7,30 (0,47; 14,13) p = 0,0362

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tydzień obserwacji	EV średnia (SD*), N^	CTH średnia (SD*), N^	MD (95% CI)*
Zaparcia			
2	0,90 (26,70) N = 180	6,60 (25,79) N = 132	-5,70 (-11,58; 0,18) p = 0,0574
3	1,00 (26,43) N = 172	4,10 (26,10) N = 152	-3,10 (-8,83; 2,63) p = 0,2889
4	-1,60 (24,13) N = 159	-0,50 (24,52) N = 160	-1,10 (-6,44; 4,24) p = 0,6863
5	7,00 (27,91) N = 187	2,20 (26,91) N = 147	4,80 (-1,11; 10,71) p = 0,1114
6	4,30 (24,85) N = 178	-0,70 (23,96) N = 145	5,00 (-0,34; 10,34) p = 0,0666
7	-0,10 (23,80) N = 159	-2,90 (22,98) N = 130	2,80 (-2,61; 8,21) p = 0,3106
8	-1,60 (23,35) N = 145	2,50 (22,61) N = 114	-4,10 (-9,73; 1,53) p = 0,1533
9	-0,60 (22,94) N = 156	-0,10 (22,08) N = 117	-0,50 (-5,88; 4,88) p = 0,8555
10	0,70 (23,63) N = 161	-4,00 (22,14) N = 112	4,70 (-0,79; 10,19) p = 0,0933
11	-3,60 (21,73) N = 140	0,20 (21,60) N = 112	-3,80 (-9,18; 1,58) p = 0,1664
12	-2,90 (20,59) N = 133	-2,00 (20,03) N = 104	-0,90 (-6,10; 4,30) p = 0,7346
Biegunka			
2	4,60 (22,59) N = 180	10,30 (21,98) N = 132	-5,70 (-10,70; -0,70) p = 0,0253
3	13,80 (25,09) N = 172	5,90 (24,85) N = 152	7,90 (2,45; 13,35) p = 0,0045
4	13,70 (23,16) N = 159	1,80 (23,56) N = 160	11,90 (6,77; 17,03) p < 0,0001
5	8,10 (21,98) N = 187	4,70 (21,03) N = 147	3,40 (-1,23; 8,03) p = 0,1505
6	4,50 (20,42) N = 178	3,40 (19,66) N = 145	1,10 (-3,29; 5,49) p = 0,6231
7	9,00 (20,91) N = 159	1,40 (20,07) N = 130	7,60 (2,86; 12,34) p = 0,0017
8	8,00 (20,58) N = 145	4,40 (19,61) N = 114	3,60 (-1,32; 8,52) p = 0,1513
9	5,50 (20,39) N = 156	3,60 (19,87) N = 117	1,90 (-2,92; 6,72) p = 0,4394
10	6,60 (20,07) N = 161	2,80 (19,17) N = 112	3,80 (-0,91; 8,51) p = 0,1140

Padcev (enfortumab wedotyny)

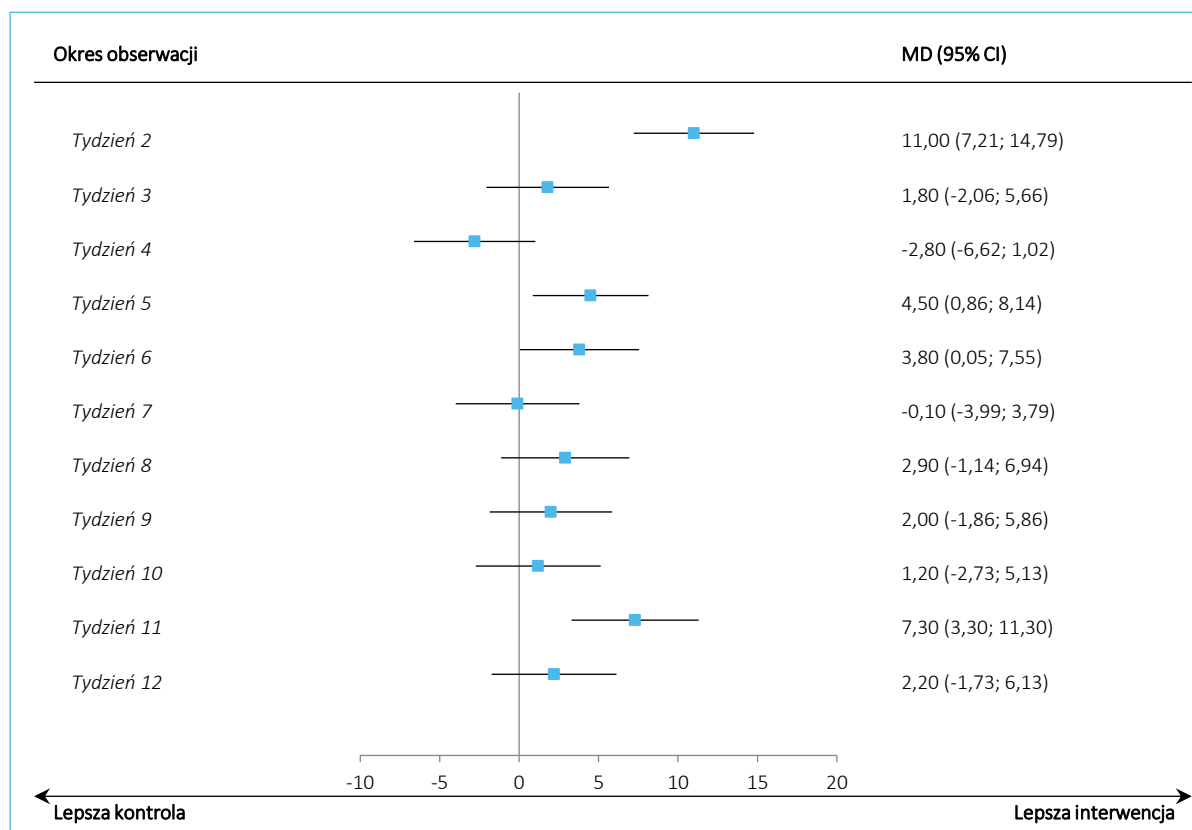
w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tydzień obserwacji	EV średnia (SD*), N^	CTH średnia (SD*), N^	MD (95% CI)*
11	5,80 (21,13) N = 140	5,80 (20,79) N = 112	0,00 (-5,20; 5,20) p = 1,0000
12	4,80 (18,83) N = 133	1,10 (18,21) N = 104	3,70 (-1,04; 8,44) p = 0,1262

W analizie wzdłużnej zmian w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wartości różnic średnich zmian pomiędzy grupami EV i CTH pozostawały po stronie korzyści u leczonych EV w większości punktów czasowych obserwacji w przypadku większości skal funkcjonalnych oraz skal oceny trudności finansowych, zmęczenia, bólu i duszności. Ogółem punktacja EORTC-QLQ-C30 wykazywała większą zmienność w grupie pacjentów leczonych chemioterapią (większe pogorszenie w tygodniach przypadających po podaniu CTH w tygodniach 1, 4, 7 i 10), w porównaniu do zmienności w ramieniu EV. W przeprowadzonej przez autorów badania analizie wariancji skorygowana zmiana względem wartości wyjściowej wykazała istotną statystycznie różnicę w skali ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia do 12 tygodnia leczenia pomiędzy ramionami EV i CTH ($p = 0,02$).

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki analizy wzdłużnej kluczowego wskaźnika oceny QoL narzędziem EORTC-QLQ-C30, tj. średnie różnicę zmian ogólnej oceny stanu zdrowia / jakości życia, w kolejnych tygodniach obserwacji, w okresie od 2 do 12 tygodnia od dnia rozpoczęcia leczenia. Analogiczne wykresy dla pozostałych skal zamieszczono w załączniku.

Wykres 8. Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia w EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w kolejnych tygodniach obserwacji, w okresie od 2 do 12 tygodnia od rozpoczęcia leczenia; EV vs CTH; badanie EV-301 (Rosenberg 2024)



5.4.3.2 Ocena w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L

Kwestionariusz EQ-5D-5L obejmuje samoocenę stanu pacjenta w pięciu domenach stanu zdrowia oraz ogólną ocenę stanu zdrowia w wizualnej skali analogowej (VAS; ang. *Visual Analogue Scale*), w której wartość „0” oznacza najgorszy, a „1” – najlepszy stan zdrowia, jaki może wyobrazić sobie pacjent. Wśród opublikowanych danych odnaleziono wyłącznie wyniki oceny w skali VAS. Wyniki tej oceny zostały opublikowane w pełnotekstowej pracy Rosenberg 2024.

Wyniki oceny poszczególnych punktów końcowych oceny QoL w kwestionariuszu EQ-5D-5L (w skali VAS) przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

5.4.3.2.1 Poprawa QoL (EQ-5D-5L VAS)

W ramach oceny wpływu EV na QoL w badaniu EV-301 dokonano porównania pomiędzy grupami EV i CTH proporcji pacjentów, u których w czasie leczenia odnotowano potwierdzoną poprawę w wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*) kwestionariusza EQ-5D-5L.

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę QoL wg EQ-5D-5L VAS w badaniu *EV-301*, wraz z wartościami parametrów względnych i bezwzględnych korzyści klinicznej. Wartości ilorazu szans (OR) pochodzą z publikacji *Rosenberg 2024*; pozostałe parametry są wynikiem obliczeń własnych.

Tabela 31. Poprawa jakości życia (QoL) w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L VAS (potwierdzona) – populacja pacjentów, dla których były dostępne wyniki; EV vs CTH; badanie *EV-301* (*Rosenberg 2024*).

EV n/N (%)	CTH n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)^
68/262 (26,0%)	48/263 (18,3%)	1,42 (1,02; 1,97) p = 0,0351	0,08 (0,01; 0,15) NNT = 13 (7; 158) p = 0,0327	1,55 (1,02; 2,35)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

^ oszacowanie autorów badania

W porównaniu ze standardową CTH leczenie EV związane było ze statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy w QoL w skali EQ-5D-5L VAS: 26,0% vs 18,3%; RR = 1,42 (95% CI: 1,02; 1,97); NNT = 13 (95% CI: 7; 158).

5.4.3.2.1 Czas do poprawy QoL (EQ-5D-5L VAS)

Ocena czasu do poprawy jakości życia w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L została przeprowadzona *post-hoc*, w celach eksploracyjnych. Analizie poddano czas do zdarzeń zdefiniowanych jako „pierwsza potwierdzona poprawa istotna klinicznie” oraz „pierwsza poprawa”.

Dostępne wyniki, pochodzące z publikacji *Rosenberg 2024*, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Czas do poprawy QoL (EQ-5D-5L VAS) – populacja ITT; EV vs CTH; badanie *EV-301* (*Rosenberg 2024*).

Punkt końcowy	EV (N = 301)		CTH (N = 307)		HR (95% CI), p
	n	mediana [mies.]	n	mediana [mies.]	
Czas do pierwszej, potwierdzonej, poprawy istotnej klinicznie	68	NO	48	NO	1,24 (0,86; 1,81), p = 0,2
Czas do pierwszej poprawy	117	3,2	81	NO	1,36 (1,02; 1,81); p = 0,036

Leczenie EV, w porównaniu z CTH, związane było z istotnym statystycznie skróceniem czasu do pierwszej poprawy QoL w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L; mediana: 3,2 mies. vs NO, HR = 1,36 (95% CI: 1,02; 1,81). Liczbowa przewaga EV nad CTH w skróceniu czasu do wystąpienia zdarzenia zdefiniowanego jako „pierwsza potwierdzona poprawa istotna klinicznie” w EQ-5D-5L VAS nie była statystycznie istotna.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

5.4.3.2.2 Czas do pogorszenia QoL (EQ-5D-5L VAS)

Ocena czasu do pogorszenia jakości życia w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L została przeprowadzona *post-hoc*, w celach eksploracyjnych. Analizie poddano czas do zdarzeń zdefiniowanych jako „pierwsze potwierdzone pogorszenie istotne klinicznie”, „pierwsze pogorszenie” oraz „ostateczne pogorszenie”.

Dostępne wyniki, pochodzące z publikacji *Rosenberg 2024*, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Czas do pogorszenia QoL (EQ-5D-5L VAS) – populacja ITT; EV vs CTH; badanie *EV-301* (*Rosenberg 2024*).

Punkt końcowy	EV (N = 301)		CTH (N = 307)		HR (95% CI), p
	n	mediana [mies.]	n	mediana [mies.]	
Czas do pierwszego, potwierdzonego, pogorszenia istotnego klinicznie	152	2,1	150	1,9	0,88 (0,70; 1,11), p = 0,3
Czas do pierwszego pogorszenia	185	1,0	176	1,0	0,92 (0,74; 1,14), p = 0,5
Czas do ostatecznego pogorszenia	106	8,1	122	3,9	0,66 (0,50; 0,87), p = 0,003

Leczenie EV, w porównaniu z CTH, związane było z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do ostatecznego pogorszenia QoL wg EQ-5D-5L VAS: mediana: 8,1 mies. vs 3,9 mies., HR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87), p = 0,003. Różnice pomiędzy ramionami EV a CTH nie były istotne statystycznie w ocenie czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia istotnego klinicznie ani czasu do pierwszego pogorszenia.

5.4.3.2.3 Średnia zmiana QoL do 12 tygodnia obserwacji (EQ-5D-5L VAS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania średnich zmian oceny stanu zdrowia w skali EQ-5D-5L VAS po 12 tygodniach leczenia EV, w porównaniu do CTH. Wyniki oceny tego punktu końcowego były dostępne w publikacji *Rosenberg 2024*. Dostępne dane liczbowe zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Średnia zmiana wyniku w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości wyjściowej po 12 tygodniach leczenia – populacja pacjentów, dla których były dostępne dane; EV vs CTH; badanie *EV-301* (*Rosenberg 2024*).

EV		CTH		MD (95% CI)†
Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana, średnia skorygowana (SD)	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana, średnia skorygowana (SD)	
68 (18)	-2,02 (1,3)	68 (19)	-3,79 (1,4)	1,8 (-1,7; 5,3)

† przedstawiono wartości MD (95% CI) zawarte w publikacji źródłowej

Po 12 tygodniach leczenia w badaniu w obu grupach obserwowano pogorszenie jakości życia ocenianych przez pacjentów w graficznej skali EQ-5D-5L VAS. Liczbowo średnie pogorszenie oceny QoL było

mniejsze w grupie EV, niż w grupie CTH, o odpowiednio -2,02 i -3,79 punktu względem wartości wyjściowej. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami, wielkości 1,8 (95% CI: -1,7; 5,3) punktu, nie była jednak istotna statystycznie.

5.4.4 PFS w kolejnej linii leczenia

Wyniki eksploracyjnej oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w kolejnej linii leczenia, tj. po ukończeniu terapii EV w grupie ocenianej terapii, lub stosowanej w badaniu CTH w grupie kontrolnej, zidentyfikowano w dokumencie EPAR (*EPAR Padcev 2022*). Analizę przeprowadzono w populacji ITT, po medianie 11,1 mies. obserwacji (data odcięcia danych: 15.07.2020 r.). Jak podano w rozdziale opisującym interwencje stosowane w badaniu, odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejne linie leczenia był zrównoważony pomiędzy grupami, przy wyższym odsetku chorych stosujących immunoterapię anty-PD-1 pembrolizumabem u pacjentów przypisanych do grupy CTH (patrz: rozdz. 5.3). Wyniki oceny PFS w kolejnej linii leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. PFS w kolejnej linii leczenia – populacja ITT; EV vs CTH; badanie EV-301.

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n	EV (N = 301)		n	CTH (N = 307)		HR (95% CI), p
			estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]		estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]	
<i>EPAR Padcev 2022</i>	11,1	152	bd.	9,63 (8,21; 10,58)	195	bd.	7,00 (6,54; 8,05)	0,619 (0,497; 0,771), p < 0,001

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. odnotowano 152 zdarzenia PFS w kolejnej linii leczenia w grupie EV i 195 zdarzeń PFS w kolejnej linii leczenia w grupie CTH. Ryzyko progresji choroby lub zgonu w kolejnej linii leczenia było o 38% mniejsze w grupie EV niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,619 (95% CI: 0,497; 0,771), p < 0,001. Mediana PFS w kolejnej linii leczenia (od momentu rozpoczęcia leczenia w badaniu) w grupie EV wyniosła 9,6 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 7,0 miesiące, co oznacza, że pierwotne zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany PFS w kolejnej linii leczenia o 2,6 miesiąca.

5.5 Bezpieczeństwo

W badaniu z randomizacją EV-301 dokonano kompleksowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny, w porównaniu ze standardową chemioterapią. Ocena bezpieczeństwa należała do drugorzędowych celów badania.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Rejestrowano wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie leczenia lub do 30 dni od podania ostatniej dawki leku. Badacze mieli również obowiązek niezwłocznego poinformowania sponsora badania o znanych przypadkach progresji zdarzenia niepożądanego do ciężkiego zdarzenia niepożądanego, w tym zgonu, o możliwym związku z leczeniem lub udziałem w badaniu, także jeżeli zdarzenie takie zaszło po zakończeniu zdefiniowanego okresu raportowania zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane były analizowane pod względem częstości występowania, stopnia nasilenia wg kryteriów NCI-CTCAE (wersja 4.03), ciężkości, związku ze stosowanym leczeniem oraz konsekwencji dla przebiegu leczenia. W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano także m.in. stan sprawności pacjentów w momencie zakończenia leczenia oraz immunogenność EV. Zestawienie kategorii zdarzeń niepożądanych wyróżnionych w protokole badania EV-301 i raportowanych w zidentyfikowanych źródłach zaprezentowano poniżej.

Tabela 36. Kategorie zdarzeń niepożądanych ocenianych w badaniach z randomizacją, EV vs CTH: EV-301.

Punkt końcowy	Definicja i sposób analizy
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)	- Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły lub uległy pogorszeniu w okresie leczenia lub do 30 dni od podania ostatniej dawki leku - Analizowano ogółem oraz wg częstości, stopnia nasilenia (kryteria NCI-CTCAE, wersja 4.03), ciężkości i związku z leczeniem
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs, ang. <i>treatment-related adverse events</i>)	- TEAEs związane z leczeniem w ocenie badacza lub w przypadku których nie oceniono związku przyczynowo-skutkowego - Analizowano ogółem oraz wg częstości, stopnia nasilenia (kryteria NCI-CTCAE, wersja 4.03), ciężkości i wpływu na przebieg leczenia (modyfikacja leczenia)
Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs, ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)	- Zdarzenia niepożądane podlegające specjalnemu monitorowaniu w badaniu, klasyfikowane w oparciu o terminologię MedDRA, takie jak zdarzenia związane z wlewem, schorzenia oczu, reakcje skórne, hiperglikamia i neuropatia - Zgodnie z planem analizy statystycznej ostateczna lista AESIs mogła podlegać zmianom w trakcie trwania badania, odpowiednio do wyników jednocześnie prowadzonego nadzoru (ang. <i>pharmacovigilance</i>), ale musiała zostać ostatecznie sformułowana przed zamknięciem bazy danych
Stan sprawności wg ECOG	Ocena stanu sprawności wg ECOG w momencie zakończenia leczenia w badaniu
Immunogenność	Ocena wyników oznaczenia przeciwciał przeciwlekowych (ADA, ang. <i>anti-drug antibodies</i>) w próbkach surowicy pobranych od pacjentów leczonych EV wyjściowo i po rozpoczęciu leczenia

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

Analizy zgromadzonych danych dokonano dwukrotnie – w momencie odcięcia danych do analizy *interim*, stanowiącej analizę główną wyników badania (analiza główna; data odcięcia danych: 15.07.2020 r.)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

oraz po kolejnych 12 miesiącach kalendarzowych (analiza zaktualizowana; data odcięcia danych: 30.07.2021 r.). Czas leczenia pacjentów w porównywanych grupach EV i CTH w analizie głównej wynosił, odpowiednio, 5,0 (zakres: 0,5; 19,4) miesięcy i 3,5 (zakres: 0,2; 15,0) miesięcy, a w analizie zaktualizowanej – odpowiednio 4,99 (zakres: 0,50; 29,9) miesiąca i 3,45 (zakres: 0,2; 26,4) miesiąca.

Wyniki oceny bezpieczeństwa dokonanej w ramach analizy głównej i długookresowej opublikowano w pełnotekstowych artykułach *Powles 2021* i *Rosenberg 2023*. Dodatkowe informacje zidentyfikowano w materiałach konferencyjnych *Rosenberg 2021a* (bezpieczeństwo w podgrupach pacjentów trudnych do leczenia) i *Rosenberg 2021b* (analiza zaktualizowana) oraz w opublikowanym liście *Petrylak 2021* (dodatkowe dane dotyczące toksyczności płucnej).

Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa nie podlegały w badaniu *EV-301* statystycznym testom hipotez – w dostępnych źródłach prezentowano wyłącznie statystyki opisowe. W wynikach analizy własnej przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$) zaznaczano w tabelach pogrubioną czcionką.

5.5.1 Analiza główna (data odcięcia: 15.07.2020 r.)

5.5.1.1 Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)

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

W publikacji z badania *EV-301* (*Powles 2021*) raportowano TEAEs ogółem oraz z wyróżnieniem TEAEs ciężkich (ang. *serious*) i poważnych (w ≥ 3 stopniu nasilenia), prowadzących do modyfikacji leczenia lub zgonu oraz zdarzeń związanych z leczeniem (TRAEs). Pochodzące z publikacji liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły wspomniane kategorie TEAEs oraz wyniki porównania grup w analizie własnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) wg ciężkości, nasilenia, konsekwencji i związku z leczeniem – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie *EV-301* (*Powles 2021*).

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAE	290/296 (98,0%)	288/291 (99,0%)	0,99 (0,97; 1,01) p = 0,3251	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3244
Ciężkie TEAE	138/296 (46,6%)	128/291 (44,0%)	1,06 (0,89; 1,27) p = 0,5216	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,5212
TEAE w ≥ 3 stopniu nasilenia	210/296 (70,9%)	193/291 (66,3%)	1,07 (0,96; 1,19) p = 0,2283	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2269

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki	101/296 (34,1%)	81/291 (27,8%)	1,23 (0,96; 1,56) p = 0,1012	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,0987
TEAE prowadzące do pominięcia dawki	180/296 (60,8%)	85/291 (29,2%)	2,08 (1,70; 2,55) p < 0,0001	0,32 (0,24; 0,39) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
TEAE prowadzące do wycofania leczenia	51/296 (17,2%)	51/291 (17,5%)	0,98 (0,69; 1,40) p = 0,9246	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9246
TEAE prowadzące do zgonu	21/296 (7,1%)	16/291 (5,5%)	1,29 (0,69; 2,42) p = 0,4277	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,4255
TEAE prowadzące do zgonu, z wykluczeniem progresji choroby	11/296 (3,7%)	11/291 (3,8%)	0,98 (0,43; 2,23) p = 0,9675	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9675
TRAE	278/296 (93,9%)	267/291 (91,8%)	1,02 (0,98; 1,07) p = 0,3097	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3088
TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia	152/296 (51,4%)	145/291 (49,8%)	1,03 (0,88; 1,21) p = 0,7122	0,02 (-0,07; 0,10) p = 0,7121
TRAE prowadzące do zgonu	7/296 (2,4%)	3/291 (1,0%)	2,29 (0,60; 8,79) p = 0,2256	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2097

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

W okresie leczenia i do miesiąca od ostatniej dawki leków podawanych w badaniu zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupach EV i CTH; odpowiednio 98,0 vs 99,0% oraz 46,6% vs 44,0%. Także TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia obserwowano porównywalnie często – 70,9% w grupie EV i 66,3% w grupie CTH.

Istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu do grupy kontrolnej, obserwowano TEAEs prowadzące do pominięcia dawki: 60,8% vs 29,2%; RR = 2,08 (95% CI: 1,70; 2,55); NNH = 4 (95% CI: 3; 5). Nie odnotowano natomiast znaczących różnic pomiędzy grupami w częstości TEAEs prowadzących do redukcji dawki lub wycofania leczenia.

Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) była zbliżona w grupach EV i CTH – odpowiednio 93,9% vs 91,8%; podobnie jak częstość TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – odpowiednio 51,4% vs 49,8%.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 7,1% pacjentów leczonych EV i u 5,5% leczonych CTH; różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Częstość TEAEs prowadzących do zgonu z pominięciem progresji choroby była wysoce zbliżona w porównywanych grupach, odpowiednio 3,7% vs 3,8%. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, które zostały ocenione przez badaczy jako związane z leczeniem (TRAEs), wystąpiły u 2,4% pacjentów w grupie EV (n = 7; niewydolność

wielonarządowa u 2 pacjentów oraz u pojedynczych chorych: zaburzona czynność wątroby, hiperglikemia, ropień w obrębie miednicy, zapalenie płuc i wstrząs septyczny) i u 1,0% w grupie CTH (n = 3; posocznica neutropeniczna, posocznica, pancytopenia); różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

5.5.1.1.2 TEAEs występujące najczęściej (u $\geq 20\%$ pacjentów w dowolnej grupie)

W publikacji z badania *EV-301* (Powles 2021) wyszczególniono częstości najczęściej występujących TEAEs – które odnotowano u co najmniej 20% pacjentów w którejkolwiek z porównywanych grup, bez względu na stopień nasilenia. Pochodzące z publikacji liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły raportowane najczęstsze TEAEs oraz wyniki porównania grup w analizie własnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs), odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów w którejkolwiek z porównywanych grup – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie *EV-301* (Powles 2021).

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Łysienie	139/296 (47,0%)	110/291 (37,8%)	1,24 (1,03; 1,50) p = 0,0258	0,09 (0,01; 0,17) NNH = 11 (6; 84) p = 0,0241
Oslabiony apetyt	121/296 (40,9%)	78/291 (26,8%)	1,53 (1,21; 1,93) p = 0,0004	0,14 (0,07; 0,22) NNH = 8 (5; 16) p = 0,0003
Zmęczenie	107/296 (36,1%)	78/291 (26,8%)	1,35 (1,06; 1,72) p = 0,0158	0,09 (0,02; 0,17) NNH = 11 (6; 54) p = 0,0143
Biegunka	103/296 (34,8%)	66/291 (22,7%)	1,53 (1,18; 2,00) p = 0,0014	0,12 (0,05; 0,19) NNH = 9 (6; 21) p = 0,0011
Obwodowa neuropatia czuciowa	102/296 (34,5%)	66/291 (22,7%)	1,52 (1,17; 1,98) p = 0,0019	0,12 (0,05; 0,19) NNH = 9 (6; 23) p = 0,0014
Świąd	102/296 (34,5%)	20/291 (6,9%)	5,01 (3,19; 7,87) p < 0,0001	0,28 (0,21; 0,34) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Nudności	89/296 (30,1%)	74/291 (25,4%)	1,18 (0,91; 1,54) p = 0,2109	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2089
Zaparcia	82/296 (27,7%)	73/291 (25,1%)	1,10 (0,84; 1,45) p = 0,4725	0,03 (-0,05; 0,10) p = 0,4718

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia smaku	74/296 (25,0%)	23/291 (7,9%)	3,16 (2,04; 4,91) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,23) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
Gorączka	65/296 (22,0%)	41/291 (14,1%)	1,56 (1,09; 2,22) p = 0,0145	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 13 (8; 60) p = 0,0126
Niedokrwistość	59/296 (19,9%)	87/291 (29,9%)	0,67 (0,50; 0,89) p = 0,0058	-0,10 (-0,17; -0,03) NNT = 11 (6; 34) p = 0,0050

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

U pacjentów leczonych EV najczęściej (u $\geq$ 20% pacjentów w grupie), i jednocześnie istotnie częściej niż w grupie kontrolnej, obserwowano: łysienie (RR = 1,24 [95% CI: 1,03; 1,50]; NNH = 11 [95% CI: 6; 84]), osłabiony apetyt (RR = 1,53 [95% CI: 1,21; 1,93]; NNH = 8 [95% CI: 5; 16]), zmęczenie (RR = 1,35 [95% CI: 1,06; 1,72]; NNH = 11 [95% CI: 6; 54]), biegunkę (RR = 1,53 [95% CI: 1,18; 2,00]; NNH = 9 [95% CI: 6; 21]), obwodową neuropatię czuciową (RR = 1,52 [95% CI: 1,17; 1,98]; NNH = 9 [95% CI: 6; 23]), świąd (RR = 5,01 [95% CI: 3,19; 7,87]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), zaburzenia smaku (RR = 3,16 [95% CI: 2,04; 4,91]; NNH = 6 [95% CI: 5; 9]) oraz gorączkę (RR = 1,56 [95% CI: 1,09; 2,22]; NNH = 13 [95% CI: 8; 60]).

Nudności i zaparcia występowały często w obu grupach, natomiast istotnie rzadziej u chorych leczonych EV niż w grupie CTH notowano niedokrwistość (RR = 0,67 [95% CI: 0,50; 0,89]; NNT = 11 [95% CI: 6; 34]).

5.5.1.1.3 Ciężkie TEAEs występujące najczęściej (u $\geq$ 1% pacjentów w grupie EV)

Szczegółowe dane dotyczące ciężkich TEAEs (SAEs) obserwowanych w badaniu EV-301 były dostępne w EPAR (EPAR Padcev 2022). Wyszczególniono SAEs, które wystąpiły u co najmniej 1% chorych leczonych EV. Liczby i odsetki pacjentów, pochodzące z opracowania źródłowego oraz wyniki porównania pomiędzy grupami wykonanego w analizie własnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Ciężkie TEAEs (SAEs), odnotowane u $\geq$ 1% pacjentów w grupie EV – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie EV-301 (EPAR Padcev 2022).

Badanie	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
SAEs ogółem	138/296 (46,6%)	128/291 (44,0%)	1,06 (0,89; 1,27) p = 0,5216	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,5212
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	12/296 (4,1%)	32/291 (11,0%)	0,37 (0,19; 0,70) p = 0,0024	-0,07 (-0,11; -0,03) NNT = 15 (9; 37) p = 0,0013

Badanie	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
• Gorączka neutropeniczna	4/296 (1,4%)	16/291 (5,5%)	0,25 (0,08; 0,73) p = 0,0111	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 25 (15; 83) p = 0,0055
• Neutropenia	4/296 (1,4%)	8/291 (2,7%)	0,49 (0,15; 1,61) p = 0,2418	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2322
Zaburzenia serca	7/296 (2,4%)	9/291 (3,1%)	0,76 (0,29; 2,03) p = 0,5893	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5885
• Migotanie przedsionków	5/296 (1,7%)	1/291 (0,3%)	4,92 (0,58; 41,82) p = 0,1449	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1024
Zaburzenia żołądka i jelit	21/296 (7,1%)	27/291 (9,3%)	0,76 (0,44; 1,32) p = 0,3361	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3345
• Biegunka	7/296 (2,4%)	4/291 (1,4%)	1,72 (0,51; 5,81) p = 0,3825	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3750
• Wymioty	5/296 (1,7%)	1/291 (0,3%)	4,92 (0,58; 41,82) p = 0,1449	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1024
• Ból brzucha	3/296 (1,0%)	6/291 (2,1%)	0,49 (0,12; 1,95) p = 0,3119	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3023
• Nudności	2/296 (0,7%)	2/291 (0,7%)	0,98 (0,14; 6,93) p = 0,9864	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9864
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	24/296 (8,1%)	24/291 (8,2%)	0,98 (0,57; 1,69) p = 0,9509	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,9509
• Gorączka	6/296 (2,0%)	9/291 (3,1%)	0,66 (0,24; 1,82) p = 0,4170	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,4138
• Zmęczenie	3/296 (1,0%)	2/291 (0,7%)	1,47 (0,25; 8,76) p = 0,6692	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6666
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	52/296 (17,6%)	34/291 (11,7%)	1,50 (1,01; 2,24) p = 0,0461	0,06 (0,00; 0,12) NNH = 17 (9; 526) p = 0,0428
• Zapalenie płuc	12/296 (4,1%)	7/291 (2,4%)	1,69 (0,67; 4,22) p = 0,2651	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2576
• Zakażenie dróg moczowych	7/296 (2,4%)	6/291 (2,1%)	1,15 (0,39; 3,37) p = 0,8032	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8029
• Posocznica	5/296 (1,7%)	3/291 (1,0%)	1,64 (0,40; 6,79) p = 0,4962	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4906
Zapalenie tkanki łącznej	3/296 (1,0%)	2/291 (0,7%)	1,47 (0,25; 8,76) p = 0,6692	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6666
• Bakteryjne zakażenie dróg moczowych	9/296 (3,0%)	3/291 (1,0%)	2,95 (0,81; 10,79) p = 0,1021	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0833
• Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3/296 (1,0%)	5/291 (1,7%)	0,59 (0,14; 2,45) p = 0,4669	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4623
Badania diagnostyczne	5/296 (1,7%)	7/291 (2,4%)	0,70 (0,23; 2,19) p = 0,5420	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5402

Badanie	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	18/296 (6,1%)	15/291 (5,2%)	1,18 (0,61; 2,30) p = 0,6266	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6258
• Hiperglikemia	4/296 (1,4%)	1/291 (0,3%)	3,93 (0,44; 34,97) p = 0,2194	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1812
• Osłabiony apetyt	5/296 (1,7%)	1/291 (0,3%)	4,92 (0,58; 41,82) p = 0,1449	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1024
• Odwodnienie	2/296 (0,7%)	4/291 (1,4%)	0,49 (0,09; 2,66) p = 0,4101	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4010
• Hiponatremia	2/296 (0,7%)	3/291 (1,0%)	0,66 (0,11; 3,89) p = 0,6421	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6401
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6/296 (2,0%)	6/291 (2,1%)	0,98 (0,32; 3,01) p = 0,9762	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9762
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	17/296 (5,7%)	9/291 (3,1%)	1,86 (0,84; 4,10) p = 0,1254	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1170
• Progresja nowotworu złośliwego	12/296 (4,1%)	7/291 (2,4%)	1,69 (0,67; 4,22) p = 0,2651	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2576
Zaburzenia układu nerwowego	10/296 (3,4%)	4/291 (1,4%)	2,46 (0,78; 7,75) p = 0,1248	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1096
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	28/296 (9,5%)	15/291 (5,2%)	1,84 (1,00; 3,36) p = 0,0495	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 24 (12; 883) p = 0,0441
• Ostre uszkodzenie nerek	19/296 (6,4%)	7/291 (2,4%)	2,67 (1,14; 6,25) p = 0,0238	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 25 (14; 141) p = 0,0172
• Krwimocz	5/296 (1,7%)	3/291 (1,0%)	1,64 (0,40; 6,79) p = 0,4962	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4906
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10/296 (3,4%)	10/291 (3,4%)	0,98 (0,42; 2,33) p = 0,9691	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9691
• Duszności	4/296 (1,4%)	3/291 (1,0%)	1,31 (0,30; 5,81) p = 0,7215	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7203
• Niedotlenienie	0/296 (0,0%)	0/291 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	14/296 (4,7%)	1/291 (0,3%)	13,76 (1,82; 103,99) p = 0,0110	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 23 (15; 54) p = 0,0006
• Zaburzenia naczyniowe	2/296 (0,7%)	6/291 (2,1%)	0,33 (0,07; 1,61) p = 0,1696	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1485

Ogółem SAEs występowały ze zbliżoną częstością w grupie EV i CTH (46,6% vs 44,0%). Istotnie częściej u leczonych EV, w porównaniu do grupy kontrolnej, odnotowywano ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RR = 1,50 [95% CI: 1,01; 2,24]; NNH = 17 [95% CI: 9; 526]), ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych – ogółem (RR = 1,84 [95% CI: 1,00; 3,36]; NNH = 24 [95% CI: 12; 883]) oraz ostre uszkodzenie

nerek (RR = 2,67 [95% CI: 1,14; 6,25]; NNH = 25 [95% CI: 14; 141]), a także ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (RR = 13,76 [95% CI: 1,82; 103,99]; NNH = 23 [95% CI: 15; 54]). Zastosowanie EV zamiast CTH związane było natomiast z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego – ogółem (RR = 0,37 [95% CI: 0,19; 0,70]; NNT = 15 [95% CI: 9; 37]) oraz gorączki neutropenicznej (RR = 0,25 [95% CI: 0,08; 0,73]; NNT = 25 [95% CI: 15; 83]).

5.5.1.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) – najczęstsze lub występujące w dużym nasileniu

W publikacji z badania *EV-301* (Powles 2021) uwzględniono TEAEs związane z leczeniem (TRAEs), które wystąpiły u co najmniej 20% chorych w dowolnej z grup (w dowolnym stopniu nasilenia) lub obserwowane w co najmniej 3 stopniu nasilenia u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup. Pochodzące z publikacji liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły raportowane TRAEs oraz wyniki porównania grup w analizie własnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) dowolnego stopnia nasilenia, obserwowane u $\geq 20\%$ chorych lub u $\geq 5\%$ chorych w ≥ 3 stopniu nasilenia – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie *EV-301* (Powles 2021).

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Raportowane TRAEs w dowolnym stopniu nasilenia				
TRAE	278/296 (93,9%)	267/291 (91,8%)	1,02 (0,98; 1,07) p = 0,3097	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3088
Łysienie	134/296 (45,3%)	106/291 (36,4%)	1,24 (1,02; 1,51) p = 0,0304	0,09 (0,01; 0,17) NNH = 12 (6; 109) p = 0,0286
Obwodowa neuropatia czuciowa [^]	100/296 (33,8%)	62/291 (21,3%)	1,59 (1,21; 2,08) p = 0,0009	0,12 (0,05; 0,20) NNH = 9 (6; 19) p = 0,0006
Świąd	95/296 (32,1%)	13/291 (4,5%)	7,18 (4,12; 12,53) p < 0,0001	0,28 (0,22; 0,33) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Zmęczenie	92/296 (31,1%)	66/291 (22,7%)	1,37 (1,04; 1,80) p = 0,0230	0,08 (0,01; 0,16) NNH = 12 (7; 80) p = 0,0211
Osłabiony apetyt	91/296 (30,7%)	68/291 (23,4%)	1,32 (1,01; 1,72) p = 0,0459	0,07 (0,00; 0,15) NNH = 14 (7; 465) p = 0,0435
Biegunka	72/296 (24,3%)	48/291 (16,5%)	1,47 (1,06; 2,05) p = 0,0201	0,08 (0,01; 0,14) NNH = 13 (7; 75) p = 0,0180

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia smaku	72/296 (24,3%)	21/291 (7,2%)	3,37 (2,13; 5,33) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,23) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
Nudności	67/296 (22,6%)	63/291 (21,6%)	1,05 (0,77; 1,42) p = 0,7737	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7737
Wysypka plamisto-grudkowa	48/296 (16,2%)	5/291 (1,7%)	9,44 (3,81; 23,37) p < 0,0001	0,14 (0,10; 0,19) NNH = 7 (6; 10) p < 0,0001
Niedokrwistość	34/296 (11,5%)	59/291 (20,3%)	0,57 (0,38; 0,84) p = 0,0043	-0,09 (-0,15; -0,03) NNT = 12 (7; 35) p = 0,0034
Zmniejszona liczba neutrofilów	30/296 (10,1%)	49/291 (16,8%)	0,60 (0,39; 0,92) p = 0,0191	-0,07 (-0,12; -0,01) NNT = 15 (9; 84) p = 0,0170
Neutropenia	20/296 (6,8%)	24/291 (8,2%)	0,82 (0,46; 1,45) p = 0,4937	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,4930
Zmniejszona liczba białych krwinek	16/296 (5,4%)	31/291 (10,7%)	0,51 (0,28; 0,91) p = 0,0222	-0,05 (-0,10; -0,01) NNT = 20 (11; 116) p = 0,0189
Gorączka neutropeniczna	2/296 (0,7%)	16/291 (5,5%)	0,12 (0,03; 0,53) p = 0,0049	-0,05 (-0,08; -0,02) NNT = 21 (14; 49) p = 0,0007
Raportowane TRAEs w ≥3 stopniu nasilenia				
TRAE w ≥3 stopniu nasilenia	152/296 (51,4%)	145/291 (49,8%)	1,03 (0,88; 1,21) p = 0,7122	0,02 (-0,07; 0,10) p = 0,7121
Łysienie	0/296 (0,0%)	0/291 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Obwodowa neuropatia czuciowa [^]	9/296 (3,0%)	6/291 (2,1%)	1,47 (0,53; 4,09) p = 0,4555	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4515
Świąd	4/296 (1,4%)	0/291 (0,0%)	8,85 (0,48; 163,62) p = 0,1430	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0712
Zmęczenie	19/296 (6,4%)	13/291 (4,5%)	1,44 (0,72; 2,86) p = 0,3009	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2966
Oslabiony apetyt	9/296 (3,0%)	5/291 (1,7%)	1,77 (0,60; 5,22) p = 0,3008	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2922
Biegunka	10/296 (3,4%)	5/291 (1,7%)	1,97 (0,68; 5,68) p = 0,2118	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2007
Zaburzenia smaku	0/296 (0,0%)	0/291 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Nudności	3/296 (1,0%)	4/291 (1,4%)	0,74 (0,17; 3,27) p = 0,6882	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6873
Wysypka plamisto-grudkowa	22/296 (7,4%)	0/291 (0,0%)	44,24 (2,70; 725,94) p = 0,0079	0,07 (0,04; 0,10) NNH = 14 (10; 23) p < 0,0001

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	8/296 (2,7%)	22/291 (7,6%)	0,36 (0,16; 0,79) p = 0,0110	-0,05 (-0,08; -0,01) NNT = 21 (12; 77) p = 0,0074
Zmniejszona liczba neutrofilów	18/296 (6,1%)	39/291 (13,4%)	0,45 (0,27; 0,77) p = 0,0038	-0,07 (-0,12; -0,03) NNT = 14 (9; 40) p = 0,0026
Neutropenia	14/296 (4,7%)	18/291 (6,2%)	0,76 (0,39; 1,51) p = 0,4389	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4375
Zmniejszona liczba białych krwinek	4/296 (1,4%)	20/291 (6,9%)	0,20 (0,07; 0,57) p = 0,0027	-0,06 (-0,09; -0,02) NNT = 19 (12; 43) p = 0,0007
Gorączka neutropeniczna	2/296 (0,7%)	16/291 (5,5%)	0,12 (0,03; 0,53) p = 0,0049	-0,05 (-0,08; -0,02) NNT = 21 (14; 49) p = 0,0007

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

^ wyjściowo obwodowa neuropatia czuciowa występowała u 113 chorych (55 w grupie EV i 58 w grupie CTH)

Ogółem zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) obserwowano z wysoką częstością, zbliżoną w grupach EV i CTH (93,9% vs 91,8%). Spośród raportowanych TRAEs istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu z grupą kontrolną, wystąpiły: łysienie (RR = 1,24 [95% CI: 1,02; 1,51]; NNH = 12 [95% CI: 6; 109]), obwodowa neuropatia czuciowa (RR = 1,59 [95% CI: 1,21; 2,08]; NNH = 9 [95% CI: 6; 19]), świąd (RR = 7,18 [95% CI: 4,12; 12,53]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), zmęczenie (RR = 1,37 [95% CI: 1,04; 1,80]; NNH = 12 [95% CI: 7; 80]), osłabiony apetyt (RR = 1,32 [95% CI: 1,01; 1,72]; NNH = 14 [95% CI: 7; 465]), biegunka (RR = 1,47 [95% CI: 1,06; 2,05]; NNH = 13 [95% CI: 7; 75]), zaburzenia smaku (RR = 3,37 [95% CI: 2,13; 5,33]; NNH = 6 [95% CI: 5; 9]) i wysypka plamisto-grudkowa (RR = 9,44 [95% CI: 3,81; 23,37]; NNH = 7 [95% CI: 6; 10]). Istotnie rzadziej w grupie EV, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano natomiast niedokrwistość (RR = 0,57 [95% CI: 0,38; 0,84]; NNT = 12 [95% CI: 7; 35]), zmniejszenie liczby neutrofilów (RR = 0,60 [95% CI: 0,39; 0,92]; NNT = 15 [95% CI: 9; 84]), zmniejszenie liczby białych krwinek (RR = 0,51 [95% CI: 0,28; 0,91]; NNT = 20 [95% CI: 11; 116]) oraz gorączkę neutropeniczną (RR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,53]; NNT = 21 [95% CI: 14; 49]). Nudności i neutropenię obserwowano z częstością zbliżoną w obu grupach.

Poważne TRAEs (w co najmniej 3 stopniu nasilenia) występowały ogółem z porównywalną częstością w grupach EV i CTH (51,4% vs 49,8%). Poważną wysypkę plamisto grudkową obserwowano wyłącznie w grupie EV, zwiększenie ryzyka w grupie EV vs CTH było istotne statystycznie (RR = 44,24 [95% CI: 2,70; 725,94]; NNH = 14 [95% CI: 10; 23]). Istotnie rzadziej u leczonych EV, w porównaniu do grupy CTH, stwierdzano natomiast występowanie w co najmniej 3 stopniu nasilenia: niedokrwistości (RR = 0,36 [95% CI: 0,16; 0,79]; NNT = 21 [95% CI: 12; 77]), zmniejszenia liczby neutrofilów (RR = 0,45 [95% CI: 0,27;

0,77]; NNT =14 [95% CI: 9; 40]), zmniejszenia liczby białych krwinek (RR = 0,20 [95% CI: 0,07; 0,57]; NNT =19 [95% CI: 12; 43]) oraz gorączki neutropenicznej (RR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,53]; NNT =21 [95% CI: 14; 49]). Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania poważnych zdarzeń obwodowej neuropatii czuciowej, świądu, zmęczenia, osłabionego apetytu, biegunki, nudności i neutropenii nie były istotne statystycznie. W badaniu nie raportowano łysienia ani zaburzeń smaku w co najmniej 3 stopniu nasilenia (zdarzenia uwzględnione w publikacji źródłowej i tabeli powyżej z uwagi na spełnienie kryterium wysokiej częstości w dowolnym stopniu nasilenia).

5.5.1.3 Częstość TEAEs i TRAEs z uwzględnieniem czasu trwania leczenia

W badaniu *EV-301* dokonano analizy częstości zdarzeń niepożądanych – ogółem (TEAEs) oraz związanych z leczeniem (TRAEs), w zależności od ciężkości, stopnia nasilenia i konsekwencji w postaci modyfikacji leczenia lub zgonu – z uwzględnieniem różnic w czasie leczenia pomiędzy porównywanymi grupami. Ekspozycja na leczenie była większa w grupie EV – 132,3 pacjento-lat leczenia (PY; ang. *Patient-Year*), w porównaniu do 96,1 PY w grupie kontrolnej (analiza główna, z datą odcięcia 15.07.2020 r.; *Powles 2021*).

Dostępne w publikacji liczby zdarzeń w poszczególnych kategoriach oraz współczynniki częstości zdarzeń na liczbę PY w danej grupie oraz oszacowane w analizie własnej wartości ilorazu częstości zdarzeń (IRR; ang. *Incidence Rate Ratio*) oraz różnicy częstości zdarzeń (IRD; ang. *Incidence Rate Difference*) zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 41. TEAEs i TRAEs, analiza częstości zdarzeń z uwzględnieniem czasu trwania leczenia – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie *EV-301* (*Powles 2021*).

Punkt końcowy (kategoria AEs)		n zdarzeń (n zdarzeń / PY)		IRR (95% CI)*	IRD (95% CI)*
		EV, N = 296 PY = 132,3	CTH, N = 291 PY = 96,1		
Ogółem	TEAE	5051 (38,2)	3173 (33,0)	1,16 (1,11; 1,21)	5,16 (3,60; 6,72)
	TRAE	3033 (22,9)	1982 (20,6)	1,11 (1,05; 1,18)	2,30 (1,08; 3,52)
Ciężkie	TEAE	314 (2,4)	269 (2,8)	0,85 (0,72; 1,00)^	-0,43 (-0,85; 0,00)+
	TRAE	114 (0,9)	120 (1,2)	0,69 (0,53; 0,89)	-0,39 (-0,66; -0,11)
W ≥ 3 stopniu nasilenia	TEAE	617 (4,7)	594 (6,2)	0,75 (0,67; 0,84)	-1,52 (-2,14; -0,90)
	TRAE	320 (2,4)	416 (4,3)	0,56 (0,48; 0,65)	-1,91 (-2,40; -1,42)

Punkt końcowy (kategoria AEs)		n zdarzeń (n zdarzeń / PY)		IRR (95% CI)*	IRD (95% CI)*
		EV, N = 296 PY = 132,3	CTH, N = 291 PY = 96,1		
Prowadzące do zmniejszenia dawki	TEAE	170 (1,3)	119 (1,2)	1,04 (0,82; 1,31)	0,05 (-0,25; 0,34)
	TRAE	165 (1,2)	112 (1,2)	1,07 (0,84; 1,36)	0,08 (-0,21; 0,37)
Prowadzące do pominięcia dawki	TEAE	536 (4,1)	140 (1,5)	2,78 (2,31; 3,35)	2,59 (2,18; 3,01)
	TRAE	384 (2,9)	90 (0,9)	3,10 (2,46; 3,90)	1,97 (1,62; 2,31)
Prowadzące do wycofania leczenia	TEAE	66 (0,5)	60 (0,6)	0,80 (0,56; 1,13)	-0,13 (-0,32; 0,07)
	TRAE	51 (0,4)	38 (0,4)	0,97 (0,64; 1,48)	-0,01 (-0,17; 0,15)
Prowadzące do zgonu	TEAE	21 (0,2)	18 (0,2)	0,85 (0,45; 1,59)	-0,03 (-0,14; 0,08)
	TRAE	7 (0,1)	3 (0,0)	1,69 (0,44; 6,55)	0,02 (-0,03; 0,07)
Prowadzące do zgonu, z wykluczeniem progresji choroby	TEAE	11 (0,1)	12 (0,1)	0,67 (0,29; 1,51)	-0,04 (-0,13; 0,04)
	TRAE	7 (0,1)	3 (0,0)	1,69 (0,44; 6,55)	0,02 (-0,03; 0,07)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

^ wynik z mniejszym zaokrągleniem: 0,848 (95% CI: 0,720; 0,998);

† wynik z mniejszym zaokrągleniem: -0,426 (95% CI: -0,851; -0,001)

Analiza uwzględniająca wielokrotne występowanie niektórych zdarzeń niepożądanych u tych samych pacjentów oraz zróżnicowany czas leczenia w porównywanych grupach wskazuje na nieznacznie, lecz istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń niepożądanych w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH (IRR = 1,16 [95% CI: 1,11; 1,21] dla TEAEs i 1,11 [95% CI: 1,05; 1,18] dla TRAEs). Natomiast częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie niższa w grupie EV niż w grupie kontrolnej (IRR = 0,85 [95% CI: 0,72; 1,00] dla TEAEs i 0,69 [95% CI: 0,53; 0,89] dla TRAEs), podobnie jak częstość AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia (IRR = 0,75 [95% CI: 0,67; 0,84] dla TEAEs i 0,56 [95% CI: 0,48; 0,65] dla TRAEs).

Istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH odnotowywano AEs prowadzące do pominięcia dawki (IRR równe, odpowiednio, 2,78 [95% CI: 2,31; 3,35] dla TEAEs i 3,10 [95% CI: 2,46; 3,90] dla TRAEs), przy zbliżonych w obu grupach częstościach AEs prowadzących do zmniejszenia dawki lub wycofania leczenia.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EV i CTH w częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ogółem, jak i związanych z leczeniem; także po wykluczeniu zgonów w wyniku progresji nowotworu.

5.5.1.4 TRAEs prowadzące do modyfikacji leczenia

W publikacji z badania *EV-301 (Powles 2021)* podano szczegółowe informacje dotyczące liczb i odsetków pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) prowadzące do modyfikacji leczenia – zmniejszenia dawki, pominięcia (wstrzymania) dawki lub przerwania leczenia. W ramach każdej z wymienionych kategorii wyszczególniono TRAEs zaobserwowane u co najmniej 2% pacjentów w dowolnej z porównywanych grup. Pochodzące z publikacji liczby i odsetki pacjentów oraz wyniki porównania grup w analizie własnej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) prowadzące do modyfikacji leczenia, obserwowane u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z porównywanych grup – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie *EV-301 (Powles 2021)*.

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TRAEs prowadzące do zmniejszenia dawki				
Ogółem	96/296 (32,4%)	80/291 (27,5%)	1,18 (0,92; 1,51) p = 0,1927	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1906
Obwodowa neuropatia czuciowa	21/296 (7,1%)	18/291 (6,2%)	1,15 (0,62; 2,11) p = 0,6587	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6582
Wysypka plamisto-grudkowa	13/296 (4,4%)	0/291 (0,0%)	26,55 (1,59; 444,48) p = 0,0226	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 23 (15; 51) p = 0,0004
Oslabiony apetyt	10/296 (3,4%)	3/291 (1,0%)	3,28 (0,91; 11,79) p = 0,0692	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0515
Zmęczenie	8/296 (2,7%)	11/291 (3,8%)	0,71 (0,29; 1,75) p = 0,4631	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4613
Zmniejszona liczba neutrofilów	6/296 (2,0%)	8/291 (2,7%)	0,74 (0,26; 2,10) p = 0,5680	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5668
Neutropenia	5/296 (1,7%)	6/291 (2,1%)	0,82 (0,25; 2,65) p = 0,7396	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7394
Gorączka neutropeniczna	0/296 (0,0%)	8/291 (2,7%)	0,06 (0,00; 1,00) p = 0,0498	-0,03 (-0,05; -0,01) NNT = 37 (22; 131) p = 0,0066
TRAEs prowadzące do pominięcia dawki				
Ogółem	151/296 (51,0%)	55/291 (18,9%)	2,70 (2,08; 3,51) p < 0,0001	0,32 (0,25; 0,39) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Obwodowa neuropatia czuciowa	46/296 (15,5%)	4/291 (1,4%)	11,31 (4,12; 31,00) p < 0,0001	0,14 (0,10; 0,19) NNH = 8 (6; 11) p < 0,0001
Zmęczenie	16/296 (5,4%)	4/291 (1,4%)	3,93 (1,33; 11,62) p = 0,0133	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 25 (15; 89) p = 0,0065
Zmniejszona liczba neutrofilów	15/296 (5,1%)	10/291 (3,4%)	1,47 (0,67; 3,23) p = 0,3313	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3267
Wysypka plamisto-grudkowa	13/296 (4,4%)	0/291 (0,0%)	26,55 (1,59; 444,48) p = 0,0226	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 23 (15; 51) p = 0,0004
Wysypka	10/296 (3,4%)	0/291 (0,0%)	20,65 (1,22; 350,72) p = 0,0362	0,03 (0,01; 0,06) NNH = 30 (19; 82) p = 0,0021
Neuropatia obwodowa	9/296 (3,0%)	1/291 (0,3%)	8,85 (1,13; 69,40) p = 0,0380	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 38 (21; 160) p = 0,0106
Niedokrwistość	8/296 (2,7%)	6/291 (2,1%)	1,31 (0,46; 3,73) p = 0,6121	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6104
Wykwit polekowy	7/296 (2,4%)	0/291 (0,0%)	14,75 (0,85; 257,04) p = 0,0650	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,0121
Neutropenia	6/296 (2,0%)	5/291 (1,7%)	1,18 (0,36; 3,82) p = 0,7829	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7825
Biegunka	6/296 (2,0%)	0/291 (0,0%)	12,78 (0,72; 225,85) p = 0,0821	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0217
Oslabienie	6/296 (2,0%)	1/291 (0,3%)	5,90 (0,71; 48,69) p = 0,0994	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0580
Zwiększona aktywność ALT	6/296 (2,0%)	1/291 (0,3%)	5,90 (0,71; 48,69) p = 0,0994	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0580
TRAEs prowadzące do wycofania leczenia				
Ogółem	40/296 (13,5%)	33/291 (11,3%)	1,19 (0,77; 1,83) p = 0,4259	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4244
Obwodowa neuropatia czuciowa	7/296 (2,4%)	6/291 (2,1%)	1,15 (0,39; 3,37) p = 0,8032	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8029

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

Ogółem nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami EV i CTH w ryzyku wystąpienia TRAE prowadzącego do zmniejszenia dawki leku (32,4% vs 27,5%). Wśród najczęściej raportowanych przyczyn redukcji dawki w grupie EV istotnie częściej notowano wysypkę plamisto-grudkową (wyłącznie u pacjentów leczonych EV; RR = 26,55 [95% CI: 1,59; 444,48]; NNH = 23 [95% CI: 15; 51]), a w grupie CTH – gorączkę neutropeniczną (wyłącznie w grupie CTH; RR = 0,06 [95% CI: 0,00; 1,00]; NNT = 37 [95% CI: 22;

131]). Pozostałe raportowane przyczyny zmniejszenia dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Związane z leczeniem AEs prowadzące do pominięcia dawki leku występowały istotnie częściej w grupie EV (51,0% vs 18,9%; RR = 2,70 [95% CI: 2,08; 3,51]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]). Wśród najczęściej występujących przyczyn pominięcia dawki istotnie częściej wśród leczonych EV odnotowywano obwodową neuropatię czuciową (RR = 11,31 [95% CI: 4,12; 31,00]; NNH = 8 [95% CI: 6; 11]), zmęczenie (RR = 3,93 [95% CI: 1,33; 11,62]; NNH = 25 [95% CI: 15; 89]), wysypkę plamisto-grudkową (RR = 26,55 [95% CI: 1,59; 444,48]; NNH = 23 [95% CI: 15; 51]), wysypkę (RR = 20,65 [95% CI: 1,22; 350,72]; NNH = 30 [95% CI: 19; 82]) i neuropatię obwodową (RR = 8,85 [95% CI: 1,13; 69,40]; NNH = 38 [95% CI: 21; 160]). Pozostałe raportowane przyczyny pominięcia dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w częstości TRAEs prowadzących do wycofania leczenia (13,5% vs 2,4%). Najczęstszą przyczyną wycofywania leczenia, jedyną odnotowaną z częstością $\geq 2\%$ (w obu grupach), była obwodowa neuropatia czuciowa – prowadząca do wycofania leczenia ze zbliżoną częstością u chorych leczonych EV i CTH.

5.5.1.5 TRAEs będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs związane z leczeniem)

W protokole badania EV-301 zaplanowano pogłębioną analizę wybranych TRAEs, zdefiniowanych jako zdarzenia związane z leczeniem, będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs), w oparciu o wyszukiwania oparte o terminologię MedDRA. Analiza AESIs związanych z leczeniem obejmowała proporcje pacjentów, u których zgłoszono co najmniej 1 AESI, ogółem oraz wg stopni nasilenia, oraz czas do wystąpienia AESI.

W tabeli poniżej przedstawiono pochodzące z publikacji liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły AESI oraz wyniki porównania grup w analizie własnej.

Tabela 43. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs) – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie EV-301 (Powles 2021).

Punkt końcowy	EV, n/N (%) [£]	CTH, n/N (%) [£]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AESIs w dowolnym stopniu nasilenia				
Reakcje skórne				

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Punkt końcowy	EV, n/N (%) [£]	CTH, n/N (%) [£]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcje skórne ogółem [^]	139/296 (47,0%)	46/291 (15,8%)	2,97 (2,22; 3,98) p < 0,0001	0,31 (0,24; 0,38) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Wysypka	130/296 (43,9%)	28/291 (9,6%)	4,56 (3,14; 6,64) p < 0,0001	0,34 (0,28; 0,41) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Poważna niepożądana reakcja skórna [†]	60/296 (20,3%)	22/291 (7,6%)	2,68 (1,69; 4,25) p < 0,0001	0,13 (0,07; 0,18) NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001
Neuropatia obwodowa				
Neuropatia obwodowa ogółem	137/296 (46,3%)	89/291 (30,6%)	1,51 (1,22; 1,87) p = 0,0001	0,16 (0,08; 0,23) NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001
Zdarzenia czuciowe [‡]	130/296 (43,9%)	86/291 (29,6%)	1,49 (1,19; 1,85) p = 0,0004	0,14 (0,07; 0,22) NNH = 7 (5; 16) p = 0,0003
Zdarzenia ruchowe	22/296 (7,4%)	7/291 (2,4%)	3,09 (1,34; 7,12) p = 0,0081	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 20 (12; 65) p = 0,0045
Zaburzenia oka				
Zaburzenia oka ogółem	55/296 (18,6%)	14/291 (4,8%)	3,86 (2,20; 6,79) p < 0,0001	0,14 (0,09; 0,19) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
Suchość oka	47/296 (15,9%)	9/291 (3,1%)	5,13 (2,56; 10,28) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,17) NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001
Niewyraźne widzenie	12/296 (4,1%)	6/291 (2,1%)	1,97 (0,75; 5,17) p = 0,1704	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1598
Zaburzenia rogówki	2/296 (0,7%)	0/291 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,95) p = 0,3033	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2463
Reakcje związane z wlewem				
Reakcje związane z wlewem ogółem	26/296 (8,8%)	13/291 (4,5%)	1,97 (1,03; 3,75) p = 0,0402	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 24 (13; 321) p = 0,0346
Zdarzenia układowe	23/296 (7,8%)	9/291 (3,1%)	2,51 (1,18; 5,34) p = 0,0166	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 97) p = 0,0118
Zdarzenia miejscowe	3/296 (1,0%)	6/291 (2,1%)	0,49 (0,12; 1,95) p = 0,3119	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3023
• Reakcje w miejscu wkłucia	2/296 (0,7%)	4/291 (1,4%)	0,49 (0,09; 2,66) p = 0,4101	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4010
• Wynaczynienie	3/296 (1,0%)	4/291 (1,4%)	0,74 (0,17; 3,27) p = 0,6882	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6873

Punkt końcowy	EV, n/N (%) [£]	CTH, n/N (%) [£]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hiperglikemia				
Hiperglikemia	19/296 (6,4%)	1/291 (0,3%)	18,68 (2,52; 138,62) p = 0,0042	0,06 (0,03; 0,09) NNH = 17 (12; 32) p < 0,0001
AESIs poważne (stopień 3–5 [@])				
Reakcje skórne				
Reakcje skórne ogółem [^]	43/296 (14,5%)	2/291 (0,7%)	21,14 (5,17; 86,45) p < 0,0001	0,14 (0,10; 0,18) NNH = 8 (6; 11) p < 0,0001
Wysypka	43/296 (14,5%)	1/291 (0,3%)	42,27 (5,86; 304,96) p = 0,0002	0,14 (0,10; 0,18) NNH = 8 (6; 10) p < 0,0001
Poważna niepożądana reakcja skórna [†]	15/296 (5,1%)	2/291 (0,7%)	7,37 (1,70; 31,96) p = 0,0076	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 23 (15; 59) p = 0,0013
Neuropatia obwodowa				
Neuropatia obwodowa ogółem	15/296 (5,1%)	7/291 (2,4%)	2,11 (0,87; 5,09) p = 0,0979	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0878
Zdarzenia czuciowe [‡]	11/296 (3,7%)	7/291 (2,4%)	1,54 (0,61; 3,93) p = 0,3612	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3559
Zdarzenia ruchowe	5/296 (1,7%)	0/291 (0,0%)	10,81 (0,60; 194,70) p = 0,1064	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0391
Zaburzenia oka				
Zaburzenia oka ogółem	2/296 (0,7%)	1/291 (0,3%)	1,97 (0,18; 21,57) p = 0,5801	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5715
Suchość oka	2/296 (0,7%)	1/291 (0,3%)	1,97 (0,18; 21,57) p = 0,5801	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5715
Niewyraźne widzenie	0/296 (0,0%)	1/291 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,01) p = 0,4940	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4752
Zaburzenia rogówki	0/296 (0,0%)	0/291 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Reakcje związane z wlewem				
Reakcje związane z wlewem ogółem	4/296 (1,4%)	0/291 (0,0%)	8,85 (0,48; 163,62) p = 0,1430	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0712
Zdarzenia układowe	4/296 (1,4%)	0/291 (0,0%)	8,85 (0,48; 163,62) p = 0,1430	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0712
Zdarzenia miejscowe	0/296 (0,0%)	0/291 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
• Reakcje w miejscu wkłucia	0/296 (0,0%)	0/291 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Punkt końcowy	EV, n/N (%) [£]	CTH, n/N (%) [£]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
• Wynacznienie	0/296 (0,0%)	0/291 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Hiperglikemia				
Hiperglikemia	12 [#] /296 (4,1%)	0/291 (0,0%)	24,58 (1,46; 413,22) p = 0,0262	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 25 (16; 59) p = 0,0007
AESIs łagodne do umiarkowanych (stopień 1–2)				
Reakcje skórne				
Reakcje skórne ogółem [^]	96/296 (32,4%)	44/291 (15,1%)	2,14 (1,56; 2,95) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,24) NNH = 6 (5; 10) p < 0,0001
Wysypka	87/296 (29,4%)	27/291 (9,3%)	3,17 (2,12; 4,73) p < 0,0001	0,20 (0,14; 0,26) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
Poważna niepożądana reakcja skórna [†]	45/296 (15,2%)	20/291 (6,9%)	2,21 (1,34; 3,65) p = 0,0019	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 31) p = 0,0011
Neuropatia obwodowa				
Neuropatia obwodowa ogółem	122/296 (41,2%)	82/291 (28,2%)	1,46 (1,16; 1,84) p = 0,0011	0,13 (0,05; 0,21) NNH = 8 (5; 19) p = 0,0008
Zdarzenia czuciowe [‡]	119/296 (40,2%)	79/291 (27,1%)	1,48 (1,17; 1,87) p = 0,0010	0,13 (0,05; 0,21) NNH = 8 (5; 19) p = 0,0007
Zdarzenia ruchowe	17/296 (5,7%)	7/291 (2,4%)	2,39 (1,01; 5,67) p = 0,0487	0,03 (0,00; 0,07) NNH = 30 (16; 642) p = 0,0398
Zaburzenia oka				
Zaburzenia oka ogółem	53/296 (17,9%)	13/291 (4,5%)	4,01 (2,23; 7,19) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,18) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
Suchość oka	45/296 (15,2%)	8/291 (2,7%)	5,53 (2,65; 11,53) p < 0,0001	0,12 (0,08; 0,17) NNH = 9 (6; 13) p < 0,0001
Niewyraźne widzenie	12/296 (4,1%)	5/291 (1,7%)	2,36 (0,84; 6,61) p = 0,1026	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0897
Zaburzenia rogówki	2/296 (0,7%)	0/291 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,95) p = 0,3033	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2463
Reakcje związane z wlewem				
Reakcje związane z wlewem ogółem	22/296 (7,4%)	13/291 (4,5%)	1,66 (0,85; 3,24) p = 0,1343	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1278

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Punkt końcowy	EV, n/N (%) [£]	CTH, n/N (%) [£]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia układowe	19/296 (6,4%)	9/291 (3,1%)	2,08 (0,95; 4,51) p = 0,0653	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0572
• Zdarzenia miejscowe	3/296 (1,0%)	6/291 (2,1%)	0,49 (0,12; 1,95) p = 0,3119	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3023
• Reakcje w miejscu wkłucia	2/296 (0,7%)	4/291 (1,4%)	0,49 (0,09; 2,66) p = 0,4101	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4010
Wynaczynienie	3/296 (1,0%)	4/291 (1,4%)	0,74 (0,17; 3,27) p = 0,6882	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6873
Hiperglikemia				
Hiperglikemia	7/296 (2,4%)	1/291 (0,3%)	6,88 (0,85; 55,58) p = 0,0703	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0329

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

£ liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły AESIs w stopniu 3–5 oraz 1–2 są wynikiem obliczeń własnych, wykonanych na podstawie danych przedstawionych w publikacji (z rozbiorem na stopnie 1, 2, 3, 4 i 5);

^ wysypka lub poważna niepożądana reakcja skórna;

† złożone standardowe zapytanie MedDRA z uwzględnieniem terminów wyższego rzędu (ang. *Composite Standard MedDRA Query High Level Term*) o poważne niepożądane reakcje skórne, z uwzględnieniem terminów: *stomatitis* (zapalenie jamy ustnej), *drug eruption* (wykwit polekowy), *conjunctivitis* (zapalenie spojówek), *dermatitis bullous* (dermatoza pęcherzowa), *skin exfoliation* (złuszczenie skóry), *blister* (powstawanie pęcherzy), *erythema multiforme* (rumień wielopostaciowy), *exfoliative rash* (złuszczająca się wysypka), *fixed eruption* (polekowy wykwit trwały), *mouth ulceration* (owrzodzenie jamy ustnej), *pemphigus*, *toxic skin eruption* (pęcherzowy, toksyczny wykwit skórny);

‡ zapytanie „Any peripheral neuropathy sensory events (SSQ/CMQ)”, uwzględniające terminy: *peripheral sensory neuropathy* (obwodowa neuropatia czuciowa), *neuropathy peripheral* (neuropatia obwodowa), *paraesthesia* (parestezja), *polyneuropathy* (polineuropatia), *hypoesthesia* (niedoczulica), *neurotoxicity* (neurotoksyczność), *dysaesthesia* (zaburzenia czucia), *gait disturbance* (zaburzenia chodu), *burning sensation* (uczucie pieczenia), *neuralgia* (neuralgia), *sensory loss* (utrata czucia);

@ wystąpiło 1 AESI w stopniu 5 (prowadzące do zgonu) – hiperglikemia w grupie EV;

w tym 1 zdarzenie prowadzące do zgonu (stopień 5)

Wśród związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs) istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH, występowały reakcje skórne – ogółem (RR = 2,97 [95% CI: 2,22; 3,98]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), wysypka (RR = 4,56 [95% CI: 3,14; 6,64]; NNH = 3 [95% CI: 3; 4]) i poważne niepożądane reakcje skórne (RR = 2,68 [95% CI: 1,69; 4,25]; NNH = 8 [95% CI: 6; 14]); neuropatia obwodowa – ogółem (RR = 1,51 [95% CI: 1,22; 1,87]; NNH = 7 [95% CI: 5; 13]), zdarzenia czuciowe (RR = 1,49 [95% CI: 1,19; 1,85]; NNH = 7 [95% CI: 5; 16]) i zdarzenia ruchowe (RR = 3,09 [95% CI: 1,34; 7,12]; NNH = 20 [95% CI: 12; 65]); zaburzenia oka – ogółem (RR = 3,86 [95% CI: 2,20; 6,79]; NNH = 8 [95% CI: 6; 12]) oraz suchość oka (RR = 5,13 [95% CI: 2,56; 10,28]; NNH = 8 [95% CI: 6; 13]); reakcje związane z wlewem – ogółem (RR = 1,97 [95% CI: 1,03; 3,75]; NNH = 24 [95% CI: 13; 321]) oraz zdarzenia układowe (RR = 2,51 [95% CI: 1,18; 5,34]; NNH = 22 [95% CI: 13; 97]); a także hiperglikemia (RR = 18,68 [95% CI: 2,52; 138,62]; NNH = 17 [95% CI: 12; 32]). Stosowanie EV nie wpływało natomiast na istotne statystycznie zwiększenie, w porównaniu z CTH, ryzyka niewyraźnego widzenia, zaburzeń rogówki oraz miejscowych reakcji związanych z wlewem.

Poważne (w ≥ 3 stopniu nasilenia) AESIs związane z leczeniem odnotowano istotnie częściej w grupie EV wyłącznie w zakresie reakcji skórnych – ogółem (RR = 21,14 [95% CI: 5,17; 86,45]; NNH = 8 [95% CI: 6; 11]), wysypka (RR = 42,27 [95% CI: 5,86; 304,96]; NNH = 8 [95% CI: 6; 10]), poważna niepożądana reakcja skórna (RR = 7,37 [95% CI: 1,70; 31,96]; NNH = 23 [95% CI: 15; 59]); oraz hiperglikemii (RR = 24,58 [95% CI: 1,46; 413,22]; NNH = 25 [95% CI: 16; 59]). Odnotowano jedno AESI w 5 stopniu nasilenia (zgon): hiperglikemię u chorego leczonego EV. Jak podają autorzy badania, hiperglikemia występowała częściej u pacjentów z hiperglikemią obecną wyjściowo oraz otyłych (BMI ≥ 30).

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki oceny czasu do wystąpienia AESIs ocenianych w badaniu EV-301.

Tabela 44. Czas do wystąpienia AESIs związanych z leczeniem – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie EV-301 (Powles 2021).

Punkt końcowy	EV, N = 296		CTH, N = 291	
	n	mediana (zakres) [mies.]	n	mediana (zakres) [mies.]
Reakcje skórne	139	0,427 (0,03; 12,68)	46	0,657 (0,07; 9,56)
Neuropatia obwodowa	137	2,694 (0,03; 11,99)	89	0,821 (0,03; 9,07)
Neuropatia obwodowa w ≥ 2 stopniu nasilenia	93*	4,435 (0,36; 12,02)	44*	1,725 (0,07; 9,89)
Zaburzenia rogówki	2	4,337 (1,91; 6,77)	0	nd.
Suchość oka	47	1,906 (0,30; 9,66)	9	2,464 (0,03; 5,09)
Niewyraźne widzenie	12	2,448 (0,07; 5,09)	6	0,871 (0,03; 4,14)
Reakcje związane z wlewem	26	0,509 (0,03; 9,40)	13	0,033 (0,03; 3,19)
Hiperglikemia	19	0,559 (0,26; 5,78)	1	1,413 (1,41; 1,41)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

Wśród pacjentów leczonych EV reakcje skórne, reakcje związane z wlewem oraz hiperglikemia występowały po (mediana) ok. 0,5 miesiąca; suchość oka, niewyraźne widzenie i neuropatia obwodowa – po ok. 2–3 mies., a zaburzenia rogówki i neuropatia obwodowa o co najmniej umiarkowanym nasileniu – po ponad 4 miesiącach leczenia. W grupie CTH do ok. miesiąca obserwowano występowanie reakcji związanych z wlewem, reakcji skórnych, neuropatii obwodowej i niewyraźnego widzenia; po ok. 1,5 mies. – hiperglikemii i neuropatii obwodowej o co najmniej umiarkowanym nasileniu, a po ponad 2 mies. – suchości oka. Z uwagi na charakter przedstawionych danych (wyłącznie mediany czasu z zakresem) nie było możliwości przeprowadzenia statystycznego porównania grup pod względem czasu do wystąpienia AESI.

5.5.1.6 Toksyczność płucna (dodatkowe dane)

Autorzy badania *EV-301* zaprezentowali dodatkowe, niezawarte w głównej publikacji *Powles 2021*, dane dotyczące związanych z leczeniem objawów toksyczności płucnej w grupach EV i CTH – w odpowiedzi na komentarz do publikacji z badania (list opublikowany na łamach *New England Journal of Medicine: Petrylak 2021*). Dane zostały pozyskane od sponsora badania (*Astellas Pharma*). Dane pochodzące z artykułu źródłowego oraz wyniki porównania grup w analizie własnej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Toksyczność płucna związana z leczeniem – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie *EV-301* (*Petrylak 2021*).

Punkt końcowy	EV, n*/N (%)	CTH, n*/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Duszności	10/296 (3,4%)	7/291 (2,4%)	1,42 (0,55; 3,67) p = 0,4731	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4699
Zapalenie płuc	3/296 (1,0%)	5/291 (1,7%)	0,59 (0,14; 2,46) p = 0,4674	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4628
Choroba śródmiąższowa płuc	0/296 (0,0%)	2/291 (0,7%)	0,19 (0,01; 4,00) p = 0,2882	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2378
Niewydolność oddechowa	1/296 (0,3%)	0/291 (0,0%)	2,73 (0,11; 68,90) p = 0,5422	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5178

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

Objawy toksyczności płucnej uznane za związane z leczeniem – duszności, zapalenie płuc, chorobę śródmiąższową płuc oraz niewydolność oddechową obserwowano ze zbliżoną częstością w grupach EV i CTH; żadna z różnic nie była istotna statystycznie.

5.5.1.7 Analizy w podgrupach

5.5.1.7.1 Neuropatia obwodowa wg wyjściowej obecności tego stanu

W badaniu *EV-301* przeprowadzono analizę występowania neuropatii obwodowej, ogółem oraz z wyróżnieniem neuropatii czuciowej i ruchowej, w podgrupach pacjentów, u których stan ten występował wyjściowo i u chorych wyjściowo bez neuropatii; przy czym do badania nie włączano chorych z wyjściowo obecną neuropatią o nasileniu umiarkowanym lub wyższym. W prezentowanej analizie podgrup uwzględniono zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs), bez względu na ocenę związku z leczeniem. W tabeli poniżej przedstawiono pochodzące z publikacji liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły oceniane TEAEs oraz wyniki porównania grup EV vs CTH w analizie własnej.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 46. Neuropatia obwodowa zaistniała w trakcie leczenia – analiza w podgrupach wg wyjściowej obecności neuropatii obwodowej, populacja SAF; EV vs CTH; badanie EV-301 (Powles 2021).

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci z wyjściowo obecną[^] neuropatią obwodową				
Neuropatia obwodowa	27/55 (49,1%)	17/58 (29,3%)	1,67 (1,03; 2,71) p = 0,0359	0,20 (0,02; 0,37) NNH = 6 (3; 48) p = 0,0281
Czuciowa neuropatia obwodowa	22/55 (40,0%)	16/58 (27,6%)	1,45 (0,86; 2,46) p = 0,1677	0,12 (-0,05; 0,30) p = 0,1601
Ruchowa neuropatia obwodowa	11/55 (20,0%)	4/58 (6,9%)	2,90 (0,98; 8,57) p = 0,0541	0,13 (0,01; 0,26) p = 0,0387
Pacjenci bez obecnej wyjściowo[^] neuropatii obwodowej				
Neuropatia obwodowa	122/241 (50,6%)	83/233 (35,6%)	1,42 (1,15; 1,76) p = 0,0012	0,15 (0,06; 0,24) NNH = 7 (5; 17) p = 0,0008
Czuciowa neuropatia obwodowa	117/241 (48,5%)	81/233 (34,8%)	1,40 (1,12; 1,74) p = 0,0028	0,14 (0,05; 0,23) NNH = 8 (5; 21) p = 0,0021
Ruchowa neuropatia obwodowa	22/241 (9,1%)	5/233 (2,1%)	4,25 (1,64; 11,05) p = 0,0029	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 15 (10; 35) p = 0,0008

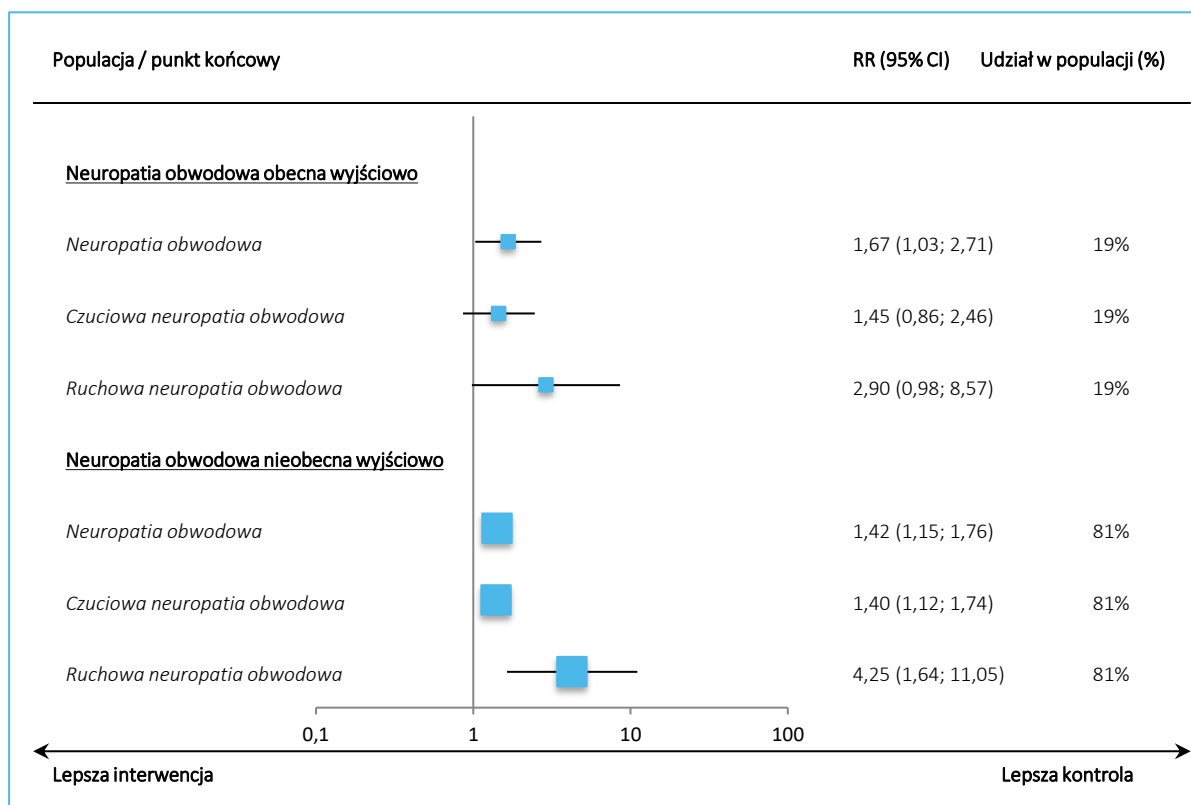
* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

[^] stan wyjściowy odnosi się do stanu zdrowia (w wywiadzie lub trwającego) pacjentów w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, przed otrzymaniem leczenia w badaniu; pacjenci z wyjściowo obecną neuropatią czuciową lub ruchową w ≥ 2 stopniu nasilenia nie byli włączeni do badania

Zwiększone ryzyko neuropatii obwodowej u chorych leczonych EV, w porównaniu z pacjentami poddanymi standardowej CTH, stwierdzono zarówno u chorych z neuropatią obwodową obecną przed rozpoczęciem leczenia, jak i u pacjentów, u których stan ten nie był obecny wyjściowo. W obu analizowanych podgrupach pacjentów w ramieniu EV obserwowano większą częstość neuropatii czuciowej, jak i neuropatii ruchowej, w porównaniu z ramieniem CTH.

Graficznie wynik analizy występowania neuropatii obwodowej w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności tego stanu przedstawiono, dla wartości ryzyka względnego, na wykresie poniżej.

Wykres 9. Neuropatia obwodowa zaistniała w trakcie leczenia – analiza w podgrupach wg wyjściowej obecności neuropatii obwodowej, populacja SAF, ryzyko względne (RR); EV vs CTH; badanie EV-301.



Wykres typu *forest plot* dla wartości bezwzględnej różnicy ryzyka (RD) zamieszczono w załączniku (rozdz. 17.15).

5.5.1.7.2 Hiperglikemia wg wyjściowej obecności tego stanu i BMI

W badaniu EV-301 przeprowadzono analizę występowania hiperglikemii w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności lub nieobecności hiperglikemii oraz względem wartości BMI ≥ 30 lub < 30 kg/m²; przy czym do badania nie włączano pacjentów z wywiadem niekontrolowanej cukrzycy w ciągu 3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu. W prezentowanej analizie podgrup uwzględniono zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs), bez względu na ocenę związku z leczeniem. W tabeli poniżej przedstawiono pochodzące z publikacji liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły oceniane TEAEs oraz wyniki porównania grup EV vs CTH w analizie własnej.

Tabela 47. Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia – analiza w podgrupach wg wyjściowej obecności hiperglikemii i wartości BMI, populacja SAF; EV vs CTH; badanie EV-301 (Powles 2021).

Podgrupa		EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wyjściowa [^] hiperglikemia	Tak	21/55 (38,2%)	4/56 (7,1%)	5,35 (1,96; 14,57) p = 0,0010	0,31 (0,17; 0,46) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
	Nie	14/241 (5,8%)	4/235 (1,7%)	3,41 (1,14; 10,22) p = 0,0282	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 25 (14; 139) p = 0,0174
Wyjściowe [^] BMI ≥ 30 kg/m ²	Tak	12/41 (29,3%)	1/46 (2,2%)	13,46 (1,83; 99,09) p = 0,0107	0,27 (0,13; 0,42) NNH = 4 (3; 8) p = 0,0003
	Nie	23/255 (9,0%)	7/244 (2,9%)	3,14 (1,37; 7,19) p = 0,0067	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (10; 49) p = 0,0032

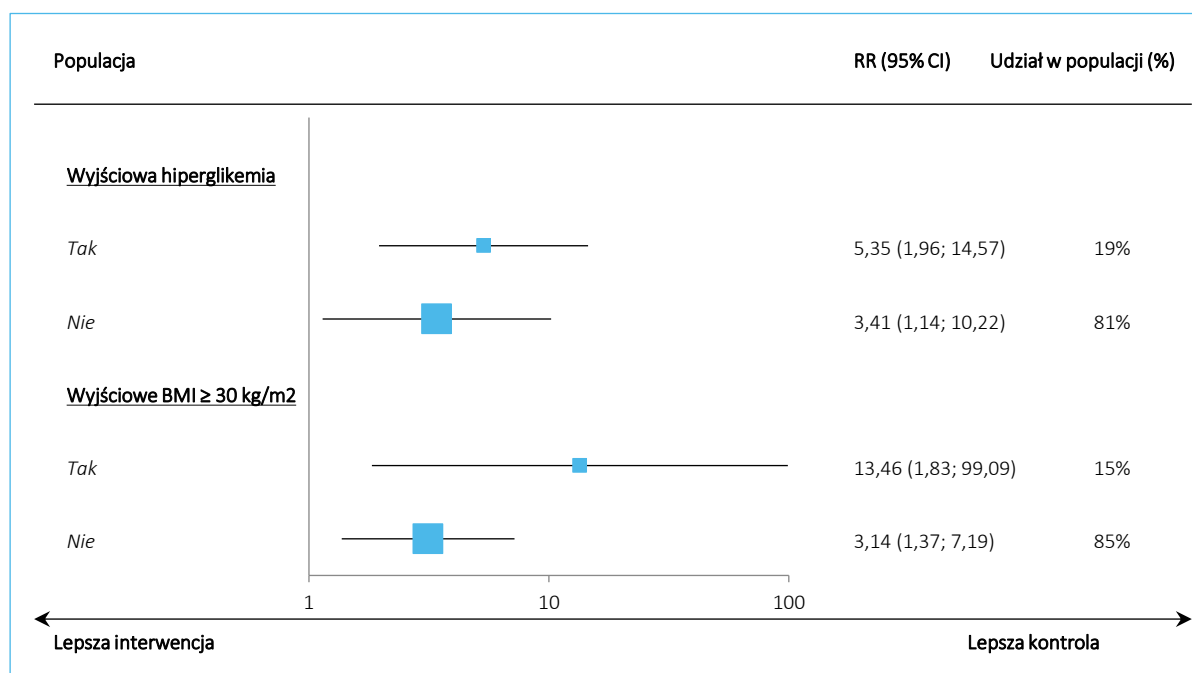
* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

[^] stan wyjściowy odnosi się do stanu zdrowia (w wywiadzie lub trwającego) pacjentów w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, przed otrzymaniem leczenia w badaniu; do badania nie byli włączani pacjenci z wywiadem niekontrolowanej cukrzycy (zdefiniowanej jako Hb1Ac ≥ 8% lub Hb1Ac od 7 do < 8% z towarzyszącymi objawami cukrzycy – wielomoczem lub polidypsją, których nie można było wyjaśnić inaczej) w okresie 3 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki leku w badaniu

Zwiększone ryzyko hiperglikemii u chorych leczonych EV, w porównaniu z pacjentami poddanymi standardowej CTH, stwierdzono w każdej z analizowanych podgrup, tj. zarówno u chorych z, jak i bez wyjściowego występowania hiperglikemii, a także u pacjentów otyłych (BMI ≥ 30 kg/m²), jak i u pacjentów z BMI < 30 kg/m². W obu ramionach badania (EV i CTH) hiperglikemia występowała częściej u pacjentów, u których stan ten stwierdzano wyjściowo, natomiast otyłość związana była ze zwiększoną częstością hiperglikemii w ramieniu EV (w porównaniu z pacjentami z BMI < 30 kg/m²), przy porównywalnym ryzyku wystąpienia tego stanu u leczonych CTH – bez względu na wartość BMI.

Graficznie wynik analizy występowania hiperglikemii w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności tego stanu i wartości BMI przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 10. Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia – analiza w podgrupach wg wyjściowej obecności hiperglikemii i wartości BMI, populacja SAF, ryzyko względne (RR); EV vs CTH; badanie EV-301.



Wykres typu *forest plot* dla wartości bezwzględnej różnicy ryzyka (RD) zamieszczono w załączniku (rozdz. 17.15).

5.5.1.7.3 TEAEs i TRAEs w podgrupach trudnych do leczenia

W doniesieniach konferencyjnych *Rosenberg 2021a* (abstrakt i poster) opisano wyniki dodatkowych analiz bezpieczeństwa, przeprowadzonych w podgrupach określonych jako „trudne do leczenia”: pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z przerzutami do wątroby, z guzem umiejscowionym pierwotnie w górnych drogach moczowych oraz chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego anty-PD-1/anty-PD-L1. W wymienionych podgrupach raportowano odsetki pacjentów, u których obserwowano co najmniej jedno TEAE, TRAE, TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia (poważne), jak również poszczególne poważne TRAE odnotowane u co najmniej 5% pacjentów w dowolnej z grup całej populacji SAF.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące proporcji pacjentów, u których wystąpiły TEAEs, TRAEs i TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia w podgrupach trudnych do leczenia oraz wyniki porównania ramion EV i CTH wykonanego w ramach analizy własnej. W przypadku TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia podano także współczynniki liczby zdarzeń na liczbę pacjento-lat leczenia (PY), pozwalające na porównanie pomiędzy ramionami badania częstości zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem różnic w ekspozycji na leki oraz

wielokrotnego występowania niektórych zdarzeń, jednak z uwagi na brak informacji o liczbach PY w podgrupach nie było możliwe oszacowanie wartości odpowiedniego parametru korzyści (IRR z 95% CI).

Tabela 48. TEAEs i TRAEs – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF; EV vs CTH; badanie EV-301 (Rosenberg 2021a).

Podgrupa	EV, n/N (%) [n zdarzeń / PY]†	CTH, n/N (%) [n zdarzeń / PY]†	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs				
Cała populacja SAF [^]	290/296 (98,0%)	288/291 (99,0%)	0,99 (0,97; 1,01) p = 0,3251	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3244
Wiek ≥ 65 lat	185*/190 (97,4%)	186*/188 (98,9%)	0,98 (0,96; 1,01) p = 0,2794	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2780
Przerzuty do wątroby	88*/90 (97,8%)	89*/92 (96,7%)	1,01 (0,96; 1,06) p = 0,6499	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6495
Pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych	95*/96 (99,0%)	101*/102 (99,0%)	1,00 (0,97; 1,03) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1	197*/202 (97,5%)	201*/202 (99,5%)	0,98 (0,96; 1,00) p = 0,0994	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0971
TRAEs				
TRAEs w dowolnym stopniu nasilenia				
Cała populacja SAF	278/296 (93,9%)	267/291 (91,8%)	1,02 (0,98; 1,07) p = 0,3097	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3088
Wiek ≥ 65 lat	177/190 (93,2%)	173/188 (92,0%)	1,01 (0,96; 1,07) p = 0,6733	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6731
Przerzuty do wątroby	81/90 (90,0%)	82/92 (89,1%)	1,01 (0,91; 1,12) p = 0,8478	0,01 (-0,08; 0,10) p = 0,8478
Pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych	91/96 (94,8%)	96/102 (94,1%)	1,01 (0,94; 1,08) p = 0,8358	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8358
Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1	190/202 (94,1%)	182/202 (90,1%)	1,04 (0,99; 1,11) p = 0,1416	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1395
TRAEs poważne (stopień 3–5)				
Cała populacja SAF	152/296 (51,4%) [2,4] [^]	145/291 (49,8%) [4,3] [^]	1,03 (0,88; 1,21) p = 0,7122	0,02 (-0,07; 0,10) p = 0,7121
Wiek ≥ 65 lat	108/190 (56,8%) [2,7]	101/188 (53,7%) [4,7]	1,06 (0,88; 1,27) p = 0,5423	0,03 (-0,07; 0,13) p = 0,5418
Przerzuty do wątroby	43/90 (47,8%) [2,6]	38/92 (41,3%) [3,5]	1,16 (0,84; 1,60) p = 0,3808	0,06 (-0,08; 0,21) p = 0,3787

Podgrupa	EV, n/N (%) [n zdarzeń / PY]†	CTH, n/N (%) [n zdarzeń / PY]†	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych	57/96 (59,4%) [3,1]	52/102 (51,0%) [4,2]	1,16 (0,91; 1,50) p = 0,2361	0,08 (-0,05; 0,22) p = 0,2334
Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1	100/202 (49,5%) [2,3]	98/202 (48,5%) [4,1]	1,02 (0,84; 1,25) p = 0,8422	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8422

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

^ źródło: Powles 2021;

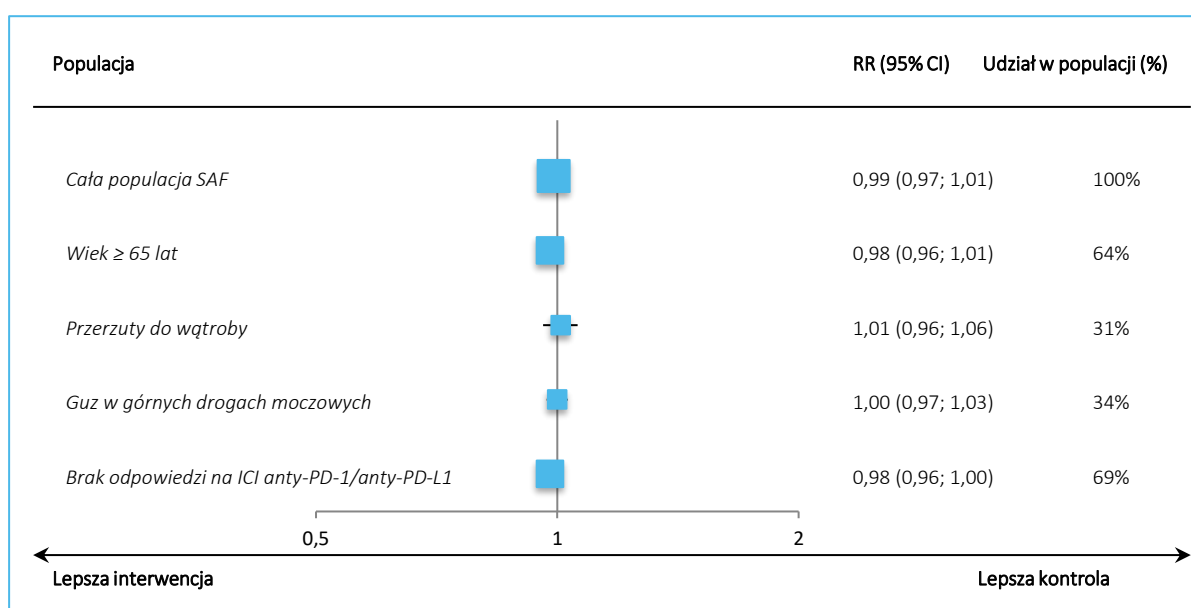
† jeśli dostępne

W analizowanych podgrupach pacjentów z Ia/mUC trudnych do leczenia (w wieku ≥ 65 lat, z przerzutami do wątroby, z guzem umiejscowionym pierwotnie w górnych drogach moczowych oraz chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1) ryzyko wystąpienia TEAE, TRAE oraz TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia było porównywalne u chorych leczonych EV i pacjentów poddawanych standardowej CTH. Wyniki te były spójne z uzyskanymi w całej populacji SAF.

Wyniki analizy uwzględniającej ekspozycję na leki oraz możliwość wielokrotnego występowania zdarzeń wskazują na mniejszą częstość (liczbowo) poważnych TRAEs wśród pacjentów leczonych EV w każdej z analizowanych podgrup – podobnie jak w całej populacji SAF (por. rozdz. 5.5.1.3). Z uwagi na brak informacji o liczbie PY nie było jednak możliwe oszacowanie IRR z 95% CI dla analizowanych podgrup.

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki analizy ryzyka TEAEs w podgrupach trudnych do leczenia.

Wykres 11. TEAEs – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF, ryzyko względne (RR); EV vs CTH; badanie EV-301.

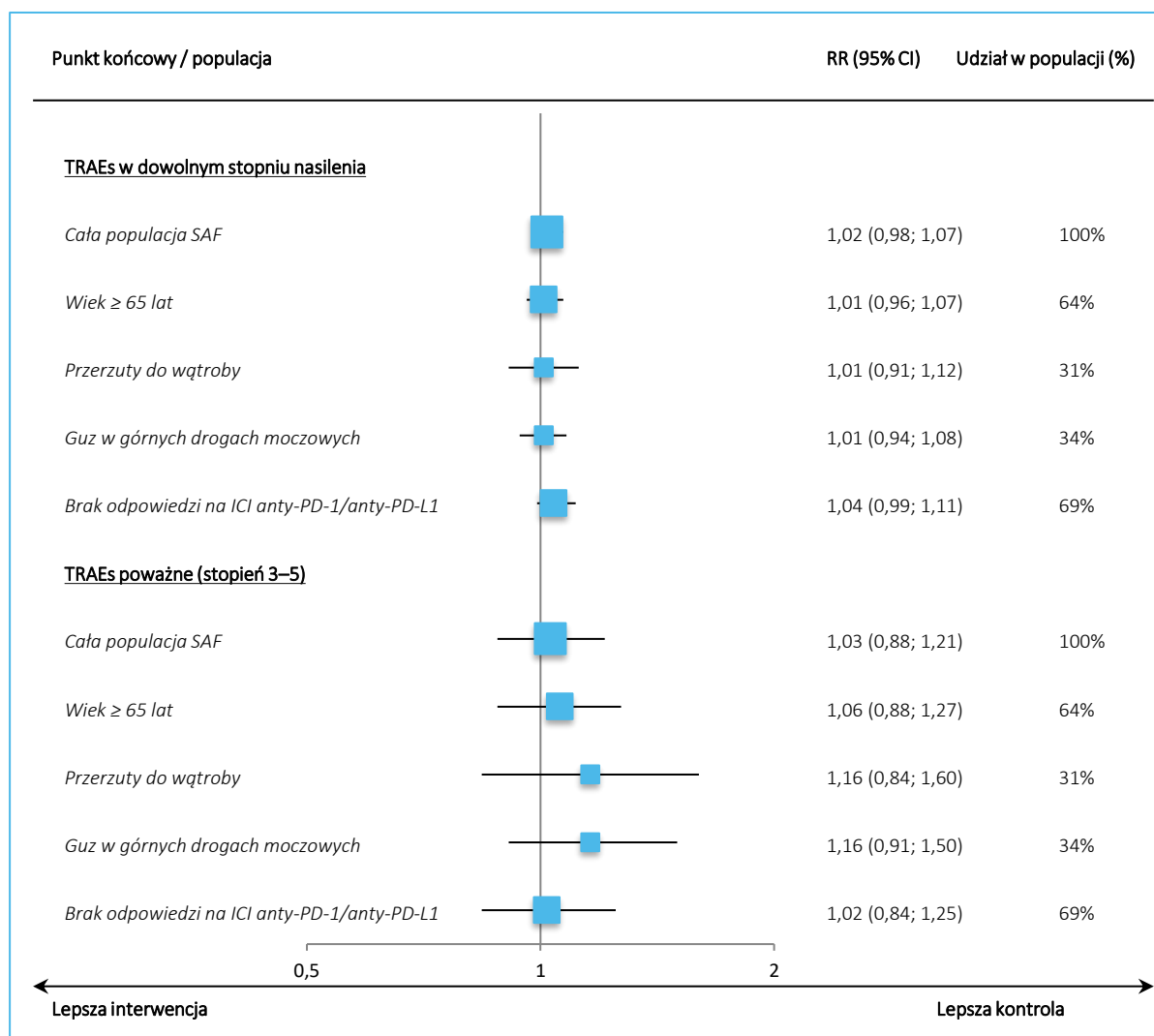


Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Na kolejnym wykresie przedstawiono wyniki analizy ryzyka TRAEs oraz TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia w podgrupach trudnych do leczenia.

Wykres 12. TRAEs – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF, ryzyko względne (RR); EV vs CTH; badanie EV-301.



Wykresy typu *forest plot* dla wartości bezwzględnej różnicy ryzyka (RD) zamieszczono w załączniku (rozd. 17.15).

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące proporcji pacjentów, u których wystąpiły poszczególne poważne TRAE odnotowane u co najmniej 5% pacjentów w dowolnej z grup całej populacji SAF. Parametry porównawcze oszacowano w analizie własnej.

Tabela 49. TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnej z grup – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF; EV vs CTH; badanie *EV-301 (Rosenberg 2021a)*.

Podgrupa	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka plamisto-grudkowa				
Cała populacja SAF	22/296 (7,4%)	0/291 (0,0%)	44,24 (2,70; 725,94) p = 0,0079	0,07 (0,04; 0,10) NNH = 14 (10; 23) p < 0,0001
Wiek ≥ 65 lat	14/190 (7,4%)	0/188 (0,0%)	28,70 (1,72; 477,60) p = 0,0193	0,07 (0,04; 0,11) NNH = 14 (9; 29) p = 0,0002
Przerzuty do wątroby	8/90 (8,9%)	0/92 (0,0%)	17,37 (1,02; 296,62) p = 0,0486	0,09 (0,03; 0,15) NNH = 12 (7; 37) p = 0,0047
Pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych	10/96 (10,4%)	0/102 (0,0%)	22,30 (1,32; 375,40) p = 0,0312	0,10 (0,04; 0,17) NNH = 10 (6; 25) p = 0,0013
Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1	19/202 (9,4%)	0/202 (0,0%)	39,00 (2,37; 641,58) p = 0,0103	0,09 (0,05; 0,14) NNH = 11 (8; 19) p < 0,0001
Zmęczenie				
Cała populacja SAF	19/296 (6,4%)	13/291 (4,5%)	1,44 (0,72; 2,86) p = 0,3009	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2966
Wiek ≥ 65 lat	15/190 (7,9%)	12/188 (6,4%)	1,24 (0,59; 2,57) p = 0,5692	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5679
Przerzuty do wątroby	5/90 (5,6%)	5/92 (5,4%)	1,02 (0,31; 3,41) p = 0,9715	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9715
Pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych	9/96 (9,4%)	5/102 (4,9%)	1,91 (0,66; 5,50) p = 0,2293	0,04 (-0,03; 0,12) p = 0,2221
Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1	10/202 (5,0%)	5/202 (2,5%)	2,00 (0,70; 5,75) p = 0,1981	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1873
Zmniejszona liczba neutrofilów				
Cała populacja SAF	18/296 (6,1%)	39/291 (13,4%)	0,45 (0,27; 0,77) p = 0,0038	-0,07 (-0,12; -0,03) NNT = 14 (9; 40) p = 0,0026
Wiek ≥ 65 lat	14/190 (7,4%)	26/188 (13,8%)	0,53 (0,29; 0,99) p = 0,0457	-0,06 (-0,13; 0,00) NNT = 16 (8; 352) p = 0,0403
Przerzuty do wątroby	5/90 (5,6%)	7/92 (7,6%)	0,73 (0,24; 2,22) p = 0,5788	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5759
Pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych	9/96 (9,4%)	18/102 (17,6%)	0,53 (0,25; 1,12) p = 0,0984	-0,08 (-0,18; 0,01) p = 0,0852
Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1	10/202 (5,0%)	27/202 (13,4%)	0,37 (0,18; 0,74) p = 0,0053	-0,08 (-0,14; -0,03) NNT = 12 (8; 36) p = 0,0030

Podgrupa	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia				
Cała populacja SAF	14/296 (4,7%)	18/291 (6,2%)	0,76 (0,39; 1,51) p = 0,4389	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4375
Wiek ≥ 65 lat	7/190 (3,7%)	15/188 (8,0%)	0,46 (0,19; 1,11) p = 0,0832	-0,04 (-0,09; 0,00) p = 0,0739
Przerzuty do wątroby	5/90 (5,6%)	4/92 (4,3%)	1,28 (0,35; 4,61) p = 0,7079	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,7074
Pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych	6/96 (6,3%)	7/102 (6,9%)	0,91 (0,32; 2,61) p = 0,8620	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,8617
Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1	9/202 (4,5%)	10/202 (5,0%)	0,90 (0,37; 2,17) p = 0,8143	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8142
Niedokrwistość				
Cała populacja SAF	8/296 (2,7%)	22/291 (7,6%)	0,36 (0,16; 0,79) p = 0,0110	-0,05 (-0,08; -0,01) NNT = 21 (12; 77) p = 0,0074
Wiek ≥ 65 lat	5/190 (2,6%)	15/188 (8,0%)	0,33 (0,12; 0,89) p = 0,0284	-0,05 (-0,10; -0,01) NNT = 19 (11; 118) p = 0,0197
Przerzuty do wątroby	3/90 (3,3%)	3/92 (3,3%)	1,02 (0,21; 4,93) p = 0,9782	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9782
Pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych	6/96 (6,3%)	5/102 (4,9%)	1,28 (0,40; 4,04) p = 0,6798	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6799
Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1	6/202 (3,0%)	12/202 (5,9%)	0,50 (0,19; 1,31) p = 0,1572	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1469
Zmniejszona liczba białych krwinek				
Cała populacja SAF	4/296 (1,4%)	20/291 (6,9%)	0,20 (0,07; 0,57) p = 0,0027	-0,06 (-0,09; -0,02) NNT = 19 (12; 43) p = 0,0007
Wiek ≥ 65 lat	4/190 (2,1%)	14/188 (7,4%)	0,28 (0,09; 0,84) p = 0,0235	-0,05 (-0,10; -0,01) NNT = 19 (11; 94) p = 0,0143
Przerzuty do wątroby	0/90 (0,0%)	3/92 (3,3%)	0,15 (0,01; 2,79) p = 0,2010	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1240
Pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych	1/96 (1,0%)	9/102 (8,8%)	0,12 (0,02; 0,91) p = 0,0408	-0,08 (-0,14; -0,02) NNT = 13 (8; 53) p = 0,0093
Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1	2/202 (1,0%)	15/202 (7,4%)	0,13 (0,03; 0,58) p = 0,0069	-0,06 (-0,10; -0,03) NNT = 16 (10; 39) p = 0,0011
Gorączka neutropeniczna				
Cała populacja SAF	2/296 (0,7%)	16/291 (5,5%)	0,12 (0,03; 0,53) p = 0,0049	-0,05 (-0,08; -0,02) NNT = 21 (14; 49) p = 0,0007

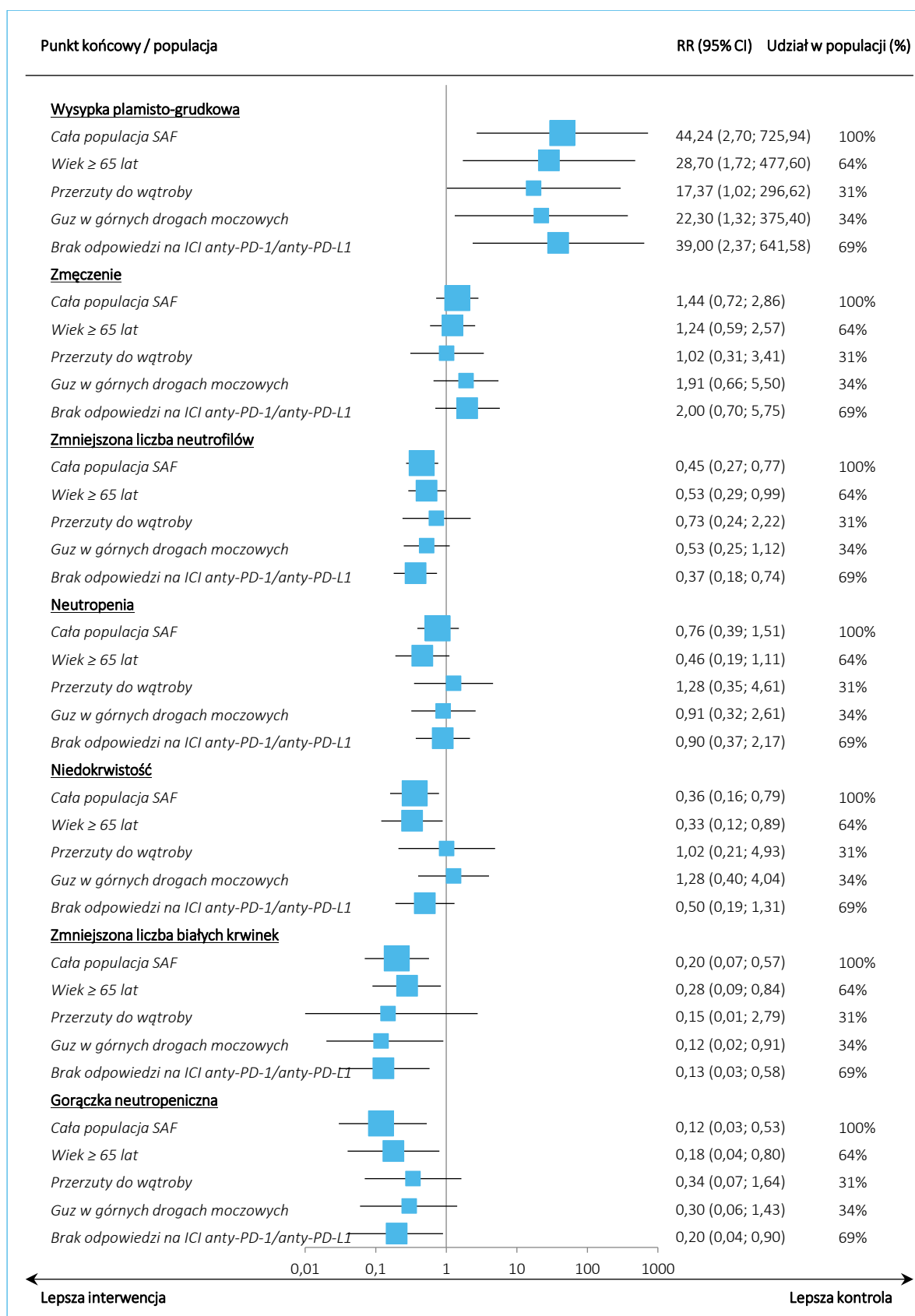
Podgrupa	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wiek $\geq$ 65 lat	2/190 (1,1%)	11/188 (5,9%)	0,18 (0,04; 0,80) p = 0,0243	-0,05 (-0,08; -0,01) NNT = 21 (12; 88) p = 0,0101
Przerzuty do wątroby	2/90 (2,2%)	6/92 (6,5%)	0,34 (0,07; 1,64) p = 0,1800	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1527
Pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych	2/96 (2,1%)	7/102 (6,9%)	0,30 (0,06; 1,43) p = 0,1308	-0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,0990
Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1	2/202 (1,0%)	10/202 (5,0%)	0,20 (0,04; 0,90) p = 0,0362	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 26 (14; 149) p = 0,0182

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

W przypadku większości analizowanych, poważnych TRAEs (wysypka plamisto-grudkowa, zmęczenie, zmniejszona liczba neutrofilów, neutropenia, zmniejszona liczba białych krwinek, gorączka neutropeniczna) wyniki porównawczej oceny ryzyka w podgrupach trudnych do leczenia były spójne z wynikami analizy w całej populacji SAF. U pacjentów z przerzutami do wątroby oraz pacjentów z pierwotnym umiejscowieniem guza w górnych drogach moczowych nie stwierdzono widocznej w populacji SAF korzyści ze stosowania EV, w porównaniu do CTH, w postaci zmniejszenia ryzyka poważnej niedokrwistości – częstość tego zdarzenia była w wymienionych podgrupach zbliżona, niezależnie od zastosowanego leczenia.

Wyniki analizy występowania najczęstszych poważnych TRAEs w podgrupach trudnych do leczenia przedstawiono także na wykresie poniżej.

Wykres 13. TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF; EV vs CTH, ryzyko względne (RR); badanie EV-301.



5.5.2 Analiza długookresowa (data odcięcia: 30.07.2021 r.)

5.5.2.1 TRAEs – kategorie, najczęstsze lub występujące w dużym nasileniu

W badaniu *EV-301* przeprowadzono zaktualizowaną analizę ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych – w odniesieniu do zdarzeń uznanych za związane z leczeniem (TRAEs) – po dodatkowych 12 miesiącach trwania badania od daty odcięcia danych do analizy głównej. Wyniki tej analizy są dostępne w publikacji pełnotekstowej *Rosenberg 2023* oraz (dodatkowe dane) materiałach konferencyjnych *Rosenberg 2021b* (abstrakt i prezentacja). Raportowano TRAEs ogółem oraz w kategoriach wyróżnionych według ciężkości, stopnia nasilenia i konsekwencji oraz TRAEs, które wystąpiły u co najmniej 20% chorych w dowolnej z grup (w dowolnym stopniu nasilenia) lub obserwowane w co najmniej 3 stopniu nasilenia u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup. Pochodzące z materiałów źródłowych liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły raportowane TRAEs oraz wyniki porównania grup w analizie własnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) – analiza zaktualizowana, populacja SAF; EV vs CTH; badanie *EV-301* (*Rosenberg 2023*).

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TRAEs ogółem oraz wg ciężkości, nasilenia i konsekwencji				
TRAE	278/296 (93,9%)	267/291 (91,8%)	1,02 (0,98; 1,07) p = 0,3097	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3088
Ciężkie TRAE	67/296 (22,6%)	68/291 (23,4%)	0,97 (0,72; 1,30) p = 0,8330	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,8330
TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia	155/296 (52,4%)	147/291 (50,5%)	1,04 (0,89; 1,21) p = 0,6541	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6539
TRAE prowadzące do wycofania leczenia	45/296 (15,2%)	36/291 (12,4%)	1,23 (0,82; 1,85) p = 0,3213	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3192
TRAE prowadzące do zgonu	7/296 (2,4%)	3/291 (1,0%)	2,29 (0,60; 8,79) p = 0,2256	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2097
TRAE prowadzące do zgonu, z wykluczeniem progresji choroby	7/296 (2,4%)	3/291 (1,0%)	2,29 (0,60; 8,79) p = 0,2256	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2097
TRAEs, które wystąpiły u $\geq 20\%$ pacjentów w dowolnej z grup lub u $\geq 5\%$ w dowolnej z grup w ≥ 3 stopniu nasilenia				
Raportowane TRAEs w dowolnym stopniu nasilenia				
Łysienie	135/296 (45,6%)	108/291 (37,1%)	1,23 (1,01; 1,49) p = 0,0378	0,08 (0,01; 0,16) NNH = 12 (7; 180) p = 0,0359

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Obwodowa neuropatia czuciowa	103/296 (34,8%)	63/291 (21,6%)	1,61 (1,23; 2,10) p = 0,0005	0,13 (0,06; 0,20) NNH = 8 (5; 17) p = 0,0003
Świąd	96/296 (32,4%)	14/291 (4,8%)	6,74 (3,94; 11,53) p < 0,0001	0,28 (0,22; 0,33) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Zmęczenie	93/296 (31,4%)	66/291 (22,7%)	1,39 (1,06; 1,82) p = 0,0183	0,09 (0,02; 0,16) NNH = 12 (7; 63) p = 0,0166
Osłabiony apetyt	92/296 (31,1%)	69/291 (23,7%)	1,31 (1,00; 1,71) p = 0,0469	0,07 (0,00; 0,15) NNH = 14 (7; 553) p = 0,0445
Biegunka	74/296 (25,0%)	49/291 (16,8%)	1,48 (1,08; 2,05) p = 0,0164	0,08 (0,02; 0,15) NNH = 13 (7; 62) p = 0,0145
Zaburzenia smaku	73/296 (24,7%)	22/291 (7,6%)	3,26 (2,08; 5,11) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,23) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
Nudności	71/296 (24,0%)	64/291 (22,0%)	1,09 (0,81; 1,47) p = 0,5664	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5659
Wysypka plamisto-grudkowa	50/296 (16,9%)	5/291 (1,7%)	9,83 (3,98; 24,30) p < 0,0001	0,15 (0,11; 0,20) NNH = 7 (6; 10) p < 0,0001
Niedokrwistość	34/296 (11,5%)	63/291 (21,6%)	0,53 (0,36; 0,78) p = 0,0012	-0,10 (-0,16; -0,04) NNT = 10 (7; 24) p = 0,0008
Zmniejszona liczba neutrofilów	31/296 (10,5%)	51/291 (17,5%)	0,60 (0,39; 0,91) p = 0,0153	-0,07 (-0,13; -0,01) NNT = 15 (8; 69) p = 0,0134
Neutropenia	20/296 (6,8%)	25/291 (8,6%)	0,79 (0,45; 1,38) p = 0,4050	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,4038
Zmniejszona liczba białych krwinek	15/296 (5,1%)	32/291 (11,0%)	0,46 (0,26; 0,83) p = 0,0103	-0,06 (-0,10; -0,02) NNT = 17 (10; 65) p = 0,0079
Gorączka neutropeniczna	2/296 (0,7%)	16/291 (5,5%)	0,12 (0,03; 0,53) p = 0,0049	-0,05 (-0,08; -0,02) NNT = 21 (14; 49) p = 0,0007
Raportowane TRAEs w ≥3 stopniu nasilenia				
Łysienie	0/296 (0,0%)	0/291 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Obwodowa neuropatia czuciowa	15/296 (5,1%)	6/291 (2,1%)	2,46 (0,97; 6,25) p = 0,0588	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0484
Świąd	4/296 (1,4%)	1/291 (0,3%)	3,93 (0,44; 34,97) p = 0,2194	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1812

Punkt końcowy	EV, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmęczenie	20/296 (6,8%)	13/291 (4,5%)	1,51 (0,77; 2,98) p = 0,2325	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2273
Oslabiony apetyt	9/296 (3,0%)	5/291 (1,7%)	1,77 (0,60; 5,22) p = 0,3008	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2922
Biegunka	10/296 (3,4%)	5/291 (1,7%)	1,97 (0,68; 5,68) p = 0,2118	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2007
Zaburzenia smaku	0/296 (0,0%)	0/291 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Nudności	3/296 (1,0%)	4/291 (1,4%)	0,74 (0,17; 3,27) p = 0,6882	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6873
Wysypka plamisto-grudkowa	22/296 (7,4%)	0/291 (0,0%)	44,24 (2,70; 725,94) p = 0,0079	0,07 (0,04; 0,10) NNH = 14 (10; 23) p < 0,0001
Niedokrwistość	8/296 (2,7%)	23/291 (7,9%)	0,34 (0,16; 0,75) p = 0,0076	-0,05 (-0,09; -0,02) NNT = 20 (12; 63) p = 0,0047
Zmniejszona liczba neutrofilów	18/296 (6,1%)	41/291 (14,1%)	0,43 (0,25; 0,73) p = 0,0019	-0,08 (-0,13; -0,03) NNT = 13 (8; 32) p = 0,0012
Neutropenia	14/296 (4,7%)	18/291 (6,2%)	0,76 (0,39; 1,51) p = 0,4389	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4375
Zmniejszona liczba białych krwinek	4/296 (1,4%)	21/291 (7,2%)	0,19 (0,07; 0,54) p = 0,0019	-0,06 (-0,09; -0,03) NNT = 18 (11; 39) p = 0,0004
Gorączka neutropeniczna	2/296 (0,7%)	16/291 (5,5%)	0,12 (0,03; 0,53) p = 0,0049	-0,05 (-0,08; -0,02) NNT = 21 (14; 49) p = 0,0007

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

Wyniki zaktualizowanej analizy TRAEs były w spójne z wynikami analizy głównej. Ryzyko wystąpienia TRAE, ciężkiego TRAE, TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia, jak również TRAE prowadzącego do wycofania leczenia, TRAE prowadzącego do zgonu (ogółem i po wykluczeniu progresji choroby) było zbliżone w porównywanych grupach. W dodatkowym roku trwania badania nie zaobserwowano nowych TRAEs prowadzących do zgonu, w stosunku do analizy głównej.

Podobnie jak w analizie głównej, po dodatkowym roku trwania badania w grupie EV notowano istotnie wyższe, w porównaniu z grupą CTH, ryzyko łysienia (RR = 1,23 [95% CI: 1,01; 1,49]; NNH = 12 [95% CI: 7; 180]), obwodowej neuropatii czuciowej (RR = 1,61 [95% CI: 1,23; 2,10]; NNH = 8 [95% CI: 5; 17]), świądu (RR = 6,74 [95% CI: 3,94; 11,53]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), zmęczenia (RR = 1,39 [95% CI: 1,06; 1,82]; NNH = 12 [95% CI: 7; 63]), osłabionego apetytu (RR = 1,31 [95% CI: 1,00; 1,71]; NNH = 14 [95% CI: 7; 553]), biegunki (RR = 1,48 [95% CI: 1,08; 2,05]; NNH = 13 [95% CI: 7; 62]), zaburzeń smaku (RR = 3,26

[95% CI: 2,08; 5,11]; NNH = 6 [95% CI: 5; 9]) i wysypki plamisto-grudkowej (RR = 9,83 [95% CI: 3,98; 24,30]; NNH = 7 [95% CI: 6; 10]). Istotnie rzadziej w grupie EV, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano natomiast niedokrwistość (RR = 0,53 [95% CI: 0,36; 0,78]; NNT = 10 [95% CI: 7; 24]), zmniejszenie liczby neutrofilów (RR = 0,60 [95% CI: 0,39; 0,91]; NNT = 15 (8; 69)), zmniejszenie liczby białych krwinek (RR = 0,46 [95% CI: 0,26; 0,83]; NNT = 17 [95% CI: 10; 65]) oraz gorączkę neutropeniczną (RR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,53]; NNT = 21 [95% CI: 14; 49]). Nudności i neutropenię obserwowano z częstością zbliżoną w obu grupach.

Także podobnie jak w analizie głównej, po dodatkowym roku trwania badania pacjenci w grupie EV mieli istotnie wyższe niż chorzy w grupie CTH ryzyko poważnej wysypki plamisto-grudkowej – notowanej wyłącznie wśród pacjentów leczonych EV (RR = 44,24 [95% CI: 2,70; 725,94]; NNH = 14 [95% CI: 10; 23]). Istotnie rzadziej u leczonych EV, w porównaniu do grupy CTH, stwierdzano natomiast występowanie w co najmniej 3 stopniu nasilenia: niedokrwistości (RR = 0,34 [95% CI: 0,16; 0,75]; NNT = 20 [95% CI: 12; 63]), zmniejszenia liczby neutrofilów (RR = 0,43 [95% CI: 0,25; 0,73]; NNT = 13 [95% CI: 8; 32]), zmniejszenia liczby białych krwinek (RR = 0,19 [95% CI: 0,07; 0,54]; NNT = 18 [95% CI: 11; 39]) oraz gorączki neutropenicznej (RR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,53]; NNT = 21 [95% CI: 14; 49]). Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania poważnych zdarzeń obwodowej neuropatii czuciowej, świądu, zmęczenia, osłabionego apetytu, biegunki, nudności i neutropenii nie były istotne statystycznie. W badaniu nie raportowano łysienia ani zaburzeń smaku w co najmniej 3 stopniu nasilenia (zdarzenia uwzględnione w publikacji źródłowej i tabeli powyżej z uwagi na spełnienie kryterium wysokiej częstości w dowolnym stopniu nasilenia).

5.5.2.2 AESIs związane z leczeniem

W badaniu EV-301 zaktualizowano ocenę występowania częstości TRAEs zdefiniowanych jako zdarzenia związane z leczeniem, będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs związane z leczeniem), w oparciu o wyszukiwania oparte o terminologię MedDRA – po dodatkowych 12 miesiącach trwania badania od daty odcięcia danych do analizy głównej. Wyniki tej analizy opublikowano w pełnotekstowym artykule *Rosenberg 2023*, a dodatkowe dane były także dostępne w materiałach konferencyjnych

Rosenberg 2021b (abstrakt i prezentacja). Dane liczbowe i wyniki porównania grup podano w tabeli poniżej.

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AEIs) – analiza zaktualizowana, populacja SAF; EV vs CTH; badanie *EV-301 (Rosenberg 2023, Rosenberg 2021b)*.

Punkt końcowy	EV, N = 296 n/N (%) [£]	CTH, N = 291 n/N (%) [£]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEIs w dowolnym stopniu nasilenia				
Reakcja skórna – ogółem	140 (47,3%)	46 (15,8%)	2,99 (2,24; 4,00) p < 0,0001	0,31 (0,24; 0,39) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Wysypka	133 (44,9%)	28 (9,6%)	4,67 (3,21; 6,79) p < 0,0001	0,35 (0,29; 0,42) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Poważna niepożądana reakcja skórna	60 (20,3%)	22 (7,6%)	2,68 (1,69; 4,25) p < 0,0001	0,13 (0,07; 0,18) NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001
Neuropatia obwodowa ogółem	142 (48,0%)	92 (31,6%)	1,52 (1,23; 1,87) p < 0,0001	0,16 (0,09; 0,24) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
Neuropatia obwodowa czuciowa	135 (45,6%)	89 (30,6%)	1,49 (1,20; 1,85) p = 0,0002	0,15 (0,07; 0,23) NNH = 7 (5; 14) p = 0,0001
Neuropatia obwodowa ruchowa	23 (7,8%)	7 (2,4%)	3,23 (1,41; 7,41) p = 0,0057	0,05 (0,02; 0,09) NNH = 19 (12; 55) p = 0,0028
Suchość oka	48 (16,2%)	9 (3,1%)	5,24 (2,62; 10,49) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,18) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
Niewyraźne widzenie	13 (4,4%)	6 (2,1%)	2,13 (0,82; 5,53) p = 0,1202	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1089
Zaburzenia rogówki	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,95) p = 0,3033	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2463
Reakcja związana z wlewem	27 (9,1%)	14 (4,8%)	1,90 (1,01; 3,54) p = 0,0448	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 24 (12; 474) p = 0,0393
Układowa reakcja związana z wlewem	24 (8,1%)	9 (3,1%)	2,62 (1,24; 5,54) p = 0,0116	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 20 (12; 76) p = 0,0077
Miejscowa reakcja związana z wlewem	4 (1,4%)	7 (2,4%)	0,56 (0,17; 1,90) p = 0,3534	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3471
Reakcja w miejscu wkłucia	2 (0,7%)	5 (1,7%)	0,39 (0,08; 2,01) p = 0,2623	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2458
Wynaczynienie w miejscu wkłucia	4 (1,4%)	4 (1,4%)	0,98 (0,25; 3,89) p = 0,9806	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9806

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Punkt końcowy	EV, N = 296 n/N (%) [£]	CTH, N = 291 n/N (%) [£]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hiperglikemia	20 (6,8%)	1 (0,3%)	19,66 (2,66; 145,55) p = 0,0035	0,06 (0,03; 0,09) NNH = 16 (11; 29) p < 0,0001
AESIs poważne (stopień 3–5[@])				
Reakcja skórna – ogółem [^]	44 (14,9%)	2 (0,7%)	21,63 (5,29; 88,39) p < 0,0001	0,14 (0,10; 0,18) NNH = 8 (6; 10) p < 0,0001
Wysypka	44 (14,9%)	1 (0,3%)	43,26 (6,00; 311,89) p = 0,0002	0,15 (0,10; 0,19) NNH = 7 (6; 10) p < 0,0001
Poważna niepożądana reakcja skórna	15 (5,1%)	2 (0,7%)	7,37 (1,70; 31,96) p = 0,0076	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 23 (15; 59) p = 0,0013
Neuropatia obwodowa ogółem	22 (7,4%)	8 (2,7%)	2,70 (1,22; 5,97) p = 0,0139	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 87) p = 0,0093
Neuropatia obwodowa czuciowa	18 (6,1%)	8 (2,7%)	2,21 (0,98; 5,01) p = 0,0568	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0483
Neuropatia obwodowa ruchowa	6 (2,0%)	0 (0,0%)	12,78 (0,72; 225,85) p = 0,0821	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0217
Suchość oka	2 (0,7%)	1 (0,3%)	1,97 (0,18; 21,57) p = 0,5801	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5715
Niewyraźne widzenie	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,01) p = 0,4940	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4752
Zaburzenia rogówki	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Reakcja związana z wlewem	4 (1,4%)	0 (0,0%)	8,85 (0,48; 163,62) p = 0,1430	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0712
Układowa reakcja związana z wlewem	4 (1,4%)	0 (0,0%)	8,85 (0,48; 163,62) p = 0,1430	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0712
Miejscowa reakcja związana z wlewem	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Reakcja w miejscu wkłucia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Wynaczynienie w miejscu wkłucia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,98 (0,02; 49,38) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Hiperglikemia	13 [#] (4,4%)	0 (0,0%)	26,55 (1,59; 444,48) p = 0,0226	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 23 (15; 51) p = 0,0004
AESIs łagodne do umiarkowanych (stopień 1–2)				
Wysypka	89 (30,1%)	27 (9,3%)	3,24 (2,17; 4,83) p < 0,0001	0,21 (0,15; 0,27) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001

Punkt końcowy	EV, N = 296 n/N (%) [£]	CTH, N = 291 n/N (%) [£]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Poważna niepożądana reakcja skórna	45 (15,2%)	20 (6,9%)	2,21 (1,34; 3,65) p = 0,0019	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 31) p = 0,0011
Neuropatia obwodowa ogółem	120 (40,5%)	84 (28,9%)	1,40 (1,12; 1,76) p = 0,0034	0,12 (0,04; 0,19) NNH = 9 (6; 25) p = 0,0027
Neuropatia obwodowa – zdarzenia czuciowe	117 (39,5%)	81 (27,8%)	1,42 (1,13; 1,79) p = 0,0031	0,12 (0,04; 0,19) NNH = 9 (6; 25) p = 0,0025
Neuropatia obwodowa – zdarzenia ruchowe	17 (5,7%)	7 (2,4%)	2,39 (1,01; 5,67) p = 0,0487	0,03 (0,00; 0,07) NNH = 30 (16; 642) p = 0,0398
Suchość oka	46 (15,5%)	8 (2,7%)	5,65 (2,72; 11,77) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,17) NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001
Niewyraźne widzenie	13 (4,4%)	5 (1,7%)	2,56 (0,92; 7,08) p = 0,0710	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0586
Zaburzenia rogówki	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,92 (0,24; 101,95) p = 0,3033	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2463
Reakcja związana z wlewem	23 (7,8%)	14 (4,8%)	1,62 (0,85; 3,08) p = 0,1448	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1387
Układowa reakcja związana z wlewem	20 (6,8%)	9 (3,1%)	2,18 (1,01; 4,72) p = 0,0467	0,04 (0,00; 0,07) NNH = 28 (14; 554) p = 0,0392
Miejscowa reakcja związana z wlewem	4 (1,4%)	7 (2,4%)	0,56 (0,17; 1,90) p = 0,3534	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3471
Reakcja w miejscu wkłucia	2 (0,7%)	5 (1,7%)	0,39 (0,08; 2,01) p = 0,2623	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2458
Wynaczynienie w miejscu wkłucia	4 (1,4%)	4 (1,4%)	0,98 (0,25; 3,89) p = 0,9806	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9806
Hiperglikemia	7 (2,4%)	1 (0,3%)	6,88 (0,85; 55,58) p = 0,0703	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0329

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

[£] liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły AESIs w stopniu 3–5 oraz 1–2 są wynikiem obliczeń własnych, wykonanych na podstawie danych przedstawionych w doniesieniu konferencyjnym *Rosenberg 2021b* (z rozbićciem na stopnie 1, 2, 3, 4 i 5);

@ wystąpiło 1 AESI w stopniu 5 (prowadzące do zgonu) – hiperglikemia w grupie EV;

w tym 1 zdarzenie prowadzące do zgonu (stopień 5);

[^] tj.: wysypka, zapalenie jamy ustnej, wysypka polekowa, zapalenie spojówek, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczenie się skóry, pęcherz, rumień wielopostaciowy, złuszcząca się wysypka, trwałe wykwity polekowe, owrzodzenie jamy ustnej, pęcherzyca lub osutka polekowa; nie odnotowano reakcji skórnych prowadzących do zgonu

Wyniki zaktualizowanej analizy AESIs związanych z leczeniem były generalnie spójne z wynikami analizy głównej.

Podobnie jak w analizie głównej, istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH, występowały reakcje skórne – ogółem (RR = 2,99 [95% CI: 2,24; 4,00]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), wysypka (RR = 4,67

[95% CI: 3,21; 6,79]; NNH = 3 [95% CI: 3; 4]) i poważne niepożądane reakcje skórne (RR = 2,68 [95% CI: 1,69; 4,25]; NNH = 8 [95% CI: 6; 14]); neuropatia obwodowa – ogółem (RR = 1,52 [95% CI: 1,23; 1,87]; NNH = 7 [95% CI: 5; 12]), zdarzenia czuciowe (RR = 1,49 [95% CI: 1,20; 1,85]; NNH = 7 [95% CI: 5; 14]) i zdarzenia ruchowe (RR = 3,23 [95% CI: 1,41; 7,41]; NNH = 19 [95% CI: 12; 55]); zaburzenia oka – suchość oka (RR = 5,24 [95% CI: 2,62; 10,49]; NNH = 8 [95% CI: 6; 12]); reakcje związane z wlewem – ogółem (RR = 1,90 [95% CI: 1,01; 3,54]; NNH = 24 [95% CI: 12; 474]) oraz zdarzenia układowe (RR = 2,62 [95% CI: 1,24; 5,54]; NNH = 20 [95% CI: 12; 76]); a także hiperglikemia (RR = 19,66 [95% CI: 2,66; 145,55]; NNH = 16 [95% CI: 11; 29]). Stosowanie EV nie wpływało natomiast na istotne statystycznie zwiększenie, w porównaniu z CTH, ryzyka niewyraźnego widzenia, zaburzeń rogówki oraz miejscowych reakcji związanych z wlewem.

Poważne (w ≥ 3 stopniu nasilenia) AESIs związane z leczeniem odnotowano, podobnie jak w analizie głównej, istotnie częściej w grupie EV w zakresie reakcji skórnych – ogółem (RR = 21,63 [95% CI: 5,29; 88,39]; NNH = 8 [95% CI: 6; 10]); wysypki (RR = 43,26 [95% CI: 6,00; 311,89]; NNH = 7 [95% CI: 6; 10]) i poważnych niepożądanych reakcji skórnych (RR = 7,37 [95% CI: 1,70; 31,96]; NNH = 23 [95% CI: 15; 59]) oraz hiperglikemii (RR = 26,55 [95% CI: 1,59; 444,48]; NNH = 23 [95% CI: 15; 51]); ponadto (zmiana w stosunku do analizy głównej) istotność statystyczną na niekorzyść EV osiągnęła także różnica dotycząca poważnej neuropatii obwodowej (RR = 2,70 [95% CI: 1,22; 5,97]; NNH = 22 [95% CI: 13; 87]). Bez zmian w stosunku do analizy głównej pozostała liczba związanych z leczeniem AESIs zakończonych zgonem (1 przypadek hiperglikemii w grupie EV).

Jak podają autorzy badania, zdarzenia niepożądane zgłoszone w dodatkowym roku trwania badania pozostawały możliwe do opanowania, jak również nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa EV.

Ponadto w długookresowej obserwacji bezpieczeństwa w badaniu EV-301 oceniono czas do wystąpienia wybranych AESIs. Dostępne dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Czas do wystąpienia AESI – populacja SAF, pacjenci u których wystąpiło dane AESI^a; EV vs CTH; badanie EV-301 (Rosenberg 2023).

Punkt końcowy	EV	CTH
	mediana (zakres) [mies.]	mediana (zakres) [mies.]
Reakcja skórna	0,43 (0,03; 12,68)	0,66 (0,07; 9,56)
Neuropatia obwodowa	2,81 (0,03; 13,04)	0,85 (0,03; 9,07)
Hiperglikemia	0,62 (0,26; 13,37)	1,41 (1,41; 1,41)

^a nie podano liczb pacjentów włączonych do raportowanych analiz

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Liczbowo u pacjentów leczonych EV, w porównaniu z poddanymi CHT, reakcje skórne i hiperglikemia występowały w krótszym czasie od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio po medianie 0,43 vs 0,66 mies. i 0,62 vs 1,41 mies.), a neuropatia obwodowa – po dłuższym czasie od rozpoczęcia leczenia (2,81 vs 0,85 mies.). Ponadto z danych przedstawionych w publikacji wyłącznie w postaci graficznej (*Rosenberg 2023, Figure 4*) wynika, że liczbowo dłuższe w grupie EV niż w grupie kontrolnej był również mediany czasu do wystąpienia niewyraźnego widzenia, a krótsze – suchości oka; czas do wystąpienia reakcji związanej z wlewem był natomiast porównywalny w obu wspomnianych grupach. Autorzy badania nie przeprowadzili statystycznego porównania czasu do wystąpienia wymienionych AESIs pomiędzy grupami EV i CTH.

5.5.3 Istotne klinicznie zmiany w badaniu elektrokardiograficznym (EKG)

Ocenę zmian w elektrokardiogramie (EKG) prowadzono w badaniu *EV-301* w ramach rutynowego nadzoru (ang. *pharmacovigilance*), zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków. Jak podano w EPAR istotne klinicznie zmiany EKG udokumentowano u 2 pacjentów leczonych EV. W obu przypadkach stwierdzono obecność innych, bardziej prawdopodobnych przyczyn wspomnianych zmian niż leczenie EV (*EPAR Padcev 2022*).

5.6 Stan sprawności (ECOG)

Ocenę stanu zdrowia wg kryteriów ECOG w momencie zakończenia leczenia (EOT) przeprowadzono w ramach analizy eksploracyjnej w zakresie oceny bezpieczeństwa. Analizę przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (pacjenci, którzy otrzymali dowolną dawkę leku w badaniu), wśród pacjentów, dla których dane z oceny ECOG w momencie EOT były dostępne.

Stan sprawności ECOG stanowił czynnik stratyfikacji w procedurze randomizacji; wyjściowo grupy EV i CTH były zrównoważone pod względem proporcji pacjentów z oceną ECOG 0 (39,9% vs 40,4%) i 1 (60,1% vs 59,6%). Odpowiednio do kryteriów włączenia żaden pacjent nie otrzymał wyjściowo oceny ECOG > 1.

Wyniki były dostępne wyłącznie w rejestrach badań klinicznych (*NCT03474107, 2017-003344-21*). Dostępne dane i oszacowane parametry korzyści klinicznej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Ocena stanu sprawności wg ECOG w momencie zakończenia leczenia – populacja SAF, pacjenci, dla których były dostępne dane; EV vs CTH; badanie EV-301 (NCT03474107, 2017-003344-21).

Ocena ECOG w EOT	EV (N = 184) n (%)	CTH (N = 219) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
0	34 (18,5%)	57 (26,0%)	0,71 (0,49; 1,03) p = 0,0748	-0,08 (-0,16; 0,01) p = 0,0669
1	110 (59,8%)	118 (53,9%)	1,11 (0,94; 1,32) p = 0,2321	0,06 (-0,04; 0,16) p = 0,2323
> 1	40 (21,7%)	44 (20,1%)	1,08 (0,74; 1,58) p = 0,6849	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6857

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

W momencie zakończenia leczenia 21,7% pacjentów w grupie EV i 20,1% pacjentów w grupie CTH wykazywała sprawność pogorszoną do oceny ECOG > 1. Ocenę 1 otrzymało 59,8% i 53,9% chorych z grup EV i CTH, a ocenę 0 – odpowiednio 18,5% i 26,0% chorych. Różnice pomiędzy grupami EV i CTH w prawdopodobieństwie uzyskania poszczególnych ocen stanu sprawności w momencie zakończenia leczenia nie były istotne statystycznie.

5.7 Immunogenność

W badaniu EV-301 dokonano oznaczeń przeciwciał przeciwlekowych (ADA, ang. *anti-drug antibodies*) w próbkach surowicy pobranych od pacjentów leczonych EV. Ocena immunogenności miała charakter eksploracyjny. Oceny dokonywano w populacji SAF, wśród pacjentów, w przypadku których dostępna była próbka surowicy pobrana wyjściowo (przed rozpoczęciem leczenia EV) oraz co najmniej jedna próbka surowicy pobrana po rozpoczęciu leczenia EV (ang. *post-baseline*). Wyniki zidentyfikowano w EPAR (EPAR Padcev 2022). Dostępne dane liczbowe zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Immunogenność EV, obecność przeciwciał przeciwlekowych (ADA) w grupie EV – analiza główna, populacja SAF, pacjenci z dostępnymi próbkami; badanie EV-301 (EPAR Padcev 2022).

Punkt końcowy – wynik oceny po rozpoczęciu leczenia	EV (N = 258), n (%)
Pacjenci z wyjściowo ujemnym wynikiem oznaczenia ADA (N = 246)	
Ujemny	238 (96,7%)
Dodatni	8 (3,3%)
• Przejściowo dodatni	7 (2,8%)
• Trwale dodatni	1 (0,4%)

Punkt końcowy – wynik oceny po rozpoczęciu leczenia	EV (N = 258), n (%)
Pacjenci z wyjściowo dodatnim wynikiem oznaczenia ADA (N = 12)	
Ujemny	9 (75,0%)
Dodatni	3 (25,0%)
• Przejściowo dodatni	2 (16,7%)
• Trwale dodatni	1 (8,3%)

Wyjściowo nie wykryto obecności ADA u 246/258 chorych w grupie EV. Po rozpoczęciu leczenia 96,7% pacjentów w tej podgrupie nadal miała wynik ujemny. U 3,3% odnotowano, po rozpoczęciu leczenia, obecność badanych przeciwciał, przy czym u 2,8% leczonych wynik oznaczenia był dodatni przejściowo, a u 0,4% (n = 1) – trwale.

U pozostałych 12/258 chorych z dostępnymi próbkami wyjściowo wynik oznaczenia ADA był dodatni. U większości, 75,0%, z nich nie wykryto przeciwciał w próbkach pobieranych po rozpoczęciu leczenia. Badane przeciwciała utrzymywały się w surowicy 25% chorych w tej podgrupie, przy czym u większości – 16,7% podgrupy – dodatnie wyniki obserwowano przejściowo, a u 8,3% podgrupy (n = 1) – trwale.

Jak podano w źródłowym dokumencie (*EPAR Padcev 2022*), u żadnego z pacjentów z potwierdzoną obecnością ADA po rozpoczęciu leczenia EV nie obserwowano układowych reakcji niepożądanych związanych z wlewem.

6 Badania kliniczne bez grupy kontrolnej

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego odnaleziono trzy jednoramienne badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu: *EV-101*, *EV-201* i *EV-203*. W pierwszej próbie uwzględniono szerszą niż zakładana w raporcie populację chorych z guzami litymi, ale większość prezentowanych wyników dotyczyła chorych z rakiem urotelialnym. W pozostałych badaniach ocenę przeprowadzono wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem urotelialnym.

Badanie *EV-101* było próbą I fazy, do którego włączano pacjentów z progresją po co najmniej jednej linii chemioterapii (lub z przeciwwskazaniami do zastosowania cisplatyny), w której części A analizowano różne dawki EV (0,5, 0,75, 1,0 i 1,25 mg/kg), a następnie wybrano najbardziej optymalną i bezpieczną, przeprowadzając ocenę tolerancji stosowanego leku wśród pacjentów z guzami litymi i ekspresją nektyny-4 oraz opornych na dotychczasową terapię, w tym chorych z rakiem urotelialnym. Po wyborze dawki rekomendowanej (1,25 mg/kg), rozpoczęto włączania pacjentów do części B i części C próby. W pierwszej z nich przeprowadzono ocenę EV w następujących kohortach pacjentów: z rakiem urotelialnym i ciężką niewydolnością nerek, z niedrobnokomórkowym rakiem płuc oraz z rakiem jajnika. Z kolei w ostatniej części próby uwzględniono pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią terapią anty-PD-(L)1, obejmującą m.in. atezolizumab, pembrolizumab, durwalumab, awelumab i niwolumab (obecna była także podgrupa otrzymująca uprzednio dodatkowo chemioterapię opartą na związkach platyny). Badacze w publikacji *Rosenberg 2020* zaznaczyli, że z uwagi na trwającą rekrutację do części B, w opisie wyników skupiono się zwłaszcza na części A i C badania. Głównym celem próby było określenie tolerancji/bezpieczeństwa oraz profilu farmakokinetycznego EV, natomiast jego działanie antynowotworowe było drugorzędowym punktem końcowym (co skutkowało brakiem zaplanowania formalnych hipotez statystycznych). Ocenę schorzenia pod względem odpowiedzi na leczenie przeprowadzał badacz, jak i centralna komisja (tylko w części C), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W ramach opisu autorzy raportu skupili się przede wszystkim na podgrupach pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg oraz takich chorych, którzy wcześniej dodatkowo otrzymali terapię anty-PD-(L)1.

Z kolei próba *EV-201* była badaniem II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo EV stosowanego w rekomendowanej dawce 1,25 mg/kg, w populacji chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, leczonych wcześniej inhibitorem PD-1 lub PD-L1. Ocenę

prowadzono w dwóch odrębnych kohortach: kohorta 1 obejmowała pacjentów, którzy otrzymali wcześniej zarówno terapię anty-PD-(L)1, jak i chemioterapię opartą na pochodnych platyny, a w kohorcie 2 uwzględniano chorych leczonych wyłącznie inhibitorem PD-1/PD-L1, którzy nie kwalifikowali się do terapii cisplatyną i nie otrzymali wcześniej leczenia opartego na pochodnych platyny. W niniejszym rozdziale prezentowano dane tylko dla kohorty 1 tego badania (kohorta 2 nie dotyczyła poszukiwanej populacji). Badanie (kohorta 1) zostało przeprowadzone w 51 ośrodkach, które były zlokalizowane w Stanach Zjednoczonych i Japonii.

Badanie *EV-203* również było eksperymentalną próbą kliniczną II fazy, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa EV w dawce 1,25 mg/kg w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy byli wcześniej leczeni terapią anty-PD-1/PD-L1 i chemioterapią zawierającą pochodną platyny. Próba *EV-203* została przeprowadzona wyłącznie w ośrodkach zlokalizowanych w Chinach i była pierwszym badaniem oceniającym EV w monoterapii w analizowanym wskazaniu, w którym uwzględniono wyłącznie chińskich pacjentów.

Ocenę jakości badań bez randomizacji i grupy kontrolnej: *EV-101*, *EV-201* i *EV-203* przeprowadzono za pomocą skali NICE – w ramach tej analizy, wszystkie opisywane próby uzyskały 7/8 punktów, co oznacza bardzo dobrą jakość metodologiczną (w każdym przypadku, punktu nie przyznano za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny).

Podsumowanie metodyki analizowanych jednoramiennych prób klinicznych zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 55. Charakterystyka metodyki badań klinicznych bez grupy kontrolnej; EV; *EV-101*, *EV-201* i *EV-203* (Rosenberg 2020, Rosenberg 2019, Li 2024, O'Donnell 2020).

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>EV-101</i> (NCT02091999)	II D/ 7/8*	mediana: 16,4 miesiąca [^]	Nie	112/89**	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ^{##}	bd.	Astellas Pharma
<i>EV-201</i> (NCT03219333)	II D/ 7/8*	mediana: 22,3 miesiąca (zakres: 0,5; 27,3) [#]	Tak	125 ^{^^}	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w populacji FAS ^{&&}	51 (USA i Japonia)	Seattle Genetics i Astellas Pharma
<i>EV-203</i> (NCT04995419)	II D/ 7/8*	mediana: 6,5 mies. (95% CI: 5,3; 6,8) ^{&}	Tak	40	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w populacji leczonej ^{***}	6 (Chiny)	Astellas Pharma Inc., Seagen ^{^^^}

* punktu nie przyznano za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny
[^] dane dla daty odcięcia danych 25 października 2018 r., wyniki przedstawione w publikacji Rosenberg 2020, doniesieniu Rosenberg 2019a i dokumencie EPAR Padcev 2022; dotyczy 112 pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg;

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

- # dane z doniesienia konferencyjnego i plakatu do niego *O'Donnell 2020* (data odcięcia danych: 15 marca 2020 r.); dłuższy okres obserwacji dotyczył wyłącznie wybranych punktów końcowych, OS – dane dostępne w *EPAR Padcev 2022* (mediana obserwacji: 28,4 mies., DCO: 08.09.2020) i w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov*, *NCT03219333* (mediana obserwacji: 61,0 mies.);
- & DCO: 13.05.2022;
- ** odpowiednio chorzy z przerzutowym rakiem urotelialnym leczeni EV w dawce 1,25 mg/kg oraz tacy pacjenci, którzy dodatkowo wcześniej otrzymali terapię anty-PD-(L)1;
- ^^ dane dla kohorty 1 – kohorta 2 nie spełniła kryteriów włączenia do niniejszej analizy, ponieważ uwzględniała pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni platyną i nie kwalifikowali się do terapii cisplatyną;
- ## w analizach uwzględniono również ocenę farmakokinetyki – danych nie ekstrahowano na potrzeby niniejszej analizy;
- && z ang. *full analysis set*, populacja obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę EV (N = 125);
- *** w analizach uwzględniono również ocenę farmakokinetyki – danych nie ekstrahowano na potrzeby niniejszej analizy; zaplanowano wykonanie analiz skuteczności i bezpieczeństwa w populacji osób włączonych, którzy otrzymali dowolną ilość leku, liczebność analizowanych grup była równa liczbie pacjentów włączonych do badania;
- ^^^ w 2023 roku firma *Seagen* została nabyta przez firmę *Pfizer*.

Wyniki badania *EV-101* odnaleziono w głównej publikacji *Rosenberg 2020*, a dodatkowo w ramach niniejszej analizy włączono także doniesienia konferencyjne *Rosenberg 2018* i *Rosenberg 2019a*, razem z odpowiednio prezentacją i plakatem do nich. Próbę *EV-201* opisano na podstawie dwóch publikacji pełnotekstowych – *Rosenberg 2019* i *McGregor 2022* oraz trzech doniesień konferencyjnych: *O'Donnell 2020*, *Petrylak 2024* i *Petrylak 2019* (z odpowiednio plakatami i prezentacją do nich), wykorzystano również dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (*NCT03219333*). Dodatkowe informacje dotyczące wymienionych badań zaczerpnięto z dokumentu *EPAR Padcev 2022*. Jako źródła danych dla badania *EV-203* wykorzystano publikację *Li 2024* i dane z rejestru *clinicaltrials.gov* (*NCT04995419*).

Dla najnowszej daty odcięcia danych (28 października 2018 r.) z badania *EV-101* informacje o przepływie pacjentów w publikacji *Rosenberg 2020* podano dla wszystkich uwzględnionych chorych z rakiem urotelialnym (N = 155), a nie tylko tych, którzy otrzymali EV w dawce 1,25 mg/kg (N = 112). 8% chorych kontynuowało terapię, a 92% przerwało leczenie przedwcześnie, w tym najczęściej przyczyną zakończenia terapii była progresja choroby wg kryteriów RECIST (61% pacjentów) i zdarzenia niepożądane (16%). Z kolei dla daty odcięcia danych 9 kwietnia 2018 r. w podgrupie pacjentów leczonych odpowiednią dawką EV leczenie przedwcześnie zakończyło 76% chorych, a najczęstszymi przyczynami jego przerwania była podobnie jak w szerszej wspomnianej wyżej populacji progresja choroby wg kryteriów RECIST i zdarzenia niepożądane, odpowiednio u 50% i 11% pacjentów (dane z doniesienia konferencyjnego i prezentacji do niego *Rosenberg 2018*).

Do badania *EV-201* włączono 128 pacjentów, z czego 3 wycofano przed rozpoczęciem terapii. W dacie odcięcia danych przypadającej na 15 marca 2020 r. (mediana okresu obserwacji: 22,3 miesiąca; informacje z doniesienia konferencyjnego i plakatu do niego *O'Donnell 2020*) leczenie w próbie kontynuowało 4,8% chorych. Z kolei w obserwacji dla oceny progresji/przeżycia całkowitego pozostawało 20% pacjentów. Udział w badaniu zakończyło 75,2% chorych. Najczęstszymi przyczynami przedwczesnego

przerwania leczenia była progresja choroby zgodna z kryteriami RECIST (56,8%) i wystąpienie zdarzeń niepożądanych (19,2%).

Z kolei, w przypadku badania EV-203 wiadomo, że do daty odcięcia danych, włączono 40 chorych zrekrutowanych w 6 ośrodkach uczestniczących, nie podano jednak szczegółowych informacji na temat przepływu pacjentów w tym badaniu.

Szczegółowe informacje o przepływie pacjentów w badaniach EV-101 i EV-201 zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 56. Przepływ pacjentów; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 (Rosenberg 2018, Rosenberg 2020, O'Donnell 2020).

Przepływ pacjentów	N (%)
EV-101 (data odcięcia danych: 9 kwietnia 2018 r.), podgrupa pacjentów leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg (N = 112)	
chorzy kontynuujący leczenie	27* (24%)
chorzy, którzy zakończyli przedwcześnie terapię	85* (76%)
<i>Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia</i>	
Progresja choroby zgodna z kryteriami RECIST	56* (50%)
Progresja choroby na podstawie objawów klinicznych	7* (6%)
Jakiegokolwiek AEs	12* (11%)
Decyzja pacjenta	3* (3%)
Decyzja badacza	4* (4%)
Inne	2* (2%)
EV-101 (data odcięcia danych: 28 października 2018 r.), pacjenci z rakiem urotelialnym (N = 155)	
chorzy kontynuujący leczenie	13 (8%)
chorzy, którzy zakończyli przedwcześnie terapię	142 (92%)
<i>Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia</i>	
Progresja choroby zgodna z kryteriami RECIST	94 (61%)
Progresja choroby na podstawie objawów klinicznych	11 (7%)
Jakiegokolwiek AEs	24 (16%)
Decyzja pacjenta	14 (3%)
Decyzja badacza	3 (2%)
Inne	6 (4%)

Przepływ pacjentów	N (%)
EV-201 (data odcięcia danych: 15 marca 2020 r.; mediana okresu obserwacji: 22,3 miesiąca)	
chorzy kontynuujący leczenie	6 (4,8%)
pacjenci w obserwacji dla oceny progresji/przeżycia całkowitego	25 (20%)
chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu	94 (75,2%)
Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia	
Progresja choroby	77 (61,6%)
Progresja choroby zgodna z kryteriami RECIST	71 (56,8%)
Progresja choroby na podstawie objawów klinicznych	6 (4,8%)
Jakiegokolwiek AEs	24 (19,2%)
Decyzja pacjenta	14 (11,2%)
Decyzja badacza	4 (3,2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu EV-101 uwzględniono chorych z guzami litymi. Pod kątem rodzaju nowotworów jest to szersza niż zakładana w raporcie populacja, niemniej jednak większość analizowanych w tej próbie pacjentów miało przerzutowego raka urotelialnego i w tabeli poniżej zawarto informacji dotyczące wyłącznie tych chorych.

Biorąc pod uwagę tylko tych ostatnich pacjentów z próby EV-101 można stwierdzić, że do każdego z analizowanych badań włączano chorych z histologicznie potwierdzonym rakiem urotelialnym, tzn. rakiem pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej. W badaniu EV-101 uwzględniano pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, natomiast do prób EV-201 i EV-203 włączano chorych z nowotworem w stadium przerzutowym lokalnie zaawansowanym, nienadającym się do leczenia radykalnego. W każdym przypadku wymagano potwierdzenia raka urotelialnego, dopuszczając również pacjentów ze zróżnicowaniem płaskonabłonkowym lub mieszanymi typami histologicznymi. W badaniach EV-101 i EV-201 wymagano ponadto dostępności próbek komórek nowotworowych (w próbie EV-101 początkowo wymagano obecności ekspresji nektyny-4, tj. antygenu, przeciwko któremu skierowane jest przeciwciało wchodzące w skład enfortumabu wedotyny, ulegające ekspresji w licznych rakach, w tym urotelialnych, ale wymóg ten zniosła zmiana wprowadzona do protokołu próby). W analizowanych badaniach uwzględniano dorosłych pacjentów (wiek minimalny ustalono na 18 lat lub inny wiek uznawany za granicę pełnoletniości zgodnie z lokalnymi regulacjami).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

W badaniu *EV-201* wyróżniono dwie odrębne kohorty chorych. W kohorcie 1 znaleźli się pacjenci, którzy otrzymali terapię opartą na platynie (opisana w niniejszym raporcie, dotyczyła chorych, którzy otrzymali leczenie zawierające platynę w ramach terapii schorzenia miejscowo zaawansowanego [zdefiniowanego jako nieresekcyjne z intencją wyleczenia] lub przerzutowego, a także pacjentów, którzy otrzymali wcześniej schemat chemioterapii zawierający platynę w ramach leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego i wystąpił u nich nawrót lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po jego zakończeniu). Z kolei kohorta 2 objęła pacjentów nieleczonych wcześniej platyną i niekwalifikujących się do terapii cisplatyną (nie spełniła kryteriów włączenia do programu lekowego i nie została opisana w niniejszym rozdziale). Natomiast do próby *EV-203* kwalifikowano wyłącznie pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią opartą na pochodnych platyny na etapie choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej albo w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego, z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia (analogicznie jak w przypadku kohorty 1 badania *EV-201*). W badaniach tych wymagano ponadto, aby u chorych nastąpiła progresja lub nawrót choroby podczas lub po otrzymaniu ostatniej terapii.

Z kolei, do próby *EV-101* włączano pacjentów z niepowodzeniem ≥ 1 schematu chemioterapii choroby przerzutowej, ale w przypadku chorych z rakiem urotelialnym nie było to wymagane, jeśli uznano, że nie kwalifikują się oni do chemioterapii opartej na cisplatynie (chorzy otrzymujący wcześniej chemioterapię opartą na platynie stanowili 94% populacji pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali dawkę 1,25 mg/kg EV). W badaniu nie wyróżniono jednak osobnych wyników dla obu tych podgrup, zatem jest to ograniczenie względem docelowej poszukiwanej w niniejszym raporcie populacji.

Kolejnym kryterium, które musiało zostać spełnione przez wszystkich chorych włączanych do prób *EV-201* i *EV-203* było wcześniejsze leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (inhibitory PD-1/PD-L1, w tym atezolizumab, pembrolizumab, durwalumab, awelumab i niwolumab), stosowane w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym, ale dopuszczano także pacjentów otrzymujących immunoterapię jako leczenie neoadjuwantowe/adjuwantowe, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby podczas trwania takiego leczenia lub w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu. Natomiast na etapie kwalifikacji pacjentów do badania *EV-101* nie wymagano, aby wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni immunoterapią, jednak autorzy wyróżnili podgrupę pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali terapię inhibitorami PD-1/PD-L1 w ramach leczenia choroby przerzutowej.

We wszystkich analizowanych próbach wymagano, aby pacjenci mieli chorobę mierzalną wg RECIST 1.1. W przypadku badań *EV-201* i *EV-203* sprecyzowano, że za mierzalne uznawano też zmiany występujące na wcześniej napromieniowanym obszarze, w których stwierdzono progresję po radioterapii. W uwzględnionej w niniejszym raporcie kohorcie 1 próby *EV-201* wymagano, aby stopień sprawności ECOG był równy ≤ 1 – takie same kryteria przyjęto także w pozostałych opisywanych badaniach (*EV-101* i *EV-203*). Ponadto, przewidywana długość życia pacjentów włączanych do każdej z prób musiała wynosić ≥ 3 miesiące. Pozostałe kryteria włączenia (dotyczące prawidłowych wartości wybranych parametrów laboratoryjnych i konieczności stosowania antykoncepcji) zostały sformułowane podobnie dla wszystkich ocenianych prób – przedstawiono je szczegółowo w tabeli poniżej.

Z wszystkich ocenianych prób (*EV-101*, *EV-201* i *EV-203*) wyłączano pacjentów z niekontrolowanymi/aktywnymi przerzutami do OUN (w przypadku prób *EV-201* i *EV-203* zdefiniowano precyzyjniej, że pacjenci z leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni pod warunkiem, że przerzuty były stabilne przez ≥ 6 ostatnich tygodni i w badaniu skryningowym nie wykazało nowych przerzutów lub powiększenia obecnych, nie obserwowano zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez nowotwór, a chorzy wymagający steroidoterapii otrzymywali stabilne dawki prednizonu ≤ 20 mg/dobę lub jego równoważnik, przez ≥ 2 ostatnie tygodnie). Kolejne kryteria wykluczenia, wspólne dla analizowanych badań, dotyczyły występowania niekontrolowanej cukrzycy, zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, istniejącej neuropatii czuciowej lub ruchowej ≥ 2 . stopnia (*EV-101*, *EV-203*), wybranych schorzeń oka, takich jak aktywne zapalenie lub owrzodzenie rogówki (*EV-101*, *EV-203*) oraz dowolnej istotnej klinicznie toksyczności w 2. stopniu nasilenia związanej z leczeniem (*EV-201*, *EV-203*). Ponadto z prób *EV-101*, *EV-201* i *EV-203* wykluczano pacjentów, którzy przebyli udokumentowane zdarzenie naczyniowo-mózgowe (udar lub przemijający atak niedokrwienny) lub zawał mięśnia sercowego, albo z niestabilną dławicą piersiową lub z objawami sercowymi (w tym zastoinowa niewydolność serca) klasy III lub IV wg NYHA w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką EV. Ponadto ze wszystkich ocenianych badań wyłączano chorych z nadwrażliwością na EV lub jakiegokolwiek inny składnik leku. kolejnym kryterium wyłączenia był inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku lub z dowodami na obecność choroby resztkowej dotyczącej wcześniej zdiagnozowanego nowotworu (dozwolono włączenie chorych z nieczerniakowym rakiem skóry, wybranych pacjentów z wczesnym rakiem prostaty, a także osoby z rakiem *in situ* dowolnego typu [jeśli wykonano całkowitą resekcję]). Dodatkowo, do udziału w badaniu *EV-101* nie dopuszczano pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby objawiającą się klinicznie istotnym wodobrzuszem, opornym na leczenie moczopędne, encefalopatią wątrobową lub koagulopatią, a także chorych z AIDS oraz osób z historią zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i/lub schorzeń

związanych z krwawieniem (*bleeding disorders*) w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku (np. zakrzepica żył głębokich). Z kolei, z prób *EV-201* i *EV-203* wyłączano chorych z niekontrolowanym bólem kości związanym z nowotworem lub zbliżającym się uciskiem rdzenia kręgowego (pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego musieli otrzymywać stały schemat terapii w ciągu ≥ 2 tygodni przed włączeniem) oraz pacjentów z innym stanem medycznym, który w opinii badacza mógł uniemożliwić pacjentowi przyjmowanie lub tolerancję planowanej terapii bądź jego obserwację. Ze wszystkich badań wykluczano chorych z utrzymującymi się AEs związanymi z immunoterapią. W przypadku badania *EV-101* podano, że nie dopuszczano pacjentów, u których występujące objawy były związane z koniecznością stosowania dużych dawek steroidów (≥ 40 mg/dobę prednizonu). W próbach *EV-201* i *EV-203* kryterium wykluczenia stanowiło występowanie niedoczynności tarczycy lub niedoczynności przysadki (skutkującej uogólnionym niedoborem hormonów przedniego płata przysadki mózgowej) ≥ 3 stopnia nasilenia, a także związane z immunoterapią zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie okrężnicy, zapalenie błony naczyniowej oka bądź zapalenie płuc, wymagające stosowania dużych dawek steroidów (>20 mg prednizonu dziennie lub równoważnik).

Ponadto w analizowanych próbach czynnikami wykluczającymi udział chorych były poszczególne terapie. W przypadku każdego z analizowanych badań (*EV-101*, *EV-201* i *EV-203*) podano, że w czasie podania pierwszej dawki EV pacjenci nie mogli otrzymywać ogólnoustrojowej terapii przeciwdrobnoustrojowej z powodu czynnego zakażenia wirusowego, bakteryjnego czy grzybiczego (dozwolona była rutynowa profilaktyka lekami przeciwdrobnoustrojowymi). Niedopuszczalne było przebycie poważnej operacji, w określonym czasie przed rozpoczęciem terapii EV (w ciągu ostatnich 28 dni w badaniu *EV-101* i w ciągu 2 tygodni w próbach *EV-201* i *EV-203*). We wszystkich badaniach na 14 dni przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku musiały zostać także zakończone przeciwnowotworowa: radioterapia, chemioterapia, immunoterapia i stosowanie jakiegokolwiek leków będących w fazie badań. Dodatkowo, autorzy próby *EV-101* podali, że w tym samym okresie chorzy nie mogli stosować jakichkolwiek inhibitorów/induktorów P-gp bądź silnych inhibitorów CYP3A. Pacjenci włączani do badań *EV-201* lub *EV-203* nie mogli także brać udziału w próbie z zastosowaniem EV lub otrzymać wcześniej terapii innym koniugatem przeciwciała-lek opartym na monometylo aurystatynie E (MMAE).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do analizowanych badań podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej. Dane zaczerpnięto z protokołów opisywanych prób (dla próby *EV-101*: załącznik do publikacji *Rosenberg 2020*, dla badania *EV-201*: załącznik do artykułu *Rosenberg 2019*, a w przypadku próby *EV-203*: protokół badania *EV-203* dostępny w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov*: *NCT04995419*).

Tabela 57. Kryteria selekcji pacjentów do badań klinicznych bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2020, Rosenberg 2019, NCT04995419).

EV-101	EV-201	EV-203
Kryteria włączenia		
- Potwierdzony histologicznie rak urotelialny (tj. rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej). Dopuszczano pacjentów z płaskonabłonkowym zróżnicowaniem lub mieszanymi typami histologicznymi - Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 - Wymagano, aby dostępne były tkanki nowotworowe do oceny ekspresji nektyny-4, ale po zmianie protokołu nie było to konieczne do włączenia do badania (biopsje tkanki nowotworowej utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie zebrano podczas skryningu analizowano centralnie z użyciem Q2 Solutions/Quest Diagnostics oraz immunohistochemii z przeciwciałem przeciw nektynie-4 [M22-321b41.1]; obrazy immunohistochemiczne analizowane były przez patologa metodą H-score – wyniki klasyfikowano jako silne, umiarkowane lub słabe w zależności od intensywności barwienia [zakres: 0-300]) - Chorzy biorący udział w fazie dotyczącej zwiększenia dawki musieli mieć stwierdzone niepowodzenie co najmniej jednego schematu chemioterapii choroby przerzutowej (w przypadku pacjentów z rakiem urotelialnym nie było to wymagane, jeśli uznano, że nie kwalifikują się oni do chemioterapii opartej na cisplatynie) - Pacjenci z rozszerzonej kohorty leczenia anty-PD-(L)1 musieli wcześniej otrzymać terapię anty-PD-L1 lub anty-PD-1 w ramach choroby przerzutowej - Stopień sprawności ECOG 0 lub 1 - Przewidywana długość życia ≥ 3 miesięcy - Ujemny wynik testu ciążowego - Następujące wartości badań laboratoryjnych (przetoczenia czerwonych krwinek oraz płytek nie były dozwolone w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką EV): - Całkowita liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$	- Potwierdzony histologicznie rak urotelialny (np. rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu czy cewki moczowej). Dopuszczano pacjentów z płaskonabłonkowym zróżnicowaniem lub mieszanymi typami histologicznymi - Choroba mierzalna wg RECIST 1.1. Za mierzalne uznawano zmiany występujące na wcześniej napromieniowanym obszarze, w których stwierdzono progresję po radioterapii - Wcześniejsza terapia inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych (ICI) w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym. Dopuszczano także chorych otrzymujących ICI jako terapię neoadjuwantową i adjuwantową, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby podczas trwania takiego leczenia lub w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu. ICI zdefiniowano jako stosowanie inhibitorów PD-1/PD-L1 (m.in. atezolizumabu, pembrolizumabu, durwalumabu, awelumabu i niwolumabu) - Wymagano, aby chorzy: - Otrzymali terapię opartą na platynie (kohorta 1) – byli to pacjenci, którzy otrzymali wcześniej schemat chemioterapii zawierający platynę w ramach leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego i wystąpiły u nich nawrót lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po jego zakończeniu lub otrzymali leczenie zawierające platynę w ramach terapii schorzenia miejscowo zaawansowanego (zdefiniowanego jako nieresekcyjne z intencją wyleczenia) lub przerzutowego^a - Progresja lub nawrót raka urotelialnego podczas lub po otrzymaniu ostatniego leczenia - Stopień sprawności ECOG $\leq 1^*$ - Przewidywana długość życia ≥ 3 miesięcy	- Potwierdzony histologicznie rak urotelialny pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej. Dopuszczano pacjentów z rakiem ze zróżnicowaniem płaskonabłonkowym, rakiem gruczolowym lub mieszanymi typami histologicznymi - Choroba miejscowo zaawansowana lub przerzutowa, nienadająca się do terapii z intencją wyleczenia. Wyjściowo, pacjenci muszą mieć chorobę mierzalną wg RECIST 1.1. 1. Zmiany występujące na wcześniej napromieniowanym obszarze uznawano za mierzalne, jedynie w przypadku stwierdzenia progresji następującej po radioterapii - Wcześniejsza terapia inhibitorem PD-1/PD-L1 na etapie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Dopuszczano także chorych otrzymujących inhibitory PD-1/PD-L1 jako terapię neoadjuwantową lub adjuwantową, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby podczas trwania takiego leczenia lub w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu - Wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Włączano pacjentów, którzy otrzymali schemat chemioterapii zawierający platynę w ramach leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego i wystąpił u nich nawrót lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po jego zakończeniu lub otrzymali leczenie zawierające platynę na etapie choroby miejscowo zaawansowanej (zdefiniowanej jako nieresekcyjna, bez możliwości zastosowania terapii z intencją wyleczenia) lub przerzutowej. Uwaga: jako terapia oparta na pochodnych platyny zaliczane jest także leczenie skojarzone z inhibitorem PD-1/PD-L1 - Progresja lub nawrót choroby następujący w trakcie lub po zakończeniu ostatniej z wcześniejszych linii leczenia - Stopień sprawności ECOG 0 lub 1

EV-101	EV-201	EV-203
- o Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ - o Stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl - o Stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN - o Stężenie albuminy $\geq 2,5$ g/dl - o CrCl ≥ 30 ml/min w ramach dobowej zbiórki moczu lub oszacowana zgodnie z kryteriami Cockcroft-Gaulta (w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek ≥ 15 i < 30 ml/min) - o ALT i AST $\leq 3 \times$ GGN (w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek $\leq 1,5 \times$ GGN) - o INR $< 1,3$ lub $<$ norma przyjęta w danym ośrodku badawczym • Osoby aktywne seksualnie i płodne oraz ich partnerzy muszą wyrazić zgodę na stosowanie akceptowalnych medycznie metod antykoncepcji z podwójną barierą, w tym prezerwatywy dla mężczyzn, prezerwatywy dla kobiet, w trakcie badania i co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii • Wiek ≥ 18 lat • Wyrażenie świadomej zgody	• Następujące wartości badań laboratoryjnych (przetoczenia krwi nie były dozwolone w ciągu 2 tygodni przed skryningiem): - o Całkowita liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - o Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ - o Stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl - o Stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN dla pacjentów z zespołem Gilberta - o CrCl ≥ 30 ml/min w ramach dobowej zbiórki moczu lub oszacowana zgodnie z kryteriami Cockcroft-Gaulta - o ALT i AST $\leq 3 \times$ GGN • W przypadku kobiet wymagano: - o Braku potencjału rozrodczego: kobiety w wieku postmenopauzalnym (zdefiniowanym jako co najmniej 1 rok bez miesiączki; osoby niemające miesiączki z innych powodów musiały spełnić kryteria dotyczące pacjentek mogących zajść w ciążę) przed skryningiem lub udokumentowane przejście następujących operacji – histerektomia, obustronne wycięcie jajowodu, obustronne wycięcie jajników, obustronna nie drożność jajowodów - o Lub, dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zrezygnowanie z prób zajścia w ciążę podczas trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku, ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w ciągu 7 dni przed 1 dniem badania (kobiety z wynikami fałszywie dodatnimi i udokumentowaną ich ujemną weryfikacją mogły zostać włączone do badania), a w przypadku osób aktywnych heteroseksualnie abstynencja seksualna bądź stosowanie prezerwatyw i 1 dodatkowej wysoce skutecznej metody antykoncepcji, zgodnie z lokalnie przyjętymi standardami, w okresie skryningu, trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku • Brak możliwości karmienia piersią i oddawania komórek jajowych	• Przewidywana długość życia ≥ 3 miesięcy, według badacza • Następujące wartości badań laboratoryjnych (jeśli pacjent otrzymał transfuzję krwinek czerwonych lub podano mu czynniki wzrostu, testy hematologiczne należy wykonać po upływie ≥ 7 dni po podaniu czynników wzrostu lub po ≥ 28 dniach po przetoczeniu krwi): - o Całkowita liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - o Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ - o Stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl - o Stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times$ GGN lub, w przypadku pacjentów z zespołem Gilberta $\leq 3 \times$ GGN - o CrCl ≥ 30 ml/min oszacowane według odpowiedniego wzoru (zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku) lub zmierzone w dobowej zbiorce moczu (dopuszczalne jest wykorzystanie wartości GFR zamiast CrCl) - o ALT i AST $\leq 3 \times$ GGN (w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek $\leq 1,5 \times$ GGN) • W przypadku pacjentek płci żeńskiej wymagano spełnienia następujących warunków: - o Brak ciąży. Pacjentki musiały być kobietami niemającymi potencjału rozrodczego lub kobietami o potencjale rozrodczym, pod warunkiem wyrażenia zgody na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji od momentu wyrażenia świadomej zgody, przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku - o Zgoda na niekarmienie piersią od momentu skryningu, przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku - o Niedozwolone jest dawstwo komórek jajowych od momentu rozpoczęcia terapii, przez cały czas trwania badania i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku

EV-101	EV-201	EV-203
	począwszy od skryningu, przez cały okres trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku • Seksualnie aktywni mężczyźni, mający partnerki z potencjałem rozrodczym kwalifikowali się do badania, jeśli: ◦ Wyrazili zgodę na abstynencję seksualną lub stosowanie męskiej prezerwatywy począwszy od skryningu, przez cały okres badania, aż do przynajmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku. W przypadku partnerek pacjentów, którzy nie mieli wazektomii lub nie byli bezpłodni zgodnie z definicją zamieszczoną poniżej, wymagano stosowania 1 wysoce skutecznej metody antykoncepcji zgodnie z lokalnie przyjętymi standardami, w okresie skryningu, trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku ich partnerom • Brak możliwości donacji nasienia w okresie skryningu, trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku • Mężczyźni z partnerkami w ciąży lub karmiącymi piersią musieli wyrazić zgodę na absencję seksualną lub stosowanie prezerwatyw w okresie trwania ciąży lub karmienia piersią przez cały okres badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku (za wysoce skuteczne metody antykoncepcji uznawano: trwałe i właściwe stosowanie przepisanych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, które hamują owulację; wkładka wewnątrzmaciczna lub wewnątrzmaciczny system uwalniania hormonów; wazektomia [która jest wysoce skuteczną metodą antykoncepcji, jeśli potwierdzono brak plemników – jeśli nie, konieczne są dodatkowe wysoce skuteczne inne metody; pacjenci bezpłodni z powodu obustronnej orchidektomii lub radykalnej cystoprostatektomii/usunięcia pęcherzyków nasiennych) • Dostępność próbek nowotworowych dla sponsora badania przed rozpoczęciem analizowanych terapii • Osoba pełnoletnia zgodnie z lokalnymi regulacjami w momencie	• W przypadku pacjentów płci męskiej wymagano spełnienia następujących warunków: ◦ Pacjenci, mający partnerki z potencjałem rozrodczym (w tym karmiące piersią) muszą wyrazić zgodę na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji przez cały czas trwania terapii i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku ◦ Niedozwolona jest donacja nasienia w trakcie terapii i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku ◦ Pacjenci, mający partnerki w ciąży muszą wyrazić zgodę na abstynencję seksualną lub stosowanie prezerwatywy przez cały czas trwania ciąży przypadający na okres badania i okres obejmujący 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku • Brak udziału w innym eksperymentalnym badaniu klinicznym, w trakcie stosowania badanego leku • Osoba w wieku ≥ 18 lat (lub osoba pełnoletnia według lokalnych regulacji) w momencie wyrażania świadomej zgody • Wyrażenie świadomej zgody przed rozpoczęciem badania

EV-101	EV-201	EV-203
	wyrażania świadomej zgody i wiek minimalny wynoszący 18 lat	
	• Wyrażenie świadomej zgody	
Kryteria wykluczenia		
• Neuropatia czuciowa lub ruchowa w ≥ 2. stopniu nasilenia • Niekontrolowane przerzuty do OUN • Niekontrolowana cukrzyca lub neuropatia cukrzycowa w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku (zdefiniowane jako stężenie HbA1c $> 8\%$ lub $> 7\% < 8\%$ w przypadku współwystępujących objawów cukrzycy [poliuria lub polidypsja], które nie są inaczej wytłumaczalne) • Stosowanie jakiegokolwiek leku w fazie badań jakichkolwiek inhibitorów/induktorów P-gp bądź silnych inhibitorów CYP3A w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku • Jakakolwiek terapia przeciwnowotworowa w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką analizowanego leku, w tym drobnocząsteczkowa, immunoterapia, chemioterapia, przeciwciała monoklonalne, radioterapia lub inne leki stosowane w leczeniu raka (terapia antyhormonalna stosowana jako leczenie adjuwantowe w terapii ER+ raka piersi we wczesnym stadium nie była uznawana za leczenie przeciwnowotworowe) • AEs związane z immunoterapią wymagające dużych dawek steroidów (≥ 40 mg/dobę prednizonu) • Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i/lub schorzenia związane z krwawieniem (<i>bleeding disorders</i>) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką analizowanego leku (np. zakrzepica żył głębokich) • Udokumentowane zdarzenie naczyniowo-mózgowe (udar lub przemijający atak niedokrwienny), niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego lub objawy sercowe (w tym zastoinowa niewydolność serca) klasy III lub IV wg NYHA w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką EV • HIV lub AIDS • Obecność powierzchniowego antygenu wirusa zapalenia wątroby typu B i/lub dodatni wynik testu przeciw	• Zaawansowanie miejscowe z możliwością resekcji • Aktywne przerzuty do OUN. Pacjenci z leczonymi przerzutami mogli zostać włączeni do badania, jeśli: ○ Przerzuty były stabilnie kliniczne przez co najmniej 6 tygodni przed skryningiem i badanie nie wykazały żadnych nowych przerzutów lub powiększenia obecnych ○ Chorzy wymagający terapii sterydami z powodu przerzutów otrzymywali stabilne dawki ≤ 20 mg/dobę prednizonu lub jego równoważnika przez ≥ 2 tygodnie ○ U chorych nie stwierdzono choroby opon mózgowo-rdzeniowych • Trwająca, istotna klinicznie toksyczność w ≥ 2. stopniu nasilenia, związana z wcześniejszym leczeniem, w tym terapią ogólnoustrojową, radioterapią czy zabiegiem chirurgicznym; pacjenci z ≤ 2. stopniem nasilenia niedoczynności tarczycy lub niedoczynności przysadki mogli zostać włączeni; udział w próbie mogli wziąć także chorzy, którzy otrzymywali hormonoterapię zastępczą w stabilnych dawkach; z badania wykluczano natomiast chorych z: niedoczynnością tarczycy ≥ 3 stopnia nasilenia lub niedoborem hormonów przedniego płata przysadki mózgowej, zapaleniem mięśnia sercowego związanym z immunoterapią, zapaleniem okrężnicy, zapaleniem błony naczyniowej oka bądź zapaleniem płuc, a także z innymi AEs związanymi z immunoterapią, które wymagały dużych dawek steroidów (≥ 20 mg/dobę prednizonu lub jego równoważnika) • Wcześniejsze włączenie do badania z zastosowaniem EV lub wcześniejsza terapia innym koniugatem przeciwciała-lek opartym na monometylo aurystatynie E (MMAE) • Inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku lub dowody na	• Istniejąca neuropatia czuciowa lub ruchowa w ≥ 2. stopniu nasilenia • Aktywne przerzuty do OUN. Pacjenci z leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni do badania, przy spełnieniu następujących warunków: ○ Przerzuty były stabilnie kliniczne przez co najmniej 6 tygodni przed skryningiem ○ Chorzy wymagający steroidoterapii z powodu przerzutów otrzymywali stabilne dawki kortykosteroidów przez ≥ 2 ostatnie tygodnie, wynoszące ≤ 20 mg prednizonu na dobę lub jego równoważnik ○ W wykonywanych wyjściowo badaniach obrazowych nie stwierdzono dowodów na pojawienie się nowych przerzutów lub powiększenie już istniejących przerzutów ○ Brak zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych • Trwająca, istotna klinicznie toksyczność w ≥ 2. stopniu nasilenia (z wyjątkiem alopecji), związana z wcześniejszym leczeniem, w tym terapią ogólnoustrojową, radioterapią czy zabiegiem chirurgicznym • Wykluczano pacjentów z trwającą, związaną z immunoterapią niedoczynnością tarczycy lub niedoczynnością przysadki (skutkującą uogólnionym niedoborem hormonów przysadkowych) ≥ 3 stopnia. Wykluczano także chorych z trwającym, związanym z immunoterapią zapaleniem jelita grubego, zapaleniem błony naczyniowej oka, zapaleniem mięśnia sercowego lub zapaleniem płuca, lub z innym związanym z immunoterapią AE wymagającym stosowania steroidów w wysokich dawkach (>20 mg prednizonu dziennie lub równoważnik). Pacjenci ze związaną z immunoterapią niedoczynnością tarczycy lub niedoczynnością przysadki ≤ 2. stopnia mogli zostać włączeni; pod warunkiem utrzymywania dobrej

EV-101	EV-201	EV-203
wirusowi zapalenia wątroby typu B (chorzy z ujemnym wynikiem testu PCR byli dopuszczani do udziału w próbie, jeśli otrzymywali właściwą profilaktykę) lub aktywne zapalenie wątroby typu C, chyba, że chory był leczony i miał trwałą odpowiedź wirusologiczną utrzymującą się ≥ 12 tygodni - Niewyrównana choroba wątroby objawiająca się klinicznie istotnym wodobrzuszem, opornym na leczenie moczopędne, encefalopatią wątrobową lub koagulopatią - Poważna operacja w ciągu 28 dni poprzedzających pierwszą dawkę analizowanego leku - Inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku lub dowody na obecność choroby resztkowej dotyczącej wcześniej zdiagnozowanego nowotworu (dozwolono włączenie chorych z nieczerniakowym rakiem skóry, wczesnym rakiem prostaty bez progresji, leczonym z zamiarem wyleczenia oraz wczesnym rakiem prostaty niskiego lub bardzo niskiego ryzyka [zgodnie ze standardowymi wytycznymi], który znajduje się pod aktywnym nadzorem, bez intencji wyleczenia, a także rakiem <i>in situ</i> dowolnego typu [jeśli wykonano całkowitą resekcję]) - Otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii przeciwdrobnoustrojowej z powodu czynnego zakażenia (wirusowego, bakteryjnego czy grzybiczego) w czasie podania pierwszej dawki EV (dopuszczona była rutynowa profilaktyka lekami przeciwdrobnoustrojowymi) - Obecność powierzchniowego antygeny wirusa zapalenia wątroby typu B i/lub przeciwciał przeciw rdzeniowemu antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu B – chorzy z ujemnym wynikiem testu PCR byli dopuszczani do udziału w próbie, jeśli otrzymywali właściwą profilaktykę - Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub rozpoznane zakażenie wirusem upośledzenia odporności (HIV) – dopuszczono pacjentów, którzy byli leczeni z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, jeśli mieli udokumentowaną trwałą odpowiedź wirusologiczną trwającą ≥ 12 tygodni - Udokumentowany incydent naczyniowo-mózgowy (udar lub przemijający napad niedokrwienny), niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub objawy sercowe (w tym zastoinowa niewydolność serca) zgodnie z klasą III-IV NYHA w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki EV - Radioterapia lub poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku - Chemioterapia, leki biologiczne, leki w fazie badań lub przeciwnowotworowa immunoterapia, które nie zostały zakończone 2 tygodnie przed	obecność choroby resztkowej dotyczącej wcześniej zdiagnozowanego nowotworu (dozwolono włączenie chorych z nieczerniakowym rakiem skóry, wczesnym rakiem prostaty bez progresji, leczonym z zamiarem wyleczenia oraz wczesnym rakiem prostaty niskiego lub bardzo niskiego ryzyka [zgodnie ze standardowymi wytycznymi], który znajduje się pod aktywnym nadzorem lub jest poddany bacznej obserwacji bez intencji wyleczenia, a także rakiem <i>in situ</i> dowolnego typu [jeśli wykonano całkowitą resekcję]) - Otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii przeciwdrobnoustrojowej z powodu czynnego zakażenia (wirusowego, bakteryjnego czy grzybiczego) w czasie podania pierwszej dawki EV (dopuszczona była rutynowa profilaktyka lekami przeciwdrobnoustrojowymi) - Obecność powierzchniowego antygeny wirusa zapalenia wątroby typu B i/lub przeciwciał przeciw rdzeniowemu antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu B – chorzy z ujemnym wynikiem testu PCR byli dopuszczani do udziału w próbie, jeśli otrzymywali właściwą profilaktykę - Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub rozpoznane zakażenie wirusem upośledzenia odporności (HIV) – dopuszczono pacjentów, którzy byli leczeni z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, jeśli mieli udokumentowaną trwałą odpowiedź wirusologiczną trwającą ≥ 12 tygodni - Udokumentowany incydent naczyniowo-mózgowy (udar lub przemijający napad niedokrwienny), niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub objawy sercowe (w tym zastoinowa niewydolność serca) zgodnie z klasą III-IV NYHA w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki EV - Radioterapia lub poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku - Chemioterapia, leki biologiczne, leki w fazie badań lub przeciwnowotworowa immunoterapia, które nie zostały zakończone 2 tygodnie przed	kontroli choroby, za pomocą hormonalnej terapii zastępczej stosowanej w stabilnej dawce - Niekontrolowana cukrzyca w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku. Niekontrolowaną cukrzycę definiowano jako stężenie HbA1c $\geq 8\%$ lub HbA1c wynoszące pomiędzy 7% i $< 8\%$ w przypadku współwystępujących objawów cukrzycy (poliuria lub polidypsja), które nie są inaczej wytłumaczalne - Wcześniejsze leczenie EV lub innym koniugatem przeciwciało-lek zawierającym monometylo aurystatynę E (MMAE) - Inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku lub dowody na obecność choroby resztkowej dotyczącej wcześniej zdiagnozowanego nowotworu. Dozwolono włączenie chorych z nieczerniakowym rakiem skóry, wczesnym rakiem prostaty bez progresji, leczonym z zamiarem wyleczenia, wczesnym rakiem prostaty niskiego lub bardzo niskiego ryzyka [zgodnie ze standardowymi wytycznymi], objętym aktywnym nadzorem, bez intencji wyleczenia, a także rakiem <i>in situ</i> dowolnego typu (jeśli wykonano całkowitą resekcję) - Otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii przeciwdrobnoustrojowej z powodu czynnego zakażenia (wirusowego, bakteryjnego czy grzybiczego) w momencie podania pierwszej dawki EV (dopuszczalna była rutynowa profilaktyka lekami przeciwdrobnoustrojowymi) - Pacjenci z obecnością powierzchniowego antygeny wirusa zapalenia wątroby typu B i/lub przeciwciał przeciw rdzeniowemu antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu B oraz z ujemnym wynikiem testu PCR na obecność DNA HBV powinni otrzymać właściwą profilaktykę przeciwwirusową lub należy ich regularnie monitorować pod kątem zakażenia - Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub rozpoznane zakażenie HIV. Dopuszczano pacjentów, którzy byli leczeni z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, pod warunkiem stwierdzenia

EV-101	EV-201	EV-203
wzrokowego lub zaburzenie tarczy nerwu wzrokowego	podaniem pierwszej dawki analizowanego leku - Nadwrażliwość na EV lub którąkolwiek jego substancję pomocniczą - Czynne zapalenie rogówki lub jej owrzodzenie (pacjenci z powierzchownym punktowym zapaleniem rogówki byli dopuszczani, jeśli schorzenie to jest w opinii badacza odpowiednio leczone) - Inny stan medyczny, który w opinii badacza może uniemożliwić pacjentowi przyjmowanie lub tolerancję planowanej terapii bądź jego obserwację - Niewyrównana cukrzyca, zdefiniowana jako stężenie HbA1c $\geq 8\%$ lub HbA1c 7-$<8\%$ z towarzyszącymi objawami cukrzycowymi (poliuria lub polidypsja), których nie wyjaśniono inaczej - Niekontrolowany ból kości związany z nowotworem lub zbliżający się ucisk rdzenia kręgowego (pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego musieli otrzymywać stały schemat terapii w ciągu ≥ 2 tygodni przed włączeniem)	udokumentowanej trwałej odpowiedzi wirusologicznej, utrzymującej się przez ≥ 12 tygodni - Udokumentowane incydent naczyńowo-mózgowy (udar lub przemijający napad niedokrwienności), niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub objawy sercowe (w tym zastoinowa niewydolność serca) klasy III-IV NYHA w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (EV) - Poważna operacja w ciągu ostatnich 2 tygodni lub radioterapia, chemioterapia, leczenie biologiczne, leczenie eksperymentalne i/lub immunoterapia przeciwnowotworowa, nieukończona 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku. Wymagano, aby toksyczności związane ze stosowaniem wymienionych terapii ustąpiły lub zostały odpowiednio ustabilizowane przed rozpoczęciem terapii EV - Znana nadwrażliwość na EV lub jakiegokolwiek składnik wykorzystany przy wytwarzaniu leku (w tym: histydyna, dwuwodnian trehalozy i polisorbit 20) albo znana nadwrażliwość na biofarmaceutyki wytwarzane na komórkach jajnika chomika chińskiego - Znane aktywne zapalenie lub owrzodzenie rogówki. Pacjenci z powierzchownym punkcikowatym zapaleniem rogówki mogą zostać włączeni, jeśli schorzenie jest odpowiednio leczone, według uznania badacza - Dowolny stan, który w opinii badacza powoduje, że pacjent nie jest odpowiednim kandydatem do udziału w badaniu - Niekontrolowany ból kości związany z nowotworem lub zbliżający się ucisk rdzenia kręgowego. Pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego musieli otrzymywać stały schemat terapii w ciągu ≥ 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii.
Rosenberg 2020	Rosenberg 2019	NCT04995419 [#]

[^] dotyczy wyłącznie kohorty 1; w przypadku kohorty 2, która nie została uwzględniona w niniejszej analizie: wymagane kryterium to: pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni platyną i nie kwalifikowali się do terapii cisplatyną (kohorta 2) – byli to pacjenci, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii opartej na platynie lub innej terapii w ramach leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego oraz nie kwalifikowali się do terapii zawierającej cisplatynę w momencie włączenia do badania z uwagi na jeden z następujących powodów: ECOG = 2, uszkodzenie czynności nerek (zdefiniowane jako klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 30 i < 60 ml/min bądź ubytek słuchu w ≥ 2 .

stopniu nasilenia (dopuszczani byli chorzy, którzy otrzymywali platynę w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym i nie wystąpiła u nich progresja w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii).

* dotyczy wyłącznie kohorty 1, w przypadku kohorty 2, nieopisywanej w niniejszej analizie wymagano, aby stan sprawności był równy ≤ 2 wg ECOG;

na podstawie protokołu dostępnego na stronie clinicaltrials.gov.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *EV-101* uwzględniono szerszą niż zakładana w raporcie populację chorych z guzami litymi, jednak dostępne były dane wyodrębnione dla podgrupy pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy w ramach tej próby otrzymywali EV w dawce 1,25 mg/kg – jedynie takie dane uwzględniono w niniejszym opisie. Z kolei, spośród 2 kohort wyróżnionych w ramach badania *EV-201*, tylko kohorta 1 spełniała kryteria włączenia do analizy własnej, dlatego w tabeli poniżej zaprezentowane wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne dotyczące tych właśnie pacjentów. Liczebność grup uwzględnionych w analizie wyniosła kolejno:

- 112 pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg w ramach badania *EV-101*,
- 125 chorych leczonych EV z kohorty 1 próby *EV-201*,
- 40 pacjentów włączonych do badania *EV-203*, leczonych EV.

W ocenianych populacjach, w próbach *EV-101* i *EV-201* mediana wieku pacjentów wyniosła 67 lub 69 lat, a w badaniu *EV-203* była nieco niższa (62 lata). W każdym przypadku, większość grupy uwzględnionej w analizie stanowili pacjenci płci męskiej (73% w przypadku badania *EV-101*, 70% w próbie *EV-201* i 77,5% w badaniu *EV-203*). Do badań *EV-101* i *EV-201* włączono najwięcej osób rasy białej (odpowiednio: 92% i 85% chorych), dodatkowo w przypadku próby *EV-201* wskazano, że 94% pacjentów pochodziło z Ameryki Północnej i taki sam odsetek chorych miał niehiszpańskie i niełatynoskie pochodzenie etniczne. Z kolei, próba *EV-203* została przeprowadzona wyłącznie w ośrodkach zlokalizowanych w Chinach i 100% włączonych pacjentów stanowiły osoby rasy azjatyckiej. Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, we wszystkich próbach uwzględniono tylko pacjentów ze stopniem sprawności 0 lub 1 wg ECOG (w badaniach *EV-101* i *EV-201* było to: 32% chorych ze stanem sprawności 0 i 68% pacjentów z oceną 1, a w próbie *EV-203* odpowiednio 25,0% i 75,0% osób).

Zarówno w badaniu *EV-101*, jak i *EV-201* w większości przypadków lokalizacją guza pierwotnego był pęcherz moczowy – dotyczyło to 77% chorych z próby *EV-101* i 65% osób z badania *EV-201*. Z kolei, w przypadku badania *EV-203* odsetek chorych z rakiem urotelialnym wywodzącym się z pęcherza moczowego

był niższy (27,5%), a najczęściej pierwotną lokalizacją guza był górny odcinek dróg moczowych: miedniczka nerkowa lub moczowód (72,5%). Jest to zgodne z wcześniejszymi obserwacjami, wskazującymi na częstsze występowanie nowotworów zlokalizowanych w górnym odcinku dróg moczowych w populacji azjatyckiej w porównaniu do osób innych ras. Informacje dotyczące typu histologicznego nowotworu były dostępne dla prób *EV-201* i *EV-203*, w obu przypadkach u większości chorych występował rak o utkaniu wyłącznie urotelialnym (odpowiednio 67% oraz 90,0%), a nowotwory ze zróżnicowaniem płaskonabonkowym lub raki urotelialne z domieszką innych wariantów histologicznych były zdecydowanie rzadsze. Z kolei w przypadku przerzutów odległych, zaobserwowano, że u większości pacjentów były one zlokalizowane w płucach (48% w badaniu *EV-101*, 42% w próbie *EV-201*, brak danych dla badania *EV-203*) i wątrobie (odpowiednio 29%, 40% i 27,5%). Przerzuty zlokalizowane wyłącznie w węzłach chłonnych stwierdzono u kolejno: 19%, 10% i 2,5% pacjentów.

Wcześniejsze leczenie oparte na platynie otrzymało 94% pacjentów w analizowanej grupie chorych z badania *EV-101*, a wcześniejszą terapię inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych, zdefiniowaną jako leczenie anty-PD-(L)1: 79% chorych z tej próby. Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, wspomniane terapie otrzymali wszyscy pacjenci z kohorty 1 badania *EV-201* oraz 100% chorych z próby *EV-203*. Przed włączeniem do badania, jedną lub dwie terapie ogólnoustrojowe, stosowane na etapie choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej otrzymało prawie 50% chorych z badania *EV-201* i 55,0% pacjentów z próby *EV-203*, pozostali pacjenci otrzymali 3 lub więcej wcześniejsze linie leczenia. Podano ponadto, że dla pacjentów z badania *EV-201* mediana liczby wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych była równa 3 (zakres: 1-6). W analizowanej grupie chorych z badania *EV-101*, 63% osób stanowili pacjenci, którzy otrzymali wcześniej 2 lub więcej linie leczenia choroby przerzutowej. Terapia inhibitorem punktu kontrolnego była ostatnim stosowanym leczeniem u 58% tych pacjentów. Dodatkowo w próbie *EV-201* podano, że mediana czasu od zakończenia/przerwania ostatniej wcześniejszej terapii do momentu otrzymania pierwszej dawki EV wynosiła 1,54 miesiąca, a od zakończenia/przerwania ostatniej wcześniejszej terapii anty-PD-(L)1 do momentu otrzymania pierwszej dawki EV 2,33 miesiąca.

Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej analizowanych populacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów włączonych do badań klinicznych bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2018, Rosenberg 2019, Li 2024).

Charakterystyka		EV-101 N = 112 ¹	EV-201 N = 125 ²	EV-203 N = 40
Źródło danych		Rosenberg 2018	Rosenberg 2019	Li 2024
Wiek				
Mediana wieku (zakres) [lata]		67 (24-86)	69 (40-84)	62 (41-75)
Podgrupa wiekowa, n (%)	< 65 lat	bd.	45 (36%)	bd.
	≥ 65 lat	bd.	80 (64%)	bd.
	< 75 lat	91* (81%*)	91 (73%)	bd.
	≥ 75 lat	21 (19%*) ³	34 (27%)	bd.
Płeć, n (%)				
Płeć męska		82* (73%)	88 (70%)	31 (77,5%)
Płeć żeńska		30* (37%*)	37 (30%)	9 (22,5%)
Region, n (%)				
Ameryka Północna		bd. ⁴	117 (94%)	bd.
Azja		bd.	8 (6%)	bd. ⁵
Rasa, n (%)				
Biała/kaukaska		103* (92%)	106 (85%)	0 (0,0%)
Azjatycka		6* (5%)	11 (9%)	40 (100%)
Czarna lub Afroamerykanie		bd. ⁶	2 (2%)	0 (0,0%)
Inna		3* (3%)	1 (1%)	0 (0,0%)
Brak danych		0 (0%)	5 (4%)	0 (0,0%)
Pochodzenie etniczne, n (%)				
Hiszpańskie lub Latynoskie		bd.	5 (4%)	bd.
Inne niż Hiszpańskie lub Latynoskie		bd.	118 (94%)	bd.
Brak danych		bd.	2 (2%)	bd.
Stopień sprawności ECOG, n (%)				
0		36* (32%)	40 (32%)	10 (25,0%)
1		76* (68%)	85 (68%)	30 (75,0%)
Status palenia tytoniu, n (%)				
Osoby palące		bd.	82 (66%) ⁶	bd.
Osoby niepalące		bd.	43 (34%)	bd.
Wzrost				
Mediana wzrostu (zakres) [cm]		bd.	172,7 (146- 193)	bd.
Masa ciała				

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka		EV-101 N = 112 ¹	EV-201 N = 125 ²	EV-203 N = 40
BMI [kg/m ²]	mediana (zakres)	bd.	25,3 (17-40)	bd.
	< 25	bd.	58 (46%)	bd.
	25 do < 30	bd.	46 (37%)	bd.
	≥ 30	bd.	21 (17%)	bd.
Mediana masy ciała (zakres) [kg]		bd.	76,1 (45-115)	bd.
Liczba pacjentów z masą ciała > 100 kg		bd.	4 (3%)	bd.
Średnia masy ciała (SD) [zakres] [kg]		bd.	bd.	67,6 (12,7) [42,8-99,0]
Stężenie HbA1c				
Mediana (zakres) [%]		bd.	5,60 (4,2-7,2) [N=119]	bd.
Liczba pacjentów, n (%)	< 6,5%	bd.	110 (88%)	bd.
	≥ 6,5%	bd.	9 (7%)	bd.
Stężenie hemoglobiny				
Liczba pacjentów, n (%)	< 10 g/dl	24* (21%)	35 (28%)	bd.
	≥ 10 g/dl	bd.	89 (71%)	bd.
	Brak danych	bd.	1 (1%)	bd.
Czynność nerek określona na podstawie klirensu kreatyniny				
Prawidłowa (CrCl ≥ 90 ml/min)		bd.	26 (21%)	5 (12,5%) ⁸
Łagodne pogorszenie (CrCl ≥ 60 i < 90 ml/min)		bd.	51 (41%)	18 (45,0%) ⁸
Umiarkowane pogorszenie (CrCl ≥ 30 i < 60 ml/min)		bd.	47 (38%)	17 (42,5%) ⁸
Ciężkie pogorszenie (CrCl ≥ 15 i < 30 ml/min)		bd.	1 (1%)	0 (0,0%) ⁸
GFR < 60 ml/min		56* (50%)	bd.	bd.
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)				
Pęcherz/inne		86* (77%) ⁹	81 (65%)	11 (27,5%)
Górny odcinek dróg moczowych		bd.	44 (35%) ¹⁰	29 (72,5%) ¹¹
Podtyp histologiczny, n (%)				
Rak urotelialny		bd.	84 (67%) ¹²	36 (90,0%) ¹³
Rak urotelialny ze zróżnicowaniem płaskonabłonkowym		bd.	15 (12%)	0 (0,0%)
Rak urotelialny z innymi wariantami histologicznymi		bd.	26 (21%)	4 (10,0%) ¹⁴
Zaawansowanie kliniczne, n (%)				
Choroba z przerzutami		bd.	125 (100%)	38 (9,0%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka		EV-101 N = 112 ¹	EV-201 N = 125 ²	EV-203 N = 40
Choroba miejscowo zaawansowana		bd.	0 (0,0%)	2 (5,0%)
Lokalizacja przerzutów, n (%)				
Tylko węzły chłonne		21* (19%)	13 (10%)	1 (2,5%)
Choroba trzewna (przerzuty mogły wystąpić w więcej niż jednej lokalizacji)		bd.	112 (90%)	31 (77,5%)
Kości		bd.	51 (41%)	bd.
Wątroba		32* (29%) ¹⁵	50 (40%)	11 (27,5%)
Płuca		54* (48%)	53 (42%)	bd.
Czas od diagnozy choroby przerzutowej do włączenia do badania				
Mediana (zakres) [miesiące]		bd.	15,4 (1-85) [N=124]	bd.
Ocena ryzyka w skali Bellmunta ¹⁶				
Liczba pacjentów, n (%)	0-1	bd.	72* (57,6%*) ¹⁷	30 (75,0%)
	≥ 2	bd.	52* (41,6%*) ¹⁸	10 (25,0%)
	Brak danych	bd.	1 (1%)	0 (0,0%)
Poziom ekspresji PD-L1 – łączny wynik pozytywny (CPS, z ang. <i>combined positive score</i>)				
Liczba pacjentów, n (%)	CPS < 10	bd.	78/120 (65%)	bd.
	CPS ≥ 10	bd.	42/120 (35%)	bd.
Poziom ekspresji nektyny-4 (wartość H-score)				
Mediana (zakres)		bd.	290 (14-300) [N=120]	bd.
Liczba wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej ¹⁹				
Mediana (zakres)		bd.	3,0 (1-6)	bd.
Liczba pacjentów, n (%)	1-2	bd.	52* (49,6%*) ²⁰	22 (55,0%)
	≥ 3	bd.	63 (50%)	18 (45,0%)
	1-2 linie w chorobie przerzutowej	bd.	62 (50%*) ²¹	bd.
	≥ 2 linie w chorobie przerzutowej	71* (63%)	bd.	bd.
	≥ 3 linie w chorobie przerzutowej	bd.	63 (50%*) ²¹	bd.
Czas od zakończenia/przerwania ostatniej wcześniejszej terapii do momentu otrzymania pierwszej dawki EV				
Mediana (zakres) [mies.]		bd.	1,54 (0,5-14,3)	bd.
Liczba pacjentów, n (%)	≤ 3 miesiące	bd.	101 (81%)	bd.
	> 3 miesiące	bd.	24 (19%)	bd.
Wcześniejsze leczenie, n (%)				

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka	EV-101 N = 112 ¹	EV-201 N = 125 ²	EV-203 N = 40
Wcześniejsze leczenie inhibitorem punktu kontrolnego (terapia anty-PD-1 lub anty-PD-L1)	89 (79%)	125 (100%)	40 (100%)
– Inhibitor PD-1	bd.	bd.	38 (95,0%) ²²
– Inhibitor PD-L1	bd.	bd.	2 (5,0%) ²³
– Niwolumab	bd.	18 (14%)	bd.
– Pembrolizumab	bd.	59 (47%)	bd.
– Atezolizumab	bd.	62 (50%)	bd.
– Awelumab	bd.	1 (1%)	bd.
– Durwalumab	bd.	6 (5%)	bd.
Terapia inhibitorem punktu kontrolnego jako ostatnie wcześniejsze leczenie	65* (58%)	86 (69%)	bd.
Wcześniejsza terapia zawierająca pochodne platyny	105* (94%)	125 (100%)	40 (100%)
– Terapia zawierająca cisplatynę	87 (78%*) ²⁴	92 (74%)	27* (67,5%*) ²⁵
– Terapia zawierająca karboplatinę	bd.	43 (34%)	14* (35,0%*) ²⁶
– Inna	bd.	bd.	3 (7,5%)
Inne terapie, n (%)			
– taksany	33 (29%)	32 (26%)	bd.
– Premetrexed	bd.	7 (6%)	bd.
– Inhibitor FGFR	bd.	3 (2%)	bd.
Terapia w pierwszej linii leczenia, n (%)			
Chemioterapia oparta na platynie	bd.	105 (84%)	bd.
Monoterapia anty-PD-(L)1	bd.	11 (9%)	bd.
Terapia anty-PD-(L)1 + chemioterapia oparta na platynie	bd.	8 (6%)	bd.
Inne	bd.	1 (1%)	bd.
Najlepsza odpowiedź na terapię zawierającą inhibitory PD-1/L1, n (%)			
Odpowiedź	bd.	25 (20%)	4 (10,0%)
Bez odpowiedzi	bd.	100 (80%)	bd.
Odpowiedź częściowa	bd.	bd.	4 (10,0%)
Choroba stabilna	bd.	bd.	4 (10,0%)
Progresja choroby	bd.	bd.	20 (50,0%)
Nieemożliwy do oceny	bd.	bd.	1 (2,5%)
Nieznany	bd.	bd.	10 (25,0%)

Charakterystyka	EV-101 N = 112 ¹	EV-201 N = 125 ²	EV-203 N = 40
Nie dotyczy	bd.	bd.	1 (2,5%)
Czas od zakończenia/przerwania ostatniej wcześniej terapii zawierającej inhibitor PD-1/PD-L1 do momentu otrzymania pierwszej dawki EV]			
Mediana (zakres) [mies.]	bd.	2,33 (0,5-39,6)	bd.
Liczba pacjentów, n (%)	≤ 3 miesiące	73 (58%)	bd.
	> 3 miesiące	52 (42%)	bd.
Etap choroby, na którym zastosowano terapię anty-PD-(L)1, n (%)			
Leczenie neoadjuwantowe/adjuwantowe	bd.	1 (1%)	bd.
Leczenie choroby miejscowo zaawansowanej/przerzutowej	bd.	124 (99%)	bd.

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- 1 chorzy z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni EV w dawce 1,25 mg/kg (dane z doniesienia konferencyjnego i plakatu do niego *Rosenberg 2018*);
- 2 liczebność kohorty 1;
- 3 brak danych w części dot. charakterystyk wyjściowych włączonych pacjentów, dane zaczerpnięte z publikacji *Rosenberg 2020*, przedstawionych w ramach analizy podgrup;
- 4 brak danych w części dot. charakterystyk wyjściowych włączonych pacjentów, jednak w publikacji *Rosenberg 2020* podano, że przedstawione dane odnosiły się do pacjentów z Ameryki Północnej;
- 5 brak danych w części dot. charakterystyk wyjściowych włączonych pacjentów, badanie zostało w całości przeprowadzone w ośrodkach w Chinach;
- 6 wyodrębniono tylko rasę kaukaską i azjatycką. Pozostałe rasy zostały zebrane w kategorii „inne”;
- 7 dotyczy osób palących aktualnie lub w przeszłości;
- 8 oszacowanie według wzoru Cockrofta-Gaulta;
- 9 podane wyłącznie dane dotyczące występowania nowotworów pęcherza moczowego.
- 10 w publikacji *Rosenberg 2019* podano, że górny odcinek dróg moczowych obejmuje: miedniczkę nerkową, moczowód i nerkę.
- 11 w publikacji *Li 2024* podano, że górny odcinek dróg moczowych obejmuje: miedniczkę nerkową i moczowód.
- 12 w publikacji *Rosenberg 2019* opisany jako „wyłącznie rak urotelialny” (*urothelial carcinoma only*);
- 13 w publikacji *Li 2024* opisany jako „rak urotelialny” (*urothelial carcinoma/transitional cell carcinoma*);
- 14 w publikacji *Li 2024* opisany jako „rak urotelialny mieszany” (*urothelial carcinoma/mixed*);
- 15 podano wartości z doniesienia konferencyjnego i plakatu do niego *Rosenberg 2018*, ale na podstawie analiz w podgrupach z publikacji *Rosenberg 2020* można wnioskować, że liczba chorych z przerzutami do wątroby wynosiła 45 (40%).
- 16 ocena obejmuje występowanie następujących czynników ryzyka: stan sprawności według ECOG > 0, obecność przerzutów do wątroby i stężenie hemoglobiny < 10 g/dl;
- 17 w publikacji *Rosenberg 2019* podano szczegółowe dane. 0 punktów otrzymało 23 (18%) chorych, a 1 punkt: 49 (39%);
- 18 w publikacji *Rosenberg 2019* podano szczegółowe dane. 2 punkty otrzymało 35 chorych (autorzy podali, że stanowi to 18% ocenianej populacji, ale prawidłowa wartość to 28%), a 3 punkty: 17 (14%).
- 19 w publikacji *Rosenberg 2019* podano, że w przypadku badania EV-201 dotyczy to także terapii zawierających inhibitory PD-1/L1 stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym, z progresją lub nawrotem choroby w ciągu 3 miesięcy od zakończenia terapii oraz terapii zawierających pochodne platyny stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym, z progresją lub nawrotem choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii. Z kolei, w publikacji *Li 2024* podano, że w badaniu EV-203 wcześniejsze terapie ogólnoustrojowe w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej obejmowały terapie zawierające pochodne platyny stosowane w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym, z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii.
- 20 w publikacji *Rosenberg 2019* podano szczegółowe dane. 1 linię terapii ogólnoustrojowej w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej otrzymało 4 chorych (3%), a 2 linie: 58 pacjentów (46%);
- 21 dane zaczerpnięte z publikacji *Rosenberg 2019*, informacje nie zostały przedstawione w części dotyczącej charakterystyk wyjściowych włączonych pacjentów, tylko przy opisie dotyczącym analizy w podgrupach;
- 22 terapia tislelizumabem, toripalimabem, pembrolizumabem, kamrelizumabem, sintilimabem, rulonilimabem lub niwolumabem;
- 23 terapia durwalumabem, atezolizumabem lub awelumabem;
- 24 brak danych w części dot. charakterystyk wyjściowych włączonych pacjentów, dane zaczerpnięte z publikacji *Rosenberg 2020*, przedstawionych w ramach analizy podgrup;
- 25 w publikacji *Li 2024* podano, że w tym 23 pacjentów (57,5%) otrzymało wyłącznie terapię zawierającą cisplatynę (nie byli leczeni karboplatiną), a 4 chorych (10,0%) otrzymało zarówno cisplatynę, jak i karboplatinę;
- 26 w publikacji *Li 2024* podano, że w tym 10 pacjentów (25,0%) otrzymało wyłącznie terapię zawierającą karboplatinę (nie byli leczeni cisplatyną), a 4 chorych (10,0%) otrzymało zarówno cisplatynę, jak i karboplatinę.

6.2.3 Zgodność populacji włączonych badań klinicznych bez grupy kontrolnej z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W celu oceny wiarygodności zewnętrznej prezentowanej analizy klinicznej zestawiono najważniejsze kryteria kwalifikacji włączonych badań eksperymentalnych bez grupy kontrolnej z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, dzięki czemu można było porównać stopień zgodności pomiędzy tymi próbami, a populacją wnioskowanego programu lekowego, w której terapia ta byłaby stosowana w Polsce.

Ogółem, można przyjąć, że większość kryteriów włączenia do badań była w pełni lub w większości zgodna z kryteriami proponowanego programu lekowego. Zarówno do programu lekowego, jak i do wszystkich badań uwzględnionych w analizie kwalifikowano dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania (bez możliwości miejscowego leczenia radykalnego) lub w stadium przerzutowym. W przypadku kryterium zdefiniowanego we wspomnianym programie jako „progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemio-terapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1)” można wykazać, że większą zgodnością charakteryzują się badania *EV-201* (kohorta 1) i *EV-203*, ponieważ uwzględniają one wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali terapię opartą na platynie (w ramach terapii schorzenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego albo jako leczenie neoadjuwantowe/adjuwantowe, z nawrotem lub progresją choroby w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu terapii) oraz leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (dopuszczano chorych otrzymujących ICI jako terapię neoadjuwantową i adjuwantową, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby podczas trwania takiego leczenia lub w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu oraz pacjentów leczonych ICI na etapie choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej). Wymagano, aby u wszystkich chorych włączanych do tych prób stwierdzono progresję lub nawrót raka urotelialnego podczas lub po otrzymaniu ostatniego leczenia. Dlatego też w badaniach tych (*EV-201* [kohorta 1], *EV-203*) wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na platynie, jak i ICI otrzymało 100% włączonych pacjentów. Z kolei do próby *EV-101* włączano pacjentów z niepowodzeniem ≥ 1 schematu chemioterapii choroby przerzutowej, ale w przypadku chorych z rakiem urotelialnym nie było to wymagane, jeśli uznano, że nie kwalifikują się oni do chemioterapii opartej na cisplatynie (chorzy otrzymujący wcześniej chemioterapię opartą na platynie stanowili 94% populacji pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali dawkę 1,25 mg/kg EV). W badaniu tym nie wyróżniono jednak osobnych wyników dla obu tych podgrup, zatem jest to ograniczenie względem docelowej

poszukiwanej w niniejszym raporcie populacji. Natomiast w przypadku oceny wcześniejszej terapii inhibitorami PD-1/PD-L1 w ramach choroby przerzutowej wskazać trzeba, że w badaniu *EV-101* wyróżniono podgrupę, którzy ją otrzymali – stanowili oni 79% populacji chorych z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni EV w dawce 1,25 mg/kg (zaprezentowano dla nich oddzielne wyniki).

Pozostałe kryteria włączenia, wspólne dla proponowanego programu lekowego oraz dla prób *EV-101*, *EV-201* i *EV-203* to: obecność zmian mierzalnych według kryteriów RECIST 1.1, stan sprawności równy 0 lub 1 według ECOG, brak istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym czy nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem. W każdym przypadku wymagane było wykluczenie istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do stosowania leku (w tym: nadwrażliwość na EV lub jakąkolwiek substancję pomocniczą), potwierdzenie adekwatnej wydolności kluczowych układów i narządów (określoną na podstawie właściwych badań laboratoryjnych) oraz wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Kryteria włączenia i wykluczenia chorych do programu oraz badań *EV-101*, *EV-201* i *EV-203* zebrano w tabeli poniżej, wraz z komentarzem dotyczącym ich zgodności.

Tabela 59. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego i do włączonych badań klinicznych bez grupy kontrolnej (EV-101, EV-201 i EV-203).

Wnioskowany program lekowy	Badanie EV-101	Badanie EV-201	Badanie EV-203	Zgodność
Kryteria włączenia				
Histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego	Potwierdzony histologicznie rak urotelialny (tj. rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej moczowodu lub cewki moczowej). Dopuszczano pacjentów z płaskonabłonkowym zróżnicowaniem lub mieszanymi typami komórek.	Potwierdzony histologicznie rak urotelialny (tj. rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej). Dopuszczano pacjentów z płaskonabłonkowym zróżnicowaniem lub mieszanymi typami komórek.	Potwierdzony histologicznie rak urotelialny pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej. Dopuszczano pacjentów z rakiem ze zróżnicowaniem płaskonabłonkowym, rakiem gruczolowym lub mieszanymi typami histologicznymi.	TAK
Rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia	Rak przerzutowy.	Rak miejscowo zaawansowany lub przerzutowy.	Rak miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, nienadająca się do terapii z intencją wyleczenia.	TAK
Progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1)	Chorzy biorący udział w fazie dotychczas zwiększenia dawki musieli mieć stwierdzone niepowodzenie co najmniej jednego schematu chemioterapii choroby przerzutowej (w przypadku pacjentów z rakiem urotelialnym nie było to wymagane, jeśli uznano, że nie kwalifikują się oni do chemioterapii opartej na cisplatynie) Pacjenci z rozszerzonej kohorty leczzonej anty-PD-(L)1 musieli wcześniej otrzymać terapię anty-PD-L1 lub anty-PD-1 w ramach choroby przerzutowej	Wymagano, aby chorzy otrzymali terapię opartą na platynie (kohorta 1) – byli to pacjenci, którzy otrzymali wcześniej schemat chemioterapii zawierający platynę w ramach leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego i wystąpiły u nich nawrót lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po jego zakończeniu lub otrzymali leczenie zawierające platynę w ramach terapii schorzenia miejscowo zaawansowanego (zdefiniowanego jako nieresekcyjne z intencją wyleczenia) lub przerzutowego	Wymagano, aby chorzy otrzymali terapię opartą na platynie – byli to pacjenci, którzy otrzymali wcześniej schemat chemioterapii zawierający platynę w ramach leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego i wystąpiły u nich nawrót lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po jego zakończeniu lub otrzymali leczenie zawierające platynę w ramach terapii schorzenia miejscowo zaawansowanego (zdefiniowanego jako nieresekcyjne z intencją wyleczenia) lub przerzutowego.	EV-101 – CZĘŚCIOWO EV-201, EV-203 – W WIĘKSZOŚCI

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wnioskowany program lekowy	Badanie EV-101	Badanie EV-201	Badanie EV-203	Zgodność
	Wcześniejsze leczenie oparte na platynie otrzymało 94% pacjentów w analizowanej grupie chorych leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg, a terapię inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych: 79% chorych.	Progresja lub nawrót raka urotelialnego podczas lub po otrzymaniu ostatniego leczenia Wcześniejsza terapia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym. Dopuszczano także chorych otrzymujących ICI jako terapię neoadjuwantową i adjuwantową, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby podczas trwania takiego leczenia lub w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu. ICI zdefiniowano jako stosowanie inhibitorów PD-1/PD-L1 (m.in. atezolizumabu, pembrolizumabu, durwolumabu, awelumabu i niwolumabu)	Progresja lub nawrót raka urotelialnego podczas lub po otrzymaniu ostatniego leczenia. Wcześniejsza terapia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym. Dopuszczano także chorych otrzymujących ICI jako terapię neoadjuwantową i adjuwantową, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby podczas trwania takiego leczenia lub w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu.	
Obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej	Choroba mierzalna wg RECIST 1.1	Choroba mierzalna wg RECIST 1.1. Za mierzalne uznawano zmiany występujące na wcześniej napromienionym obszarze, w których stwierdzono progresję po radioterapii	Choroba mierzalna wg RECIST 1.1. 1. Zmiany występujące na wcześniej napromienianym obszarze uznawano za mierzalne, jedynie w przypadku stwierdzenia progresji następującej po radioterapii	TAK
Stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG	Stopień sprawności ECOG 0 lub 1	Stopień sprawności ECOG ≤ 1 dla kohorty 1	Stopień sprawności ECOG 0 lub 1	TAK
Wiek 18 lat i powyżej	Wiek ≥ 18 lat	Osoba pełnoletnia zgodnie z lokalnymi regulacjami w momencie wyrażania świadomej zgody i wiek minimalny wynoszący 18 lat	Osoba w wieku ≥ 18 lat (lub osoba pełnoletnia według lokalnych regulacji)	TAK

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wnioskowany program lekowy	Badanie EV-101	Badanie EV-201	Badanie EV-203	Zgodność
Nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy)	<u>Kryterium wykluczenia:</u> niekontrolowane przerzuty do OUN	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Aktywne przerzuty do OUN. Pacjenci z leczonymi przerzutami mogli zostać włączeni do badania, jeśli: przerzuty były stabilnie kliniczne przez co najmniej 6 tygodni przed skryningiem i badanie nie wykazały żadnych nowych przerzutów lub powiększenia obecnych <u>lub</u> chorzy wymagający terapii sterydami z powodu przerzutów otrzymywali stabilne dawki ≤ 20 mg/dobę prednizonu lub jego równoważnika przez ≥ 2 tygodnie <u>lub</u> u chorych nie stwierdzono choroby opon mózgowo-rdzeniowych	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Aktywne przerzuty do OUN. Pacjenci z leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni do badania, przy spełnieniu następujących warunków: przerzuty były stabilnie kliniczne przez co najmniej 6 tygodni przed skryningiem, chorzy wymagający steroidoterapii z powodu przerzutów otrzymywali stabilne dawki kortykosteroidów przez ≥ 2 ostatnie tygodnie, wynoszące ≤ 20 mg prednizonu na dobę lub jego równoważnik, w wykonywanych wyjściowo badaniach obrazowych nie stwierdzono dowodów na pojawienie się nowych przerzutów lub powiększenie już istniejących przerzutów, nie stwierdzono zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez nowotwór.	TAK
Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem	<u>Kryterium wykluczenia:</u> inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku lub dowody na obecność choroby resztkowej dotyczącej wcześniej zdiagnozowanego nowotworu (dozwolono włączenie chorych z nieczerniakowym rakiem skóry, wczesnym rakiem prostaty bez progresji, leczonym z zamiarem wyleczenia oraz wczesnym rakiem prostaty niskiego lub bardzo niskiego ryzyka [zgodnie ze standardowymi wytycznymi], który znajduje się pod aktywnym nadzorem lub	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku lub dowody na obecność choroby resztkowej dotyczącej wcześniej zdiagnozowanego nowotworu (dozwolono włączenie chorych z nieczerniakowym rakiem skóry, wczesnym rakiem prostaty bez progresji, leczonym z zamiarem wyleczenia oraz wczesnym rakiem prostaty niskiego lub bardzo niskiego ryzyka [zgodnie ze standardowymi wytycznymi], który znajduje się pod aktywnym nadzorem lub	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku lub dowody na obecność choroby resztkowej dotyczącej wcześniej zdiagnozowanego nowotworu. Dozwolono włączenie chorych z nieczerniakowym rakiem skóry, wczesnym rakiem prostaty bez progresji, leczonym z zamiarem wyleczenia, wczesnym rakiem prostaty niskiego lub bardzo niskiego ryzyka [zgodnie ze standardowymi wytycznymi], objętym aktywnym nadzorem, bez intencji wyleczenia, a	TAK

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wnioskowany program lekowy	Badanie EV-101	Badanie EV-201	Badanie EV-203	Zgodność
	jest poddany bacznej obserwacji bez intencji wyleczenia, a także rakiem <i>in situ</i> dowolnego typu [jeśli wykonano całkowitą resekcję])	jest poddany bacznej obserwacji bez intencji wyleczenia, a także rakiem <i>in situ</i> dowolnego typu [jeśli wykonano całkowitą resekcję])	także rakiem <i>in situ</i> dowolnego typu (jeśli wykonano całkowitą resekcję)	
Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego	<u>Kryteria wykluczenia:</u> niekontrolowana cukrzyca lub neuropatia cukrzycowa w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku (zdefiniowane jako stężenie HbA1c > 8% lub > 7% i < 8% w przypadku współwystępujących objawów cukrzycy [poliuria lub polidypsja], które nie są inaczej wytłumaczalne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i/lub schorzenia związane z krwawieniem (<i>bleeding disorders</i>) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką analizowanego leku (np. zakrzepica żył głębokich) udokumentowane zdarzenie naczyniowo-mózgowe (udar lub przemijający atak niedokrwienny), niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego lub objawy sercowe (w tym zastoinowa niewydolność serca) klasy III lub IV wg NYHA w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką EV niewyrównana choroba wątroby objawiająca się klinicznie istotnym wodobrzuszem, opornym na leczenie mocznikiem, encefalopatią wątrobową lub koagulopatią	<u>Kryteria wykluczenia:</u> niewyrównana cukrzyca, zdefiniowana jako stężenie HbA1c ≥ 8% lub HbA1c 7-8% z towarzyszącymi objawami cukrzycowymi (poliuria lub polidypsja), których nie wyjaśniono inaczej udokumentowane zdarzenie naczyniowo-mózgowe (udar lub przemijający napad niedokrwienny), niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego lub objawy sercowe (w tym zastoinowa niewydolność serca) zgodnie z klasą III-IV NYHA w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki EV czynne zapalenie rogówki lub jej owrzodzenie (pacjenci z powierzchownym punktowym zapaleniem rogówki byli dopuszczani, jeśli schorzenie to jest w opinii badacza odpowiednio leczone) niekontrolowany ból kości związany z nowotworem lub zbliżający się ucisk rdzenia kręgowego (pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego musieli otrzymywać stały schemat terapii w ciągu ≥ 2 tygodni przed włączeniem)	<u>Kryteria wykluczenia:</u> niekontrolowana cukrzyca w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku. Niekontrolowaną cukrzycę definiowano jako stężenie HbA1c ≥ 8% lub HbA1c wynoszące pomiędzy 7% i < 8% w przypadku współwystępujących objawów cukrzycy (poliuria lub polidypsja), które nie są inaczej wytłumaczalne udokumentowane incydent naczyniowo-mózgowy (udar lub przemijający napad niedokrwienny), niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub objawy sercowe (w tym zastoinowa niewydolność serca) klasy III-IV NYHA w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (EV) znane aktywne zapalenie lub owrzodzenie rogówki. Pacjenci z powierzchownym punkcikowatym zapaleniem rogówki mogą zostać włączeni, jeśli schorzenie jest odpowiednio leczone, według uznania badacza dowolny stan, który w opinii badacza powoduje, że pacjent nie jest odpowiednim kandydatem do udziału w badaniu	TAK

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wnioskowany program lekowy	Badanie EV-101	Badanie EV-201	Badanie EV-203	Zgodność
	choroby oczu, takie jak aktywne zakażenie lub owrzodzenie rogówki (np. zapalenie rogówki), jednooczność, przeszczep rogówki w wywiadzie, konieczność noszenia soczewek kontaktowych, niekontrolowana jaskra (dozwolone były leki miejscowe), niekontrolowana lub rozwijająca się retinopatia, wysiękowe zwyrodnienie plamki żółtej, zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego lub zaburzenie tarczy nerwu wzrokowego	inny stan medyczny, który w opinii badacza może uniemożliwić pacjentowi przyjmowanie lub tolerancję planowanej terapii bądź jego obserwację		
Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego	Następujące wartości badań laboratoryjnych (przetoczenia czerwonych krwinek oraz płytek nie były dozwolone w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką EV): całkowita liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl; stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN; stężenie albuminy $\geq 2,5$ g/dl; CrCl ≥ 30 ml/min w ramach dobowej zbiórki moczu lub oszacowana zgodnie z kryteriami Cockcroft-Gaulta (w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek ≥ 15 i < 30 ml/min); ALT i AST $\leq 3 \times$ GGN (w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek $\leq 1,5 \times$ GGN) i INR $< 1,3$ lub $<$ norma przyjęta w danym ośrodku badawczym	Następujące wartości badań laboratoryjnych (przetoczenia krwi nie były dozwolone w ciągu 2 tygodni przed skryningiem): całkowita liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl; stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN dla pacjentów z zespołem Gilberta; CrCl ≥ 30 ml/min w ramach dobowej zbiórki moczu lub oszacowana zgodnie z kryteriami Cockcroft-Gaulta i ALT i AST $\leq 3 \times$ GGN	Następujące wartości badań laboratoryjnych (jeśli pacjent otrzymał transfuzję krwinek czerwonych lub podano mu czynniki wzrostu, testy hematologiczne należy wykonać po upływie ≥ 7 dni po podaniu czynników wzrostu lub po ≥ 28 dniach po przetoczeniu krwi): całkowita liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl, stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times$ GGN lub, w przypadku pacjentów z zespołem Gilberta $\leq 3 \times$ GGN, CrCl ≥ 30 ml/min oszacowane według odpowiedniego wzoru (zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku) lub zmierzone w dobowej zbiorce moczu (dopuszczalne jest wykorzystanie wartości GFR zamiast CrCl), ALT i AST $\leq 3 \times$ GGN (w przypadku	TAK

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wnioskowany program lekowy	Badanie EV-101	Badanie EV-201	Badanie EV-203	Zgodność
			pacjentów z niewydolnością nerek $\leq 1,5 \times \text{GGN}$)	
Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią	Ujemny wynik testu ciążowego osoby aktywne seksualnie i płodne oraz ich partnerzy muszą wyrazić zgodę na stosowanie akceptowalnych medycznie metod antykoncepcji z podwójną barierą, w tym prezerwatywy dla mężczyzn, prezerwatywy dla kobiet, w trakcie badania i co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii	W przypadku kobiet wymagano: braku potencjału rozrodczego: kobiety w wieku postmenopauzalnym (zdefiniowanym jako co najmniej 1 rok bez miesiączki; osoby niemające miesiączki z innych powodów musiały spełnić kryteria dotyczące pacjentek mogących zajść w ciążę) przed skryningiem lub udokumentowane przejście następujących operacji – histerektomia, obustronne wycięcie jajowodu, obustronne wycięcie jajników, obustronna niedrożność jajowodów <u>lub</u> dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zrzęgowanie z prób zajścia w ciążę podczas trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku, ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w ciągu 7 dni przed 1 dniem badania (kobiety z wynikami fałszywie dodatnimi i udokumentowaną ich ujemną weryfikacją mogły zostać włączone do badania), a w przypadku osób aktywnych heteroseksualnie abstynencja seksualna bądź stosowanie prezerwatyw i 1 dodatkowej wysoce skutecznej metody antykoncepcji, zgodnie z lokalnie przyjętymi standardami, w okresie skryningu,	W przypadku pacjentek płci żeńskiej wymagano spełnienia następujących warunków: Brak ciąży. Pacjentki musiały być kobietami niemającymi potencjału rozrodczego lub kobietami o potencjale rozrodczym, pod warunkiem wyrażenia zgody na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji od momentu wyrażenia świadomej zgody, przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku. Zgoda na niekarmienie piersią od momentu skryningu, przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku Niedozwolone jest dawstwo komórek jajowych od momentu rozpoczęcia terapii, przez cały czas trwania badania i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku W przypadku pacjentów płci męskiej wymagano spełnienia następujących warunków: Pacjenci, mający partnerki z potencjałem rozrodczym (w tym karmiące piersią) muszą wyrazić zgodę na	TAK

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wnioskowany program lekowy	Badanie EV-101	Badanie EV-201	Badanie EV-203	Zgodność
		trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku	stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji przez cały czas trwania terapii i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku	
		brak możliwości karmienia piersią i oddawania komórek jajowych począwszy od skryningu, przez cały okres trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku	Niedozwolona jest donacja nasienia w trakcie terapii i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku	
		Seksualnie aktywni mężczyźni, mający partnerki z potencjałem rozrodczym kwalifikowali się do badania, jeśli wyrazili zgodę na abstynencję seksualną lub stosowanie męskiej prezerwatywy począwszy od skryningu, przez cały okres badania, aż do przynajmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku. W przypadku partnerek pacjentów, którzy nie mieli wazektomii lub nie byli bezpłodni zgodnie z definicją zamieszczoną poniżej, wymagano stosowania 1 wysoce skutecznej metody antykoncepcji zgodnie z lokalnie przyjętymi standardami, w okresie skryningu, trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku ich partnerom	Pacjenci, mający partnerki w ciąży muszą wyrazić zgodę na abstynencję seksualną lub stosowanie prezerwatywy przez cały czas trwania ciąży przypadający na okres badania i okres obejmujący 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku	
		brak możliwości donacji nasienia w okresie skryningu, trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku		
		mężczyźni z partnerkami w ciąży lub karmiącymi piersią musieli wyrazić		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wnioskowany program lekowy	Badanie EV-101	Badanie EV-201	Badanie EV-203	Zgodność
		zgodę na absencję seksualną lub stosowanie prezerwatyw w okresie trwania ciąży lub karmienia piersią przez cały okres badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku (za wysoce skuteczne metody antykoncepcji uznawano: trwałe i właściwe stosowanie przepisanych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, które hamują owulację; wkładka wewnątrzmaciczna lub wewnątrzmaciczny system uwalniania hormonów; wazektomia [która jest wysoce skuteczną metodą antykoncepcji, jeśli potwierdzono brak plemników – jeśli nie, konieczne są dodatkowe wysoce skuteczne inne metody; pacjenci bezpłodni z powodu obustronnej orchidektomii lub radykalnej cystoprostatektomii/usunięcia pęcherzyków nasiennych)		
Brak przeciwwskazań do stosowania enfortumabu vedotin określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego	<u>Kryterium wykluczenia:</u> znana wrażliwość na którykolwiek składnik EV	<u>Kryterium wykluczenia:</u> nadwrażliwość na EV lub którąkolwiek jego substancję pomocniczą	<u>Kryterium wykluczenia:</u> znana nadwrażliwość na EV lub jakikolwiek składnik wykorzystany przy wytwarzaniu leku (w tym: histydyna, dwuwodnian trehalozy i polisorbitat 20) albo znana nadwrażliwość na biofarmaceutyki wytwarzane na komórkach jajnika chomika chińskiego	TAK
Brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie	Wymagano braku przeciwwskazań do stosowania EV.	Wymagano braku przeciwwskazań do stosowania EV.	Wymagano braku przeciwwskazań do stosowania EV.	TAK

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

[^] dane dla pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, leczonych EV w dowolnej dawce (152/155). Z tej populacji wyodrębniono uwzględnione w niniejszej analizie grupy: pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg i podgrupy chorych leczonych wcześniej inhibitorem PD-1/PD-L1.

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

W próbie *EV-101* w części A analizowano różne dawki EV (0,5, 0,75, 1,0 i 1,25 mg/kg), a następnie wybrano najbardziej optymalną i bezpieczną, przeprowadzając ocenę tolerancji stosowanego leku wśród pacjentów z guzami litymi oraz opornych na dotychczasową terapię, w tym chorych z rakiem urotelialnym. Po wyborze dawki rekomendowanej (1,25 mg/kg), rozpoczęto część B i C próby (szczegółowo opisane w rozdziale dotyczącym metodyki). Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej terapię anty-PD-(L)1 z części C próby otrzymywali EV w dawce 1,25 mg/kg w tym samym schemacie co w części A badania. Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji, jego zakończenia z uwagi na wystąpienie AEs, wycofania zgody przez chorego lub podjęcia decyzji przez badacza.

W badaniach *EV-201* i *EV-203* wszyscy chorzy otrzymywali dożylnie EV w dawce 1,25 mg/kg, w około 30-minutowych wlewach w 1., 8. i 15. dniu każdego z 28-dniowych cykli. Dawkowanie ustalano w zależności od masy ciała, z maksymalną dawką leczenia wynoszącą 125 mg. Dopuszczone były modyfikacje dawki z uwagi na występowanie hematologicznych i niehematologicznych AEs, co szczegółowo opisano w tabeli poniżej. W próbie *EV-201* terapię EV kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody przez chorego lub podjęcia decyzji przez badacza. Natomiast w badaniu *EV-203* leczenie EV prowadzono do czasu wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: wycofanie zgody przez chorego, decyzja badacza, udokumentowana radiologiczna progresja choroby (ocena badacza według kryteriów RECIST 1.1), rozpoczęcie kolejnej terapii przeciw-nowotworowej, nieakceptowalna toksyczność, ciąża, nieprzestrzeganie wymagań protokołu (*noncompliance*), pominięcie 6 lub więcej kolejnych dawek leku.

W protokole badania *EV-101* podano, że jako leczenie dodatkowe dopuszczona była każda terapia, która w ocenie badacza była uznana za korzystną dla chorego (z pewnymi wyjątkami). Zarówno w przypadku badania *EV-201*, jak i *EV-203* dozwolone terapie współistniejące obejmowały przewlekłe stosowanie kortykosteroidów w niskiej dawce, radioterapię paliatywną i rutynowe podawanie szczepionek (bez żywych drobnoustrojów), a także premedykację reakcji niepożądanych związanych z wlewem EV (w określonych sytuacjach) i stosowanie leków potrzebnych do opanowania skutków ubocznych terapii. W badaniu *EV-101* induktory/inhibitory P-gp lub silne inhibitory CYP3A znalazły się w grupie leków zabronionych. Natomiast w próbach *EV-201* i *EV-203* dopuszczano ich stosowanie jednocześnie z terapią EV, pod warunkiem ścisłego monitorowania chorych pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych. W protokołach wszystkich ocenianych badań zamieszczono informację, że całkowicie zabronione było

stosowanie innych terapii eksperymentalnych, a w przypadku prób *EV-201* i *EV-203* – również ogólnoustrojowe terapie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapia.

Dane dotyczące czasu leczenia EV były dostępne dla badań *EV-101*, *EV-201* i *EV-203*. W doniesieniu konferencyjnym *O'Donnell 2020*, podano, że do daty odcięcia danych, wśród pacjentów włączonych do kohorty 1 badania *EV-201* mediana czasu leczenia wśród EV wyniosła 4,6 miesiąca (zakres: 0,5-27,3). Z kolei, w przypadku próby *EV-203* mediana ekspozycji była równa 4,6 miesiąca, a zakres czasu trwania terapii od 0,6 do 9,3 miesiąca (dane zaczerpnięte z publikacji *Li 2024*). W przypadku próby *EV-101* podano, że do 9 kwietnia 2018 r. mediana czasu leczenia EV wyniosła 23,7 tygodni (zakres: 1,1-78,0) dla 112 chorych leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg.

Szczegółowe dane o stosowanej interwencji w analizowanych próbach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2020, Rosenberg 2019, Li 2024, NCT04995419, O'Donnell 2020).

Parametr	Opis		
	EV-101	EV-201	EV-203
Interwencja	W części A badania enfortumab wedotyny w dawkach zależnych od masy ciała (0,5, 0,75, 1,0 i 1,25 mg/kg) w trakcie 30-minutowego wlewu w dniu 1., 8. i 15. z 28-dniowego cyklu. Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej terapię anti-PD-(L)1 z części C próby otrzymywali EV w dawce 1,25 mg/kg w tym samym schemacie co w części A badania; leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji, jego zakończenia z uwagi na wystąpienie AEs, wycofania zgody przez chorego lub podjęcia decyzji przez badacza	Enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie przez około 30 minut 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; dawkowanie ustalano w zależności od masy ciała, z maksymalną dawką leczenia wynoszącą 125 mg; leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody przez chorego lub podjęcia decyzji przez badacza	Enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie przez około 30 minut 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; dawkowanie ustalano w zależności od masy ciała^a, z maksymalną dawką równą 125 mg. Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: wycofanie zgody przez chorego, decyzja badacza, udokumentowana radiologiczna progresja choroby (ocena badacza według kryteriów RECIST 1.1), rozpoczęcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej, nieakceptowalna toksyczność, cięża, nieprzestrzeganie wymagań protokołu (<i>noncompliance</i>), pominięcie 6 lub więcej kolejnych dawek leku.
Modyfikacje	• W przypadku wystąpienia toksyczności lub określonych kryteriów dla badań laboratoryjnych w dniu podawania kolejnych dawek dozwolone jest pominięcie dawki, ale nie opóźnienie jej podania – dawkowanie może zostać wznowione po ustąpieniu zdarzenia niepożądanego lub powrocie parametrów laboratoryjnych do wartości prawidłowych; w przypadku, kiedy opóźnienie dawki nie jest związane z analizowanym lekiem, kontynuacja terapii musi być omówiona z monitorem medycznym • Rekomendowane modyfikacje dla hematologicznych AEs: - o 1. stopień nasilenia: kontynuacja tej samej dawki - o 2. stopień nasilenia: kontynuacja tej samej dawki lub dla trombocytopenii wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub wartości wyjściowej i wznowienie terapii w tej samej dawce	• Dawkę należy dostosować u pacjentów, u których nastąpiła zmiana masy ciała o ≥ 10% w stosunku do wartości wyjściowej lub z poprzedniego cyklu • Zmniejszenie dawki do 1 mg/kg (poziom dawki-1) lub 0,75 mg/kg (poziom dawki-2) było przeprowadzane w zależności od rodzaju i nasilenia AEs (u pacjentów wymagających zmniejszenia dawki można było zwiększyć o 1 poziom (np. pacjentom z redukcją do 0,75 mg/kg zwiększano dawkę 1 mg/kg), pod warunkiem, że obserwowana toksyczność nie wymagała przerwania stosowania analizowanego leku i wróciła to wartości wyjściowej lub ≤ 1. stopnia nasilenia; w przypadku ponownego wystąpienia AEs nie było możliwe ponowne zwiększenie dawki; chorzy ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z rogówką w ≥ 2. stopniu nasilenia nie mogli mieć ponownie zwiększanej dawki • Jeśli AEs wystąpią w 1. dniu dowolnego cyklu i konieczne jest utrzymanie dawki EV, rozpoczęcie cyklu może zostać opóźnione; jeśli AEs wystąpią w 8. lub 15.	• Dopuszczano następujące redukcje dawki EV: do 1 mg/kg (poziom –1) i do 0,75 mg/kg (poziom –2), w zależności od rodzaju i nasilenia objawów niepożądanych. U pacjentów, którym zredukowano stosowaną dawkę EV dozwolone jest ponowne zwiększenie dawki o 1 poziom (np. chorym z redukcją dawki EV do 0,75 mg/kg zwiększano dawkę do 1 mg/kg), pod warunkiem, że obserwowana toksyczność nie wymagała trwałego zakończenia terapii EV i powróciła to stanu wyjściowej lub ≤ 1. stopnia nasilenia. W przypadku ponownego wystąpienia AEs nie było możliwe ponowne zwiększenie dawki leku. W przypadku chorych ze zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi rogówki w ≥ 2. stopniu nasilenia ponowne zwiększenie dawki nie jest dopuszczalne • Jeśli AEs wystąpią w 1. dniu dowolnego cyklu i konieczne jest utrzymanie dawki EV, rozpoczęcie cyklu może zostać opóźnione; jeśli AEs wystąpią w 8. lub 15. dniu dowolnego cyklu i konieczne jest wstrzymanie

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Parametr	EV-101	Opis EV-201	EV-203
	- o 3. stopień nasilenia: wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub wartości wyjściowej i wznowienie terapii w tej samej dawce lub jej redukcja o 1 poziom; dopuszczone jest użycie czynników wzrostu lub przetoczenia - o 4. stopień nasilenia: wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub wartości wyjściowej i wznowienie terapii w tej samej dawce lub jej redukcja o 1 poziom i wznowienie leczenia lub zakończenie terapii decyzją badacza po konsultacji ze sponsorem; dopuszczone jest użycie czynników wzrostu lub przetoczenia; w przypadku niedokrwistości zalecane jest przerwanie terapii • Rekomendowane modyfikacje dla neuropatii sensorycznej: - o 1. stopień nasilenia: kontynuacja tej samej dawki - o 2. stopień nasilenia: wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub wartości wyjściowej i wznowienie terapii dawce zredukowanej o 1 poziom - o 3. stopień nasilenia: takie same jak w przypadku 2. stopnia nasilenia - o 4. stopień nasilenia: przerwanie leczenia • Rekomendowane modyfikacje dla neuropatii ruchowej: - o 1. stopień nasilenia: kontynuacja tej samej dawki - o 2. stopień nasilenia: wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub wartości wyjściowej i wznowienie terapii dawce zredukowanej o 1 poziom - o 3. stopień nasilenia: przerwanie leczenia - o 4. stopień nasilenia: przerwanie leczenia	dniu dowolnego cyklu i konieczne jest utrzymanie dawki EV przez > 2 dni, wtedy dawki powinny zostać bardziej opuszczone niż opóźnione; jeśli pacjent otrzymuje EV tylko 1. dniu i musi pominąć dawki w dniu 8. i 15. to kolejny cykl może już wznowić w 22. dniu, o ile toksyczność ustąpiła do tego momentu; dawka EV powinna zostać zredukowana lub opóźnione jej podanie z uwagi na inne AE związane z prowadzoną terapią; opóźnienia w podaniu dawki nie mogą być dłuższe niż 8 tygodni (2 cykle; choć w przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie opóźnienia te mogą być dłuższe, pod warunkiem, że pojawiająca się toksyczność nie wymaga trwałego przerwania leczenia) • Rekomendowane modyfikacje dla hematologicznych AEs: - o 1. stopień nasilenia: kontynuacja tej samej dawki - o 2. stopień nasilenia: kontynuacja tej samej dawki lub dla trombocytopenii wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub wartości wyjściowej i wznowienie terapii w tej samej dawce - o 3. stopień nasilenia: wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub wartości wyjściowej i wznowienie terapii w tej samej dawce lub jej redukcja o 1 poziom; dopuszczone jest użycie czynników wzrostu lub przetoczenia - o 4. stopień nasilenia: wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub wartości wyjściowej i wznowienie terapii w tej samej dawce lub jej redukcja o 1 poziom i wznowienie leczenia lub zakończenie terapii decyzją badacza; dopuszczone jest użycie czynników wzrostu lub przetoczenia; w przypadku niedokrwistości zalecane jest przerwanie terapii	dawki EV przez > 2 dni, wtedy dawka leku powinna zostać pominięta a nie opóźniona. Jeśli pacjent otrzymał EV tylko 1. dniu, a kolejne dawki (dzień 8. i 15) zostały opuszczone. kolejny cykl może zostać rozpoczęty już w 22. dniu poprzedniego cyklu, o ile toksyczność ustąpiła do tego momentu. • Decyzje dotyczące czasowego przerwania leczenia, redukcji dawki EV lub jej opóźnienia z powodu toksyczności jest dozwolone, według uznania badacza. konsultacja monitora medycznego jest wymagana, jeśli uczestnik nie otrzymał jednego, pełnego cyklu terapii (3 kolejne dawki EV) z powodu występowania AEs lub z innych przyczyn. Nieotrzymanie dwóch pełnych cykli (6 kolejnych dawek leku), 8 tygodni skutkuje trwałym zakończeniem terapii. W przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie, wstrzymanie leczenia może zostać wydłużone ponad 8 tygodni, po konsultacji z monitorem medycznym, pod warunkiem, że pojawiająca się toksyczność nie wymaga trwałego przerwania leczenia) • Rekomendowane modyfikacje dla hematologicznych AEs: - o 1. stopień nasilenia: kontynuacja tej samej dawki - o 2. stopień nasilenia: kontynuacja tej samej dawki lub w przypadku wystąpienia trombocytopenii wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia nasilenia objawów do ≤ 1. stopnia lub do stanu wyjściowego i wznowienie terapii w tej samej dawce - o 3. stopień nasilenia: wstrzymanie leczenia do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub do stanu wyjściowego i wznowienie terapii w tej samej dawce lub jej redukcja o 1 poziom; dopuszczone jest użycie czynników wzrostu lub przetoczenia krwi

Parametr	EV-101	Opis EV-201	EV-203
		• Rekomendowane modyfikacje dla niehematologicznych AEs: ○ 1. stopień nasilenia: kontynuacja tej samej dawki; w przypadku wystąpienia objawów i/lub zmian w zakresie widzenia, pacjent powinien być oceniony przez wykwalifikowanego optometrystę lub okulistę ○ 2. stopień nasilenia: kontynuacja tej samej dawki, z wyjątkiem zdarzeń związanych z rogówką lub neuropatią 2. stopnia nasilenia; w przypadku zdarzeń związanych z rogówką lub neuropatią 2. stopnia nasilenia wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub wartości wyjściowej i wznowienie terapii w tej samej dawce; dla ponownego wystąpienia zdarzeń związanych z rogówką lub neuropatią 2. stopnia nasilenia wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia, a następnie redukcja dawki o 1 poziom i wznowienie leczenia; w przypadku wystąpienia objawów i/lub zmian w zakresie widzenia, pacjent powinien być oceniony przez wykwalifikowanego optometrystę lub okulistę ○ 3. stopień nasilenia: wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub wartości wyjściowej i wznowienie terapii w tej samej dawce bądź rozważanie redukcji dawki o 1 poziom; dla neuropatii w 3. stopniu nasilenia lub AEs związanych z rogówką zakończenie terapii; dla hiperglikemii/zwiększonego stężenia glukozy we krwi wstrzymanie stosowania EV – wznowienie leczenia, jeśli wspomniane AEs ulegną poprawie ≤ 2. stopnia nasilenia i pacjent jest klinicznie i metabolicznie stabilny; w przypadku wystąpienia objawów i/lub zmian w zakresie widzenia, pacjent	○ 4. stopień nasilenia: wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub do stanu wyjściowego i wznowienie terapii w dawce zredukowanej o 1 poziom i wznowienie leczenia lub zakończenie terapii według uznania badacza; dopuszczone jest użycie czynników wzrostu lub przetoczenia krwi; w przypadku niedokrwistości zalecane jest przerwanie terapii • Rekomendowane modyfikacje dla niehematologicznych AEs: ○ 1. stopień nasilenia: kontynuacja tej samej dawki; w przypadku wystąpienia wysypki lub reakcji skórnych, dopuszczalne jest kontynuowanie stosowania EV w tej samej dawce, w przypadku wystąpienia objawów i/lub zmian w zakresie widzenia, pacjent powinien być poddany badaniu okulistycznemu ○ 2. stopień nasilenia: kontynuacja tej samej dawki, z wyjątkiem zdarzeń dotyczących rogówki lub neuropatii. W przypadku pogarszającej się wysypki lub reakcji skórnej z towarzyszącą gorączką, należy wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub do stanu wyjściowego, następnie leczenie należy wznowić w takiej samej dawce lub zredukować ją o 1 poziom; należy rozważyć skierowanie pacjenta do dermatologa lub innego specjalisty, w celu zapewnienia mu diagnozy i specjalistycznej opieki. W przypadku zdarzeń dotyczących rogówki lub neuropatii należy wstrzymać dawkowanie EV do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub wartości wyjściowej i wznowienie terapii w tej samej dawce. W sytuacji ponownego wystąpienia zdarzeń związanych z rogówką lub neuropatią, wskazane jest wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia, a następnie

Parametr	Opis	
EV-101	EV-201	EV-203
	powinien być oceniony przez wykwalifikowanego optomeetrystę lub okulistę ○ 4. stopień nasilenia: w przypadku AEs w 4. stopniu nasilenia przerwanie leczenia; nie wymagano przerwania terapii w przypadku wymiotów lub biegunki w 4. stopniu nasilenia, które ulegną poprawie do ≤ 2. stopnia nasilenia w ciągu 72 godzin z terapią wspomagającą ● Przerwania terapii nie wymagały zaburzenia równowagi elektrolitowej/nieprawidłowości laboratoryjne w 3./4. stopniu nasilenia, z wyjątkiem hiperglikemii, które nie są następstwem klinicznych zdarzeń i są korygowane przez odpowiednie postępowanie w ciągu 72 godzin od wystąpienia; podobnie było w przypadku wysypki w 3. stopniu nasilenia, która nie ogranicza czynności związanych z samoopieką w codziennym życiu lub nie jest związana z zakażeniem wymagającym ogólnoustrojowej antybiotykoterapii, pod warunkiem, że objawy nie są poważne i ustąpią podczas terapii wspomagającego ● Zakończenie leczenia powinno zostać rozważone także w przypadku: ○ ALT lub AST > 8 × GGN ○ ALT lub AST > 5 × GGN przez > 2 tygodnie ○ ALT lub AST > 3 × GGN i bilirubina całkowita > 2 × GGN lub INR > 1,5 ○ ALT lub AST > 3 × GGN z pojawieniem się objawów sugerujących uszkodzenie wątroby (np. ból lub tkliwość w prawym górnym kwadrancie) i/lub eozynofilia (>5%)	zredukowanie dawki o 1 poziom i wznowienie leczenia. W przypadku wystąpienia objawów i/lub zmian w zakresie widzenia, pacjent powinien być poddany badaniu okulistycznemu. ○ 3. stopień nasilenia: wstrzymanie dawkowania do momentu zmniejszenia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub do stanu wyjściowego i wznowienie terapii w tej samej dawce bądź w dawce zredukowanej o 1 poziom. W przypadku wystąpienia wysypki lub reakcji skórnej 3 stopnia, należy wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia toksyczności do ≤ 1. stopnia nasilenia lub do stanu wyjściowego, następnie leczenie należy wznowić w takiej samej dawce lub zredukować ją o 1 poziom; należy rozważyć skierowanie pacjenta do dermatologa lub innego specjalisty, w celu zapewnienia mu diagnozy i specjalistycznej opieki. U pacjentów z potwierdzonym zespołem Stevensa-Johnsona lub z nawracającą wysypką 3 stopnia konieczne jest trwałe zakończenie leczenia. W przypadku neuropatii lub AEs związanych z rogówką należy zakończyć leczenie. W razie wystąpienia hiperglikemii/zwiększonego stężenia glukozy we krwi, wskazane jest wstrzymanie stosowania E. leczenie powinno być wznowione, gdy wspomniane AEs ulegną poprawie do ≤ 2. stopnia nasilenia i pacjent jest stabilny klinicznie i metabolicznie. W przypadku wystąpienia objawów i/lub zmian w zakresie widzenia, pacjent powinien być poddany badaniu okulistycznemu. ○ 4. stopień nasilenia: zakończenie leczenia. U pacjentów z potwierdzonym zespołem Stevensa-Johnsona lub zespołem toksycznej nekrolizy naskórka, lub z wysypką lub reakcją skórną 4 stopnia konieczne jest trwałe zakończenie terapii. W przypadku wystąpienia wymiotów i/lub biegunki 4 stopnia, z

Parametr	EV-101	Opis EV-201	EV-203
			poprawą do ≤ 2. stopnia nasilenia występującą w ciągu 72 godzin, przy stosowaniu postępowania wspomagającego, zakończenie leczenia nie jest wymagane. W przypadku wystąpienia hiperglikemii/podwyższonego stężenia glukozy we krwi, należy wstrzymać terapię EV i wykonać szczegółową ocenę zdarzenia. Leczenie może zostać wznowione po poprawie AEs do 2 stopnia nasilenia, pod warunkiem ścisłego monitorowania pacjenta i konsultacji z monitorem medycznym. • Zaburzenia równowagi elektrolitowej/nieprawidłowości laboratoryjne 3/4 stopnia, które nie są związane z występowaniem objawów klinicznych i/lub są skorygowane przez odpowiednie postępowanie w ciągu 72 godzin od wystąpienia; nie wymagają zakończenia terapii. Zwiększenie aktywności amylazy lub lipazy 3/4 stopnia, niezwiązane z występowaniem objawów, nie wymaga czasowego przerwania stosowania EV ani trwałego zakończenia leczenia. • W przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona, zespołu toksycznej nekrolizy naskórka lub zmian pęcherzowych, należy natychmiast wstrzymać leczenie EV i skierować pacjenta do dermatologa lub innego specjalisty w celu zapewnienia diagnozy i specjalistycznej opieki. u pacjentów z potwierdzonym zespołem Stevensa-Johnsona lub zespołem toksycznej nekrolizy naskórka konieczne jest trwałe zakończenie terapii EV.
Dopuszczone terapie współtowarzyszające	• Każde leczenie, które zostało uznane przez badacza za korzystne dla chorego	• Stosowany przewlekłe prednizon (lub jego odpowiednik) w dawce ≤ 20 mg/dobę; wyższe dawki prednizonu (lub jego odpowiednika) są dozwolone przez ograniczony czas w leczeniu ostrych schorzeń, które pojawiają się w okresie badania • Leki przeciwwymiotne	• Stosowany przewlekłe prednizon w dawce ≤ 20 mg/dobę (lub jego odpowiednik); wyższe dawki prednizonu (lub jego odpowiednika) są dozwolone przez ograniczony czas w leczeniu ostrych schorzeń, które pojawiają się w okresie badania, w zależności od wskazań klinicznych • Leki przeciwwymiotne

Parametr	Opis		
	EV-101	EV-201	EV-203
Leczenie zabronione	• Leki w fazie badań • Terapia przeciwciałami monoklonalnymi innymi niż analizowane leczenie (z wyjątkiem denosumabu stosowanego w leczeniu przerzutów do kości) • Induktory/inhibitory P-gp lub silne inhibitory CYP3A • W cyklu 1: profilaktyczne stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii, w tym G-CSF,	• Premedykacja w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem • Leczenie toksyczności związanych ze stosowaniem EV (jak opisano wyżej przy modyfikacjach), w tym czynniki wzrostu oraz przetoczenia • Silne induktory CYP3A4 lub inhibitory glikoproteiny P, przy jednoczesnym ścisłym monitorowaniu występowania zdarzeń niepożądanych • Rutynowa profilaktyka szczepionkowa; zaleca się, by stosować szczepionki niezawierające żywych mikroorganizmów • Radioterapia paliatywna dotycząca zmian niebędących docelowymi jest dozwolona po 3 cyklach leczenia – musi być podawana po wstępnej ocenie odpowiedzi i jej powtórzeniu; nie będzie ona uznawana za kolejną terapię przeciwnowotworową, ale nie może kolidować z oceną docelowych zmian nowotworowych (leczenie EV należy przerwać w okresie radioterapii paliatywnej)	• Premedykacja zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem (wskazana w razie reakcji niepożądanych obserwowanych w trakcie poprzednich infuzji) • Leczenie toksyczności związanych ze stosowaniem EV (jak opisano wyżej przy modyfikacjach), w tym czynniki wzrostu oraz przetoczenia • Pacjenci leczeni silnymi inhibitorami CYP3A4 lub glikoproteiny P, powinni być ściśle monitorowani pod kątem występowania reakcji niepożądanych • Rutynowe profilaktyczne stosowanie szczepionek jest dozwolone (zaleca się, aby stosować szczepionki niezawierające żywych mikroorganizmów). W trakcie badania dopuszczalna jest rutynowa profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa lub trwające leczenie ustępującego lub dobrze kontrolowanego zakażenia. • Pacjenci z obecnością HbsAg i/lub przeciwciałami anty-HBc oraz z ujemnym wynikiem badania PCR na obecność DNA HBV powinni otrzymać właściwą profilaktykę przeciwwirusową lub być regularnie monitorowani, zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną • Radioterapia paliatywna dotycząca nieprogresujących zmian niebędących docelowymi jest dozwolona po 3 cyklach leczenia – musi być podawana po wstępnej ocenie odpowiedzi i jej powtórzeniu; nie będzie ona uznawana za kolejną terapię przeciwnowotworową, ale nie może kolidować z oceną docelowych zmian nowotworowych (leczenie EV należy przerwać w okresie radioterapii paliatywnej)
		Terapia eksperymentalna, radioterapia (z wyjątkiem paliatywnej) lub ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe	• Inne terapie eksperymentalne • Chemioterapia lub inne leczenie przeciwnowotworowe (nie dotyczy pacjentów leczonych hormonoterapią ani chorych stosujących związki przeznaczone do leczenia przerzutów do kości, w stabilnej dawce przez ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii EV, w tym bisfosfoniary lub inhibitory RANKL)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Parametr	EV-101	Opis EV-201	EV-203
	pegylowanego G-CSF lub GM-CSF, trombopoetyna lub terapie podobne do niej oraz przetoczenia krwi		• Radioterapia (z wyjątkiem paliatywnej radioterapii zmian nieuznawanych za docelowe, po uzyskaniu zgody sponsora). Dopuszczalne są wyjątki w wybranych przypadkach.
Czas leczenia	Mediana: 23,7 tygodni (zakres: 1,1-78,0)*	Mediana: 4,6 miesiąca (zakres: 0,5-27,3)#	Mediana: 4,6 miesiąca (zakres: 0,6-9,3)
Źródło danych	Rosenberg 2020	Rosenberg 2019, O'Donnell 2020	Li 2024, NCT04995419&

[^] rzeczywista masa ciała, zmierzona w pierwszym dniu danego cyklu;

[#] DCO 15.03.2020, źródło danych: O'Donnell 2020.

[&] na podstawie protokołu badania EV-203, dostępnego na stronie *clinicaltrials.gov*;

^{*} dane pochodzące z Rosenberg 2018 (DCO 09.04.2018), brak danych dla poszukiwanej populacji (pacjenci leczeni VE w dawce 1,25 mg/kg) dla dłuższych okresów obserwacji.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

6.4 Skuteczność kliniczna

Dla badania *EV-101* w ocenie skuteczności uwzględniono 2 daty odcięcia danych: 9 kwietnia 2018 r. (w doniesieniu konferencyjnym i prezentacji do niego *Rosenberg 2018*) oraz 25 października 2018 r. (w publikacji głównej *Rosenberg 2020* i w doniesieniu konferencyjnym i plakacie do niego *Rosenberg 2019a*).

W próbie *EV-201*, w ramach oceny skuteczności klinicznej również uwzględniono 2 daty odcięcia danych: 1 marca 2019 r. w publikacji głównej *Rosenberg 2019* oraz w doniesieniu konferencyjnym i prezentacji do niego *Petrylak 2019* oraz 15 marca 2020 r. w doniesieniu konferencyjnym i plakacie do niego *O'Donnell 2020*. Dodatkowo z dokumentu *EPAR Padcev 2022* oraz z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (*NCT03219333*) przedstawiono dane dotyczące OS z uwzględnieniem dłuższych okresów obserwacji (brak wyników dla pozostałych punktów końcowych).

Z kolei, w przypadku badania *EV-203* odnaleziono dane dotyczące jednego okresu obserwacji: w publikacji *Li 2024* dostępne były wyniki analizy wykonanej przy dacie odcięcia danych 13 maja 2022 r.

W przypadku powtarzających się informacji, uwzględniano dane dla najdłuższego okresu obserwacji. W ramach oceny OS i PFS przedstawiono wyniki dla wszystkich dostępnych dat odcięcia danych.

Zarówno w badaniu *EV-201*, jak i *EV-203* pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności klinicznej była ocena odsetka pacjentów uzyskujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie (ORR), obejmującą odpowiedź częściową lub całkowitą. W obu przypadkach, analizę odpowiedzi na leczenie prowadzono w oparciu o kryteria RECIST 1.1, przy wykorzystaniu dwóch sposobów oceny: według niezależnej komisji centralnej (ocena pierwszorzędowa) i według badacza (ocena drugorzędowa). Ponadto, w obu próbach, w ramach oceny skuteczności klinicznej EV uwzględniono następujące punkty końcowe: czas trwania odpowiedzi na leczenie (ocena BICR i ocena badacza), przeżycie wolne od progresji choroby, PFS (ocena BICR i ocena badacza) oraz przeżycie całkowite, OS.

Z kolei, głównym założeniem badania I fazy *EV-101* była ocena farmakokinetyki EV i bezpieczeństwa jego stosowania, a ocena aktywności przeciwnowotworowej leku miała charakter drugorzędowy. Do analizowanych punktów końcowych należały ocena odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite. Zgodnie z przyjętym podejściem, w dalszej części rozdziału prezentowano dane dotyczące poszukiwanych populacji: pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg.kg i podgrupy chorych leczonych wcześniej inhibitorami punktów kontrolnych.

Liczebność analizowanych grup wyniosła:

- w badaniu *EV-101*: 112 pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg oraz 89 chorych z podgrupy leczonej wcześniej ICI;
- w badaniu *EV-201*: 125 chorych włączonych do kohorty 1, leczonych EV w rekomendowanej dawce;
- w badaniu *EV-203*: 40 włączonych pacjentów, leczonych EV w rekomendowanej dawce.

W badaniu *EV-201* uwzględniono również ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), prowadzoną w oparciu o wypełniane przez pacjentów kwestionariusze: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-3L – dane zaczerpnięte z publikacji *McGregor 2022* są przedstawione w dalszej części rozdziału.

6.4.1 Przeżycie całkowite

Informacje o przeżyciu całkowitym (OS, z ang. *Overall Survival*) przedstawiono we wszystkich jednoramiennych badaniach klinicznych włączonych do oceny (*EV-101*, *EV-201* i *EV-203*). W każdym przypadku był to drugorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia EV do zgonu z dowolnej przyczyny.

W badaniu *EV-101*, dla najnowszej daty odcięcia danych, czyli 25 października 2018 r., 40 (36%) ze 112 pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni EV w dawce 1,25 mg/kg, pozostawało przy życiu. Mediana OS wyniosła 12,3 miesiąca (95% CI: 9,33; 15,31) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,4 miesiąca. 1-roczone OS zostało wyznaczone na 51,8%. Natomiast w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej terapią anty-PD-(L)1 (N = 89), mediana OS wynosiła 12,3 miesiąca (95% CI: 9,33; 16,10). Przy uwzględnieniu wyłącznie 74 z tych chorych, których włączono do części C badania, medianę OS wyznaczono na 12,2 miesiąca (95% CI: 8,15; 16,85). W doniesieniu konferencyjnym i prezentacji do niego *Rosenberg 2018* z datą odcięcia danych przypadającą na 9 kwietnia 2018 r. podano dodatkowo, że 6-miesięczne i 12-miesięczne PFS u pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni dawką 1,25 mg/kg EV wyniosło odpowiednio 74,4% i 56,3%, a w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej terapię anty-PD-(L)1 odpowiednio 75,6% i 54,2%.

Z kolei w próbie *EV-201*, do daty odcięcia danych 1 marca 2019 r. wystąpiły 54 zdarzenia, a mediana OS wyniosła 11,7 miesiąca (95% CI: 9,10; NA). Natomiast w analizie uwzględniającej dodatkowy rok obserwacji (DCO: 15 marca 2020 r.), do daty odcięcia danych odnotowano 86 zgonów. Mediana OS wyniosła 12,4 miesiąca (95% CI: 9,46; 15,57), a 12-miesięczne i 18-miesięczne OS zostało oszacowane na kolejno:

50,4% i 34,2%. W dwóch kolejnych analizach, uwzględniających odpowiednio 28,4- i 61,0-miesięczną medianę obserwacji, wartość mediany OS utrzymywała się na takim samym poziomie (12,4 miesiąca).

W przypadku badania *EV-203* jedyne dostępne dane dotyczyły analizy wykonanej przy dacie odcięcia danych 13 maja 2022 r. Do tego czasu zmarło 10 z 40 pacjentów włączonych do badania (25,0%). W wykonanej analizie zaobserwowano następujące wyniki: mediana OS nie została osiągnięta; a prawdopodobieństwo przeżycia przez co najmniej 6 miesięcy oszacowano na 78,0% (95% CI: 60,1%; 88,6%).

Dane na temat oceny OS w badaniach *EV-101*, *EV-201* i *EV-203* podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 61. Przeżycie całkowite (OS), badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2018, Rosenberg 2020, EPAR Padcev 2022, Rosenberg 2019, O'Donnell 2020, NCT03219333, Li 2024).

Analiza, okres obserwacji (źródło danych)	Analizowana populacja	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Prawdopodobieństwo przeżycia
EV-101			
DCO: 9 kwietnia 2018 r. (Rosenberg 2018)	Chorzy z rakiem urotelialnym, leczeni dawką 1,25 mg/kg EV, N=112	13,6 (11,0; 15,4)	6-mies. OS: 74,4% 12-mies. OS: 56,3%
	– Pacjenci leczeni wcześniej terapią anty- PD-(L)1, N=89	14,0 (11,0; 16,1)	6-mies. OS: 75,6% 12-mies. OS: 54,2%
DCO: 25 października 2018 r.; mediana okresu obserwacji: 16,4 miesiąca (Rosenberg 2020, EPAR Padcev 2022)	Chorzy z rakiem urotelialnym, leczeni dawką 1,25 mg/kg EV, N=112	12,3 (9,33; 15,31); liczba zdarzeń: 72 #	12-mies. OS: 51,8%
	– pacjenci leczeni wcześniej terapią anty- PD-(L)1, N=89	12,3 (9,33; 16,10); liczba zdarzeń: 54 #	bd.
	– pacjenci leczeni wcześniej terapią anty- PD-(L)1, część C, N=74	12,2 (8,15; 16,85) ^	bd.

Analiza, okres obserwacji (źródło danych)	Analizowana populacja	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Prawdopodobieństwo przeżycia
EV-201			
DCO: 1 marca 2019 r.; mediana okresu obserwacji: 10,2 miesiąca (<i>Rosenberg 2019</i>)	Populacja ogólna, kohorta 1, N=125	11,7 (9,10; NA); liczba zdarzeń: 54	bd.
DCO: 15 marca 2020 r.; mediana okresu obserwacji: 22,3 miesiąca (<i>O'Donnell 2020</i>)	Populacja ogólna, kohorta 1, N=125	12,4 (9,46; 15,57); liczba zdarzeń: 86	▪ 12-mies. OS: 50,4% ▪ 18-mies. OS: 34,2%
DCO: 8 września 2020 r. mediana okresu obserwacji: 28,4 miesiąca & (<i>EPAR Padcev 2022</i>)	Populacja ogólna, kohorta 1, N=125	12,4 (9,46; 15,57)	bd.
mediana okresu obserwacji: 61,0 miesiąca (<i>NCT03219333</i>)	Populacja ogólna, kohorta 1, N=125	12,4 (9,46; 15,57)	bd.
EV-203			
DCO: 13 maja 2022 r.; mediana okresu obserwacji: 6,5 miesiąca (<i>Li 2024</i>)	Populacja ogólna, N=40	NO (6,74; NA); liczba zdarzeń 10	▪ 6-mies. OS: 78,0% (60,1%; 88,6%)

dane z publikacji *Rosenberg 2020*;^ dane z dokumentu *EPAR Padcev 2022*;

& analiza towarzysząca analizie wykonanej dla kohorty 2 badania EV-201 (kohorta nieopisywana w analizie własnej, obejmująca pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do terapii cisplatyną i nie otrzymali wcześniej leczenia opartego na pochodnych platyny). Wyniki przedstawiono zarówno w dokumencie *EPAR Padcev 2022*, jak i na stronie *clinicaltrials.gov* w części dotyczącej badania EV-201. W *EPAR Padcev 2022* podano datę odcięcia danych, a na stronie *clinicaltrials.gov* podano medianę okresu obserwacji (kohorta 1: mediana obserwacji 28,4 miesiąca, zakres: 0,49-32,62), biorąc pod uwagę wszystkie dostępne informacje, należy stwierdzić, obie informacje dotyczą tej samej analizy.

6.4.1.1 Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach

Informacje na temat analizy OS w podgrupach dostępne były jedynie w źródłach odnoszących się do badania EV-101. W publikacji *Rosenberg 2020* prezentującej wyniki analizy przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 25 października 2018 r. przedstawiono wyniki analiz dla wybranych podgrup, wyodrębnionych z populacji chorych z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni dawką 1,25 mg/kg EV – zebrano je w kolejnej tabeli.

Ogółem mediana PFS w wyróżnionych podgrupach była zbliżona i mieściła się w zakresie 12,3-12,5 miesiąca, podobnie jak w populacji ogólnej leczonej wspomnianą wyżej dawką EV. Jedynie w podgrupach pacjentów z lokalizacją guza pierwotnego w górnym odcinku układu moczowego i chorych z przerzutami do wątroby była niższa i wynosiła odpowiednio 9,4 i 10,0 miesiąca.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 62. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101 (Rosenberg 2020).

Podgrupa	Liczba pacjentów ze zdarzeniem/N	Mediana OS (95% CI) [miesiące]
Ogółem	40/112	12,3 (9,33; 15,31)
Wiek		
≥ 75 lat	14/21	12,3 (4,5; 15,6)
Wcześniejsza terapia anty-PD-(L)1		
Nie	18/23	12,5 (4,8; 15,4)
Lokalizacja guza pierwotnego		
Górny odcinek (w tym miedniczka nerkowa, moczowód i nerka)	14/21	9,4 (4,6; 21,1)
Lokalizacja przerzutów		
Wątroba	35/45	10,0 (6,4; 14,1)

6.4.2 Przeżycie bez progresji choroby

Dane na temat analizy przeżycia bez progresji choroby odnaleziono we wszystkich uwzględnionych w opisie próbach (EV-101, EV-201, EV-203). W opisywanych badaniach przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia EV do pierwszej udokumentowanej, obiektywnej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, a ocenę radiologiczną prowadzono według kryteriów RECIST 1.1. We wszystkich próbach zastosowano dwa sposoby oceny: według badacza oraz według niezależnej centralnej komisji.

W badaniu EV-101, do daty odcięcia danych 25 października 2018 r. wśród 112 pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni dawką 1,25 mg/kg EV odnotowano 94 zdarzeń progresji lub zgonu. Dla tej grupy chorych, jedynym sposobem oceny PFS była ocena badacza według kryteriów RECIST 1.1. W taki sposób oszacowana mediana PFS wyniosła 5,4 miesiąca (95% CI: 5,06; 6,28). Natomiast w analizach dotyczących podgrupy pacjentów leczonych wcześniej terapią anty-PD-(L)1, wykorzystano dwa sposoby oceny PFS: ocena badacza (część A i C) oraz ocena centralnej komisji (wyłącznie pacjenci włączeni do części C próby). Mediana PFS oszacowana przez centralną komisję wynosiła 6,6 miesiąca (95% CI: 5,32; 8,15), a według oceny badacza było to 5,4 miesiąca (95% CI: 5,1; 6,6). Podano także, że docelowe zmiany uległy redukcji u większości pacjentów (84%).

Z kolei, w próbie EV-201, w analizie wykonanej przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,2 miesiąca, odnotowano następujące wyniki: według centralnej komisji (BICR) do czasu zakończenia zbierania danych zdarzenie (progresja lub zgon) wystąpiło u 81 ze 125 chorych, a mediana PFS wyniosła 5,8

miesiąca (95% CI: 4,93; 7,46). W analizie PFS prowadzonej według oceny badacza, stwierdzono, że progresję lub zgon odnotowano u 87 leczonych pacjentów, a mediana PFS również została oszacowana na 5,8 miesiąca (95% CI: 4,93; 7,46).

Autorzy próby EV-203 podali, że w analizie wykonanej przy dacie odcięcia danych 13 maja 2022 r., mediana PFS wyniosła 4,24 miesiąca (95% CI: 3,75; 7,20) w przypadku oceny prowadzonej przy niezależną centralną komisję oraz 4,67 miesiąca (95% CI: 3,65; 5,62) przy uwzględnieniu wyników oceny badacza. Ponadto, według centralnej komisji, redukcja wielkości zmiany nowotworowej wystąpiła u 89,2% chorych (33/37 pacjentów uwzględnionych w analizie), w tym u 64,9% pacjentów (24/37) wystąpiło zmniejszenie rozmiarów guza o co najmniej 30%, względem wartości wyjściowej.

Powyższe informacje podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 63. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2018, Rosenberg 2020, Rosenberg 2019a, Rosenberg 2019, NCT04995419).

Analiza, okres obserwacji (źródło danych)	Populacja, sposób oceny	Mediana OS (95% CI) [miesiące]
EV-101		
DCO: 9 kwietnia 2018 r. (Rosenberg 2018)	Chorzy z rakiem urotelialnym, leczeni dawką 1,25 mg/kg EV, ocena badacza, N=112	5,4 (5,1; 6,2)
	– Pacjenci leczeni wcześniej terapią anty-PD-(L)1, ocena badacza, N=89	5,4 (5,1; 6,2)
DCO: 25 października 2018 r.; mediana okresu obserwacji: 16,4 miesiąca (Rosenberg 2020, Rosenberg 2019a)	Chorzy z rakiem urotelialnym, leczeni dawką 1,25 mg/kg EV, ocena badacza, N=112	5,4 (5,06; 6,28); liczba zdarzeń: 94 #
	– pacjenci leczeni wcześniej terapią anty-PD-(L)1, ocena badacza, N=89	5,4 (5,1; 6,6) ^
	– pacjenci leczeni wcześniej terapią anty-PD-(L)1, część C, ocena centralnej komisji, N=74	6,6 (5,32; 8,15); liczba zdarzeń: 52 #
EV-201		
DCO: 1 marca 2019 r.; mediana okresu obserwacji: 10,2 miesiąca (Rosenberg 2019)	Populacja ogólna, kohorta 1, ocena badacza, N=125	5,8 (4,93; 7,46); liczba zdarzeń: 87
	Populacja ogólna, kohorta 1, ocena BICR, N=125	5,8 (4,93; 7,46); liczba zdarzeń: 81
EV-203		
DCO: 13 maja 2022 r.; mediana okresu obserwacji: 6,5 miesiąca (NCT04995419)	Populacja ogólna, ocena badacza, N=40	4,24 (3,75; 7,20)
	Populacja ogólna, ocena niezależnej centralnej komisji, N=40	4,67 (3,65; 5,62)

^ dane z doniesienia konferencyjnego i plakatu do niego Rosenberg 2019a;

dane z publikacji Rosenberg 2020.

6.4.2.1 Przeżycie bez progresji choroby – analiza w podgrupach

Informacje na temat analizy PFS w podgrupach odnaleziono wyłącznie w publikacji *Rosenberg 2020*, prezentującej wyniki badania *EV-101* w zakresie analizy przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 25 października 2018 r. Dane dotyczą populacji chorych z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni dawką 1,25 mg/kg EV – zebrano je w kolejnej tabeli.

Ogółem mediana PFS dla wyróżnionych podgrup mieściła się w zakresie 5,2-5,4 miesiąca, co było zbliżone do wyniku uzyskanego w populacji ogólnej leczonej wspomnianą wyżej dawką EV. Jedynie w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat była ona wyraźnie niższa i wyniosła 3,7 miesiąca.

Tabela 64. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; *EV-101* (*Rosenberg 2020*).

Podgrupa	Liczba pacjentów ze zdarzeniem/N	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]
Populacja ogólna	40/112	5,4 (5,06; 6,28)
Wiek		
≥ 75 lat	16/21	3,7 (1,7; 15,4)
Wcześniejsza terapia anty-PD-(L)1		
Nie	19/23	5,4 (3,5; 10,8)
Lokalizacja guza pierwotnego		
Górny odcinek (w tym miedniczka nerkowa, moczowód i nerka)	19/21	5,3 (1,7; 6,3)
Lokalizacja przerzutów		
Wątroba	42/45	5,2 (1,8; 5,8)

6.4.3 Odpowiedź na leczenie

We wszystkich analizowanych próbach zaprezentowano informacje na temat oceny odpowiedzi na leczenie, zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Mierzono odsetki pacjentów z udokumentowaną częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie EV, utrzymującą się w kolejnym badaniu, wykonanym co najmniej 4 tygodnie po odnotowaniu odpowiedzi początkowej. We wszystkich badaniach zastosowano dwa sposoby oceny odpowiedzi: według niezależnej komisji centralnej (*blinded independent central review*) oraz według badacza. Do pozostałych parametrów uwzględnionych w ocenie odpowiedzi na leczenie należały: odsetki pacjentów z odpowiedzią częściową, odpowiedzią całkowitą, chorobą stabilną i progresją choroby jako najlepszą odpowiedzią odnotowaną w trakcie stosowania EV oraz odsetek kontroli choroby (obejmujący pacjentów uzyskujących odpowiedź częściową lub całkowitą oraz chorych osiągających chorobę stabilną, według kryteriów RECIST 1.1). Ponadto, wśród pacjentów, u których

wystąpiła CR lub PR, analizowano czas trwania odpowiedzi na leczenie definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do pierwszej progresji choroby (według kryteriów RECIST 1.1) lub zgonu z dowolnej przyczyny (ocena badacza i ocena centralnej komisji).

Wyniki badania *EV-101*, dotyczące pacjentów leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg oraz podgrupy chorych stosujących wcześniej terapię anty-PD-(L)1, zaczerpnięto z publikacji *Rosenberg 2020* i dokumentu *EPAR Padcev 2022*. Analiza odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg została wykonana przez autorów wyłącznie w oparciu o wyniki oceny badacza. Natomiast w przypadku podgrupy chorych stosujących wcześniej terapię anty-PD-(L)1, w analizach uwzględniono zarówno wyniki oceny badacza, jak i centralnej komisji. Informacje te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 65. Odpowiedź na leczenie, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101 (*Rosenberg 2020, EPAR Padcev 2022*).

Rodzaj odpowiedzi	Pacjenci z dawką 1,25 mg/kg EV (N = 112)	Pacjenci z wcześniejszą terapią anty-PD-(L)1	
		Ocena badacza (N = 89) [#]	Ocena centralnej komisji (N = 74) ^{##}
Potwierdzona CR, n (%)	5 (4,5%)	3 (3%)	8 (11%)
Potwierdzona PR, n (%)	43 (38,4%)	35 (39%)	25 (34%)
StD, n (%)	32 (28,6%)	28 (32%)	27 (37%)
Progresja choroby, n (%)	20 (17,9%)	bd.	bd.
Brak oceny, n (%)	12 (10,7%)	bd.	bd.
Potwierdzona ORR [^] , n (%) [95% CI]	48* (42,9%) [33,6%; 52,6%]	38* (43%) [32,3%; 53,6%]	33 (44,6%) [33,02%; 56,61%] ^{\$}
DCR ^{^^} , n (%) [95% CI]	80* (71,4%) [62,1%; 79,6%]	66* (74%) [63,8%; 82,9%]	60* (81%) [70,3%; 89,3%]
Mediana DoR (95% CI) [miesiące] ^{\$\$}	7,4 (5,59; 9,59); liczba zdarzeń: 34	7,3 (4,17; 9,59); liczba zdarzeń: 28	7,5 (5,78; NA); liczba zdarzeń: 19

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] zdefiniowane jako CR+PR;

^{^^} zdefiniowane jako CR+PR+StD;

[#] część A i C analizowanej próby;

^{##} tylko część C analizowanej próby;

^{\$} dane z dokumentu *EPAR Padcev 2022*, pozostałe informacje pochodzą z publikacji *Rosenberg 2020*.

^{\$\$} w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z odpowiedzią na leczenie; N=48 dla pacjentów z dawką 1,25 mg/kg EV, N=38 dla oceny badacza w podgrupie pacjentów z wcześniejszą terapią anty-PD-(L)1, N=33 dla oceny centralnej komisji w podgrupie pacjentów z wcześniejszą terapią anty-PD-(L)1.

W analizie wykonanej przy dacie odcięcia danych 25 października 2018 r. wśród pacjentów otrzymujących dawkę 1,25 mg/kg EV obiektywną odpowiedź na leczenie (CR + PR) uzyskało 42,9% chorych – podobne wartości osiągnięte zostały także w podgrupie pacjentów, którzy byli leczeni wcześniej terapią anty-PD-(L)1: w ramach oceny badacza odsetek ten wyniósł 43%, a w ramach oceny centralnej komisji 44,6%. Z kolei kontrolę choroby (CR + PR + StD) uzyskało odpowiednio 71,4%, 74% i 81% pacjentów ze wspomnianych podgrup. W podgrupie pacjentów leczonych dawką 1,25 mg/kg potwierdzoną

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

odpowieź całkowitą stwierdzono u około 5% chorych, częściową u 38% pacjentów, a chorobę stabilną u 29% chorych. W ocenie badacza i ocenie centralnej komisji wśród pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię anty-PD-(L)1, CR, PR i StD odnotowano odpowiednio u 3%, 39% i 32% oraz 11%, 34% i 37% osób.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była podobna we wszystkich opisywanych podgrupach i wyniosła 7,3-7,5 miesiąca. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym i prezentacji do niego *Rosenberg 2018* (data odcięcia danych 9 kwietnia 2018 r.) podano, że mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,68 (zakres: 1,4-9,3) miesiąca.

Wyniki badania *EV-201* dotyczące analizy odpowiedzi na leczenie zarówno w ocenie badacza, jak i zaślepionej niezależnej komisji centralnej (BICR) odnaleziono w publikacji *Rosenberg 2019* (analiza wykonana przy dacie odcięcia danych 1 marca 2019 r.). Dane te zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 66. Odpowiedź na leczenie, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (*Rosenberg 2019*).

Rodzaj odpowiedzi	Rodzaj analizy	
	Ocena badacza (N = 125)	Ocena BICR (N = 125)
CR, n (%)	9 (7%)	15 (12%)
PR, n (%)	40 (32%)	40 (32%)
StD, n (%)	48 (38%)	35 (28%)
Progresja choroby, n (%)	17 (14%)	23 (18%)
Brak oceny, n (%)	11 [^] (9%)	12 ^{^^} (10%)
ORR; n (%; 95% CI)	49 (39%, 30,6%; 48,3%)	55 (44%, 35,1%; 53,2%)
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres) [miesiące]	bd.	1,84 (1,2-9,2)
Mediana DoR (95% CI) [miesiące] [#]	7,9 (5,95; NA); liczba zdarzeń: 23	7,6 (6,34; NA); liczba zdarzeń: 23

[^] w tym 10 chorych, którzy poza wyjściową nie mieli wykonanej oceny w okresie obserwacji oraz 1 pacjent, u którego w ramach oceny w okresie obserwacji choroba stabilna nie spełniła wymogu minimalnego odstępu czasowego;

^{^^} w tym 10 chorych, którzy poza wyjściową nie mieli wykonanej oceny w okresie obserwacji, 1 pacjent z niemożliwą do interpretacji oceną w okresie obserwacji oraz 1 chory, u którego w ramach oceny w okresie obserwacji choroba stabilna nie spełniła wymogu minimalnego odstępu czasowego;

[#] w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z odpowiedzią na leczenie; N=49 w ocenie i N=55 w ocenie BICR.

W ramach oceny badacza w próbie *EV-201* obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 39% chorych, z czego CR odnotowano u 7% pacjentów, a PR u 32% chorych. W ocenie centralnej komisji (BICR) ORR wystąpiła u 44% pacjentów, w tym odpowiedź całkowita u 12% chorych, a odpowiedź częściowa u 32% pacjentów. Odpowiednio w obu analizach chorobę stabilną stwierdzono u 38% i 28% chorych, natomiast progresję u 14% i 18% pacjentów.

W ocenie BICR mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,84 miesiąca, a mediana czasu trwania odpowiedzi 7,6 miesiąca. Mediana DoR w ocenie badacza była równa 7,9 miesiąca.

Dodatkowe dane dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie EV odnaleziono na stronie *clinicaltrials.gov*, w części prezentującej wyniki badania *EV-201 (NCT03219333)*. Przedstawiono tam dane dotyczące odsetka kontroli choroby (DCR), po 16 tygodniach leczenia. W ocenie BICR, odsetek pacjentów, u których do tego czasu wystąpiła odpowiedź na leczenie lub uzyskano chorobę stabilną był równy 50% (95% CI: 41,3%; 59,5%), a według oceny badacza było to 55% chorych (95% CI: 46,0%; 64,1%).

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu *EV-203* (ocena badacza i ocena niezależnej centralnej komisji), zaczerpnięte z publikacji *Li 2024*.

Tabela 67. Odpowiedź na leczenie, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-203 (Li 2024).

Rodzaj odpowiedzi	Rodzaj analizy	
	Ocena niezależnej centralnej komisji (N = 40)	Ocena badacza (N = 40)
CR, n (%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)
PR, n (%)	14 (35,0%)	17 (42,5%)
StD, n (%)	14 (35,0%)	16 (40,0%)
Progresja choroby, n (%)	7 (17,5%)	4 (10,0%)
Nie do oceny, n (%)	4 (10,0%)	3 (7,5%)
ORR; n (%; 95% CI)	15 (37,5%) [22,7%; 54,2%]	17 (42,5%) [27,0%; 59,1%]
DCR; n (%; 95% CI)	29 (72,5%) [56,1%; 85,4%]	33 (82,5%) [67,2%; 92,7%]
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres) [miesiące]	1,8 (1,7-3,8)	-
Mediana DoR (95% CI) [miesiące]	NO (2,04; NA) ^	NO (2,04; NA) #
6-mies. DoR (95% CI)	59,7% (22,2%; 83,8%)	61,1% (26,2%; 83,4%)
12-mies. DoR (95% CI)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)

^ w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z odpowiedzią na leczenie; N=15, w tym u 11 z 15 pacjentów z odpowiedzią, w momencie zakończenia zbierania danych nadal utrzymywała się odpowiedź;

w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z odpowiedzią na leczenie; N=17, tym u 13 z 17 pacjentów z odpowiedzią, w momencie zakończenia zbierania danych nadal utrzymywała się odpowiedź.

Według oceny niezależnej centralnej komisji, do daty odcięcia danych 13 maja 2022 r., odpowiedź na leczenie EV wystąpiła 15 chorych, co stanowiło 37,5% ocenianej populacji (95% CI: 22,7%; 54,2%), przy czym odpowiedź całkowitą odnotowano u jednego chorego (2,5%), a odpowiedź częściową u pozostałych 14 osób (35,0%). Natomiast, według oceny badacza odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniósł 42,5% (95% CI: 27,0%; 59,1%) i we wszystkich przypadkach stwierdzono wystąpienie odpowiedzi częściowej (PR). Zarówno w ocenie centralnej komisji, jak i w ocenie badacza mediana czasu trwania

odpowiedzi (DoR) nie została osiągnięta. Prawdopodobieństwo utrzymywania odpowiedzi przez co najmniej 6 miesięcy zostało oszacowane na kolejno, 59,7% (ocena centralnej komisji) i 61,6% (ocena badacza). Z kolei, odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby, definiowaną jako uzyskanie odpowiedzi na leczenie lub osiągnięcie stabilizacji choroby, był równy 72,5% w ocenie centralnej komisji oraz 82,5% w ocenie badacza.

6.4.3.1 Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach

Dodatkowo, w każdej z analizowanych prób odnaleziono dane dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie w podgrupach wyróżnionych z uwagi na wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne. W przypadku badania *EV-101*, przedstawione informacje dotyczyły populacji chorych z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni dawką 1,25 mg/kg EV (dane pochodzące z publikacji *Rosenberg 2020*, DCO 25.10.2018). Jak opisano powyżej, jedynym sposobem analizy PFS dostępnym dla tej populacji była ocena badacza. Dla pozostałych prób (*EV-201*, *EV-203*) odnaleziono dane dotyczące oceny przeprowadzonej przez niezależną komisję centralną w odpowiedniej populacji chorych leczonych EV. Informacje zaczerpnięto z odpowiednich publikacji pełnotekstowych (w przypadku badania *EV-201*: publikacja *Rosenberg 2019*, a dla *EV-203*: publikacja *Li 2024*).

W badaniu *EV-101* obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowywano u około 33-48% pacjentów. Najmniejszy odsetek pacjentów z ORR dotyczył podgrupy pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią opartą na taksanach, a największy u chorych z lokalizacją guza pierwotnego w górnym odcinku układu moczowego, w tym miedniczce nerkowej, moczowodzie i nerce.

Z kolei, w próbie *EV-201* w zależności wyróżnionej podgrupy, odsetek ORR (ocena BICR) wynosił od około 33% do 60%. Największy odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie odnotowano w podgrupie chorych z bardzo dobrym stanem sprawności, wynoszącym 0 stopniem sprawności wg ECOG, natomiast najmniejszy w podgrupie pacjentów z punktacją ryzyka Bellmunta wynoszącą ≥ 2 .

Natomiast, w podgrupach wyodrębnionych z populacji ogólnej badania *EV-203*, według niezależnej centralnej komisji, odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie wahały się od 25,0% do 70,0%. Najniższy odsetek odpowiedzi dotyczył nielicznej, jedynie 4-osobowej, podgrupy chorych, u których stwierdzono odpowiedź na wcześniejszą terapię inhibitorem punktów kontrolnych. Najwięcej pacjentów z odpowiedzią na terapię EV odnotowano w podgrupie chorych ze stanem sprawności, równym 0 według ECOG.

Pozyskane dane zaprezentowano w tabelach i na wykresach zamieszczonych poniżej.

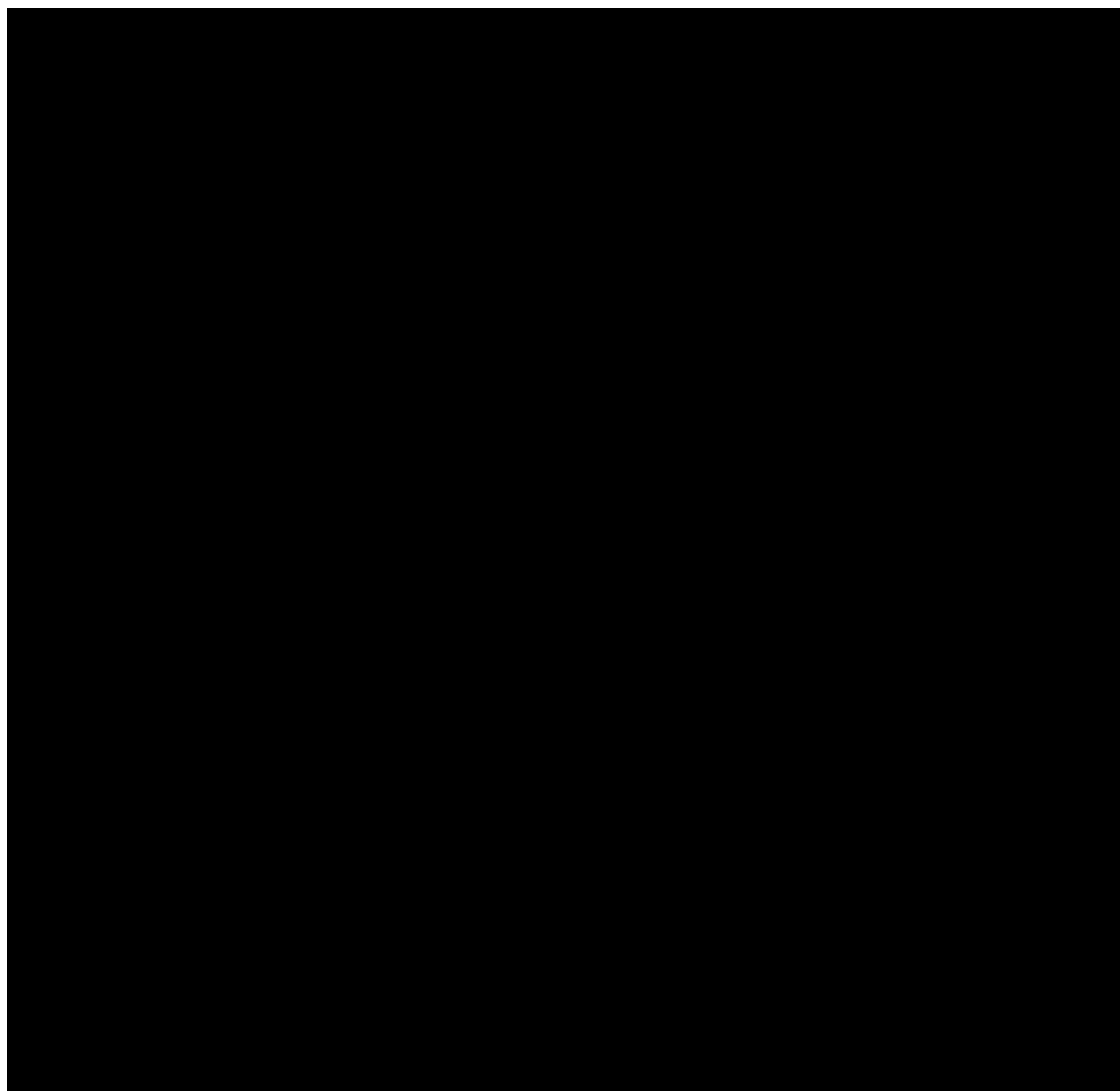
Tabela 68. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101 (Rosenberg 2020).

Podgrupa	Liczba pacjentów ze zdarzeniem/N	ORR (95% CI)
Ogółem ^	48*/112	42,9% (33,6%; 52,6%)
Wiek		
≥ 75 lat	8/21	38,1% (18,1%; 61,6%)
Wcześniejsza terapia anty-PD-(L)1		
Tak	38/89	42,7% (32,3%; 53,6%)
Nie	10/23	43,5% (23,2%; 65,5%)
Lokalizacja guza pierwotnego		
Górny odcinek (w tym miedniczka nerkowa, moczowód i nerka)	10/21	47,6% (25,7%; 70,2%)
Lokalizacja przerzutów		
Wątroba	16/45	35,6% (21,9%; 51,2%)
Wcześniejsza chemioterapia		
Cisplatyna	37/87	42,5% (32,0%; 53,6%)
Taksany	11/33	33,3% (17,9%; 51,8%)
Inne platyny	8/20	40,0% (19,1%; 64,0%)

^ pacjenci z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni dawką 1,25 mg/kg EV;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 14. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101 (Rosenberg 2019).



Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 69. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (Rosenberg 2019).

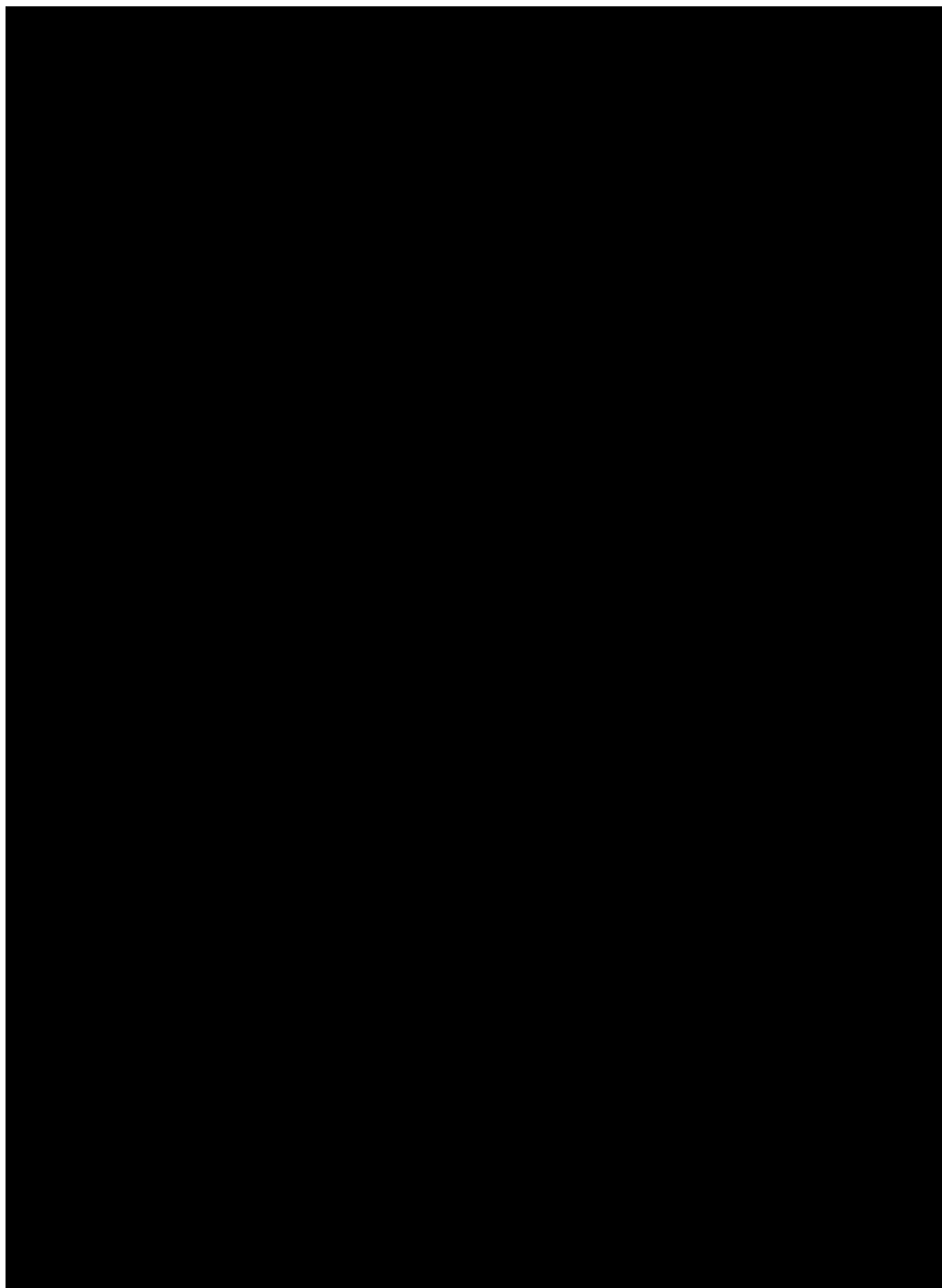
Podgrupa	Liczba pacjentów ze zdarzeniem/N	ORR, ocena BICR (95% CI)
Ogółem	55/125	44% (35,1%; 53,2%)
Wiek		
< 75 lat	43/91	47% (36,7%; 58%)
≥ 75 lat	12/34	35% (19,7%; 53,5%)
Stopień sprawności wg ECOG		
0	24/40	60% (43,3%; 75,1%)
1	31/85	36% (26,3%; 47,6%)
Ocena ryzyka w skali Bellmunt[^]		
0-1	37/72	51% (39,3%; 63,3%)
≥ 2	17/52	33% (20,3%; 47,1%)
Lokalizacja guza pierwotnego		
Pęcherz/inne	38/81	47% (35,7%; 58,3%)
Górny odcinek (w tym miedniczka nerkowa, moczowód i nerka)	17/44	39% (24,4%; 54,5%)
Przerzuty do wątroby		
Tak	19/50	38% (24,7%; 52,8%)
Nie	36/75	48% (36,3%; 59,8%)
Liczba wcześniejszych terapii w ramach leczenia choroby przerzutowej		
1-2	29/62	47% (34%; 59,9%)
≥ 3	26/63	41% (29%; 54,4%)
Najlepsza odpowiedź na wcześniejszą terapię anty-PD-(L)1		
Odpowiadający	14/25	56% (34,9%; 75,6%)
Nieodpowiadający	41/100	41% (31,3%; 51,3%)
Ekspresja PD-L1*		
CPS < 10	37/78	47% (36%; 59,1%)
CPS ≥ 10	15/42	36% (21,6%; 52%)

* łączny wynik pozytywny (CPS, z ang. *combined positive score*) z ekspresją PD-L1 zdefiniowano jako odsetek komórek nowotworowych i naciekających z ekspresją PD-L1 względem wszystkich komórek nowotworowych;

[^] ocena niedostępna dla 1 pacjenta;

^{^^} brak próbek do oceny ekspresji PD-L1 u 5 chorych.

Wykres 15. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (Li 2024).



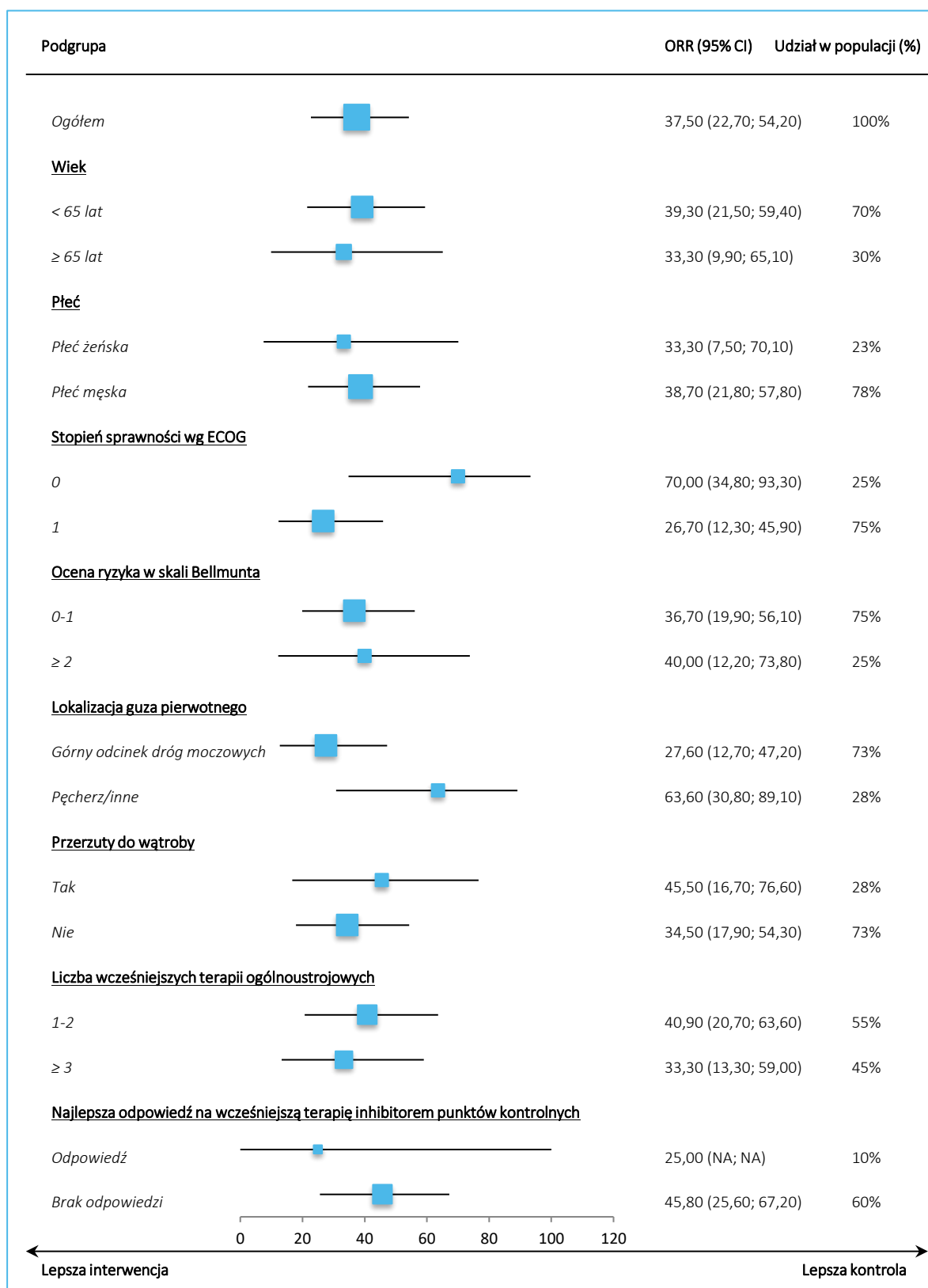
Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 70. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-203 (Li 2024).

Podgrupa	Liczba pacjentów ze zdarzeniem/N	ORR, ocena niezależnej centralnej komisji (95% CI)
Ogółem	15/40	37,5% (22,7%; 54,2%)
Wiek		
< 65 lat	11/28	39,3% (21,5%; 59,4%)
≥ 65 lat	4/12	33,3% (9,9%; 65,1%)
Płeć		
Płeć żeńska	3/9	33,3% (7,5%; 70,1%)
Płeć męska	12/31	38,7% (21,8%; 57,8%)
Stopień sprawności wg ECOG		
0	7/10	70,0% (34,8%; 93,3%)
1	8/30	26,7% (12,3%; 45,9%)
Ocena ryzyka w skali Bellmunta		
0-1	11/30	36,7% (19,9%; 56,1%)
≥ 2	4/10	40,0% (12,2%; 73,8%)
Lokalizacja guza pierwotnego		
Górny odcinek dróg moczowych	8/29	27,6% (12,7%; 47,2%)
Pęcherz/inne	7/11	63,6% (30,8%; 89,1%)
Przerzuty do wątroby		
Tak	5/11	45,5% (16,7%; 76,6%)
Nie	10/29	34,5% (17,9%; 54,3%)
Liczba wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych		
1-2	9/22	40,9% (20,7%; 63,6%)
≥ 3	6/18	33,3% (13,3%; 59,0%)
Najlepsza odpowiedź na wcześniejszą terapię inhibitorem punktów kontrolnych		
Odpowiedź	1/4	25,0% (NA; NA)
Brak odpowiedzi	11/24	45,8% (25,6%; 67,2%)

Wykres 16. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-203.



Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Dodatkowe wyniki badania *EV-201* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Petrylak 2024* (abstrakt + poster) opisującym wyniki eksploracyjnej analizy ORR, z podziałem na podgrupy wyróżnione w zależności od ekspozycji na EV. Na potrzeby tej analizy wyodrębnione zostały cztery podgrupy, różniące się średnią ekspozycją na lek, w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia. W subpopulacji obejmującej 25% chorych, u których ekspozycja na EV była najwyższa, odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 62,5%. W pozostałych subpopulacjach odsetki ORR wynosiły od 25,8% do 54,8%. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Odpowiedź na leczenie – analiza zależności skuteczności EV od ekspozycji, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; *EV-203* (*Petrylak 2024*).

Oceniany parametr	Podgrupa			
	Q1: pacjenci ze średnią ekspozycją na EV w zakresie 0-25% dla populacji ogólnej	Q2: pacjenci ze średnią ekspozycją na EV w zakresie 25-50% dla populacji ogólnej	Q3: pacjenci ze średnią ekspozycją na EV w zakresie 50-75% dla populacji ogólnej	Q4: pacjenci ze średnią ekspozycją na EV w zakresie 75-100% dla populacji ogólnej
Średnia ekspozycja na lek w ciągu 2 pierwszych cykli	< 2,81	2,81-3,71	3,71-4,29	≥ 4,29
ORR, n/N (%)	8/31 (25,8%)	17/31 (54,8%)	11/31 (35,5%)	20/32 (62,5%)

6.4.4 Jakość życia

Jedynie w badaniu *EV-201* przeprowadzono ocenę jakości życia leczonych pacjentów – wyniki przedstawiono w dodatkowej publikacji *McGregor 2022*. Zaznaczono w niej, że do analizy tego punktu końcowego wykorzystano dwa kwestionariusze: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-3L, które pacjenci wypełniali wyjściowo oraz w pierwszym dniu każdego cyklu terapii aż do jej zakończenia. Przedstawiono dane dla daty odcięcia danych 1 marca 2019 r. i medianie okresu obserwacji 10,2 miesiąca.

Spośród 125 chorych uwzględnionych w próbie, 120 (96%) pacjentów wypełniło na początku badania kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (wyższa punktacja oznacza lepszy stan pacjenta), natomiast 119 (95%) chorych EQ-5D-3L. Współczynnik *compliance*, który zdefiniowano jako odsetek pacjentów wypełniających wskazane kwestionariusze, był wysoki przez cały okres badania – ogółem co najmniej 86% chorych, którzy wciąż otrzymywali leczenie wypełniło oba narzędzia do oceny jakości życia w każdym cyklu terapii. Zaznaczyć trzeba jednak, że liczba dostępnych danych zmniejszała się w kolejnych cyklach, gdyż coraz więcej pacjentów przerywało prowadzoną terapię (96% na początku badania vs 9,6% w 10. cyklu).

6.4.4.1 EORTC QLQ-C30

6.4.4.1.1 Ocena ogólnego stanu zdrowia

Ocena ogólnego stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pozostała na podobnym poziomie w ciągu całego okresu obserwacji, począwszy od 63 punktów wyjściowo do 73 w 9. cyklu. Przeprowadzone przez autorów analizy *post-hoc*, wykorzystujące mieszany model powtórzonych pomiarów, wykazały brak zmian w ogólnej ocenie stanu zdrowia (średnia zmiana na miesiąc wyniosła 0,3 [95% CI: -0,2; 0,8; SE: 0,3], $p = 0,19$).

Dane te podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 72. Ocena jakości życia – EORTC QLQ-C30; ogólny stan zdrowia; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (McGregor 2022).

Punkt czasowy	EORTC QLQ-C30	
	N	Średnia punktacja (SD)
Wyjściowo	120	63,0 (22,5)
2. cykl	103	60,1 (22,2)
3. cykl	83	63,0 (20,8)
4. cykl	76	64,8 (18,6)
5. cykl	59	65,4 (19,8)
6. cykl	44	65,2 (21,3)
7. cykl	37	69,6 (17,3)
8. cykl	28	68,5 (21,6)
9. cykl	18	73,1 (16,8)
10. cykl	12	69,4 (25,0)

6.4.4.1.2 Domeny oceniające funkcjonowanie chorego

Opisowe analizy wykazały, że funkcjonowanie chorych (fizyczne, dotyczące wypełniania ról społecznych, emocjonalne, poznawcze i społeczne) pozostawało stabilne w okresie obserwacji, choć obserwowano niewielkie zmiany w zakresie wyników dla poszczególnych wymienionych domen. Szczegółowe informacje na ten temat prezentuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 73. Ocena jakości życia – EORTC QLQ-C30; domeny oceniające funkcjonowanie chorego; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (McGregor 2022).

Domena	Średnia punktacja EORTC QLQ-C30 (SD)		
	Wyjściowo (N = 120)	5. cykl (N = 59)	10. cykl (N = 12)
Funkcjonowanie fizyczne	76,4 (20,8)	78,9 (16,7)	92,2 (8,4)
Wypełnianie ról społecznych	73,3 (27,8)	74,3 (23,2)	84,7 (11,1)
Funkcjonowanie emocjonalne	81,7 (18,4)	85,3 (17,7)	86,8 (11,5)
Funkcjonowanie poznawcze	85,3 (19,2)	83,9 (18,8)	93,1 (13,2)
Funkcjonowanie społeczne	73,5 (27,8)	76,3 (25,7)	86,1 (21,1)

Ponadto w analizowanej publikacji podano, że przeprowadzone analizy *post-hoc* przy wykorzystaniu mieszanego modelu powtórzonych pomiarów wykazały brak zmian w funkcjonowaniu fizycznym w czasie (średnia zmiana na miesiąc wyniosła 0,04 [95% CI: -0,8; 0,9; SE: 0,4], $p = 0,93$). Nie stwierdzono też istotnego związku między funkcjonowaniem fizycznym, a PFS ($p = 0,7$).

6.4.4.1.3 Domeny oceniające objawy

Opisowe analizy wykazały, że poszczególne objawy, w tym zmęczenie i ból, pozostawały stabilne w całym okresie obserwacji. Szczegółowe informacje na ten temat prezentuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 74. Ocena jakości życia – EORTC QLQ-C30; domeny oceniające objawy; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (McGregor 2022).

Domena	Średnia punktacja EORTC QLQ-C30 (SD)		
	Wyjściowo (N = 120)	5. cykl (N = 59)	10. cykl (N = 12)
Zmęczenie	35,3 (22,9)	36,4 (21,1)	17,6 (12,9)
Nudności i wymioty	9,0 (15,9)	5,5 (13,0)	1,4 (4,8)
Duszności	16,9 (23,4)	17,5 (27,5)	13,9 (17,2)
Bezsenna	27,2 (28,7)	22,4 (22,8)	11,1 (16,4)
Utrata apetytu	24,7 (30,1)	23,6 (25,8)	11,1 (25,9)
Zaparcie	24,4 (30,5)	13,2 (20,7)	8,3 (15,1)
Biegunka	8,9 (18,2)	6,8 (16,1)	5,6 (13,0)
Ból	29,9 (28,7)	22,3 (26,6)	4,2 (7,5)
Problemy finansowe	18,2 (30,0)	19,2 (27,8)	27,8 (27,8)

Ponadto we wspomnianej publikacji podano, że przeprowadzone analizy *post-hoc* przy wykorzystaniu mieszanego modelu powtórzonych pomiarów wykazały brak zmian w ocenie zmęczenia, jak i bólu w czasie, odpowiednio -0,8 (SE: 0,4), $p = 0,05$ i -0,4 (SE: 0,3), $p = 0,22$.

Dodatkowa analiza *post-hoc* wykazała, że u pacjentów z przerzutami do kości średnia punktacja oceniająca ból była wyższa wyjściowo i uległa redukcji w dalszym okresie obserwacji. Natomiast chorzy bez wyjściowych przerzutów do kości mieli niższą średnią punktację dotyczącą bólu wyjściowo i taki stan utrzymywał się do 5. cyklu terapii. Z uwagi na małą liczbę pacjentów, począwszy od 7. cyklu dalsze wyciąganie odpowiednich wniosków badacze uznali za utrudnione. Informacje podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 75. Ocena jakości życia – EORTC QLQ-C30; domen oceniająca ból; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (McGregor 2022).

Domena	Pacjenci z przerzutami do kości		Pacjenci bez przerzutów do kości	
	N	Średnia punktacja (SD)	N	Średnia punktacja (SD)
Wyjściowo	50	43,0 (27,8)	71	20,2 (25,5)
2. cykl	43	33,0 (28,3)	60	18,9 (24,1)
3. cykl	31	24,7 (23,9)	52	18,9 (20,9)
4. cykl	28	17,3 (22,4)	48	19,4 (24,4)
5. cykl	22	25,0 (30,3)	37	20,7 (24,3)
6. cykl	18	19,4 (23,0)	26	12,8 (20,7)
7. cykl	14	8,3 (15,7)	23	15,9 (18,5)
8. cykl	10	18,3 (31,9)	18	19,4 (28,2)

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Domena	Pacjenci z przerzutami do kości		Pacjenci bez przerzutów do kości	
	N	Średnia punktacja (SD)	N	Średnia punktacja (SD)
9. cykl	7	7,1 (18,9)	11	10,6 (18,7)
10. cykl	5	3,3 (7,5)	7	4,8 (8,1)
Na końcu leczenia	18	41,7 (40,5)	41	28,1 (30,2)

6.4.4.2 EQ-5D-3L

Wyniki dotyczące EQ-5D-3L – tak indeks użyteczności, jak i ocena punktacji VAS wykazywały podobne tendencje, co analiza przy użyciu EORTC QLQ-C30. Indeks użyteczności na początku badania wynosił 0,80 i mieścił się w zakresie 0,77 w 2. cyklu do 0,91 w 10. cyklu leczenia. Z kolei punktacja EQ-5D-3L VAS wyjściowo wynosiła 66,9, a później mieściła się w zakresie 65,5 w 2. cyklu do 78,4 w 10. cyklu leczenia. Dane szczegółowo prezentuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 76. Ocena jakości życia – EQ-5D-3L; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (McGregor 2022).

Domena	Indeks użyteczności		Punktacja VAS	
	N	Średnia punktacja (SD)	N	Średnia punktacja (SD)
Wyjściowo	119	0,80 (0,16)	118	66,9 (20,5)
2. cykl	99	0,77 (0,19)	100	65,5 (22,1)
3. cykl	82	0,81 (0,14)	82	67,3 (19,2)
4. cykl	75	0,83 (0,16)	74	68,7 (21,2)
5. cykl	59	0,81 (0,15)	58	67,1 (20,8)
6. cykl	43	0,83 (0,13)	43	68,1 (23,6)
7. cykl	36	0,84 (0,09)	36	70,6 (21,1)
8. cykl	28	0,80 (0,18)	28	69,4 (21,2)
9. cykl	18	0,84 (0,17)	18	70,9 (25,0)
10. cykl	12	0,91 (0,06)	12	78,4 (27,3)

6.4.4.3 Ocena jakości życia po wystąpieniu obiektywnej odpowiedzi na leczenie

Analiza *post-hoc* przy wykorzystaniu mieszanego modelu powtórzonych pomiarów nie wykazała jakichkolwiek zmian wyników dotyczących ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania fizycznego w okresie obserwacji po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na leczenie, odpowiednio -0,01 (SE: 0,3), $p = 0,98$ i -0,5 (SE: 0,5), $p = 0,29$. Z kolei w przypadku oceny zmęczenia i ból badacze wskazali na odpowiednio małą (*small*) i niewielką (*modest*) poprawę od uzyskania obiektywnej odpowiedzi, odpowiednio -1,2 na

miesiąc (95% CI: -2,3; -0,1; SE: 0,6), $p = 0,04$ i -0,6 (95% CI: -1,7; 0,6; SE: 0,6), $p = 0,32$. Dane te podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 77. Ocena jakości życia po wystąpieniu obiektywnej odpowiedzi; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (McGregor 2022).

Czas po wystąpieniu odpowiedzi obiektywnej	Średnia punktacja EORTC QLQ-C30 (SD)		
	Funkcjonowanie fizyczne	Zmęczenie	Ból
1. cykl (n = 53)	80,4 (16,9)	35,0 (22,1)	18,9 (22,9)
2. cykl (n = 49)	79,8 (15,9)	34,7 (21,6)	20,1 (25,9)
3. cykl (n = 41)	79,5 (19,0)	28,3 (19,6)	13,4 (17,2)
4. cykl (n = 34)	79,4 (21,8)	28,1 (20,9)	10,8 (20,1)
5. cykl (n = 25)	81,9 (17,8)	23,6 (18,2)	8,7 (16,8)
6. cykl (n = 17)	82,3 (19,9)	26,4 (25,9)	16,7 (27,0)

6.4.5 Ocena immunogenności

W badaniach EV-201 i EV-203, w ramach oceny immunogenności EV dokonywano pomiarów obecności specyficznych przeciwciał przeciwlekowych (ADA) – wyjściowo oraz okresowo, w trakcie leczenia. Wyniki oceny wykonanej przez autorów próby EV-201 były dostępne w dokumencie *EPAR Padcev 2022*, a odpowiednie wyniki badania EV-203 – w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov*: NCT04995419. Dostępne dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 78. Ocena immunogenności EV – obecność przeciwciał przeciwlekowych (ADA); badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (EPAR Padcev 2022, NCT04995419).

Oceniany parametr	EV-201, N=114 [^]	EV-203, N=38 [#]
	n/N (%)	n (%)
Pacjenci z wyjściowo ujemnym wynikiem oznaczenia ADA	112	37
Ujemny wynik po rozpoczęciu leczenia	109/112 (97,3%)	37/37 (100%)
Dodatni wynik w trakcie leczenia EV	3/112 (2,7%)	0/37 (0,0%)
– Przejściowo dodatni	2/112 (1,8%)	-
– Trwale dodatni	1/112 (0,9%)	-
Pacjenci z wyjściowo dodatnim wynikiem oznaczenia ADA	2	1
Ujemny wynik po rozpoczęciu leczenia	1/2 (50,0%)	1/1 (100%)
Dodatni wynik w trakcie leczenia EV	1/2 (50,0%)	0/1 (0,0%)
– Przejściowo dodatni	1/2 (50,0%)	-
– Trwale dodatni	0/2 (0%)	-

[^] liczba analizowanych pacjentów – chorzy, dla których dostępny był wynik pomiaru wyjściowego i ≥ 1 pomiaru wykonanego po rozpoczęciu leczenia, źródło danych: *EPAR Padcev 2022*;

[#] liczba analizowanych pacjentów – chorzy leczeni EV, dla których dostępne były odpowiednie dane, źródło danych: NCT04995419.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

W badaniu *EV-201*, wyjściowo nie wykryto obecności ADA u 112/114 chorych. Po rozpoczęciu leczenia 97,3% pacjentów w tej podgrupie nadal miała wynik ujemny. U 3 chorych odnotowano natomiast obecność badanych przeciwciał, przy czym u 2 wynik oznaczenia był dodatni przejściowo, a u 1 chorego ich obecność miała trwały charakter. W przypadku 2 chorych z dostępnymi próbkami wyjściowo wynik oznaczenia ADA był dodatni. U jednego z nich po wdrożeniu terapii EV wykryto przeciwciała (charakter przejściowy), a u drugiego nie stwierdzono ich obecności.

Natomiast w próbie *EV-203*, w analizie uwzględniono 38 pacjentów. Wyjściowo, tylko w jednym przypadku wynik oznaczenia ADA był dodatni, u pozostałych 37 chorych przeciwciała przeciwlkowe były nieobecne. W pomiarach wykonywanych w trakcie leczenia EV, u żadnej z ocenianych osób nie wykryto przeciwciał przeciwlkowych (ADA).

6.5 Bezpieczeństwo

We wszystkich analizowanych badaniach przedstawiono informacje na temat oceny bezpieczeństwa. Zgodnie z przyjętym podejściem, w przypadku badania *EV-101* podawano jedynie dane dla podgrupy pacjentów leczonych dawką 1,25 mg/kg EV (N = 112), a jedynie w przypadku oceny TRAEs specjalnego zainteresowania zaprezentowano wyniki w szerszej populacji pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy otrzymali różne dawki EV (N = 155). W przypadku badania *EV-201* przedstawiane wyniki dotyczą pacjentów leczonych EV włączonych do kohorty 1 tej próby (N = 125), a dane odnoszące się do próby *EV-203* uwzględniają ogólną populację leczoną EV w przebiegu tego badania (N = 40).

Najważniejsze informacje dotyczące ekspozycji na EV w badaniach *EV-101*, *EV-201* i *EV-203* podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 79. Ekspozycja na leczenie; EV; *EV-101*, *EV-201* i *EV-203* (Rosenberg 2018, Rosenberg 2019, O'Donnell 2020, EPAR Padcev 2022, Li 2024).

Badanie, analiza (źródło)	Opis Ekspozycja na leczenie EV
<i>EV-101</i> , DCO 09.04.2018 (Rosenberg 2018) [#]	Mediana czasu leczenia: 23,7 tygodni (zakres: 1,1-78,0)
<i>EV-201</i> , DCO: 1 marca 2019 r.; (Rosenberg 2019)	Mediana czasu leczenia: 4,6 miesiąca, maksymalny czas trwania terapii: 15,6 miesiąca
<i>EV-201</i> , DCO: 15 marca 2020 r.; (O'Donnell 2020)	Mediana czasu leczenia: 4,6 miesiąca (zakres: 0,5-27,3)
<i>EV-201</i> [^] ; (EPAR Padcev 2022)	Mediana czasu leczenia: 4,6 miesiąca (zakres: 0,5-29,4), średnia 6,00 mies. zakres: 0,5-29,4 Liczba pacjentów z czas trwania leczenia EV: ▪ < 1 miesiąca: 14 (11,2%) ▪ 1 do < 6 miesiąca: 71 (56,8%) ▪ 6 do < 12 miesiąca: 27 (21,6%) ▪ 6 do < 12 miesiąca: 13 (10,4%) Względna intensywność dawki: mediana:78,67%, zakres: 26,2%-101,8%, średnia: 77,81%, SD: 17,60
<i>EV-203</i> , DCO: 13 maja 2022 r.; (Li 2024)	Mediana czasu leczenia EV: 4,6 mies. (zakres: 0,6-9,3) Mediana liczby ukończonych cykli:4,0 (zakres: 1-10) Mediana względnej intensywności dawki: 74%

brak danych dotyczących ekspozycji na leczenie dla poszukiwanej populacji (pacjenci leczeni EV w dawce 1,25 mg/kg) dla dłuższych okresów obserwacji;

[^] w dokumencie EPAR Padcev 2022 przedstawiono wyniki analizy wykonanej dla kohorty 2 badania *EV-201* (kohorta nieopisywana w analizie własnej, obejmująca pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do terapii cisplatyną i nie otrzymali wcześniej leczenia opartego na pochodnych platyny), z datą odcięcia danych 08.09.2020. Najprawdopodobniej, w przypadku kohorty 1 zastosowano taką samą datę odcięcia danych.

Szczegółowe informacje dotyczące wykorzystanych źródeł danych i analizowanych okresów obserwacji zaprezentowano poniżej, w odpowiednich podrozdziałach.

6.5.1 Poszczególne TEAEs

W tabeli poniżej zebrano informacje na temat najczęstszych TEAEs odnotowanych wśród pacjentów włączonych do badań EV-201 i EV-203. Zaprezentowane w tabeli dane z próby EV-201 pochodzą z dokumentu *EPAR Padcev 2022* i dotyczą zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych EV, przy medianie czasu leczenia równej 4,6 miesiąca (zakres 0,5-29,4). Z kolei, w przypadku badania EV-203 przedstawiono zdarzenia niepożądane odnotowane do 13 maja 2022 r. (dane zaczerpnięto z publikacji *Li 2024*). Mediana czasu leczenia EV u tych chorych wyniosła 4,6 miesiąca (zakres: 1-10).

U wszystkich pacjentów włączonych do prób EV-201 i EV-203 odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (dowolnego stopnia nasilenia). W badaniu EV-201, do najczęstszych TEAEs bez względu na stopień nasilenia należały: zmęczenie (55,2%), zmniejszenie apetytu (52,0%) i łysienie (51,2%). Z kolei, wśród pacjentów włączonych do próby EV-203 najczęściej obserwowano występowanie niedokrwistości (70,0%), spadku apetytu (65,0%) i zwiększenia aktywności AST (65,0%). W przypadku uwzględnienia w analizie wyłącznie zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 . stopniu nasilenia, w próbie EV-201 najczęściej raportowano przypadki niedokrwistości (13,6%) i neutropenii (8,8%), a w badaniu EV-203 – zmniejszenie liczby neutrofilów (20,0%) i niedokrwistość (15,0%).

Tabela 80. Poszczególne TEAEs; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 i EV-203 (*EPAR Padcev 2022, Li 2024*).

Zdarzenie niepożądane	Badanie EV-201 (N = 125) [^]		Badanie EV-203 (N = 40) [#]	
	Bez względu na stopień nasilenia	3./4. stopnia nasilenia	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3 . stopnia nasilenia
Jakiegokolwiek	125 (100%)	93 (74,4%)	40 (100%)	30 (75,0%)
Zmęczenie	69 (55,2%)	8 (6,4%)	bd.	bd.
Zmniejszenie apetytu	65 (52,0%)	3 (2,4%)	26 (65,0%)	1 (2,5%)
Łysienie	64 (51,2%)	bd.	12 (30,0%)	0 (0,0%)
Nudności	57 (45,6%)	bd.	20 (50,0%)	0 (0,0%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	54 (43,2%)	bd.	bd.	bd.
Biegunka	53 (42,4%)	5 (4,0%)	19 (47,5%)	2 (5,0%)
Zaburzenia smaku	49 (39,2%)	bd.	bd.	bd.
Niedokrwistość	44 (35,2%)	17 (13,6%)	28 (70,0%)	6 (15,0%)
Zmniejszenie masy ciała	40 (32,0%)	bd.	bd.	bd.
Zaparcia	35 (28,0%)	bd.	19 (47,5%)	0 (0,0%)
Sucha skóra	35 (28,0%)	bd.	bd.	bd.
Suchość oka	30 (24,0%)	bd.	bd.	bd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Zdarzenie niepożądane	Badanie EV-201 (N = 125) [^]		Badanie EV-203 (N = 40) [#]	
	Bez względu na stopień nasilenia	3./4. stopnia nasilenia	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3. stopnia nasilenia
Obrzęk obwodowy	31 (24,8%)	bd.	bd.	bd.
Wysypka plamisto-grudkowa	29 (23,2%)	5 (4,0%)	6 (15,0%)	4 (10,0%)
Zakażenie dróg moczowych	24 (19,2%)	6 (4,8%)	bd.	bd.
Wymioty	25 (20,0%)	bd.	12 (30,0%)	0 (0,0%)
Kaszel	22 (17,6%)	bd.	bd.	bd.
Zawroty głowy	20 (16,0%)	bd.	bd.	bd.
Duszność	20 (16,0%)	bd.	bd.	bd.
Zwiększona aktywność AST	19 (15,2%)	bd.	26 (65,0%)	1 (2,5%)
Ból pleców	20 (16,0%)	bd.	bd.	bd.
Hiperglikemia	19 (15,2%)	9 (7,2%)	20 (50,0%)	3 (7,5%)
Zwiększone łzawienie	21 (16,8%)	bd.	bd.	bd.
Hiponatremia	18 (14,4%)	7 (5,6%)	13 (32,5%)	5 (12,5%)
Bezsenna	18 (14,4%)	bd.	bd.	bd.
Gorączka	17 (13,6%)	bd.	15 (37,5%)	0 (0,0%)
Hipokaliemia	bd.	bd.	15 (37,5%)	2 (5,0%)
Neutropenia	bd.	11 (8,8%)	bd.	bd.
Zwiększona aktywność ALT	15 (12,0%)	bd.	18 (45,0%)	1 (2,5%)
Krwimocz	12 (9,6%)	bd.	bd.	bd.
Świąd	34 (27,2%)	bd.	14 (35,0%)	2 (5,0%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	bd.	4 (3,2%)	19 (47,5%)	8 (20,0%)
Wysypka	2 (1,6%)	bd.	17 (42,5%)	5 (12,5%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	bd.	bd.	16 (40,0%)	5 (12,5%)
Hipofosfatemia	bd.	bd.	7 (17,5%)	5 (12,5%)
Zapalenie płuc	bd.	3 (2,4%)	5 (12,5%)	5 (12,5%)
Ból brzucha	26 (20,8%)	bd.	bd.	bd.
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	10 (8,0%)	bd.	bd.	bd.
Ostra niewydolność nerek	bd.	4 (3,2%)	bd.	bd.

[^] zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 10% chorych (bez względu na stopień nasilenia);

[#] zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 30% chorych, bez względu na stopień nasilenia lub ≥ 10% pacjentów w przypadku AEs ≥ 3 stopnia.

Wyniki badania EV-101, dotyczące pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg były dostępne w doniesieniu konferencyjnym i prezentacji do niego Rosenberg 2018 (DCO: 09.04.2018). Podano, że AEs w ≥ 3. stopniu nasilenia, które stwierdzono u ≥ 5% chorych z rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg, obejmowały: niedokrwistość (8%), hiponatremię (7%),

Padcev (enfortumab vedotyn)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

zakażenie dróg moczowych (7%) i hiperglikemię (6%, w tym 3,6% zostało uznanych za ciężkie i związane z prowadzonym leczeniem).

6.5.2 Ciężkie (*serious*) TEAEs

Informacje na temat ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) odnotowanych u leczonych pacjentów były dostępne dla badań *EV-201* (dokument *EPAR Padcev 2022*) i *EV-203* (rejestr badań klinicznych *clinicaltrials.gov*: *NCT04995419*).

Co najmniej jedno SAE stwierdzono u 59/125 (47,2%) chorych włączonych do badania *EV-201* i u 18/40 pacjentów (45,0%) z próby *EV-203*. Wśród pacjentów leczonych EV w ramach badania *EV-201* najczęściej były to zakażenia i zarażenia (15,2%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (11,2%) i zaburzenia metabolizmu i odżywiania (8,0%), do których należały m.in. gorączka neutropeniczna (4,0%) i neutropenia (1,6%), zakażenie dróg moczowych (4,8%) czy zapalenie tkanki łącznej (4,8%) oraz hiponatremia (2,4%) i hiperglikemia (1,6%).

Z kolei, w próbie *EV-203* najczęściej obserwowano występowanie następujących SAEs: zapalenie płuc (12,5%) i wysypka (7,5%). Pozostałe ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły u jednego lub dwóch pacjentów (co odpowiadało 2,5% lub 5,0% analizowanej populacji).

Szczegółowe informacje na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 81. SAEs, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; *EV-201* i *EV-203* (*EPAR Padcev 2022*, *NCT04995419*).

SAEs	Badanie <i>EV-201</i> (N = 125) [^] Bez względu na stopień nasilenia	Badanie <i>EV-203</i> (N = 40) Bez względu na stopień nasilenia
Jakiegokolwiek	59 (47,2%)	18 (45,00%)
Zaburzenia dotyczące układu krwionośnego i limfatycznego		
Ogółem	7 (5,6%)	bd,
Gorączka neutropeniczna	5 (4,0%)	bd,
Neutropenia	2 (1,6%)	bd,
Leukopenia	bd,	2 (5,00%)
Pancytopenia	bd,	1 (2,50%)
Zaburzenia sercowe		
Ogółem	1 (0,8%)	bd,
Ostry zespół wieńcowy	bd,	1 (2,50%)
Zaburzenia oka		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

SAEs	Badanie EV-201 (N = 125)^	Badanie EV-203 (N = 40)
	Bez względu na stopień nasilenia	Bez względu na stopień nasilenia
Zaćma	bd,	1 (2,50%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
Ogółem	14 (11,2%)	bd,
Biegunka	3 (2,4%)	bd,
Wymioty	3 (2,4%)	bd,
Ból brzucha	3 (2,4%)	bd,
Nudności	3 (2,4%)	bd,
Niedrożność jelit	bd,	1 (2,50%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Ogółem	8 (6,4%)	bd,
Gorączka	2 (1,6%)	1 (2,50%)
Zmęczenie	3 (2,4%)	bd,
Ból w klatce piersiowej	bd,	1 (2,50%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Ogółem	19 (15,2%)	bd,
Zapalenie płuc	3 (2,4%)	5 (12,50%)
Zakażenie dróg moczowych	6 (4,8%)	1 (2,50%)
Posocznica	4 (3,2%)	bd,
Zapalenie tkanki łącznej	6 (4,8%)	bd,
Zakażenie dróg oddechowych	bd,	1 (2,50%)
Zakażenie przebiegające z gorączką	bd,	1 (2,50%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Ogółem	3 (2,4%)	bd,
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych		
Ogółem	1 (0,8%)	bd,
Zwiększona aktywność ALT	bd,	1 (2,50%)
Zwiększona aktywność AST	bd,	1 (2,50%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	bd,	2 (5,00%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	bd,	1 (2,50%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Ogółem	10 (8,0%)	bd,
Hiperglikemia	2 (1,6%)	1 (2,50%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

SAEs	Badanie EV-201 (N = 125)^	Badanie EV-203 (N = 40)
	Bez względu na stopień nasilenia	Bez względu na stopień nasilenia
Zmniejszenie apetytu	1 (0,8%)	bd,
Odwodnienie	1 (0,8%)	bd,
Hiponatremia	3 (2,4%)	1 (2,50%)
Cukrzyca	bd,	2 (5,00%)
Hiperkalcemia	bd,	1 (2,50%)
Hipokaliemia	bd,	1 (2,50%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ogółem	2 (1,6%)	bd,
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)		
Ogółem	5 (4,0%)	bd,
Progresja nowotworu złośliwego	bd,	2 (5,00%)
Zaburzenia układu nerwowego		
Ogółem	3 (2,4%)	bd,
Zaburzenia nerek i układu moczowego		
Ogółem	9 (7,2%)	bd,
Ostre uszkodzenie nerek	4 (3,2%)	bd,
Krwimocz	3 (2,4%)	bd,
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Ogółem	9 (7,2%)	bd,
Duszność	4 (3,2%)	bd,
Hipoksja	3 (2,4%)	bd,
Choroba śródmiąższowa płuc	bd,	1 (2,50%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Ogółem	4 (3,2%)	bd,
Złuszczające zapalenie skóry	bd,	1 (2,50%)
Wysypka polekowa	bd,	2 (5,00%)
Wysypka	bd,	3 (7,50%)
Zaburzenia naczyniowe		
Ogółem	5 (4,0%)	bd,
Zakrzepica żył głębokich	bd,	1 (2,50%)
Zaburzenia psychiczne		
Stan splątania	bd,	1 (2,50%)

[^] w dokumencie *EPAR Padcev 2022* raportowano SAEs występujące u $\geq 1\%$ chorych. Przedstawiano tam dane pochodzące z różnych źródeł i wspomniane odsetki mogą nie dotyczyć próby *EV-201*.

6.5.3 Poszczególne TRAEs

Dla wszystkich analizowanych prób (*EV-101*, *EV-201*, *EV-203*) dostępne były informacje na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem, TRAEs. Dane dotyczące badań *EV-101* i *EV-203* zostały zaczerpnięte z właściwych publikacji głównych (odpowiednio *Rosenberg 2020* i *Li 2024*). Z kolei, w przypadku próby *EV-201* wykorzystano dane pochodzące z dokumentu *EPAR Padcev 2022*, prezentujące wyniki analizy uwzględniającej o rok dłuższy okres obserwacji względem analizy opisanej w publikacji pełnotekstowej *Rosenberg 2019*. Wymienione dane zaprezentowano zbiorczo w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 82. TRAEs, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2020, EPAR Padcev 2022, Li 2024).

TRAEs	Badanie EV-101 (N = 112) [#]		Badanie EV-201 (N = 125) [^]		Badanie EV-203 (N = 40) ^{&}	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3. stopnia nasilenia	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3. stopnia nasilenia	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3. stopnia nasilenia
Jakiegokolwiek	bd.	bd.	117 (93,6%)	70 (56,0%)	40 (100%)	29 (72,5%)
Zmęczenie	59 (53%)	2 (2%)	62 (49,6%)	8 (6,4%)	bd.	bd.
Łysienie	52 (46%)	0 (0%)	62 (49,6)	bd,	12 (30,0%)	0 (0,0%)
Zmniejszenie apetytu	47 (42%)	1 (1%)	55 (40,0%)	1 (0,8%)	25 (62,5%)	1 (2,5%)
Zaburzenia smaku	43 (38%)	0 (0%)	47 (37,6)	bd,	bd.	bd.
Obwodowa neuropatia czuciowa	42 (38%)	1 (1%)	50 (40,0)	2 (1,6%)	bd.	bd.
Nudności	42 (38%)	1 (1%)	50 (40,0%)	3 (2,4%)	20 (50,0%)	0 (0,0%)
Biegunka	37 (33%)	1 (1%)	41 (32,8%)	3 (2,4%)	19 (47,5%)	2 (5,0%)
Zmniejszenie masy ciała	bd.	bd.	29 (23,2%)	bd,	bd.	bd.
Sucha skóra	24 (21%)	0 (0%)	30 (24,0)	bd,	bd.	bd.
Wysypka plamisto-grudkowa	30 (27%)	3 (3%)	28 (22,4)	5 (4,0%)	6 (15,0%)	4 (10,0%)
Niedokrwistość	bd.	bd.	27 (21,6%)	9 (7,2%)	27 (67,5%)	6 (15,0%)
Świąd	39 (35%)	1 (1%)	32 (25,6%)	2 (1,6%)	14 (35,0%)	2 (5,0%)
Zwiększona aktywność AST	25 (22%)	1 (1%)	17 (13,6%)	4 (3,2%)	25 (62,5%)	1 (2,5%)
Zaparcia	bd.	bd.	15 (12,0%)	bd,	16 (40,0%)	0 (0,0%)
Neutropenia	bd.	bd.	13 (10,4%)	10 (8,0%)	bd.	bd.
Hiperglikemia	bd.	bd.	12 (9,6)	5 (4,0%)	19 (47,5%)	3 (7,5%)
Zwiększona aktywność ALT	bd.	bd.	14 (11,2%)	bd,	17 (42,5%)	1 (2,5%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	bd.	bd.	3 (2,4%)	3 (2,4%)	19 (47,5%)	8 (20,0%)
Wysypka	bd.	bd.	2 (1,6)	0 (0,0%)	17 (42,5%)	5 (12,5%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

TRAEs	Badanie EV-101 (N = 112) [#]		Badanie EV-201 (N = 125) [^]		Badanie EV-203 (N = 40) ^{&}	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3. stopnia nasilenia	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3. stopnia nasilenia	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3. stopnia nasilenia
Zmniejszenie liczby leukocytów	bd.	bd.	bd.	bd.	16 (40,0%)	5 (12,5%)
Hipokaliemia	bd.	bd.	bd.	bd.	14 (35,0%)	2 (5,0%)
Hiponatremia	bd.	bd.	bd.	3 (2,4%)	12 (30,0%)	5 (12,5%)
Hipofosfatemia	bd.	bd.	bd.	bd.	7 (17,5%)	4 (10,0%)
Gorączka neutropeniczna	bd.	bd.	bd.	5 (4,0%)	bd.	bd.
Zwiększone ławienie	bd.	bd.	21 (16,8%)	bd.	bd.	bd.
Suchość oka	bd.	bd.	25 (20,0)	bd.	bd.	bd.
Pogorszenie ostrości wzroku	bd.	bd.	16 (12,8%)	bd.	bd.	bd.
Wymioty	bd.	bd.	19 (15,2%)	3 (2,4%)	bd.	bd.
Zapalenie jamy ustnej	bd.	bd.	10 (8,0%)	bd.	bd.	bd.
Suchość jamy ustnej	bd.	bd.	6 (4,8)	bd.	bd.	bd.
Ból brzucha	bd.	bd.	4 (3,2%)	bd.	bd.	bd.
Astenia	bd.	bd.	5 (4,0%)	2 (1,6%)	bd.	bd.
Obrzęk obwodowy	bd.	bd.	15 (12,0%)	bd.	bd.	bd.
Zmniejszenie liczby leukocytów	bd.	bd.	5 (4,0%)	1 (0,8%)	bd.	bd.
Zwiększenie aktywności lipazy	bd.	bd.	bd.	5 (4,0%)	bd.	bd.
Zwiększenie aktywności amylazy	bd.	bd.	bd.	3 (2,4%)	bd.	bd.
Odwodnienie	bd.	bd.	bd.	3 (2,4%)	bd.	bd.
Neuropatia obwodowa ruchowa	bd.	bd.	12 (9,6%)	bd.	bd.	bd.
Ostre uszkodzenie nerek	bd.	bd.	bd.	1 (0,8%)	bd.	bd.
Hiperpigmentacja skóry	bd.	bd.	10 (8,0%)	bd.	bd.	bd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

TRAEs	Badanie EV-101 (N = 112) [#]		Badanie EV-201 (N = 125) [^]		Badanie EV-203 (N = 40) ^{&}	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3. stopnia nasilenia	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3. stopnia nasilenia	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3. stopnia nasilenia
Wysypka rumieniowa	bd.	bd.	bd,	4 (3,2%)	bd.	bd.
Wysypka pętkowa	bd.	bd.	bd,	1 (0,8%)	bd.	bd.
Nadciśnienie	bd.	bd.	bd,	2 (1,6%)	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

informacje z publikacji *Rosenberg 2020* (data odcięcia danych: 25 października 2018 r.; mediana okresu obserwacji: 16,4 miesiąca);

[^] informacje z z doniesienia konferencyjnego i plakatu do niego *O'Donnell 2020* (data odcięcia danych: 15 marca 2020 r.; mediana okresu obserwacji: 22,3 miesiąca [zakres: 0,5; 27,3]); TRAEs występujące u ≥ 20% chorych, bez względu na stopień nasilenia lub ≥ 5% dla zdarzeń ≥ 3 stopnia;

[&] informacje z publikacji *Li 2024* (data odcięcia danych 13 maja 2022 r., mediana okresu obserwacji 6,5 miesiąca), TRAEs dowolnego stopnia nasilenia występujące u ≥ 30% chorych i AEs ≥ 3 stopnia odnotowane u ≥ 10% pacjentów.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

W próbie *EV-101*, wśród najczęstszych TRAEs bez względu na stopień nasilenia wyróżnić można zmęczenie, łysienie i zmniejszenie apetytu (odpowiednio 53%, 46% i 42%). W przypadku zdarzeń w ≥ 3 . stopniu nasilenia najczęściej występowały: wysypka plamisto-grudkowa (3%) i zmęczenie (2%). Pozostałe TRAEs ≥ 3 stopnia odnotowano u $\leq 1\%$ analizowanych pacjentów/

W badaniu *EV-201* najczęstsze TRAEs dowolnego stopnia nasilenia również stanowiły: zmęczenie (49,6%), łysienie (49,6%) i spadek apetytu (40,0%). Biorąc pod uwagę wyłącznie zdarzenia ≥ 3 . stopnia nasilenia, najczęściej u pacjentów z tego badania stwierdzano neutropenię (8,0%), niedokrwistość (7,2%) i zmęczenie (6,4%).

Z kolei, w próbie *EV-203* najczęściej obserwowano występowanie następujących TRAEs (bez względu na stopień nasilenia): niedokrwistość (67,5%), zmniejszenie apetytu (62,5%) i zwiększona aktywność AST (62,5%). Przy uwzględnieniu wyłącznie TRAEs w 3 stopniu nasilenia lub wyższym, najczęściej raportowano przypadki zmniejszenie liczby neutrofilów (20,0%) i niedokrwistości (15,0%).

6.5.4 Ciężkie (*serious*) TRAEs

Dane dotyczące występowania ciężkich (*serious*) TRAEs były dostępne dla prób *EV-201* i *EV-203*.

Autorzy badania *EV-201* podali, że do 1 marca 2019 r. ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 19% chorych. Najczęstszym z nich była gorączka neutropeniczna (4%).

Z kolei, w przypadku próby *EV-203* ciężkie (*serious*) TRAEs raportowano dla 40% chorych (16/40). Jako najczęstsze zdarzenia, odnotowane u $\geq 5\%$ osób wskazano: zapalenie płuc, wysypkę, cukrzycę, wysypkę polekową, leukopenię i zmniejszenie liczby neutrofilów.

6.5.5 TEAEs lub TRAEs prowadzące do modyfikacji leczenia

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje na temat zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do modyfikacji dawkowania EV w opisywanych badaniach (*EV-101*, *EV-201*, *EV-203*).

Dane dotyczące badania *EV-201* zostały zaczerpnięte z dokumentu *EPAR Padcev 2022*. Do daty odcięcia danych, u 16,8% chorych odnotowano występowanie TEAEs wymagających trwałego przerwania leczenia, tymczasowe przerwanie terapii EV z powodu AEs był konieczne u 65,6% pacjentów, natomiast redukcję dawkowania EV z powodu AEs zastosowano u 33,6% chorych. Biorąc pod uwagę TEAEs związane z leczeniem odsetki te wyniosły odpowiednio 12,0%, 49,6% i 31,2%. Najczęstszym zdarzeniem

niepożądanych prowadzącym do zakończenia terapii EV lub do redukcji dawki leku była obwodowa neuropatia czuciowa.

Z kolei, w badaniu *EV-203* odsetek pacjentów, u których odnotowano TRAEs prowadzące do trwałego zakończenia leczenia EV był równy 5,0% (2 pacjentów). Zredukowania stosowanej dawki leku z powodu TRAEs wymagało 62,5% chorych, najczęściej było to związane z występowaniem wysypki, a tymczasowe przerwanie terapii związane z TRAEs było konieczne u 55,0%, najczęściej ze względu na występowanie nasilonego zmęczenia.

Tabela 83. Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawkowania EV, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (EPAR Padcev 2022, Li 2024).

Zdarzenie niepożądane	Badanie EV-201 (N = 125) [^]	Badanie EV-203 (N = 40)
	Bez względu na stopień nasilenia	Bez względu na stopień nasilenia
TEAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	21 (16,8%)	bd.
TRAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	15 (12,0%)	2 (5,0%) ^{&}
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	42 (33,6%)	bd.
TRAEs prowadzące do redukcji dawki	39 (31,2%)	25 (62,5%) [#] ,
TEAEs prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia	82 (65,6%)	bd.
TRAEs prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia	62 (49,6%)	22 (55,0%) ^{^^}

[^] dane z dokumentu *EPAR Padcev 2022*, mediana czasu leczenia: 4,6 miesiąca (zakres: 0,5-29,4),

& w tym: ostry zespół wieńcowy (n=1) i hiperglikemia oraz wysypka (n=1).

[#] najczęściej z powodu wysypki (22,5%);

^{^^} najczęściej z powodu zmęczenia (10,0%).

Autorzy badania *EV-101* w publikacji *Rosenberg 2020* podali tylko, że redukcji dawki EV wymagało 39 spośród 112 chorych (35%) z przerzutowym rakiem urotelialnym, stosujących EV w dawce 1,25 mg/kg.

6.5.6 TRAEs specjalnego zainteresowania

Prezentowane poniżej informacje dotyczące badania *EV-201* pochodzą z publikacji *Rosenberg 2019* oraz doniesienia konferencyjnego i plakatu do niego *O'Donnell 2020*, a także doniesienia konferencyjnego i prezentacji *Petrylak 2019*.

Jako zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania, związane z leczeniem EV, predefiniowano następujące: neuropatia obwodowa, wysypka, hiperglikemia i reakcje związane z wlewem.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

W publikacji *Rosenberg 2019* (DCO 01.03.2019) podano, że neuropatia obwodowa związana z leczeniem występowała u 50% analizowanych pacjentów – u większości z nich w ≤ 2 . stopniu nasilenia, nie stwierdzono przypadków w 4. stopniu nasilenia. Częściej występowała obwodowa neuropatia czuciowa niż ruchowa (44% vs 14%). Spośród 42 chorych z neuropatią obwodową w momencie włączenia, u 20 (48%) nie stwierdzono jej pogorszenia. U większości (76%) chorych z neuropatią obwodową odnotowano ustąpienie lub 1 stopień nasilenia tego AE podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Z kolei wysypka związana z leczeniem występowała u 48% pacjentów, a u większości (75%) z nich miała 2. stopień nasilenia na początku pierwszego cyklu terapii (nie stwierdzono przypadków w 4. stopniu nasilenia). Z powodu wysypki terapię przerwało 2 pacjentów, z czego u jednego z nich odnotowano zdarzenie 3. stopnia nasilenia, raportowane jako zespół Stevensa-Johnsona. Wśród wszystkich pacjentów doświadczających wysypki, podczas ostatniej wizyty kontrolnej u 73% stwierdzono całkowite jej ustąpienie, a u 20% odnotowano poprawę. Większość pacjentów (75%) podczas tej wizyty miało 1. stopień nasilenia tego zdarzenia niepożądanego. U 3 pacjentów nastąpiło wynacznienie w miejscu wlewu – dwa z tych przypadków zostały uznane za ciężkie (*serious*). U wszystkich tych chorych objawy ustąpiły i mogli oni kontynuować terapię.

Natomiast hiperglikemia związana z prowadzoną terapią wystąpiła u 11% chorych, niezależnie czy u pacjenta występowała ona na początku badania. U 6% pacjentów miała ona ≥ 3 . stopień nasilenia, a u jednego odnotowano 4. stopień nasilenia, który ustąpił, bez potrzeby stosowania leków. U 52% chorych z wyjściową hiperglikemią nie stwierdzono jej pogorszenia. Wśród 19 pacjentów z wyjściową hiperglikemią u 68% nie odnotowano AEs związanych z leczeniem. Spośród chorych bez hiperglikemii na początku badania hiperglikemia związana z leczeniem rozwinęła się u 8% osób. U 7 z 14 pacjentów z tym AE stwierdzono jego ≤ 2 . stopień nasilenia. W przypadku 57% chorych nastąpiło całkowite ustąpienie objawów, a u 14% pacjentów stwierdzono poprawę. Łącznie u 79% chorych stwierdzono ustąpienie lub 1 stopień nasilenia hiperglikemii związanej z leczeniem podczas ostatniej wizyty kontrolnej. U jednego pacjenta to AE doprowadziło do przerwania leczenia.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego przypadku TRAEs specjalnego zainteresowania była najdłuższa dla neuropatii obwodowej i wynosiła 2,43 miesiąca, natomiast dla wysypki i hiperglikemii była znacznie krótsza i wynosiła odpowiednio 0,53 i 0,58 miesiąca.

Szczegółowe informacje na temat TRAEs specjalnego zainteresowania, pochodzące z publikacji *Rosenberg 2019*, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 84. TRAEs specjalnego zainteresowania, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (Rosenberg 2019).

TRAEs	Liczba pacjentów ze zdarzeniem w jakimkolwiek stopniu nasilenia	Łączna liczba zdarzeń w jakimkolwiek stopniu nasilenia [^]	Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia (zakres) [miesiące]	Mediana czasu do poprawy ^{^^} jakiegokolwiek zdarzenia (zakres) [miesiące]	Mediana czasu do ustąpienia [#] jakiegokolwiek zdarzenia (zakres) [miesiące]
Neuropatia obwodowa	63 (50%)	80	2,43 (0,03-7,39)	1,18 (0,26-4,86)	1,48 (0,23-11,60)
Wysypka	60 (48%)	110	0,53 (0,03-7,39)	0,72 (0,03-2,66)	0,72 (0,03-7,20)
Hiperglikemia	14 (11%)	16	0,58 (0,26-9,23)	0,89 (0,59-1,18)	1,12 (0,26-6,47)

[^] u pacjenta mogło wystąpić więcej niż 1 zdarzenie;

^{^^} zdefiniowana jako poprawa o co najmniej 1 stopień od najgorszego stopnia podczas ostatniej wizyty kontrolnej;

[#] zdefiniowane jako powrót do wyjściowego stopnia nasilenia lub lepszego podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym i plakacie do niego *O'Donnell 2020* podano, że do daty odcięcia danych 15 marca 2020 r. reakcje skórne związane z leczeniem wystąpiły u 51% chorych, z czego u 13% pacjentów były w ≥ 3 . stopniu nasilenia (nie stwierdzono przypadków 4. stopnia nasilenia). U 95% chorych odnotowano ustąpienie ich lub 1 stopień nasilenia tego AE podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Większość (80%) trwających przypadków reakcji skórnych występowała w 1. stopniu nasilenia.

Dodatkowo w dokumencie *EPAR Padcev 2022* w tym zakresie przedstawiono jeszcze informacje na temat oceny: anemii i neutropenii, objawów żołądkowo-jelitowych, a także zaburzeń związanych z oczami, które zaobserwowano w badaniu EV-201. W przypadku anemii wskazano, że wystąpiła ona u 35,2% chorych, z czego najczęściej miała 2. lub 3. stopień nasilenia, odpowiednio 12,8% i 13,6%. W przypadku 21,6% pacjentów uznano ją za związaną z leczeniem. Z kolei neutropenię odnotowano u 16,8% pacjentów, z czego najczęściej występowała ona w 3. lub 4. stopniu nasilenia. U 15,2% pacjentów to AE zostało uznane za związane z leczeniem, a u 5,6% jako ciężkie i związane z prowadzoną terapią, ale u żadnego z chorych nie doprowadziły one do trwałego przerwania leczenia. W przypadku objawów żołądkowo-jelitowych zaobserwowano je u 82,4% chorych, najczęściej w 1. stopniu nasilenia (46,4%). Zaburzenia dotyczące oczu stwierdzono natomiast u 47,2% pacjentów, najczęściej była to suchota oka (20,8%). Zdarzenia te występowały przeważnie w 1. stopniu nasilenia, a u 36,8% pacjentów zostały one uznane za związane z prowadzoną terapią.

Natomiast autorzy badania EV-203 zdefiniowali zdarzenia specjalnego zainteresowania dla EV jako: reakcje skórne, neuropatię obwodową i hiperglikemię, a także wybrane zaburzenia dotyczące oka i reakcje związane z wlewem. Dane dotyczące występowania wymienionych zdarzeń, zaczerpnięte z publikacji *Li 2024*, zebrano w poniższej tabeli.

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 85. TRAEs specjalnego zainteresowania, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-203 (Li 2024).

Zdarzenie niepożądane	Badanie EV-203 (N = 40)	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3. stopnia nasilenia
Reakcje skórne [^]	31 (77,5%) ^{^^}	13 (32,5%)
Hiperglikemia [#]	22 (55,0%) ^{###}	5 (12,5%)
Neuropatia obwodowa ^{&}	15 (37,5%) ^{&&}	0 (0,0%)
Suchość oka	3 (7,5%)	0 (0,0%)
Schorzenia rogówki/obniżenie ostrości wzroku	2 (5,0%)	0 (0,0%)
Reakcje związane z wlewem	2 (5,0%)	0 (0,0%)

[^] „reakcje skórne” to termin złożony obejmujący: wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę polekową, wyprysk, rumień, zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry i wysypkę plammista, a także poważne niepożądane reakcje skórne (severe cutaneous adverse reactions), obejmujące owrzodzenia jamy ustnej, łuszczenie się skóry, wysypkę polekową, zapalenie jamy ustnej i złuszczone zapalenie skóry;

^{^^} w tym jeden pacjent zakończył leczenie z powodu ciężkiej (serious) wysypki 3 stopnia nasilenia, która wymagała hospitalizacji pacjenta. Większość reakcji skórnych ustąpiła po czasowym przerwaniu leczenia lub redukcji dawki leku oraz po zastosowaniu postępowania wspomagającego, następnie pacjenci mogli kontynuować terapię EV.

[#] termin złożony obejmujący: hiperglikemię, podwyższone stężenie glukozy we krwi, cukrzycę i podwyższony poziom hemoglobiny glikowanej;

^{###} u wszystkich pacjentów odnotowano ustąpienie lub poprawę w zakresie występujących objawów, po przerwaniu terapii i zastosowaniu postępowania wspomagającego. AEs 3 stopnia wystąpiło u 4 pacjentów (10,0%) a AEs 4 stopnia u jednego chorego (2,5%).

[&] termin złożony obejmujący przypadki obwodowej neuropatii ruchowej, w tym osłabienie mięśni i przypadki obwodowej neuropatii czuciowej, w tym neuropatię obwodową, osłabienie czucia, obwodową neuropatię czuciową i neuralgię.

^{&&} nie odnotowano zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia.

Jako najczęściej występujące TRAEs specjalnego zainteresowania należy wymienić reakcje skórne, odnotowane u 77,5% chorych. TRAEs ≥ 3. stopnia nasilenia stwierdzono u 13 chorych (32,5%), a zakończenia leczenia wymagał jeden pacjent (wysypka 3 stopnia, wymagająca hospitalizacji chorego). Pozostałe zdarzenia to TRAEs 1. lub 2. stopnia nasilenia. W większości przypadków, po modyfikacji dawkowania EV (przerwanie leczenia, redukcja dawki leku) i zastosowaniu postępowania wspomagającego, obserwowano poprawę i ustąpienie objawów skórnych z możliwością wznowienia terapii EV. Z kolei, hiperglikemia związana z leczeniem wystąpiła u 22 pacjentów (55,0%). W większości przypadków były to zdarzenia w 1. lub 2. stopniu nasilenia (zdarzenie 3. stopnia odnotowano u 4 pacjentów, a 4. stopnia u jednego chorego). Jeden pacjent wymagał zakończenia stosowania EV z powodu hiperglikemii. Jednak, ogółem, po przerwaniu leczenia i zastosowaniu terapii wspomagającej obserwowano wycofanie lub poprawę w zakresie ocenianego zdarzenia (hiperglikemia). Kolejnym zdarzeniem niepożądanym szczególnego zainteresowania dla EV jest neuropatia obwodowa. Występowanie wspomnianego TRAE raportowano dla 15 chorych leczonych EV (37,5%), wszystkie zdarzenia miały 1. lub 2. stopień nasilenia i w żadnym przypadku nie było konieczności zakończenia leczenia.

W badaniu EV-101 informacje na temat TEAEs specjalnego zainteresowania podano dla wszystkich pacjentów z rakiem urotelialnym (N = 155), nie wyodrębniono wyników dla populacji poszukiwanej w

analizie własnej – chorych, którzy otrzymali EV w dawce 1,25 mg/kg (N = 112). Dlatego też dane te nie będą prezentowane szczegółowo – ogółem wśród tej podgrupy próby EV-101, biorąc pod uwagę jakiegokolwiek stopień nasilenia, wysypkę stwierdzono u 45% chorych, a obwodową neuropatię u 49% pacjentów, zaś analizując zdarzenia w ≥ 3 . stopniu nasilenia, odsetki te wyniosły odpowiednio 6% i 1%.

6.5.7 Zgony

W publikacji *Rosenberg 2020* podano, że w przebiegu badania EV-101 (część C) do daty odcięcia danych 25 października 2018 r. stwierdzono 4 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do zgonu pacjentów leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg (niewydolność oddechowa, niedrożność układu moczowego, cukrzycowa kwasica ketonowa i niewydolność wielonarządowa), które jednak były zdarzeniami związanymi z szeregiem różnych czynników współtowarzyszących (*multiple confounding factors*). W doniesieniu *Rosenberg 2018*, prezentującym dane do 9 kwietnia 2018 r. zamieszczono takie same informacje dotyczące zgonów związanym z leczeniem. Podano ponadto, że AEs niezwiązane z leczeniem, które doprowadziły do śmierci chorego, obejmowały: duszność oraz posocznicę i perforację jelita cienkiego, które stwierdzono u 1 pacjenta.

Natomiast, w publikacji *Rosenberg 2019* podano, że w próbie EV-201 nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia (okres oceny bezpieczeństwa). Stwierdzono tylko 1 zgon w wyniku śródmiąższowej choroby płuc, który wystąpił, poza tym okresem i został zgłoszony jako związany z prowadzoną terapią. Jednak ocenę związku tego zdarzenia z leczeniem EV mogło zakłócać długotrwałe stosowanie dużych dawek kortykosteroidów i podejrzenie zapalenia płuc wywołanego przez zakażenie *Pneumocystis jirovecii*. Natomiast w dokumencie *EPAR Padcev 2022* prezentującym dane dotyczące wydłużonego okresu obserwacji podano, że u 7/125 (5,6%) chorych stwierdzono TEAEs prowadzące do zgonu (brak zdarzeń związanych z leczeniem).

Z kolei, w trakcie badania EV-203, do dnia 13 maja 2022 r. jeden pacjent (2,5%) zmarł w wyniku ostrego zespołu wieńcowego, związanego z leczeniem. Ponadto, u dwóch kolejnych pacjentów (5,0%) wystąpiły zgony wskutek progresji choroby nowotworowej, uznane za niezwiązane z terapią EV. Powyższe informacje pochodzą z publikacji *Li 2024*.

7 Badania RWE w populacji ogólnej

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 retrospektywnych badań RWE (większość bez grupy kontrolnej i jedno *ARON-2EV*, w oparciu o bazę danych ARON, z którego zaprezentowano 2 analizy bez grupy kontrolnej [publikacje *Fiala 2024* i *Fiala 2025*] i jedną z grupą kontrolną w postaci chemioterapii [publikacja *Rizzo 2025*]), w których przedstawiono ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny w populacji chorych z rakiem urotelialnym: *ARON-2EV* (postać zaawansowana), *Adib 2022* (postać przerzutowa), *Belkaïd 2025* (postać przerzutowa), *Klümper 2023* (postać przerzutowa), *Sikora-Kupis 2023* (postać zaawansowana), *UNITE* (postać zaawansowana miejscowo/nieresekcyjna lub przerzutowa; opisane w publikacji *Koshkin 2022* oraz 1 doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024*, w którym przedstawiono dane na temat podgrupy pacjentów po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyn i ICI) i *Zschäbitz 2023* (postać przerzutowa).

Próba *ARON-2EV* obejmuje różne analizy z bazy ARON. W niniejszym rozdziale przedstawiono z niej ocenę samej terapii EV – albo po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i awelumabie jako terapii podtrzymującej (ocena skuteczności [OS, PFS, ocena odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1] i bezpieczeństwa; publikacja *Fiala 2024*) albo po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i awelumabie lub pembrolizumabie jako terapii podtrzymującej (ocena skuteczności [OS, PFS, ocena odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1]; publikacja *Fiala 2025*) – czy analizy EV w porównaniu z chemioterapią (ocena skuteczności [OS, PFS, ocena odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1]; publikacja *Rizzo 2025*). Analizy przeprowadzono w populacji chorych z nawracającym lub progresującym, zaawansowanym rakiem urotelialnym i obejmowały odpowiednio 182 chorych leczonych EV, 436 pacjentów otrzymujących EV oraz 88 z EV vs 159 z CTH.

Głównym celem badania *Adib 2022* było porównanie skuteczności stosowania EV u pacjentów z obecnymi lub nie zmianami genowymi w obrębie *FGFR2/3*. Do analizy włączono 60 pacjentów, 47 z *Dana-Farber Cancer Institute* (DFCI) i 13 z *Moffitt Cancer Center* (MCC). W badaniu oceniono ORR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, OS zdefiniowane jako przeżycie od momentu rozpoczęcia terapii enfortumabem wedotyną do dnia zgonu lub daty ostatniej obserwacji oraz PFS, które zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia EV do stwierdzenia progresji lub zgonu, w zależności co wystąpiło pierwsze.

W próbie *Belkaïd 2025* przeanalizowano czy skórne zdarzenia niepożądane mogą być biomarkerem klinicznej skuteczności terapii EV (OS, PFS i odpowiedź na leczenie). Badanie przeprowadzono wśród 63 pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, z których większość (96,8%) otrzymywała wcześniej co najmniej chemioterapię opartą na platynie i ICI.

W próbie *Klümper 2023* skupiono się głównie na ocenie ekspresji białka błonowego nektyny-4 u pacjentów z guzami pierwotnymi i u dopasowanych do nich chorych z przerzutami odległymi oraz dodatkowo w kohorcie 47 pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni EV w wielu ośrodkach. W badaniu odnaleziono jednak również informacje na temat skuteczności terapii enfortumabem wedotyną.

W próbie *Sikora-Kupis 2023* przedstawiono informację na temat skuteczności (najlepszej całkowitej odpowiedzi obrazowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) i bezpieczeństwa stosowania terapii EV w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Polsce wśród 16 pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym.

Z kolei badanie *UNITE* oceniało skuteczność stosowania EV zarówno w ramach leczenia skojarzonego, jak i monoterapii – łącznie uwzględniono 304 chorych, z czego monoterapię otrzymało 260 pacjentów. W badaniu analizowano ORR, zdefiniowaną jako odpowiedź całkowitą lub częściową, w oparciu o dostępne dane obrazowe lub notatki kliniczne odnalezione przez badacza w elektronicznej dokumentacji medycznej, PFS określone jako czas od rozpoczęcia EV do stwierdzenia progresji lub zgonu (pacjenci, którzy w momencie ostatniej obserwacji pozostawali przy życiu i nie mieli progresji choroby byli cenzorowani na tą datę) oraz OS, zdefiniowany jako przeżycie od momentu rozpoczęcia terapii enfortumabem wedotyną do dnia zgonu z jakiegokolwiek powodu lub daty ostatniej obserwacji. Mediana okresu obserwacji w tym badaniu wyniosła w zależności od analizy od prawie 8 do ponad 21 miesięcy (z włączonych dodatkowych doniesień konferencyjnych). W niniejszym rozdziale zaprezentowano tylko dane na temat efektywności dotyczące podgrupy chorych po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyn i leczeniu podtrzymującym awelumabem, które odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024*.

W ostatnim analizowanym badaniu, *Zschäbitz 2023*, oceniono bezpieczeństwo i skuteczność (OS, PFS, ocena odpowiedzi na leczenie) wieloośrodkowej kohorty 125 pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej.

Podsumowanie metodyki analizowanych badań zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 86. Charakterystyka metodyki badań RWE w populacji ogólnej.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MiT/punktacja NICE	Okres obserwacji	Liczebność grupy EV	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Fiala 2024</i>	IVA/ 6/8 wg NICE	mediana (95% CI): 12,0 (5,9; 21,6) miesięcy	182	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	50 (15 krajów, w tym Polska)^	bd.
ARON-2EV	<i>Fiala 2025</i> IVA/ 6/8 wg NICE	mediana (95% CI): 12,8 (9,0; 65,8) miesiąca	436	Ocena skuteczności	50 (15 krajów)^	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
	<i>Rizzo 2025</i> IIID/ 6/8 wg NICE	mediana (95% CI): 15,8 (8,7; 44,6) miesiąca	EV: 88 CTH: 159	Ocena skuteczności	50 (15 krajów)^	bd.
<i>Adib 2022</i>	IVA/ 6/8 wg NICE	bd.	60	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	2 (USA)	bd.
<i>Belkaïd 2025</i>	IVA/ 6/8 wg NICE	mediana (IQR): 15,1 (8,2; 18,6) miesiąca	63	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	2 (Francja)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
<i>Klümper 2023</i>	IVA/ 6/8 wg NICE	bd.	47	Ocena skuteczności	Wieloośrodkowe (Niemcy)	różne granty poszczególnych badaczy
<i>Sikora-Kupis 2023</i>	IVA/ 5/8 wg NICE	mediana (zakres): 88 (8-315) dni	16	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	1 (Polska)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
<i>UNITE (Koshkin 2022 i doniesienie Niziam 2024***)</i>	IVA/ 6/8 wg NICE	mediana (IQR): 7,9 (3,7; 11,6) miesiąca (publikacja <i>Koshkin 2022</i>) mediana (95% CI): 8,5 (6,7; 15,0) miesiąca (doniesienie <i>Niziam 2024</i>)	49*** (doniesienie <i>Niziam 2024</i>) 260* (publikacja główna <i>Koshkin 2022</i>)	Ocena skuteczności	16 (USA, publikacja <i>Koshkin 2022</i> i <i>Niziam 2024</i>)	<i>National Institutes of Health</i> (grant P30 CA016672)
<i>Zschäbitz 2023</i>	IVA/ 6/8 wg NICE	mediana (95% CI): 8,0 (6,11; 9,89) miesięcy	125	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	23 (Niemcy)	Finansowanie publikacji z programu „Open Access Publikationskosten” i <i>Heidelberg University</i>

* pacjenci otrzymujące monoterapię EV – nie przedstawiono danych dla wszystkich chorych włączonych do badania, gdyż część z nich otrzymywała EV w skojarzeniu;

** chorzy uwzględnieni ogółem w analizie;

*** populacja chorych, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na platynie oraz leczenie podtrzymujące awelumabem; dla niej zaprezentowano większość wyników poza podstawowymi informacjami metodologicznymi, które pochodzą z głównej publikacji do badania;

^ liczba ośrodków w bazie ARON;

^^ u 25 chorych z tej próby odnotowano reakcje skórne związane z EV.

W większości analizowanych badań nie zaprezentowano szczegółowych informacji o przepływie pacjentów. W badaniu *UNITE* (publikacja *Koshkin 2022*) podano tylko, że wśród chorych otrzymujących

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

monoterapię i kwalifikujących się do odpowiedzi na leczenie (N = 212) w momencie analizy terapię EV otrzymywało wciąż 50 pacjentów (24%). Natomiast biorąc pod uwagę tylko chorych leczonych monoterapią było to 71/260 pacjentów (27%). Wśród pierwszej wymienionej podgrupy najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia enfortumabem wedotyną była progresja choroby (64%) i nietolerancja terapii (24%).

Ocenę jakości badań RWE w populacji ogólnej przeprowadzono za pomocą skali NICE – uzyskały one 5-6/8 punktów w ramach tej analizy, co oznacza dobrą jakość metodologiczną (ogółem nie przyznawano punktu za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny, retrospektywny charakter badań bądź przeprowadzenie próby w 1 ośrodku).

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich włączonych badaniach uwzględniono pacjentów z rakiem urotelialnym – w *Adib 2022*, *Belkaïd 2025*, *Klümper 2023* i *Zschäbitz 2023* musiał być to rak przerzutowy, w *ARON-2EV* i *Sikora-Kupis 2023* rak zaawansowany (w próbie *ARON-2EV* sprecyzowano, że choroba musi mieć postać nawracającą lub progresującą), a w *UNITE* rak miejscowo zaawansowany/nieresekcyjny lub przerzutowy. W próbie *ARON-2EV* wskazano, że schorzenie musiało być potwierdzone cytologicznie i/lub histologicznie, a w próbie *UNITE* histologicznie. Chorzy musieli otrzymać co najmniej jedną dawkę EV. W badaniu *ARON-2EV* w kryteriach włączenia wymagano też wcześniejszej chemioterapii opartej na platynach i leczenia pembrolizumabem lub awelumabem (w zależności od prezentowanej analizy) w ściśle określonym okresie. Dodatkowo w próbie *Adib 2022* wymagano wykonania sekwencjonowania nowej generacji, a w badaniu *UNITE* dostępności danych kliniczno-patologicznych i obrazowych w elektronicznej dokumentacji medycznej. Ponadto w ostatnim podano także, że w celu włączenia do oceny odpowiedzi, pacjent musiał mieć co najmniej jedną obserwację po rozpoczęciu terapii EV lub dowody na progresję kliniczną choroby w ocenie lekarza prowadzącego. W próbie *Belkaïd 2025* wymagano, by włączeni pacjenci byli obserwowani ≥ 3 miesiące.

Tylko w jednej próbie przedstawiono kryteria wykluczenia. W próbie *Belkaïd 2025* kryterium wykluczającym chorych z udziału było otrzymywanie EV jednocześnie z pembrolizumabem.

Kryteria kwalifikacji pacjentów do analizowanych badań podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 87. Kryteria selekcji pacjentów do badań RWE w populacji ogólnej.

ARON-2EV	Adib 2022	Belkaïd 2025	Klümper 2023	Sikora-Kupis 2023	UNITE	Zschäbitz 2023
Kryteria włączenia						
- Nawracający lub progresujący zaawansowany rak urotelialny, potwierdzony cytologicznie i/lub histologicznie - Wcześniejsza terapia oparta na platynie - Leczenie pembrolizumabem między 1 stycznia 2016-1 kwietnia 2024 (w publikacji Rizzo 2025); leczenie pembrolizumabem lub awelumabem między 1 stycznia 2022-30 sierpnia 2024 (w publikacji Fiala 2025); leczenie awelumabem między 1 stycznia 2022-30 sierpnia 2024 (w publikacji Fiala 2024)	- Przerzutowy rak urotelialny - Otrzymanie EV w dwóch ośrodkach badawczych (DFCI i MCC) w latach 2017-2021 - Wykonanie panelu sekwencjonowania nowej generacji	- Przerzutowy rak urotelialny - Dorośli - Leczenie EV w monoterapii - Okres obserwacji ≥ 3 miesiące	- Przerzutowy rak urotelialny - Leczenie EV	- Zaawansowany rak urotelialny - Leczenie EV w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie między 14 października 2022, a 9 listopada 2023	- Potwierdzony histologicznie rak urotelialny (dozwolony były różne typy histologiczne schorzenia) - Rak miejscowo zaawansowany/nieresekcyjny lub przerzutowy - Otrzymanie co najmniej 1 dawki EV - Dostępność danych kliniczno-patologicznych i obrazowych w elektronicznej dokumentacji medycznej - Aby zostać zakwalifikowanym do oceny odpowiedzi, pacjent musiał mieć co najmniej jedną obserwację po rozpoczęciu terapii EV lub dowody na progresję kliniczną choroby w ocenie lekarza prowadzącego	- Przerzutowy rak urotelialny - Leczenie EV w 23 ośrodkach niemieckich
Kryteria wykluczenia						
Nie sprecyzowano	Nie sprecyzowano	Nie włączano pacjentów, którzy otrzymali terapię EV	Nie sprecyzowano	Nie sprecyzowano	Nie sprecyzowano	Nie sprecyzowano

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ARON-2EV	Adib 2022	Belkaïd 2025	Klümper 2023	Sikora-Kupis 2023	UNITE	Zschäbitz 2023
		jednocześnie z pembrolizumabem				

[^] awelumab uznawana za kwalifikujący się jako terapia podtrzymująca pierwszej linii, jeśli podawano go w monoterapii od 30 czerwca 2020 i rozpoczęto w ciągu 120 dni od ukończenia schematu leczenia pierwszej linii, który zawierał platynę, zgodnie z zasadą wdrożoną 31 maja 2022.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 1436 pacjentów (uwzględniając największą populację pacjentów z monoterapią EV z próby *UNITE*), z czego terapię EV otrzymywało 1277 chorych, a CTH 159 pacjentów. Mediana wieku wyniosła około 70 lat. Odsetek mężczyzn mieścił się w zakresie około 67-88%. Większość analizowanych pacjentów stanowili chorzy rasy białej (około 86-100% w próbach *Sikora-Kupis 2023* i *UNITE*). W większości badań przeważał stopień sprawności 1 wg ECOG. Dominującą lokalizacją guza pierwotnego był pęcherz (około 2/3 chorych w próbach *Adib 2022*, *Sikora-Kupis 2023*, *UNITE* i *Zschäbitz 2023*) i dolny odcinek dróg moczowych (około 70-77% w analizach *ARON-2EV*), a typem histologicznym rak urotelialny (około 68-98% pacjentów). Jeśli chodzi o przerzuty to najczęściej występowały one w trzewiach (około połowa populacji badań *Adib 2022* i *UNITE*) lub płucach (około 31-50%) czy węzłach chłonnych (około 20-81%). Wcześniejszą chemioterapię opartą na platynie otrzymywało 100% pacjentów z badań *Klümper 2023* i *Zschäbitz 2023*, blisko 94% chorych z badania *Sikora-Kupis 2023*, 81,7% pacjentów z badania *Adib 2022* i 44,2% chorych z próby *UNITE*. ICI ogółem otrzymywało 97,9% chorych z badania *Klümper 2023* i 96,8% chorych w badaniu *Zschäbitz 2023* oraz 95,0% pacjentów z próby *Adib 2022*. W badaniach *ARON-2EV*, *Belkaïd 2025* i *Adib 2022* podano, że wcześniejszą chemioterapię opartą na platynie i leczenie anty-PD-(L)1 otrzymywało odpowiednio 100%, 96,8% i 78,3% pacjentów (ale w tej ostatniej próbie udało się odnaleźć szczegółowe dane dotyczących 47 chorych, którzy jako wcześniejsze terapie stosowali zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-[L]1). Dodatkowo dla badania *UNITE* odnaleziono doniesienie konferencyjne *Niziam 2024*, w którym również przedstawiono informacje dla podgrupy 49 pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na platynie oraz leczenie podtrzymujące awelumabem.

Szczegółową charakterystykę demograficzną i kliniczną populacji uwzględnionych we włączonych badaniach zamieszczono w kolejnej tabeli.

Tabela 88. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach RWE w populacji ogólnej.

Charakterystyka	Badanie											
	ARON-2EV				Adib 2022 (N = 60)	Belkaïd 2025 (N = 45), pa- cjenci bez skórnych zda- rzeń niepożą- danych	Belkaïd 2025 (N = 18), pa- cjenci ze skór- nymi zdarze- niami niepożą- danymi	Belkaïd 2025 (N = 63), cała populacja	Klümper 2023 (N = 47)	Sikora-Ku- pis 2023 (N = 16)	UNITE (N = 260) ^{\$}	Zschäbitz 2023 (N = 125)
	Fiala 2024 (EV, N = 182)	Fiala 2025 (EV, N = 436)	Rizzo 2025 (EV, N = 88)	Rizzo 2025 (CTH, N = 159)								
Mediana wieku (za- kres) [lata]	70 (46-88)	bd. [†]	67 (bd.)	69 (bd.)	70,5 (48-88)	70 (38-86)	73 (56-82)	71 (38-86)	bd.	72 (47-82)	71 (bd.)	66,0 (31- 89)†††
Liczba mężczyzn (%)	141 (77%)	328 (75%)	62 (70%)	121 (76%)	44 (73,3%)	31 (68,9%)	11 (61,1%)	42 (66,7%)	36 (77%)	14 (87,5%)	205 (79%)	87 (69,6%)
Mediana stosunku neutrofili do limfo- cytów (zakres)	bd.	bd.	bd.	bd.	5,6 (0,8- 46,7)	bd.	bd.	bd.	bd.	3,75 (0,98- 11,0)	bd.	bd.
Mediana stężenia hemoglobiny [g/dl] (zakres)	bd.	bd.	bd.	bd.	11,7 (7,7- 16)	bd.	bd.	bd.	bd.	11,4 (9,5- 14,3)	bd.	bd.
Obecność zmian genowych w obrę- bie <i>FGFR2/3</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	13 (21,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	33/160 (21%)	bd.
Mediana eGFR (IQR) [ml/min/1,73 m ²]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	mediana (za- kres): 63 (23- 140)	mediana (za- kres): 55,5 (24- 79,2)	mediana (za- kres): 62 (23- 140)	bd.	bd.	bd.	bd.
Mediana masy ciała (IQR) [kg]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	65 (47-105)	71,5 (47-109)	67,4 (47-109)	bd.	bd.	bd.	bd.
Rasa												
Biała	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	16 (100%)	224 (86%)	bd.
Azjatycka	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	11 (4%)	bd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka	Badanie											
	ARON-2EV				Adib 2022 (N = 60)	Belkaïd 2025 (N = 45), pa- cjenci bez skórnych zda- rzeń niepożą- danych	Belkaïd 2025 (N = 18), pa- cjenci ze skór- nymi zdarze- niami niepożą- danymi	Belkaïd 2025 (N = 63), cała populacja	Klümper 2023 (N = 47)	Sikora-Ku- pis 2023 (N = 16)	UNITE (N = 260) ^{\$}	Zschäbitz 2023 (N = 125)
	Fiala 2024 (EV, N = 182)	Fiala 2025 (EV, N = 436)	Rizzo 2025 (EV, N = 88)	Rizzo 2025 (CTH, N = 159)								
Czarna	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	8 (3%)	bd.
Hiszpańska	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	9 (4%)	bd.
Inna	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	8 (3%)	bd.
Stopień sprawności ECOG												
0	62 (34%)	bd.	72 (82%)	121 (76%)	31 (51,7%)	2 (4,4%)	3 (16,7%)	5 (7,9%)	16 (36%)	1 (6,2%)	74 (29%)	45 (36,0%)
1	100 (55%)	bd.			22 (36,7%)	28 (62,2%)	13 (72,2%)	41 (65,1%)	25 (57%)	14 (87,5%)	127 (50%)	50 (40,0%)
≥ 2	20 (11%)	71 (16%)	16 (18%)	38 (24%)	7 (11,6%)	15 (33,3%)*	2 (11,1%)*	17 (27,0%)*	3 (6,8%)	1 (6,2%)	53 (20,9%)*	30 (24,0%)*
BMI [kg/m²]												
< 18 kg/m²	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	mediana (za- kres): 23,8 (15,9-35,1)	mediana (za- kres): 23,9 (18,3-32,8)	mediana (za- kres): 23,8 (15,9-35,1)	bd.	mediana (zakres): 25,6 (18,6- 32,8)	8 (3%)	bd.
18-25 kg/m²	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.						102 (39%)	bd.
25-30 kg/m²	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.						87 (34%)	bd.
> 30 kg/m²	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.						57 (22%)	bd.
Lokalizacja guza pierwotnego												
Pęcherz/inne	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	46 (76,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.	10 (62,5%)	189 (73%)	81 (64,8%)
Górny odcinek dróg moczowych	56 (31%)	129 (30%)	26 (30%)	37 (23%)	13 (21,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	65 (25%)	28 (22,4%)
Cewka moczowa	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	1 (0,4%)	0 (0%)*

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka	Badanie											
	ARON-2EV					Belkaïd 2025 (N = 45), pa- cjenci bez skórnych zda- rzeń niepożą- danych	Belkaïd 2025 (N = 18), pa- cjenci ze skór- nymi zdarze- niami niepożą- danymi	Belkaïd 2025 (N = 63), cała populacja	Klümper 2023 (N = 47)	Sikora-Ku- pis 2023 (N = 16)	UNITE (N = 260) [§]	Zschäbitz 2023 (N = 125)
	<i>Fiala 2024</i> (EV, N = 182)	<i>Fiala 2025</i> (EV, N = 436)	<i>Rizzo</i> 2025 (EV, N = 88)	<i>Rizzo 2025</i> (CTH, N = 159)	<i>Adib 2022</i> (N = 60)							
Moczownik (<i>ura- chus</i>)	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	1 (1,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*
Nieznane	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	5 (2%)	16 (12,8%)
Dolny odcinek dróg moczowych	126 (69%)	307 (70%)	62 (70%)	122 (77%)	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*
Miedniczka ner- kowa	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	4 (25,0%)	0 (0%)*	0 (0%)*
Pęcherz i mied- niczka nerkowa	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (6,25%)	0 (0%)*	0 (0%)*
Stadium nowotworu												
III***	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
IV	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Typ histologiczny												
Tylko rak urote- lialny	162 (89%)	367 (84%)	72 (82%)	136 (86%)	44 (73,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.	15 (93,8%) ^{&&&}	177 (68%)	123 (98,4%)
Mieszany, z prze- wagą urotelialnego	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	16 (26,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	69 (27%)	0 (0%)*
Przewaga wariantu mieszanego	20 (11%)	69 (16%)	7 (8%)	14 (8%)	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	6 (2%)	0 (0%)*
Wariant czysty (<i>pure</i>)	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	2 (1%)	0 (0%)*

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka	Badanie											
	ARON-2EV				Adib 2022 (N = 60)	Belkaïd 2025 (N = 45), pa- cjenci bez skórnych zda- rzeń niepożą- danych	Belkaïd 2025 (N = 18), pa- cjenci ze skór- nymi zdarze- niami niepożą- danymi	Belkaïd 2025 (N = 63), cała populacja	Klümper 2023 (N = 47)	Sikora-Ku- pis 2023 (N = 16)	UNITE (N = 260) ^{\$}	Zschäbitz 2023 (N = 125)
	Fiala 2024 (EV, N = 182)	Fiala 2025 (EV, N = 436)	Rizzo 2025 (EV, N = 88)	Rizzo 2025 (CTH, N = 159)								
Nieznany	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	6 (2%)	1 (0,8%)
Rak płaskonabłon- kowy	0 (0%)*	0 (0%)*	9 (10%)	9 (6%)	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	0 (0%)*	1 (0,8%)
Lokalizacja przerzutów												
Węzły chłonne z lub bez tkanki miękkiej	141 (77%)@	338 (76%)@	48 (55%)@	112 (70%)@	13 (21,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.	10 (62,5%)**	52 (20%)^^	101 (80,8%)&
Choroba trzewna bez wątroby z lub bez innych lokaliza- cji	bd.	bd.	bd.	bd.	31 (51,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	124 (48%)	11 (8,8%)
Wątroba z lub bez innych lokalizacji	57 (31%)	148 (34%)	12 (14%)	38 (24%)	16 (26,6%)	26 (57,8%)	12 (66,7%)	41 (60,3%)	bd.	3 (18,8%)	84 (32%)	46 (36,8%)
Płuca	79 (43%)	218 (50%)	27 (31%)	55 (35%)	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	8 (50,0%)	0 (0%)*	61 (48,8%)
Kości	48 (26%)	154 (35%)	21 (24%)	35 (22%)	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	62 (49,6%)
Mózg	7 (4%)	15 (3%)	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	7 (5,6%)
Liczba linii wcześniejszych terapii w leczeniu choroby przerzutowej												

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka	Badanie											
	ARON-2EV				Adib 2022 (N = 60)	Belkaïd 2025 (N = 45), pa- cjenci bez skórnych zda- rzeń niepożą- danych	Belkaïd 2025 (N = 18), pa- cjenci ze skór- nymi zdarze- niami niepożą- danymi	Belkaïd 2025 (N = 63), cała populacja	Klümper 2023 (N = 47)	Sikora-Ku- pis 2023 (N = 16)	UNITE (N = 260) ^{\$}	Zschäbitz 2023 (N = 125)
<i>Fiala 2024</i> (EV, N = 182)	<i>Fiala 2025</i> (EV, N = 436)	<i>Rizzo</i> 2025 (EV, N = 88)	<i>Rizzo 2025</i> (CTH, N = 159)									
Brak	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	30 (64%)&&	bd.	13 (5%)	bd.
1	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (2,2%)	1 (5,6%)	2 (3,2%)		bd.	73 (28%)	1 (0,8%)
2	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	24 (53,3%)	13 (72,2%)	37 (58,7%)		bd.	110 (42%)	68 (54,4%)
3	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	12 (26,7%)	2 (11,1%)	14 (22,2%)	17 (36%)&&	bd.	47 (18%)	29 (23,2%)
> 3	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	8 (17,8%)*	2 (11,1%)	10 (15,9%)*		bd.	17 (7%)	27 (21,6%)*
Wcześniejsza terapia												
Chemioterapia oparta na platynie	bd.	bd.	bd.	bd.	49 (81,7%)	bd.	bd.	bd.	47 (100%)	15 (93,75%)*	115 (44,2%*)**	125 (100%)
Leczenie anty-PD- (L)1	bd.	bd.	bd.	bd.	57 (95,0%)	bd.	bd.	bd.	ICI ogółem: 46* (97,9%)	5 (31,2%)†	bd.	121 (96,8%)&&
Chemioterapia oparta na platynie i leczenie anty-PD- (L)1^	182 (100%)@@	436 (100%)@@@	88 (100%)	159 (100%)	47 (78,3%*)	bd.	bd.	61 (96,8%)††	bd.	bd.	bd.	bd.
Chemioterapia neoadjuwantowa	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2 (12,5%)	69 (48%)**	bd.
Chemioterapia ad- juwantowa	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	31 (22%)	bd.
Naświetlanie	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	3 (18,8%)	2 (1%)	bd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka	Badanie											
	ARON-2EV				Adib 2022 (N = 60)	Belkaïd 2025 (N = 45), pa- cjenci bez skórnych zda- rzeń niepożą- danych	Belkaïd 2025 (N = 18), pa- cjenci ze skór- nymi zdarze- niami niepożą- danymi	Belkaïd 2025 (N = 63), cała populacja	Klümper 2023 (N = 47)	Sikora-Ku- pis 2023 (N = 16)	UNITE (N = 260) [§]	Zschäbitz 2023 (N = 125)
	Fiala 2024 (EV, N = 182)	Fiala 2025 (EV, N = 436)	Rizzo 2025 (EV, N = 88)	Rizzo 2025 (CTH, N = 159)								
Chemioterapia/ra- dioterapia	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2 (1%)	bd.
Chemioterapia cy- totoksyczna	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w tabelce podano informacje dla populacji ogólnej, natomiast w wynikach zaprezentowano jedynie dane dla podgrupy chorych po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyn i leczeniu podtrzymującym awelumabem, które odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024*;

*** w publikacji podano, że jest to stadium „II”, jednak biorąc pod uwagę, że do badania włączano tylko chorych z zaawansowanym rakiem urotelialnym stwierdzono, że jest to błąd i uznano, że w wierszu w prezentowanej tabeli chodziło o stadium „III”;

**** oraz inne: tkanki miękkie (12,5%), żołądek (6,2%), prostata (6,2%), cewka moczowa (6,2%) i wznowa lokalna (6,2%);

† 204 (47%) było w wieku ≥ 70 lat;

†† 2-3 wg ECOG;

††† w momencie rozpoczęcia leczenia EV;

† w tym pembrolizumab (6,2%), niwolumab (6,2%), atezolizumab (6,2%) i pembrolizumab + lenwatynib (6,2%); dodatkowo u 68,8% chorych stosowano awelumab jako terapię podtrzymującą;

†† dwóch pacjentów miało przeciwwskazanie do zastosowania ICI;

§ przedstawiono charakterystyki z publikacji głównej;

& dodatkowo także: nadnercza (8,0%) i inne (35,2%);

&& w tym: pembrolizumab (53,6%), awelumab (26,4%), niwolumab (12,8%), atezolizumab (7,2%) i ipilimumab (3,2%); poza tym pacjenci otrzymywali także wcześniej: inhibitor FGFR (5,6%), sacituzumab govitecan (1,6%) i inne leki w fazie badań (2,4%);

&&& czysta komórka przejściowa, a ponadto typ neuroendokrynnu u 1 chorego (6,2%);

biała lub kaukaska;

Afroamerykanie;

hiszpańska lub latynoska;

@ nieregionalne węzły chłonne;

@@ awelumab jako terapia podtrzymująca;

@@@ awelumab lub pembrolizumab jako terapia podtrzymująca;

& w badaniu nie sprecyzowano jednoznacznie czy były to linie leczenia w chorobie przerzutowej;

&& linie terapii ogólnoustrojowej;

^ mediana liczby wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych wyniosła 2 (0-3);

^^ tylko węzły chłonne lub nawrót lokoregionalny.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

W badaniu *ARON-2EV*, *Adib 2022* i *Belkaïd 2025* podano, że wszyscy analizowani pacjenci otrzymywali EV w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie przez 30 minut 1., 8. i 15. dniu każdego z 28-dniowych cykli (w pierwszej próbie w 3 linii leczenia). Dodatkowo w jednej z publikacji prezentujących informacje na temat badania *ARON-2EV* (*Rizzo 2025*), a więc na podstawie bazy ARON, przedstawiono także porównanie EV z chemioterapią, w ramach której pacjenci najczęściej otrzymywali paklitaksel, winfluninę oraz karboplatinę i gemcyabinę. Z kolei w próbie *Belkaïd 2025* podano, że u 8 (12,7%) chorych konieczne było zastosowanie dawki początkowej 1,00 mg/kg. Sprecyzowano też, że mediana czasu trwania terapii EV wyniosła 147 dni.

Dokładnie dawkę sprecyzowano także w badaniu *Zschäbitz 2023* – pacjenci w nim uwzględnieni otrzymywali EV w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia co 22 dni, co uznawano za standardowy schemat leczenia (większość pacjentów otrzymała leczenie przed zatwierdzeniem EV w ramach zastosowania podyktowane współczuciem lub na zasadzie importu z aptek międzynarodowych). W próbie *Sikora-Kupis 2023* podano tylko, że EV stosowano w dawce początkowej 1,25 mg/kg u wszystkich pacjentów – mogła być ona modyfikowana zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Mediana czasu leczenia EV w tej próbie wyniosła 78 (8-245) dni.

Z kolei w próbie *UNITE* nie sprecyzowano informacji o dawce EV, jednak przyjęto, że była ona odpowiednia, gdyż zgodnie z danymi z publikacji *Koshkin 2022* do badania włączano chorych, którzy otrzymywali EV w ramach badania klinicznego (78% analizowanych pacjentów), jak i chorych leczonych zgodnie z lokalnymi rekomendacjami (22%). Terapia EV mogła obejmować również leczenie skojarzone, jednak w niniejszym rozdziale zaprezentowano tylko dane dla monoterapii. Mediana czasu leczenia nią wyniosła 4,1 (IQR: 1,6; 6,9) miesiąca.

W próbach *Klümper 2023* nie podano szczegółowych informacji na temat stosowanej terapii EV, sprecyzowano jedynie, że pacjenci byli leczeni w ramach rutynowej praktyki klinicznej.

W uwzględnionych badaniach nie przedstawiono też informacji o terapiach współtowarzyszących, które były dozwolone i zabronione.

Dane o stosowanej interwencji w analizowanych badaniach zebrano w kolejnej tabeli.

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 89. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach RWE w populacji ogólnej.

Badanie	Opis interwencji
ARON-2EV	Enfortumab wedotyny stosowany w 3 linii leczenia w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub odmowy pacjenta w publikacji <i>Rizzo 2025</i>, gdzie przedstawiono porównanie EV z chemioterapią, w tym: cisplatyną (1%), karboplatiną (1%), paklitakselem (31%), docetakselem (9%), winfluniną (30%), gemcytabiną (6%), karboplatiną i gemcytabiną (12%), karboplatiną i paklitakselem (7%) oraz MVAC (3%)
Adib 2022	Enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie przez 30 minut 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli
Belkaïd 2025	Enfortumab wedotyny stosowany w 3 linii leczenia w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; u 8 (12,7%) chorych konieczne było zastosowanie dawki początkowej 1,00 mg/kg; dopuszczona była także redukcja dawki podczas trwania terapii w przypadku wystąpienia AEs, przy których można było kontynuować leczenie mediana czasu trwania terapii EV wyniosła 147 dni – 53 (80,3%) chorych zakończyło terapię, głównie z powodu progresji (40 pacjentów) lub toksyczności (9 chorych)
Klümper 2023	Enfortumab wedotyny stosowany w rutynowej praktyce klinicznej
Sikora-Kupis 2023	Enfortumab wedotyny w dawce początkowej 1,25 mg/kg u wszystkich pacjentów – mogła być ona modyfikowana zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego (redukcja dawki była konieczna u 2 [12,5%] pacjentów, u jednego w ciągu 1-3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia; ominięcie dawki konieczne było u 1 [6,2%] chorego); mediana czasu leczenia EV wyniosła 78 dni (8-245)
UNITE	Enfortumab wedotyny (w skojarzeniu lub monoterapii) mediana czasu leczenia dla monoterapii: 4,1 (IQR: 1,6; 6,9) miesiąca
Zschäbitz 2023	Enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia co 22 dni, był uznawany za standardowy schemat leczenia; EV został zatwierdzony w maju 2022 r., a dostawy leków w Niemczech zostały ustanowione 1 czerwca 2022 r., jednak większość pacjentów otrzymała leczenie przed zatwierdzeniem EV w ramach zastosowania podyktowane współczuciem (<i>compassionate use</i>, EV-902, program nr 257871, włączenie chorych między sierpniem 2021, a majem 2022) lub na zasadzie importu z aptek międzynarodowych, jeśli zwrot kosztów został zabezpieczony indywidualnie; 30 (24,0%) pacjentów otrzymywało terapię EV ≥ 6 miesięcy

7.4 Skuteczność praktyczna

7.4.1 Badania bez grupy kontrolnej

W badaniu *Adib 2022* jako główne podano dane porównujące pacjentów z obecnymi lub nie zmianami genowymi w obrębie *FGFR2/3*. Na podstawie szczegółowych danych dotyczących poszczególnych pacjentów udało się jednak obliczyć wartości OS, PFS i ORR dla 47 chorych, którzy jako wcześniejsze terapie stosowali zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-(L)1 i takie wyniki przedstawiono jako główne dla tego badania w poniższych podrozdziałach.

7.4.1.1 Przeżycie całkowite

W badaniu *ARON-2EV* w analizie z publikacji *Fiala 2024*, czyli takiej, która uwzględniała pacjentów po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i awelumabie jako terapii podtrzymującej, mediana OS wyniosła 12,7 (95% CI: 10,2; 14,1) miesiąca – w momencie analizy zgon wystąpił u 125 (69%) chorych. Z kolei w analizie obejmującej chorych po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i awelumabie lub pembrolizumabie jako terapii podtrzymującej wartość ta wyniosła 13,4 (95% CI: 11,3; 47,3) (publikacja *Fiala 2025*).

W próbie *Adib 2022* podgrupie chorych, którzy jako wcześniejsze terapie otrzymali zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-(L)1, mediana OS wyniosła 12,5 (95% CI: 8,3; 16,7) miesiąca (wartość obliczona metodą Kaplana-Meiera na podstawie dostępnych danych przez autorów niniejszego raportu).

W doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024* do badania *UNITE* podano, że w podgrupie 49 pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na platynie oraz leczenie podtrzymujące awelumabem, mediana OS wyniosła 13,3 (95% CI: 10,8; no.) miesiąca, a więc była zgodna z tą odnotowaną w próbach *ARON* i *Adib 2022*.

W ostatniej analizowanej próbie, *Zschäbitz 2023*, mediana OS wyniosła 10,0 (95% CI: 7,201; 12,799) miesięcy.

7.4.1.1.1 Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach

Szczegółowe informacje na temat analizy w poszczególnych podgrupach dotyczącej oceny OS odnaleziono w badaniach *ARON-2EV* i *Zschäbitz 2023*. Ogółem można stwierdzić, że w poszczególnych podgrupach pacjentów mediana OS mieściła się odpowiednio w przedziale 4,8-20,1 i 8,3-15,7 miesiąca. W

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

badaniu ARON-2EV odnotowano istotne różnice na korzyść pacjentów z punktacją 0 wg ECOG ($p < 0,001$, publikacja *Fiala 2024*), jak i chorych niestosujących antybiotyków, jak i kortykosteroidów (odpowiednio $p = 0,001$ i $p < 0,001$, publikacja *Fiala 2025*). W dodatku w analizie *Fiala 2024* podano, że mediana OS nie została osiągnięta u pacjentów z CR, wyniosła 15,6 (95% CI: 12,2; 20,1) miesiąca u chorych z PR, 11,3 (95% CI: 8,9; 14,7) miesiąca wśród pacjentów z StD oraz 4,4 (95% CI: 3,4; 13,7) miesiąca u pacjentów z PD ($p < 0,001$). Co więcej, w publikacji *Fiala 2025* podano także informacje na temat OS w podgrupach pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oszacowanym w oparciu o leki współtowarzyszące stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV – mediana wyniosła odpowiednio 15,6 (95% CI: 12,7; 20,1) miesiąca, 13,4 (95% CI: 10,2; 16,7) miesiąca i 8,0 (95% CI: 6,6; 9,9) miesiąca, $p = 0,002$. Znamienne różnice obserwowano też w próbie *Zschäbitz 2023* – w podgrupie pacjentów z punktacją 0-1 w skali ECOG w momencie rozpoczęcia terapii EV mediana OS był znacznie większa niż wśród chorych z punktacją 2-4 ($p < 0,001$).

Dane z badań ARON-2EV i *Zschäbitz 2023* podsumowuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 90. OS – analiza w podgrupach, badania ARON-2EV i *Zschäbitz 2023*.

Podgrupa	Badanie	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	p
Ogółem	ARON-2EV (Fiala 2024)	12,7 (10,2; 14,1)	-
	ARON-2EV (Fiala 2025)	13,4 (11,3; 47,3)	
Płeć			
Mężczyźni	ARON-2EV (Fiala 2024)	12,7 (10,1; 15,4)	0,759
Kobiety		11,3 (8,8; 14,7)	
Mężczyźni	Zschäbitz 2023	10 (6,58; 13,42)	NS
Kobiety		10 (3,54; 16,46)	
Wiek			
< 70 lat	ARON-2EV (Fiala 2024)	12,7 (8,9; 13,7)	0,529
≥ 70 lat		14,1 (10,1; 20,1)	
BMI			
> 25 kg/m²	ARON-2EV (Fiala 2024)	12,7 (10,1; 13,7)	0,771
≤ 25 kg/m²		7,4 (10,1; 13,7)	
ECOG			
0	ARON-2EV (Fiala 2024)	14,7 (13,4; 20,1)	< 0,001
1		11,3 (9,2; 14,1)	
2		4,8 (2,4; 7,9)	
0-1	Zschäbitz 2023	14,4 (8,78; 19,22)	< 0,001

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Podgrupa	Badanie	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	p
2-4		3,0 (1,26; 4,74)	
Przerzuty do nieregionalnych węzłów chłonnych			
Tak	ARON-2EV (Fiala 2024)	12,7 (10,2; 14,7)	0,788
Nie		14,1 (6,8; 14,1)	
Przerzuty do kości			
Tak	ARON-2EV (Fiala 2024)	13,7 (6,7; 13,7)	0,748
Nie		12,7 (10,2; 14,7)	
Przerzuty do płuc			
Tak	ARON-2EV (Fiala 2024)	12,7 (8,9; 15,6)	0,759
Nie		12,2 (10,1; 14,1)	
Odpowiedź na terapię podtrzymującą awelumabem			
CR/PR	ARON-2EV (Fiala 2024)	13,7 (11,3; 15,4)	0,557
StD		13,4 (8,9; 14,7)	
PD		10,4 (8,9; 14,7)	
Stosowanie antybiotyków			
Tak	ARON-2EV (Fiala 2025)	7,3 (5,0; 12,3)	0,001
Nie		13,7 (12,2; 47,3)	
Stosowanie kortykosteroidów			
Tak	ARON-2EV (Fiala 2025)	8,4 (6,6; 10,0)	< 0,001
Nie		14,2 (12,7; 47,3)	
Stosowanie inhibitorów pompy protonowej			
Tak	ARON-2EV (Fiala 2025)	12,3 (9,7; 47,3)	0,343
Nie		15,1 (12,2; 20,0)	
Stosowanie metforminy			
Tak	ARON-2EV (Fiala 2025)	11,1 (7,2; 18,7)	0,665
Nie		13,6 (11,9; 47,3)	
Stosowanie insuliny			
Tak	ARON-2EV (Fiala 2025)	9,2 (5,4; 14,7)	0,223
Nie		13,7 (11,9; 47,3)	
Stosowanie statyn			
Tak	ARON-2EV (Fiala 2025)	13,7 (8,9; 35,4)	0,702
Nie		13,4 (11,1; 4,73)	
Ryzyko oszacowane w oparciu o leki współtowarzyszące stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV			
Niskie	ARON-2EV (Fiala 2025)	15,6 (12,7; 20,1)	p = 0,002
Umiarkowane		13,4 (10,2; 47,3)	

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Podgrupa	Badanie	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	p
Wysokie		8,0 (6,6; 9,9)	
Linia leczenia EV			
2-3	Zschäbitz 2023	12,0 (6,98; 17,03)	0,507
≥4		10,0 (6,43; 13,57)	
Wariant histologiczny			
Tylko rak urotelialny	ARON-2EV (Fiala 2024)	12,2 (9,5; 14,1)	0,12
Wariant mieszany		20,1 (10,4; 20,1^)	
Lokalizacja guza pierwotnego			
Pęcherz	ARON-2EV (Fiala 2024)	12,7 (10,2; 13,7)	0,245
Górny odcinek		14,7 (9,5; 20,1)	
Przerzuty do wątroby			
Tak	ARON-2EV (Fiala 2024)	9,2 (7,4; 12,2)	0,188
Nie		13,4 (11,9; 15,4)	

[^] prawdopodobnie błąd w publikacji.

7.4.1.1.2 Czynniki predykcyjne

W badaniu ARON-2EV w publikacji Fiala 2024 w jednoczynnikowym modelu Coxa odnotowano, że stopień sprawności ECOG (2 vs 0-1) były jedynym czynnikiem związanym istotnie z oceną OS, HR = 4,45 (95% CI: 2,77; 7,17), $p < 0,001$. Podobnie było w analizie Fiala 2025 (w jednoczynnikowym modelu Coxa: HR = 3,77 [95% CI: 2,61; 5,44], $p < 0,001$, a w wieloczynnikowej analizie regresji Coxa: HR = 3,13 [95% CI: 2,10; 4,69], $p < 0,001$), a dodatkowo znamienne związane z analizą OS były także: przerzuty do węzłów chłonnych (tak vs nie; w jednoczynnikowym modelu Coxa: HR = 1,29 [95% CI: 1,06; 1,57], $p = 0,011$), przerzuty do kości (tak vs nie; w jednoczynnikowym modelu Coxa: HR = 1,42 [95% CI: 1,03; 1,95], $p = 0,031$), przerzuty do wątroby (tak vs nie; w jednoczynnikowym modelu Coxa: HR = 1,51 [95% CI: 1,09; 2,10], $p = 0,012$) i ryzyko ocenione w oparciu o leczenie współtowarzyszące (wysokie vs umiarkowane vs niskie; w jednoczynnikowym modelu Coxa: HR = 1,49 [95% CI: 1,18; 1,89], $p < 0,001$, a w wieloczynnikowej analizie regresji Coxa: HR = 1,32 [95% CI: 1,03; 1,68], $p = 0,026$).

Z kolei w badaniu Adib 2022 podano jedynie, że, biorąc pod uwagę populację ogólną tej próby, nie ma istotnych różnic w ocenie OS pomiędzy podgrupami chorych, którzy otrzymywali chemioterapię opartą na platynie, a pacjentami, którzy takiego leczenia nie stosowali (HR = 1,3 [95% CI: 0,5; 4,0], $p = 0,59$), jak i pacjentami, którzy otrzymali wcześniej terapię anty-PD-(L)1, a chorymi bez takiego leczenia (HR = 3,9 [95% CI: 0,4; 35,8], $p = 0,24$). W przypadku innych istotnych czynników predykcyjnych nie podano jakie porównania zastosowano, więc pominięto je w niniejszym opisie.

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

W próbie *Belkaïd 2025* wykazano istotne różnice w ocenie OS między pacjentami ze skórnymi AEs, a chorymi bez nich, odpowiednio mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta vs 8,4 (95% CI: 5,8; no.) miesiąca – w jednoczynnikowej analizie HR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,92), $p = 0,0253$. Trend ten utrzymał się w wieloczynnikowej analizie, ale wynik HR nie był znamieny (0,41 [95% CI: 0,16; 1,06], $p = 0,067$).

W doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024* do badania *UNITE* podano, że nie ma istotnych różnic pod względem OS między pacjentami wcześniej leczonymi CTH z udziałem cisplatyny vs karboplatyny (odpowiednio mediana OS wyniosła 13,3 vs no. miesiąca, a HR = 1,85 [95% CI: 0,52; 6,54], $p = 0,34$), z CR/PR vs StD na wcześniejszej chemioterapii (odpowiednio mediana OS wyniosła 14,3 vs 10,8 miesiąca, a HR = 0,73 [95% CI: 0,28; 1,96], $p = 0,54$), o medianie terapii podtrzymującej awelumabem >3 vs ≤ 3 miesiące (odpowiednio mediana OS wyniosła 17,2 vs 12,2 miesiąca, a HR = 0,36 [95% CI: 0,13; 1,05], $p = 0,06$). Natomiast istotne różnice wykazano w porównaniu pacjentów z punktacją Bellmunta 2-3 vs 0-1 (odpowiednio mediana OS wyniosła 10,1 vs 16,6 miesiąca, a HR = 3,32 [95% CI: 1,11; 9,88], $p = 0,03$).

7.4.1.2 Przeżycie bez progresji choroby

W badaniu *ARON-2EV* w analizie z publikacji *Fiala 2024*, czyli takiej, która uwzględniała pacjentów po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i awelumabie jako terapii podtrzymującej, mediana OS wyniosła 7,9 (95% CI: 6,4; 9,9) miesiąca (z czego u 83 [46%] chorych wystąpiła progresja podczas EV, a 99 [54%] kontynuowało terapię). Z kolei w analizie obejmującej chorych po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i awelumabie lub pembrolizumabie jako terapii podtrzymującej wartość ta wyniosła 8,0 (95% CI: 6,8; 47,3) (publikacja *Fiala 2025*).

W badaniu *Adib 2022* w podgrupie chorych, którzy jako wcześniejsze terapie otrzymali zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-(L)1, mediana PFS wyniosła 5,1 (95% CI: 4,2; 6,0) miesiąca (wartość obliczona metodą Kaplana-Meiera na podstawie dostępnych danych przez autorów niniejszego raportu).

W doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024* do badania *UNITE* podano, że w podgrupie 49 pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na platynie oraz leczenie podtrzymujące awelumabem, mediana PFS wyniosła 7,0 (95% CI: 5,8; 13,3) miesiąca.

Natomiast w badaniu *Klümper 2023* podano jedynie, że brak lub słaba ekspresja białka błonowego nektyny-4 wiąże się z krótszym PFS podczas terapii EV – na podstawie danych odczytanych z wykresu można

stwierdzić, że mediana PFS wyniosła u takich pacjentów 3,1 miesiąca w porównaniu do 7,9 miesiąca u pozostałych chorych.

W ostatniej analizowanej próbie, *Zschäbitz 2023*, mediana PFS wyniosła 5,0 (95% CI: 4,335; 5,665) miesięcy.

7.4.1.2.1 Przeżycie bez progresji choroby – analiza w podgrupach

W badaniu ARON-2EV w analizie z publikacji *Fiala 2024* wykazano, że u pacjentów, którzy podczas terapii podtrzymującej awelumabem osiągnęli PFS > 4 miesiące mediana PFS podczas leczenia EV była istotnie większa niż w podgrupie pacjentów, u których PFS podczas terapii podtrzymującej awelumabem była ≤ 4 miesiące, odpowiednio 10,0 (95% CI: 6,7; 11,3) miesięcy vs 6,3 (95% CI: 5,7; 17,7) miesiąca, $p = 0,019$. Z kolei w analizie *Fiala 2025* wykazano, u pacjentów niestosujących antybiotyków, jak i kortykosteroidów mediana PFS jest istotnie dłuższa niż u chorych z takim rodzajem terapii, odpowiednio 8,3 (95% CI: 7,1; 47,3) miesiąca vs 5,1 (95% CI: 3,3; 17,7) miesiąca, $p = 0,001$ i 8,9 (95% CI: 7,2; 47,3) miesiąca vs 6,0 (95% CI: 4,6; 7,9) miesięcy, $p = 0,004$. Istotnych różnic nie odnotowano w przypadku oceny stosowania: inhibitorów pomp protonowych (tak: 7,1 [95% CI: 6,3; 47,3] miesiąca vs nie: 10,7 [95% CI: 7,1; 11,4] miesiąca, $p = 0,078$), metforminy (tak: 8,9 [95% CI: 4,1; 10,7] miesiąca vs nie: 7,9 [95% CI: 6,7; 47,3], $p = 0,976$), insuliny (tak: 5,9 [95% CI: 4,1; 7,4] miesiąca vs nie: 8,2 [95% CI: 6,9; 47,3] miesiąca, $p = 0,121$) i statyn (tak: 9,5 [95% CI: 6,0; 11,4] miesiąca vs nie: 7,6 [95% CI: 6,4; 47,3] miesiąca, $p = 0,623$). Co więcej, w publikacji *Fiala 2025* podano także informacje na temat PFS w podgrupach pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oszacowanym w oparciu o leki współtowarzyszące stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV – mediana wyniosła odpowiednio 11,0 (95% CI: 7,8; 13,6) miesiąca, 7,2 (95% CI: 6,4; 47,3) miesiąca i 6,0 (95% CI: 4,6; 8,0) miesiąca, $p = 0,015$.

Natomiast w próbie *Zschäbitz 2023* podano, że w podgrupie pacjentów z punktacją 0-1 w skali ECOG w momencie rozpoczęcia terapii EV mediana PFS był znacznie większa niż wśród chorych z punktacją 2-4, odpowiednio 5,0 (95% CI: 3,12; 6,88) vs 1,0 (95% CI: 0,01; 1,99), $p < 0,001$. Ponadto nie stwierdzono różnic w ocenie PFS między kobietami, a mężczyznami (odpowiednio 4 [95% CI: 1,49; 6,51] miesięcy vs 5 [95% CI: 4,36; 5,64]), jak i między leczeniem EV w 2-3 vs ≥ 4 linii (odpowiednio 5,0 [95% CI: 3,54; 6,35] miesięcy vs 4,0 [95% CI: 2,49; 5,51], $p = 0,217$), a także dla oceny przerzutów do wątroby (tak vs nie), przerzutów do kości (tak vs nie), przerzutów do mózgu (tak vs nie) oraz lokalizacji nowotworu w górnym odcinku (pęcherz vs nieznana lokalizacja).

7.4.1.2.2 Czynniki predykcyjne

W badaniu ARON-2EV w publikacji *Fiala 2024* w jednoczynnikowym modelu Coxa odnotowano, że stopień sprawności ECOG (2 vs 0-1), jak i czas trwania terapii awelumabem (> 4 miesiące vs ≤ 4 miesiące) były jedynymi czynnikami związanymi znamienne z oceną PFS, odpowiednio HR = 2,38 (95% CI: 1,67; 3,38), $p < 0,001$ i HR = 0,59 (95% CI: 0,38; 0,92), $p = 0,021$. Podobnie było w wieloczynnikowej analizie regresji Coxa, odpowiednio HR = 2,46 (95% CI: 1,71; 3,52), $p < 0,001$ i HR = 0,56 (95% CI: 0,36; 0,89), $p = 0,014$. Podobnie było w analizie *Fiala 2025* (w jednoczynnikowym modelu Coxa: HR = 2,48 [95% CI: 1,78; 3,46], $p < 0,001$, a w wieloczynnikowej analizie regresji Coxa: HR = 2,17 [95% CI: 1,51; 3,10], $p < 0,001$), a dodatkowo znamienne związane z analizą OS były także: przerzuty do wątroby (tak vs nie; w jednoczynnikowym modelu Coxa: HR = 1,45 [95% CI: 1,09; 1,92], $p = 0,011$) i ryzyko ocenione w oparciu o leczenie współtowarzyszące (wysokie vs umiarkowane vs niskie; w jednoczynnikowym modelu Coxa: HR = 1,35 [95% CI: 1,10; 1,65], $p = 0,004$, a w wieloczynnikowej analizie regresji Coxa: HR = 1,23 [95% CI: 1,01; 1,51], $p = 0,044$).

Autorzy badania *Adib 2022* wskazali także, że biorąc pod uwagę populację ogólną tej próby, nie ma istotnych różnic w ocenie PFS pomiędzy podgrupami chorych, którzy otrzymywali chemioterapię opartą na platynie, a pacjentami, którzy takiego leczenia nie stosowali (HR = 1,2 [95% CI: 0,6; 2,6], $p = 0,59$). Wykazano natomiast istotne różnice między pacjentami, którzy otrzymali wcześniej terapię anty-PD-(L)1, a chorymi bez takiego leczenia (HR = 5,1 [95% CI: 1,2; 20,7], $p = 0,024$). W przypadku większości innych istotnych czynników predykcyjnych nie podano jakie porównania zastosowano, więc pominięto je w niniejszym opisie, poza porównaniem przerzutów trzewnych i innych vs przerzutami do wątroby, dla którego HR wyniosło 0,3 (95% CI: 0,1; 0,7), $p = 0,0041$.

W próbie *Belkaïd 2025* wykazano istotne różnice w ocenie PFS między pacjentami ze skórnymi AEs, a chorymi bez nich, odpowiednio mediana przeżycia bez progresji choroby była znamienne dłuższa u tych pierwszych: 9,2 (95% CI: 6,9; no.) miesiąca vs 4,7 (95% CI: 2,8; 5,5) miesiąca – w jednoczynnikowej analizie HR wyniósł 0,35 (95% CI: 0,17; 0,74), $p = 0,0041$, a w wieloczynnikowej analizie 0,40 (95% CI: 0,17; 0,92), $p = 0,0319$.

W doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024* do badania *UNITE* podano, że nie ma istotnych różnic pod względem PFS między pacjentami wcześniej leczonymi CTH z udziałem cisplatyny vs karboplatyny (odpowiednio mediana PFS wyniosła 8,3 vs 7,0 miesiąca, a HR = 1,26 [95% CI: 0,55; 2,87], $p = 0,59$), z CR/PR vs StD na wcześniejszej chemioterapii (odpowiednio mediana PFS wyniosła 10,8 vs 5,9 miesiąca, a HR = 0,60 [95% CI: 0,28; 1,29], $p = 0,19$), o medianie terapii podtrzymującej awelumabem >3 vs ≤ 3 miesiące

(odpowiednio mediana PFS wyniosła 7,0 vs 8,3 miesiąca, a HR = 0,64 [95% CI: 0,30; 1,37], p = 0,25). Natomiast istotne różnice wykazano w porównaniu pacjentów z punktacją Bellmunta 2-3 vs 0-1 (odpowiednio mediana PFS wyniosła 5,3 vs 12,7 miesiąca, a HR = 2,34 [95% CI: 1,05; 5,19], p = 0,04).

7.4.1.3 Odpowiedź na leczenie

W badaniu ARON-2EV w publikacji *Fiala 2024* wykazano, że ORR odnotowano u 39% (71/182) chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi u 70 pacjentów z PR/CR wyniosła 10,9 (95% CI: 8,1; 11,4) miesiąca. Z kolei w analizie *Fiala 2024* ORR wyniosła ogółem 39%.

W badaniu *Adib 2022* podgrupie chorych, którzy jako wcześniejsze terapie otrzymali zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-(L)1, ORR stwierdzono u 59,5% (25/42) pacjentów (wartość obliczona na podstawie dostępnych danych przez autorów niniejszego raportu). W zbliżonej populacji chorych z badania *Belkaïd 2025* także odnotowano wysoki odsetek chorych z ORR, a mianowicie 54% (34/63).

Na podstawie danych zaprezentowanych na wykresie z publikacji do badania *Klümper 2023* wykazano, że odsetek chorych leczonych EV, którzy osiągnęli ORR, wyniósł 36,6% (15/41).

W doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024* do badania *UNITE* podano, że w podgrupie 49 pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na platynie oraz leczenie podtrzymujące awelumabem, ORR wyniósł 54%.

W badaniu *Sikora-Kupis 2023* ORR wyniósł 44% (4/9), a w próbie *Zschäbitz 2023* odsetek pacjentów z ORR wyniósł 41,6% (52/125).

Szczegółowe informacje o poszczególnych rodzajach odpowiedzi na leczenie podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 91. Odpowiedź na leczenie, badania ARON-2EV, Adib 2022, Belkaïd 2025, Klümper 2023, Sikora-Kupis 2023, UNITE i Zschäbitz 2023.

Rodzaj odpowiedzi	ARON-2EV (Fiala 2024; N = 182)	ARON-2EV (Fiala 2025; N = 436)	Adib 2022 (N = 42)	Belkaïd 2025 (N = 63)	Klümper 2023 (N = 41)	Sikora-Kupis 2023 (N = 9)	UNITE (N = 212)	Zschäbitz 2023 (N = 125) ^{^^}
CR, n (%)	9* (5%)	bd.	5 (11,9%)*	2 (3,2%*)	bd.	0 (0%)*	15 (7%, 95% CI: 0%; 20%)	3 (2,4%)
PR, n (%)	62* (34%)	bd.	20 (47,6%)*	bd.	bd.	4 (44%)	96 (45%, 95% CI: 35%; 55%)	49 (39,2%)
StD, n (%)	73* (40%)	bd.	14 (33,3%)*	bd.	8 (19,5%)*	3 (33%)	54 (26%, 95% CI: 14%; 37%)	13 (10,4%)
Progresja choroby, n (%)	38* (21%)	bd.	3 (7,1%)*	bd.	11 (26,8%)* [^]	2 (22%)	47 (22%, 95% CI: 10%; 34%)	51 (40,8%)
ORR, n (%)	71* (39%)	170* (39%)	25 (59,5%)*	34 (54%)* ^{**}	15 (36,6%)*	4 (44%)	111 (52%, 95% CI: 43%; 62%) (publikacja Koshkin 2022) 54% (doniesienie Niziam 2024)	52 (41,6%)
Kontrola choroby (CR+PR+StD)	144 (79%)*	bd.	39 (92,9%)*	bd.	bd.	7 (77%)*	165 (77,8%)*	65 (52,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** podano, że u 45 chorych stwierdzono progresję choroby w medianie czasu wynoszącej 4,5 miesiąca;

[^] odsetek odpowiedzi mieszanej wyniósł 17,1%;^{^^} brak oceny u 9 chorych; dodatkowo podano, że w podgrupie 17 pacjentów ze stopniem 2-4 wg ECOG u 4 chorych stwierdzono PR, u 1 StD, a PD u 12 pacjentów.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

7.4.1.3.1 Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach

W badaniu ARON-2EV w analizie *Fiala 2024* podano, że u pacjentów, którzy osiągnęli CR/PR podczas wcześniejszej terapii podtrzymującej awelumabem w ramach terapii EV 9% pacjentów osiągnęło CR, 42% PR, 30% StD, 19% PD i 51% ORR. W podgrupie pacjentów z StD podczas leczenia awelumabem odsetki te wyniosły odpowiednio 2%, 30%, 46%, 22% i 32%, natomiast w podgrupie chorych z PD odpowiednio 5%, 33%, 39%, 23% i 38%. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ORR między chorymi, którzy byli leczeni wcześniej awelumabem > 4 miesiące i ≤ 4 miesiące, odpowiednio 40% vs 37%, $p = 0,771$, a odsetki chorych z CR, PR, StD i PD wyniosły odpowiednio 8%, 32%, 43% i 17% vs 2%, 35%, 36% i 27%. Z kolei w analizie z publikacji *Fiala 2025* podano, że istotne różnice w ocenie ORR odnotowano na korzyść pacjentów niestosujących insuliny, jak i antybiotykoterapii vs chorzy z takim rodzajem leczenia, odpowiednio $p = 0,023$ i $p = 0,037$. W przypadku oceny innych terapii współtowarzyszących (inhibitory pomp protonowych, metformina, statyny i kortykosteroidy) nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentami je otrzymującymi i tymi bez nich. Dodatkowo w publikacji *Fiala 2025* podano także informacje na temat ORR w podgrupach pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oszacowanym w oparciu o leki współtowarzyszące stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV – odsetek chorych z taką odpowiedzią nie różnił się istotnie między tymi podgrupami.

W doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024* do badania UNITE podano, że nie ma istotnych różnic pod względem ORR między pacjentami wcześniej leczonymi CTH z udziałem cisplatyny vs karboplatyny (odpowiednio 50% vs 62%, $p = 0,49$), z CR/PR vs StD na wcześniejszej chemioterapii (odpowiednio 62% vs 33%, $p = 0,10$), o medianie terapii podtrzymującej awelumabem >3 vs ≤ 3 miesiące (odpowiednio 63% vs 45%, $p = 0,26$) oraz z punktacją Bellmunta 2-3 vs 0-1 (odpowiednio 50% vs 62%, $p = 0,47$).

7.4.2 Badania z grupą kontrolną

W publikacji *Rizzo 2025* do badania ARON-2EV przedstawiono informację na temat porównania terapii EV z chemioterapią. Szczegółowe dane na ten temat zamieszczono w rozdziałach poniżej.

7.4.2.1 Przeżycie całkowite

Ogółem, mediana OS wyniosła w analizie *Rizzo 2025* 9,1 (95% CI: 7,2; 10,7) miesiąca. Mediana OS w grupie pacjentów z CTH wyniosła 6,8 (95% CI: 6,0; 8,9), a w grupie EV 13,6 (95% CI: 10,0; 31,0) – różnice były znamienne, $p < 0,001$. 6-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 58% vs 85%, $p < 0,001$, a roczny OS odpowiednio 32% vs 60%, $p < 0,001$.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

7.4.2.1.1 Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach

Szczegółowe informacje na temat oceny w podgrupach zebrano w kolejnej tabeli. W większości podgrup wnioskowanie było zgodne z wynikami analizy ogólnej – istotnych różnic między EV i CTH nie obserwowano tylko u pacjentów z przerzutami do płuc, wątroby i kości.

Tabela 92. OS – analiza w podgrupach; EV vs CTH; badanie ARON-2EV (publikacja Rizzo 2025).

Podgrupa	EV, mediana OS (95% CI) [miesiące]	CTH, mediana OS (95% CI) [miesiące]	p
Typ histologiczny			
Tylko rak urotelialny	12,3 (9,6; 20,0)	7,1 (6,2; 9,2)	0,002
Mieszany	31,0 (6,0; 31,0)	4,1 (2,8; 13,5)	0,003
Typ choroby przerzutowej			
<i>De novo</i>	22,2 (6,0; 31,0)	6,1 (4,0; 7,7)	0,017
Rodzaj przerzutów			
Do odległych węzłów chłonnych	12,5 (8,7; 22,2)	7,5 (5,5; 11,1)	0,006
Trzewne	13,6 (7,9; 31,0)	6,6 (5,9; 9,1)	0,003
Do płuc	13,6 (7,9; 31,0)	6,6 (5,9; 9,2)	0,077
Do wątroby	13,6 (3,8; 13,6)	6,1 (4,0; 10,7)	0,157
Do kości	9,6 (3,8; 22,2)	6,1 (3,7; 9,8)	0,236
Lokalizacja raka urotelialnego			
Dolny odcinek	13,6 (9,6; 31,0)	7,2 (6,2; 9,2)	0,001
Górny odcinek	20,0 (6,6; 20,0)	5,0 (3,6; 10,4)	0,008
Rodzaj 1 linii leczenia lub chemioterapii adjuwantowej/neoadjuwantowej			
Cisplatyna [^]	13,6 (10,1; 31,0)	7,4 (6,2; 11,1)	< 0,001
Karboplatyna	no. (no.; no.)	6,5 (4,4; 8,7)	< 0,001
Rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie pembrolizumabem			
CR/PR	13,6 (7,2; 13,6)	6,1 (4,1; 18,9)	0,007
PD	20,0 (7,9; 22,2)	6,8 (5,9; 9,2)	0,009

[^] roczne OS wyniosło odpowiednio 61% vs 36%, p < 0,001;

^{^^} roczne OS wyniosło odpowiednio 59% vs 26%, p < 0,001.

7.4.2.1.2 Czynniki predykcyjne

W ocenie czynników predykcyjnych jedynie stopień ECOG (≥ 2 vs 0-1) oraz wybór 3 linii leczenia (EV vs CTH) był istotnym w ocenie OS, odpowiednio w jednoczynnikowej regresji Coxa HR = 3,25 (95% CI: 2,09; 5,06), p < 0,001 i 2,63 (95% CI: 1,67; 4,15), p < 0,001, a w wieloczynnikowej regresji Coxa HR = 0,43 (95% CI: 0,28; 0,66), p < 0,001 i 0,50 (95% CI: 0,33; 0,78), p = 0,002.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

7.4.2.2 Przeżycie bez progresji choroby

Mediana PFS wyniosła ogółem 4,9 (95% CI: 3,7; 5,8) miesiąca, w tym mediana PFS dla EV wyniosła 8,8 (95% CI: 6,5; 17,0) miesiąca, a dla chemioterapii 3,0 (95% CI: 2,6; 3,7) miesiące – różnice były istotne, $p < 0,001$. Podobnie były w ocenie 6-miesięcznego i rocznego PFS, które wyniosły odpowiednio 67% vs 26% ($p < 0,001$) i 36% vs 9% ($p < 0,001$).

7.4.2.3 Odpowiedź na leczenie

Ogółem w 3 linii leczenia CR odnotowano u 5% pacjentów z analizy *Rizzo 2025*, PR u 30% chorych, StD u 31% pacjentów, a PD u 34% chorych. Szczegółowe informacje na temat odsetków chorych z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi na leczenie w grupie EV i chemioterapii zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 93. Ocena odpowiedzi na leczenie; EV vs CTH; badanie *ARON-2EV* (publikacja *Rizzo 2025*).

Rodzaj odpowiedzi	EV (N = 89)	CTH (N = 159)	RB/RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
CR	11* (12%)	2* (1%)	9,83 (2,23; 43,34) $p = 0,0025$	0,11 (0,04; 0,18) NNT = 10 (6; 25) $p = 0,0020$
PR	39* (44%)	35* (22%)	1,99 (1,37; 2,90) $p = 0,0003$	0,22 (0,10; 0,34) NNT = 5 (3; 11) $p = 0,0004$
StD	24* (27%)	54* (34%)	0,79 (0,53; 1,19) $p = 0,2641$	-0,07 (-0,19; 0,05) $p = 0,2451$
PD	15* (17%)	68* (43%)	0,39 (0,24; 0,65) $p = 0,0002$	-0,26 (-0,37; -0,15) NNT = 4 (3; 7) $p < 0,0001$
ORR	50* (56%, 95% CI: 46%; 66%)	36* (23%, 95% CI: 17%; 30%)	2,48 (1,76; 3,49) $p < 0,0001$; $p < 0,001^{\wedge}$	0,34 (0,21; 0,46) NNT = 3 (3; 5) $p < 0,0001$

[^] dane z publikacji *Rizzo 2025*.

Wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi CR jest blisko 10-krotnie wyższe, a PR około 2-krotnie wyższe podczas terapii EV w porównaniu do chemioterapii, odpowiednio RB = 9,83 (95% CI: 2,23; 43,34), NNT = 10 (95% CI: 6; 25), $p = 0,0025$ i RB = 1,99 (95% CI: 1,37; 2,90), NNT = 5 (95% CI: 3; 11), $p = 0,0004$. Podobnie było dla oceny ORR, RB = 2,48 (95% CI: 1,76; 3,49), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. Z kolei ryzyko wystąpienia progresji choroby było istotnie niższe podczas leczenia EV, RR = 0,39 (95% CI: 0,24; 0,65), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), $p = 0,0002$. Wśród pacjentów z CR/PR mediana czasu trwania odpowiedzi była istotnie dłuższa w przypadku terapii EV w odniesieniu do CHT, odpowiednio 17,0 (95% CI: 11,9; 17,0) vs 8,0 (95% CI: 4,2; 11,0) miesięcy, $p < 0,001$.

Dodatkowo podano, że w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej karboplatiną odsetki chorych z CR, PR, StD i PD wyniosły odpowiednio 4%, 28%, 25% i 43% – w grupie EV odpowiednio 16%, 47%, 21% i 16%, a w grupie CTH 0%, 21%, 27% i 52%. Częstość uzyskiwania ORR wśród tych chorych była istotnie większa podczas terapii EV w porównaniu do chemioterapii, odpowiednio 63% (95% CI: 42%; 84%) vs 21% (95% CI: 11%; 31%), $p < 0,001$.

7.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w 5 próbach RWE w populacji ogólnej, uwzględnionych w analizie: *ARON-2EV* (analiza z *Fiala 2024*), *Adib 2022*, *Belkaïd 2025*, *Sikora-Kupis 2023* i *Zschäbitz 2023*.

W badaniu *Adib 2022* podane informacje pozwoliły jedynie obliczyć, że zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia wystąpiły łącznie u 22,4% (13/58) chorych.

Podczas terapii EV w próbie *Belkaïd 2025* skórne AEs odnotowano u 18 (28,6%) chorych, w tym w 1 stopniu nasilenia u 9 (50,0%) chorych, w stopniu 2 u 8 (44,4%) pacjentów, a w stopniu 3 u 1 (5,6%) chorego. Obejmowały one wysypkę skórą (n = 15) i toksyczność płuczną (n = 3), które wystąpiły w medianie 14 (zakres: 5-99) dni od rozpoczęcia terapii EV. Leczenie toksyczności skórnej polegało na stosowaniu wyłącznie środków nawilżających u 5 pacjentów i miejscowych kortykosteroidów u 13 chorych. Podczas okresu obserwacji zmarło 34 pacjentów.

Szerszą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z kolei w badaniu *ARON-2EV* – w publikacji *Fiala 2024* wskazano, że zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia stwierdzono u 37 (30%) pacjentów. Częstość neuropatii obwodowej i wysypki skórnej w ≥ 3 stopniu nasilenia wynosiła 9%, biegunki w ≥ 3 stopniu nasilenia 8%, a hiperglikemii w ≥ 3 stopniu nasilenia 4%. Częstość występowania AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia była istotnie wyższa u pacjentów, którzy byli leczeni terapią podtrzymującą awelumabem > 4 miesiące w porównaniu do chorych, którzy otrzymywali ją ≤ 4 miesiące, odpowiednio 30% vs 13%, $p = 0,006$.

Natomiast w próbie *Sikora-Kupis 2023*, które przeprowadzono w Polsce, zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia stwierdzono u 3 (18,75%) chorych, z których u dwóch konieczna była redukcja dawki EV. Wśród odnotowanych zdarzeń niepożądanych u pojedynczych chorych stwierdzono: toksyczność skórą i hiperglikemię (po 6,2%). U pacjenta z toksycznością skórą konieczne było zastosowanie terapii ogólnoustrojowej z udziałem kortykosteroidów oraz leków miejscowych.

Najbardziej szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii EV przedstawiono w próbie *Zschäbitz 2023* – zebrano je w tabeli poniżej. Ogółem jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano w nim u 67,2% pacjentów, a w 3-5 stopniu nasilenia u 30,4% chorych. Z powodu toksyczności terapia EV została zakończona u 10,4% chorych. Do najczęstszych AEs należały: obwodowa neuropatia czuciowa (jakiegokolwiek stopień nasilenia: 25,6% i 3-4 stopnia nasilenia: 9,6%) i toksyczność skórą (odpowiednio 24,8% i 3,2%), w tym przypadek zespołu Stevensa-Johnsona. Trzej pacjenci,

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

których zgon został uznany za związany z terapią EV, zmarli na zapalenie płuc wywołane drobnoustrojami (*pneumonia*) lub nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*).

Tabela 94. Ocena bezpieczeństwa, badanie Zschäbitz 2023.

Punkt końcowy		N = 125
Ogólne kategorie		
TRAEs		80 (69,6%)
TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia		36 (31,3%)
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia		13 (10,4%)
TRAEs prowadzące do zgonu		3 (2,6%)
Poszczególne AEs	Jakikolwiek stopień nasilenia	3-5 stopień nasilenia
Obwodowa neuropatia czuciowa	32 (25,6%)	12 (9,6%)
Wysypka skórna	31 (24,8%)	4 (3,2%)
Zmęczenie	22 (17,6%)	4 (3,2%)
Hematotoksyczność	15 (12,0%)	9 (7,2%)
Ogólne pogorszenie zdrowia	15 (12,0%)	5 (4,0%)
Zakażenia	12 (9,6%)	6 (4,8%)
Biegunka	11 (8,8%)	2 (1,6%)
Zaburzenia oddechowe	8 (6,4%)	4 (3,2%)
Zaburzenia smaku	8 (6,4%)	0 (0%)
Nudności	7 (5,6%)	1 (0,8%)
Zaburzenia oczu	7 (5,6%)	0 (0%)
Świąd	6 (4,8%)	0 (0%)
Utrata apetytu	4 (3,2%)	1 (0,8%)
Hiperglikemia	3 (2,4%)	2 (1,6%)
Zaparcia	3 (2,4%)	1 (0,8%)
Toksyczność wątrobowa	1 (0,8%)	1 (0,8%)

8 Poszerzona ocena bezpieczeństwa

8.1 Opis metodyki, populacji i interwencji włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dodatkowych publikacji, które zdecydowano się przedstawić w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny. W publikacji *Yoon 2022* zaprezentowano wyniki retrospektywnej analizy częstości i przebiegu zapalenia płuc związanego ze stosowaniem EV u chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy uczestniczyli w badaniach *EV-201* i *EV-301* prowadzonych w ośrodkach na terenie Korei Południowej. Trzy inne publikacje – *Guerrois 2022*, *Hirotsu 2021* i *Miyake 2025* – przedstawiają retrospektywne serie przypadków dotyczących poszczególnych skórnych reakcji związanych ze stosowaniem enfortumabu wedotyny (odpowiednio poważnego [severe] pęcherzowego zgięciowego zapalenia skóry i wysypki), jak i zaburzeń smaku. Włączono także publikacje *Huang 2024* i *Yu 2024*, które prezentowały odpowiednio informacje na temat zestawienia niepożądanych reakcji na leki (ADRs, z ang. *adverse drug reactions*) podczas leczenia EV i erdafitinibem na podstawie bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* oraz postmarketingowej oceny bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny w oparciu o bazę *FAERS* (*US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*). Dodatkowo w niniejszym rozdziale zamieszczono także informacje z publikacji *Nguyen 2021*, w której podano dane o postmarketingowych przypadkach reakcji skórnych związanych z EV, a w szczególności o zespole Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka.

W analizie *Yoon 2022* obecność zapalenia płuc oceniana była niezależnie i w sposób retrospektywny przez badaczy z poszczególnych ośrodków. Stwierdzenie tego AE oraz ocena jego związku z EV było podejmowane w oparciu o analizę objawów klinicznych, badań laboratoryjnych, badań mikrobiologicznych oraz czasowego związku między stosowaniem enfortumabu wedotyny, a wystąpieniem zapalenia płuc. Następnie doświadczony pulmonolog specjalizujący się w chorobach śródmiąższowych płuc wykonywał tomografię komputerową klatki piersiowej w celu potwierdzenia zapalenia płuc, jak i określenie jego lokalizacji i zajętego obszaru płuc. W okresie od października 2018 roku do stycznia 2020 roku, 98 chorych na terenie Korei Południowej zostało włączonych do badań *EV-201* i *EV-301*. Wśród nich EV otrzymało 64 pacjentów, którzy zostali uwzględnieni w analizie dotyczącej oceny zapalenia płuc. Mediana wieku 18 analizowanych pacjentów (28,1%), u których stwierdzono zapalenie płuc, wynosiła 67 lat, a odsetek mężczyzn 83,3%. Wśród nich, 44,4% chorych w przeszłości lub obecnie paliło papierosy. Z uwagi

na kryteria włączenia w wyjściowych badaniach, wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej terapię anty-PD-(L)1.

W opisie przypadków *Guerrois 2022* zaprezentowano szczegółowe informacje na temat 6 chorych z poważnym pęcherzowym zgięciowym zapaleniem skóry, które u 3 pacjentów doprowadziło do zgonu. Badacze retrospektywnie zebrali dane od chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy zostali przyjęci z powodu wystąpienia reakcji skórnych związanych z EV do 3 referencyjnych oddziałów dermatologicznych w okresie od września do października 2021 roku. Wszyscy analizowanymi pacjenci byli mężczyznami, a mediana ich wieku wynosiła 67. Otrzymywali oni enfortumab wedotynę w ramach programu rozszerzonego dostępu do leku (*compassionate use program*).

Kolejny retrospektywny opis przypadków *Hirotsu 2021* uwzględniał 8 chorych, u których stwierdzono wysypkę i którzy otrzymali EV w okresie od 2017 do 2020 roku. Wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu przerzutowego raka urotelialnego, a 7 z nich otrzymało wcześniej terapię anty-PD-(L)1. Chemioterapię z udziałem karboplatyny otrzymało jako poprzednią terapię 50% analizowanych chorych, a pozostali pembrolizumab, w tym 3 pacjentów łącznie z enfortumabem wedotyny. Mediana wieku pacjentów wynosiła 75 lat, a odsetek mężczyzn 75%.

W badaniu *Miyake 2025* przedstawiono ocenę związku między zaburzenia smaku, a jakością życia. Ocenę przeprowadzono wśród 37 pacjentów otrzymujących różne terapie w określonym czasie: EV, GC, GCarbo, DD-MVAC, pembrolizumab, awelumab jako terapię podtrzymującą po 1 linii CTH lub adjuwantowy niwolumab. Terapię enfortumabem wedotyny otrzymało 10 chorych.

W badaniu *Huang 2024* przedstawiono retrospektywne porównanie bezpieczeństwa EV i erdafitinibu u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, przeprowadzone na podstawie danych z bazy VigAccess™ z okresu od 2018 r. do momentu wyszukiwania, czyli 29 sierpnia 2024 r. Łącznie odnaleziono 2257 rekordów dotyczących EV i dla nich zaprezentowano informacje w niniejszym rozdziale. Większość populacji stanowili mężczyźni (73,8%), w wieku 64-74 lat (25,4%). Najczęstszym kontynentem zgłoszenia były Ameryki (51,1%), a zgłoszenia pochodziły przeważnie z 2023 r. (31,4%). W próbie wykonano analizę dysproporcjonalności. Jest to główna metoda stosowana w badaniach dotyczących zgłoszeń zdarzeń niepożądanych (*research on AE signals*), która opiera się na tabeli kontyngencji w wymiarze 2x2. Polega na porównaniu różnicy między częstością występowania zdarzenia docelowego leku, a częstością tła. Zastosowano metody ROR (założenia: $N \geq 3$, dolna granica 95% CI > 1), PRR (z ang. *proportional reporting ratio*; założenia: $N \geq 3$, $PRR \geq 2$ i $\chi^2 > 4$), BCPNN (*Bayesian confidence propagation neural network*;

założenia: $ICO25 > 0$) oraz EBGM (*Empirical Bayes Geometric Mean*; założenia: $EBGM05 > 2$). W badaniu za pozytywny sygnał uznawano tylko AE z sygnałami wykrytymi wszystkimi czterema algorytmami.

Z kolei próba *Yu 2024* prezentuje postmarketingową ocenę bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny w oparciu o bazę FAERS z okresu od stycznia 2020 r. do grudnia 2023 r. Dane dotyczyły pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym. Łącznie odnaleziono 2216 rekordów, które dotyczyły EV. Większość populacji stanowili mężczyźni (74,68%), w wieku ≥ 75 lat (31,18%). Najczęstszym krajem zgłoszenia była Japonia (44,00%), a zgłoszenia pochodziły przeważnie z 2022 i 2023 r. (odpowiednio 38,54% i 38,45%).

Jako ostatnie źródło danych dla poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniono publikację *Nguyen 2021*, w której przeprowadzono postmarketingową ocenę występowania przypadków zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka, związanych ze stosowaniem EV. Badacze przejrzyli bazę danych FAERS oraz PubMed i EmBase w okresie 18 grudnia 2019 r., czyli daty zatwierdzenia EV przez FDA, do 7 października 2020 r. w celu identyfikacji tych AEs. Za potwierdzone uznano przypadki zdiagnozowane przez dermatologa lub z użyciem biopsji. Nie opisywane zdarzeń, jeśli nie było dla nich wystarczających informacji w celu potwierdzenia diagnozy zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka czy związku czasowego ze stosowaniem EV bądź odrzucenia innej prawdopodobnej przyczyny ich wystąpienia. Mediana wieku 8 chorych uwzględnionych w analizie wyniosła 75 lat. Wśród nich 87,5% stanowili mężczyźni.

Podsumowanie metodyki, charakterystyki populacji oraz interwencji z uwzględnionych badań zawiera poniższa tabela. Badania charakteryzowały się dobrą jakością wg skali NICE (5 lub 6 punktów na 8 możliwych).

Tabela 95. Charakterystyka metodyki, populacji i interwencji badań włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	N z analizowanymi AEs	Główne cechy kliniczne i demograficzne chorych	Szczegóły stosowanej interwencji	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Yoon 2022</i>	IVB/6/8	18	• Mediana wieku (zakres) [lata]: 67 (34-80) • Mężczyźni: 15 (83,3%) • Palenie papierosów obecnie/dawniej: 8 (44,4%) • Mediana czasu terapii anty-PD-(L)1 (zakres)	Zgodnie z protokołami badań <i>EV-201</i> i <i>EV-301</i>	8 (Korea Południowa)	Brak finansowania zewnętrznego

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	N z analizowanymi AEs	Główne cechy kliniczne i demograficzne chorych	Szczegóły stosowanej interwencji	Liczba ośrodków	Sponsor
			[miesiące]: 4,2 (0,69-27,0) • Mediana czasu od ostatniej dawki immunoterapii do rozpoczęcia terapii EV (zakres) [tygodnie]: 5,4 (1,71-79,3)			
<i>Guerrois 2022</i>	IVB/5/8	6	• Mediana wieku (zakres) [lata]: 67 (63-75) • Mężczyźni: 6 (100%)	EV w ramach programu rozszerzonego dostępu do leku (przerzutowy rak urotelialny)	3 (Francja)	Brak finansowania zewnętrznego
<i>Hirotsu 2021</i>	IVB/5/8	8	• Mediana wieku (zakres) [lata]: 75* (60-90) • Mężczyźni: 6 (75%)* • Objawy dotyczące oczu: 7 chorych (u jednej pacjentki brak oceny) • Wcześniejsza chemioterapia oparta na karboplatynie: 4 (50%)*	Wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu przerzutowego raka urotelialnego	1 (USA)	Brak finansowania zewnętrznego
<i>Miyake 2025</i>	IVB/5/8	5/10 analizowanych pacjentów leczonych EV	• Zakres wieku: 58-82 • ECOG 0: 8 (80%*) • ECOG 1: 2 (20%*) • Wcześniejsza CTH z karboplatyną: 6 (60%*) • Wcześniejsza CTH z cisplatyną: 4 (40%*) • Wcześniejszy pembrolizumab: 5 (50%*) • Wcześniejszy awelumab w terapii podtrzymującej: 5 (50%*) • Najczęstsza lokalizacja guza pierwotnego – pęcherz: 5 (50%*)	Pacjenci byli leczeni z powodu zaawansowanego raka urotelialnego w okresie od sierpnia 2022 do sierpnia 2023 jedną z analizowanych terapii: EV, GC, GCarbo, DD-MVAC, pembrolizumab, awelumab jako terapia podtrzymująca po 1 linii CTH lub adjuwantowy nivolumab	1 (Japonia)	<i>JSPS KAKENHI</i> (grant nr 23K08720)
<i>Huang 2024</i>	IVB/5/8	2257 rekordów	• Mężczyźni: 1665 (73,8%) • Wiek:	Pacjenci byli leczeni z powodu zaawansowanego	Baza VigiAccess™	<i>the Applied Basic Research Program Project of Liaoning Province</i> (grant nr

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	N z analizowanymi AEs	Główne cechy kliniczne i demograficzne chorych	Szczegóły stosowanej interwencji	Liczba ośrodków	Sponsor
Yu 2024	IVB/5/8	2216 rekordów	- o < 18 lat: 0 (0%) - o 18-44 lat: 25 (1,1%) - o 45-64 lat: 353 (15,6%) - o 65-74 lat: 574 (25,4%) - o ≥ 75 lat: 457 (20,2%) • Kontynent zgłoszenia: - o Afryka: 1 (0,1%) - o Ameryki: 1154 (51,1%) - o Azja: 70 (3,1%) - o Europa: 1007 (44,6%) - o Oceania: 25 (1,1%) • Rok zgłoszenia: - o 2018: 1 (0,1%) - o 2019: 1 (0,1%) - o 2020: 289 (8,4%) - o 2021: 310 (13,7%) - o 2022: 423 (18,7%) - o 2023: 709 (31,4%) - o 2024: 624 (27,6%)	raka pęcherza moczowego		2023JH2/101300124), the 1 + X Clinical Advantage Project (grant nr 2022LCJSYS06) I the Cultivation Program for Innovative Talents in Colleges and Universities, Liaoning Provincial Department of Education (grant nr 507317)
			• Mężczyźni: 1655 (74,68%) • Wiek: - o < 45 lat: 21 (0,95%) - o 45-64 lat: 291 (13,13%) - o 65-74 lat: 590 (26,62%) - o ≥ 75 lat: 691 (31,18%) • Kraj zgłoszenia: - o Japonia: 975 (44,00%) - o Ameryka: 827 (37,32%) - o Francja: 99 (4,47%) • Rok zgłoszenia: - o 2020: 208 (9,39%) - o 2021: 302 (13,63%) - o 2022: 854 (38,54%) - o 2023: 852 (38,45%)	Wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego	Baza FAERS	the Applied Basic Research Program Project of Liaoning Province (grant nr 2023JH2/101300124), the 1 + X Clinical Advantage Project (grant nr 2022LCJSYS06) and the Cultivation Program for Innovative Talents in Colleges and Universities, Liaoning Provincial Department of Education (grant nr 507317)

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	N z analizowanymi AEs	Główne cechy kliniczne i demograficzne chorych	Szczegóły stosowanej interwencji	Liczba ośrodków	Sponsor
Nguyen 2021	IVB/5/8	8	• Mediana wieku (zakres) [lata]: 75 (72-81) • Mężczyźni: 7 (87,5%*) • Potwierdzenie diagnozy: dodatni wynik biopsji (5 chorych), ocena dermatologa (4 chorych) i przyjęcie na oddział oparzeń/intensywnej opieki (5 chorych)	7 chorych było leczonych z powodu raka urotelialnego (u jednego pacjenta bd.) Liczba dawek EV otrzymanych przed wystąpieniem analizowanych AEs: 2 (6 chorych) lub 3 (1 chorych); u jednego pacjenta bd.	Baza FAERS	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

8.2 Wyniki

8.2.1 Zapalenie płuc

W badaniu Yoon 2022 wykazano, że najczęstszymi objawami zapalenia płuc były: duszność (50,0%), gorączka (22,2%) i kaszel (16,7%). W przypadku 7 (38,9%) chorych nie odnotowano objawów w momencie radiologicznego potwierdzenia zapalenia płuc. Wśród bezobjawowych pacjentów stwierdzono 6 przypadków zapalenia płuc w 1. stopniu nasilenia oraz 1 w 2. stopniu nasilenia. Natomiast nasilenie analizowanego AE w przypadku pacjentów objawowych było większe: stopień 1. stwierdzono u 7 (64%) chorych, a stopień 3. oraz 5. miało po 2 (18%) pacjentów.

Mediana czasu od rozpoczęcia terapii EV do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 13,1 tygodnia (zakres: 2,7-51,0), natomiast od momentu zakończenia terapii anty-PD-(L)1 do wystąpienia zapalenia płuc 19,2 tygodnia (zakres: 6,6-94,9).

Najczęstszym rodzajem analizowanego AE było organizujące się zapalenie płuc (66,7%) i niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (16,7%). Nie stwierdzono przypadków ostrej postaci śródmiąższowego zapalenia płuc. Wśród 18 chorych z zapaleniem płuc, 4 (22,2%) miało ≥ 3 . stopień nasilenia.

6 (33,3%) pacjentów wymagało terapii towarzyszącej z wykorzystaniem steroidów. U 4 z 6 (66,7%) pacjentów leczonych steroidami odnotowano ustąpienie zapalenia płuc, a pacjenci nieleczeni spontanicznie powrócili do zdrowia. Całkowitą odwracalność zapalenia płuc stwierdzono u 16 (88,9%) chorych. U 4 (22,2%) pacjentów konieczne było całkowite zakończenie leczenia EV.

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

2 (11,1%) chorych zmarło z powodu zapalenia płuc związanego z prowadzoną terapią, pomimo stosowanie wysokich dawek steroidów i zastosowania respiratora. U tych chorych czas od początku terapii EV do wystąpienia zapalenia płuc wynosił 2,7 i 18,7 tygodnia. Patologiczne potwierdzenie zapalenia płuc udokumentowano tylko u jednego z nich – przezoskrzelowa biopsja płuc ujawniła występowanie organizującego się zapalenia płuc.

Dodatkowo autorzy analizy podali, że odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 nie różniła się między pacjentami, u których doszło do rozwoju zapalenia płuc (10/18, 55,6%), a pacjentami bez tego AE (32/46; 69,6%), $p = 0,463$. Także mediana PFS nie różniła się znamienne między tymi podgrupami chorych, odpowiednio 4,83 miesiąca vs 7,10 miesiąca, HR = 0,79 (95% CI: 0,42; 1,49), $p = 0,43$.

Tabela 96. Ocena zapalenia płuc; badanie Yoon 2022.

Opis przypadków zapalenia płuc	n (%) lub mediana (zakres)
Stopień nasilenia	
1.	13 (72,2%)
2.	1 (5,6%)
3.	2 (11,1%)
4.	0 (0%)
5.	2 (11,1%)
Charakterystyka radiologiczna	
Niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc	3 (16,7%)
Organizujące się zapalenie płuc	12 (66,7%)
Ostre śródmiąższowe zapalenie płuc	0 (0%)
Zapalenie płuc wynikające z nadwrażliwości	1 (5,6%)
Niesklasyfikowane zapalenie płuc	2 (11,1%)
Leczenie	
Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe	4 (22,2%)
Konieczność zastosowania respiratora	2 (11,1%)
Leczenie kortykosteroidami	6 (33,3%)
Czas trwania leczenia kortykosteroidami [dni]	20 (3-192)
Inne	
Opóźnienie dawkowania EV z powodu zapalenia płuc	2 (11,1%)
Zakończenia terapii EV z powodu zapalenia płuc	4 (22,2%)
Zgon z powodu zapalenia płuc	2 (11,1%)
Czas od rozpoczęcia terapii EV do rozwoju zapalenia płuc [tygodnie]	13,1 (2,7-51,0)

Opis przypadków zapalenia płuc	n (%) lub mediana (zakres)
Czas od zakończenia terapii anty-PD-(L)1 do wystąpienia zapalenia płuc [tygodnie]	19,2 (6,6-94,9)

8.2.2 Poważne pęcherzowe zgięciowe zapalenie skóry

W opisie przypadków *Guerrois 2022* zaprezentowano szczegółowe informacje na temat 6 chorych z poważnym (*severe*) pęcherzowym zgięciowym zapaleniem skóry, które u 3 pacjentów doprowadziło do zgonu. Zmiany skórne pojawiły się po pierwszym podaniu EV z medianą opóźnienia wynoszącą 12 dni (zakres: 6-44). Zającie skóry były podobne we wszystkich opisywanych przypadkach, charakteryzując się dobrze odgraniczonymi blaszkami rumieniowatymi z centralnym odwarstwieniem skóry i przewagą fałdów dużych (pachowych i pachwinowych). U 5 pacjentów stwierdzono krosty (1 chory) lub pęcherze (4 chorych). Mediana procentowego zajęcia skóry wyniosła 4% (zakres: 0-20%). U trzech pacjentów zaobserwowano ograniczone zmiany błony śluzowej (przypominające zapalenie spojówek, nadżerkę jamy ustnej i erozję narządów płciowych). Większość pacjentów miała także pozaskórne objawy, w tym: gorączkę (5/6 chorych) i cytopenię (4/6), niedokrwistość (4/6), trombocytopenię (2/6), neutropenię (5/6), ostrą niewydolność nerek (5/6) i cytolizę wątrobową (2/6). U 5 chorych stwierdzono podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (> 20 mg/l).

Przeprowadzone badania histopatologiczne u 5 pacjentów wykazały występowanie dysmaturacji naskórka (4/5 pacjentów) oraz powierzchniowe zapalenie skóry z liczną apoptozą keratynocytów. Nacieki zapalne były rzadkie. Istotną cechą obserwowanego AE była obecność nieprawidłowych struktur mitotycznych z wadliwą segregacją chromosomalną, zatrzymaniem mitozy oraz komórkami mitotycznymi przechodzącymi apoptozę (mitonekroza). Struktury mitotyczne oraz nieprawidłowa regeneracja dystroficzna w gruczołach ekrynowych oraz mieszkach włosów była obecna u większości pacjentów, a u jednego obserwowano wiele powierzchniowych mitoz skórnych we skórze właściwej. W jednym przypadku stwierdzono oderwania się naskórka wraz z zlewającą się martwią, która przypominała toksyczną martwicę naskórka.

Pacjenci byli leczeni kortykosteroidami albo miejscowo (5 chorych) albo ogólnoustrojowo (1 chory).

Trzech pacjentów zmarło podczas mediany 4 dni (zakres: 4-6) z powodu niewydolności wielonarządowej. Pozostali chorzy zostali wyleczeni, ale terapia EV została u nich zakończona.

8.2.3 Wysypka

Mediana czasu do wystąpienia wysypki w badaniu *Hirotsu 2021* wynosiła 12 dni (zakres: 4-63). Zapalenie skóry charakteryzowało się gładkimi i łuszczącymi grudkami i cienkimi płytkami głównie w obszarach zgięciowych i dystalnych, z rzadko występującymi pęcherzykami/pęcherzami (*vesicles/bullae*). Zaobserwowano wyraźne przebarwienia i powierzchowne złuszczenie w skórze typu od II do V wg Fitzpatricka. Wszyscy pacjenci zgłaszali znaczący świąd, a 4 miało łysienie głowy.

W ramach badań histopatologicznych wykazano wakuolarne zapalenie skóry lub stan gąbczasty bądź pęcherzykowy naskórka, a także jego martwicę. W próbkach pochodzących z biopsji 3 chorych stwierdzono wyraźne mitozy pierścieniowe i gwiazdowe oraz dyskeratozę w obrębie naskórka, gruczołów ekrynowych i mieszkach włosowych. W badaniach immunofluorescencyjnych nie odnotowano zmian pęcherzykowo-pęcherzowych.

Z powodu toksyczności skóry w postaci wysypki 5 pacjentów przerwało (3 chorych) lub zakończyło (4 chorych) terapię EV.

3 chorych odpowiedziało na miejscowe leczenie steroidami w postaci pełnego zmniejszenia nasilenia wysypki i świądu zgodnie z kryteriami CTCAE. 4 pacjentów wymagało do uzyskania takiej odpowiedzi krótkiego ogólnoustrojowego leczenia doustnym prednizonem w dawce 0,5-1 mg/kg dziennie. W badaniu nie stwierdzono poważnych (*severe*) skórnych zdarzeń niepożądanych.

8.2.4 Zaburzenia smaku

W badaniu *Miyake 2025* podano, że wśród 10 pacjentów leczonych EV zaburzenia smaku wywołane terapią stwierdzono u 50% chorych. To AEs wiązało się ze znacznym, negatywnym wpływem na domeny jakości życia związane ze zdrowiem, w szczególności z ogólnym stanem zdrowia i stanem psychicznym. Wskazano, że poważne zaburzenia smaku mogą być wywołane stosowaniem EV i że zazwyczaj nie obserwuje się ich w innych terapiach ogólnoustrojowych stosowanych w zaawansowanym raku urotelialnym.

8.2.5 Zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna martwica naskórka

W ramach przeprowadzonej analizy w publikacji *Nguyen 2021* w bazach PubMed i EmBase nie odnaleziono żadnych opisów wyżej wymienionych AEs. Natomiast mediana czasu do pojawienia się zespołu

Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka u 8 pacjentów zidentyfikowanych w bazie FAERS wyniosła 11 dni (zakres: 9-21) od rozpoczęcia terapii EV.

Wśród metod leczenia przypadków zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka wyróżnić można: kortykosteroidy (7 pacjentów), etanercept (1 chorych), dożylne immunoglobuliny (1 pacjent) oraz niespecyficzne terapie miejscowe (1 pacjent).

8.2.6 Ocena bezpieczeństwa na podstawie bazy VigiAccess™

Do najczęstszych ADRs odnotowanych podczas terapii EV u pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego w próbie *Huang 2024* należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (20,70% – odsetek analizowanych rekordów), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (14,23%) i zaburzenia układu nerwowego (11,12%). Szczegółowe informacje o odsetku rekordów ze zdarzeniami z poszczególnych układów prezentuje poniższa tabela.

Tabela 97. Częstość występowania poszczególnych zaburzeń; badanie *Huang 2024*.

Poszczególne zaburzenia	n/4793 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	227 (4,70%)
Zaburzenia serca	51 (1,06%)
Wrodzone zaburzenia rodzinne i genetyczne	1 (0,02%)
Zaburzenia ucha i błędnika	3 (0,06%)
Zaburzenia endokrynologiczne	8 (0,17%)
Zaburzenia oczu	108 (2,25%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	373 (7,78%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	682 (14,23%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	76 (1,59%)
Zaburzenia układu odpornościowego	18 (0,38%)
Zakażenia i zarażenia	252 (5,26%)
Zatrucia, urazy i powikłania po zabiegach	240 (5,01%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	224 (4,67%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	310 (6,47%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	79 (1,65%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy	183 (3,82%)
Zaburzenia układu nerwowego	533 (11,12%)
Problemy z produktem	10 (0,21%)
Zaburzenia psychiczne	51 (1,06%)

Poszczególne zaburzenia	n/4793 (%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	137 (2,86%)
Zaburzenia układ rozrodczego i piersi	11 (0,23%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	147 (3,07%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	992 (20,70%)
Okoliczności społeczne	10 (0,21%)
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	11 (0,23%)
Zaburzenia naczyniowe	56 (1,17%)

Natomiast do najczęstszych poszczególnych ADRs odnotowanych podczas terapii EV na podstawie bazy VigAccess™ należały: neuropatia obwodowa (5,12% – odsetek analizowanych rekordów), wysypka (5,12%) i zmęczenie (2,69%). Szczegółowe informacje o odsetku pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami podsumowuje kolejna tabela.

Tabela 98. Częstość występowania poszczególnych ADRs; badanie Huang 2024.

Poszczególne ADRs	N = 6205 (%)
Neuropatia obwodowa	5,12%
Wysypka	5,12%
Zmęczenie	2,69%
Progresja nowotworu złośliwego	2,40%
Biegunka	2,26%
Świąd	2,00%
Astenia	1,79%
Hiperglikemia	1,68%
Nudności	1,60%
Toksyczność skórna	1,37%
Stosowanie niezgodne z zaleceniami	1,35%
Zmniejszony apetyt	1,35%
Łysienie	1,29%
Zespół Stevensa-Johnsona	1,24%
Zgon	1,22%
Neutropenia	1,14%
Ostre uszkodzenie nerek	0,98%
Problem ze stosowaniem produktu	0,95%
Rumień	0,95%
Spadek masy ciała	0,90%

Podczas terapii EV nie odnotowano przypadku hospitalizacji, a ciężkie (*serious*) ADRs stwierdzono w przypadku 3,56% rekordów.

8.2.7 Ocena bezpieczeństwa na podstawie bazy FAERS

W próbie *Yu 2024* podano, że silniejszy sygnał dla EV stwierdzono w przypadku poważnych (*severe*) skórnych zdarzeń niepożądanych, włóknienia zaotrzewnowego oraz neuropatii obwodowej. Wyniki analizy dysproporcjonalności w obrębie zdarzeń specjalnego zainteresowania wg MedDRA przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 99. Wyniki analizy dysproporcjonalności w obrębie zdarzeń specjalnego zainteresowania wg MedDRA; badanie *Yu 2024*.

Poszczególne zdarzenia	N	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC25)
Nadwrażliwości	748	4,23 (3,92; 4,56)	3,90 (1653,81)	3,90 (3,61)	1,96 (1,85)
Cytopenie krwiotwórcze	429	4,32 (3,92; 4,76)	4,13 (1028,52)	4,12 (3,74)	2,04 (1,89)
Neuropatia obwodowa	270	14,25 (12,61; 16,09)	13,76 (3186,51)	13,69 (12,12)	3,78 (3,53)
Zaburzenia wątroby	232	3,03 (2,66; 3,45)	2,97 (305,48)	2,97 (2,60)	1,57 (1,36)
Zaburzenia jamy ustnej i gardła	208	3,14 (2,73; 3,60)	3,08 (294,06)	3,08 (2,68)	1,62 (1,40)
Hiperglikemia/Nowo rozpoznana cukrzyca	207	5,18 (4,51; 5,95)	5,06 (676,79)	5,05 (4,40)	2,34 (2,11)
Agranulocytoza	196	7,58 (6,57; 8,73)	7,40 (1085,94)	7,38 (6,41)	2,88 (2,63)
Poważne (<i>severe</i>) skórne zdarzenia niepożądane	191	17,64 (15,27; 20,38)	17,21 (2901,31)	17,10 (14,81)	4,10 (3,77)
Perforacja, owrzodzenie, krwotok i niedrożność przewodu pokarmowego	156	2,42 (2,06; 2,84)	2,39 (127,04)	2,39 (2,04)	1,26 (1,01)
Zaburzenia smaku i węchu	149	9,97 (8,48; 11,73)	9,79 (1173,91)	9,76 (8,29)	3,29 (2,97)
Śródmiąższowa choroba płuc	91	6,80 (5,53; 8,37)	6,73 (443,87)	6,72 (5,46)	2,75 (2,36)
Posocznica	67	3,40 (2,67; 4,33)	3,38 (112,33)	3,38 (2,65)	1,75 (1,35)
Zaburzenia dróg żółciowych	50	4,18 (3,17; 5,53)	4,16 (120,15)	4,16 (3,15)	2,06 (1,56)
Odwodnienie	45	3,51 (2,62; 4,71)	3,50 (80,33)	3,50 (2,61)	1,81 (1,30)
Zaburzenia spojówek	41	4,17 (3,06; 5,67)	4,15 (97,97)	4,14 (3,05)	2,05 (1,50)
Zaburzenia łzawienia	38	3,64 (2,64; 5,01)	3,62 (72,22)	3,62 (2,63)	1,86 (1,30)
Hiponatremia/SIADH	32	3,65 (2,58; 5,17)	3,64 (61,19)	3,63 (2,57)	1,86 (1,25)
Włóknienie zaotrzewnowe	25	13,07 (8,81; 19,37)	13,03 (276,23)	12,96 (8,75)	3,70 (2,58)
Eozynofilowe zapalenie płuc	22	6,45 (4,24; 9,80)	6,43 (100,66)	6,42 (4,22)	2,68 (1,77)
Ostre zapalenie trzustki	21	3,32 (2,16; 5,09)	3,31 (33,84)	3,31 (2,15)	1,73 (0,96)
Zakażenia oportunistyczne	17	4,79 (2,98; 7,72)	4,78 (50,81)	4,78 (2,97)	2,26 (1,30)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Poszczególne zdarzenia	N	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC25)
Zdarzenia związane z wynacznieniem (wstrzyknięcia, wlewy i implanty)	16	5,34 (3,27; 8,73)	5,33 (56,20)	5,32 (3,26)	2,41 (1,38)

Z kolei analiza dysproporcjonalności ogółem wykryła 116 zdarzeń niepożądanych w obrębie 14 klas układów i narządów, które spełniły wszystkie założone 4 algorytmy określające pozytywny sygnał podczas terapii EV, przy czym 49 z nich nie zostało wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego EV. Najczęstszymi były: wysypka, neuropatia obwodowa, zmniejszony apetyt, łysienie i świąd. Szczegółowe informacje w tym zakresie podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 100. Wyniki analizy dysproporcjonalności dotycząca poszczególnych AEs w obrębie klas układów i narządów; badanie Yu 2024.

Klasa układów i narządów	Poszczególne zdarzenia	N	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC25)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	327	6,61 (5,92; 7,39)	6,36 (1484,76)	6,35 (5,68)	2,67 (2,48)
	Łysienie	133	5,90 (4,97; 7,01)	5,81 (530,36)	5,80 (4,89)	2,54 (2,23)
	Świąd	133	3,10 (2,62; 3,69)	3,07 (186,11)	3,06 (2,58)	1,62 (1,34)
	Zaburzenia skóry	111	26,05 (21,58; 31,45)	25,67 (2607,03)	25,42 (21,06)	4,67 (4,11)
	Zespół Stevensa-Johnsona	60	38,26 (29,62; 49,43)	37,96 (2127,65)	37,41 (28,96)	5,23 (4,18)
	Toksyczna nekroliza naskórka	56	37,42 (28,71; 48,76)	37,14 (1941,10)	36,61 (28,10)	5,19 (4,11)
	Wysypka polekowa	37	18,79 (13,59; 25,99)	18,70 (615,56)	18,57 (13,43)	4,22 (3,20)
	Toksyczność skórna	34	48,86 (34,77; 68,65)	48,64 (1556,41)	47,73 (33,97)	5,58 (3,86)
	Złuszczenie się skóry	34	3,21 (2,29; 4,49)	3,20 (51,30)	3,19 (2,28)	1,67 (1,10)
	Pęcherz	30	4,81 (3,36; 6,89)	4,79 (89,97)	4,79 (3,34)	2,26 (1,57)
	Wysypka swędząca	29	5,11 (3,55; 7,36)	5,09 (95,25)	5,08 (3,53)	2,35 (1,63)
	Pęcherzowe zapalenie skóry	27	39,00 (26,65; 57,08)	38,87 (981,03)	38,29 (26,16)	5,26 (3,49)
	Wysypka rumieniowa	25	5,39 (3,64; 7,98)	5,37 (88,87)	5,36 (3,62)	2,42 (1,63)
	Wysypka plamisto-grudkowa	22	8,97 (5,90; 13,64)	8,94 (154,74)	8,92 (5,86)	3,16 (2,13)
	Przebarwienie skóry	19	3,73 (2,38; 5,86)	3,73 (37,85)	3,72 (2,37)	1,90 (1,06)
	Reakcja skórna	18	13,69 (8,61; 21,77)	13,66 (210,07)	13,59 (8,55)	3,76 (2,37)
	Zaburzenia pigmentacji	11	14,44 (7,98; 26,12)	14,42 (136,57)	14,34 (7,92)	3,84 (1,93)
	Wysypka grudkowa	9	4,27 (2,22; 8,21)	4,26 (22,45)	4,26 (2,21)	2,09 (0,77)
	Wysypka złuszcząca	8	34,04 (16,94; 68,41)	34,00 (252,85)	33,56 (16,70)	5,07 (1,89)

Klasa układów i narządów	Poszczególne zdarzenia	N	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC25)
	Uogólnione złuszcza- jące zapalenie skóry	8	14,08 (7,03; 28,22)	14,07 (96,57)	13,99 (6,98)	3,81 (1,55)
	Erozja skóry	7	17,52 (8,33; 36,87)	17,51 (108,21)	17,39 (8,27)	4,12 (1,49)
	Ostra uogólniona osutka krostkowa	7	7,38 (3,51; 15,50)	7,37 (38,45)	7,35 (3,50)	2,88 (1,01)
	Toksyczny rumień zwią- zany z chemioterapią	6	146,69 (64,39; 334,22)	146,58 (819,75)	138,56 (60,82)	7,11 (1,62)
	Symetryczne polekowa wysypka międzywy- przeniowa i zgięciowa	6	39,66 (17,70; 88,86)	39,63 (222,41)	39,03 (17,42)	5,29 (1,50)
	Rogowacenie liszajo- wate	6	26,98 (12,07; 60,33)	26,96 (148,39)	26,68 (11,93)	4,74 (1,42)
	Wysypka pęcherzy- kowa	6	12,24 (5,49; 27,32)	12,23 (61,60)	12,18 (5,46)	3,61 (1,13)
	Martwica naskórka	5	52,24 (21,54; 126,68)	52,20 (246,01)	51,16 (21,10)	5,68 (1,26)
	Objaw skórny	5	50,97 (21,02; 123,58)	50,94 (239,92)	49,95 (20,60)	5,64 (1,25)
	Złuszcza- jące zapalenie skóry	4	25,49 (9,52; 68,28)	25,48 (93,14)	25,24 (9,42)	4,66 (0,81)
	Leukoderma	3	109,45 (34,44; 347,79)	109,40 (308,81)	104,88 (33,01)	6,71 (0,48)
	Wysypka odropodobna	3	10,19 (3,28; 31,68)	10,19 (24,76)	10,15 (3,27)	3,34 (0,18)
Zaburzenia systemu nerwowego	Neuropatia obwodowa	226	19,32 (16,91; 22,06)	18,76 (3777,58)	18,63 (16,31)	4,22 (3,92)
	Zaburzenia smaku	121	27,54 (22,99; 32,99)	27,11 (3011,80)	26,83 (22,40)	4,75 (4,20)
	Niedoczulica	49	3,25 (2,45; 4,30)	3,23 (75,59)	3,23 (2,44)	1,69 (1,22)
	Obwodowa neuropatia czuciowa	16	25,86 (15,80; 42,34)	25,81 (377,70)	25,56 (15,61)	4,68 (2,68)
	Polineuropatia	10	6,26 (3,36; 11,64)	6,25 (44,00)	6,24 (3,35)	2,64 (1,21)
	Obwodowa neuropatia ruchowa	9	56,54 (29,19; 109,51)	56,47 (479,67)	55,26 (28,53)	5,79 (2,18)
	Przewlekła zapalna de- mielinizacyjna poliradi- kuloneuropatia	3	15,97 (5,13; 49,69)	15,96 (41,80)	15,86 (5,10)	3,99 (0,30)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Mielosupresja	99	17,53 (14,37; 35,64)	17,31 (1512,06)	17,20 (14,09)	4,10 (3,60)
	Neutropenia	82	4,33 (3,49; 5,39)	4,30 (207,57)	4,29 (3,45)	2,10 (1,73)
	Niedokrwistość	69	3,54 (2,79; 4,48)	3,51 (124,25)	3,51 (2,77)	1,81 (1,41)
	Neutropenia gorącz- kowa	55	6,61 (5,07; 8,62)	6,57 (259,09)	6,55 (5,02)	2,71 (2,19)
	Leukopenia	20	3,74 (2,41; 5,80)	3,73 (39,98)	3,73 (2,40)	1,90 (1,09)
	Pancytopenia	19	3,32 (2,12; 5,21)	3,31 (30,67)	3,31 (2,11)	1,73 (0,92)
	Cytopenia	10	4,77 (2,56; 8,87)	4,76 (29,67)	4,75 (2,56)	2,25 (0,95)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Klasa układów i narządów	Poszczególne zdarzenia	N	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC25)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	8	7,29 (3,64; 14,59)	7,28 (43,22)	7,26 (3,63)	2,86 (1,13)
	Niewydolność szpiku kostnego	7	5,06 (2,41; 10,62)	5,06 (22,73)	5,05 (2,40)	2,34 (0,72)
	Gorączkowa aplazja szpiku kostnego	3	7,07 (2,28; 21,96)	7,07 (15,59)	7,05 (2,27)	2,82 (0,04)
	Zmniejszony apetyt	162	6,13 (5,25; 7,17)	6,02 (678,94)	6,01 (5,14)	2,59 (2,31)
	Hiperglikemia	102	29,28 (24,06; 35,64)	28,89 (2716,74)	28,58 (23,48)	4,84 (4,21)
	Odwodnienie	43	3,49 (2,59; 4,71)	3,48 (75,95)	3,47 (2,57)	1,80 (1,28)
	Cukrzyca	27	3,52 (2,41; 5,14)	3,51 (48,50)	3,51 (2,40)	1,81 (1,14)
	Hiponatremia	24	4,18 (2,80; 6,24)	4,17 (57,71)	4,16 (2,79)	2,06 (1,31)
	Cukrzycowa kwasica ketonowa	20	8,16 (5,26; 12,67)	8,14 (124,98)	8,12 (5,23)	3,02 (1,97)
	Hiperkalcemia	13	9,27 (5,37; 15,98)	9,25 (95,33)	9,22 (5,35)	3,20 (1,76)
	Hipokalcemia	11	5,62 (3,11; 10,17)	5,62 (41,67)	5,61 (3,10)	2,49 (1,18)
	Zaburzenia apetytu	10	12,02 (6,45; 22,38)	12,00 (100,41)	11,95 (6,42)	3,58 (1,71)
	Hipofosfatemia	7	7,64 (3,64; 16,06)	7,64 (40,27)	7,62 (3,63)	2,93 (1,04)
	Upośledzenie tolerancji glukozy	5	8,04 (3,34; 19,35)	8,03 (30,70)	8,01 (3,33)	3,00 (0,70)
	Hiperurykemia	4	9,32 (3,49; 24,89)	9,32 (29,60)	9,29 (3,48)	3,22 (0,51)
	Kacheksja	4	7,30 (2,74; 19,49)	7,30 (21,68)	7,28 (2,73)	2,86 (0,40)
	Insulinooporność	3	11,78 (3,79; 36,63)	11,78 (29,45)	11,73 (3,77)	3,55 (0,22)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie	121	2,71 (2,27; 3,25)	2,69 (128,76)	2,68 (2,24)	1,42 (1,14)
	Gorączka	117	3,07 (2,56; 3,68)	3,04 (160,47)	3,03 (2,53)	1,60 (1,31)
	Zespół dysfunkcji wielonarządowej	22	5,03 (3,31; 7,65)	5,02 (70,76)	5,01 (3,30)	2,33 (1,49)
	Zapalenie błony śluzowej	11	3,95 (2,19; 7,15)	3,95 (24,21)	3,95 (2,18)	1,98 (0,83)
	Wynaczynienie w miejscu wlewu	8	7,39 (3,69; 14,79)	7,38 (43,99)	7,36 (3,68)	2,88 (1,14)
	Obniżenie stopnia sprawności	7	18,40 (8,75; 38,72)	18,39 (114,25)	18,26 (8,68)	4,19 (1,51)
	Wynaczynienie	4	12,40 (4,64; 33,13)	12,40 (41,70)	12,34 (4,62)	3,63 (0,62)
	Dekondycja fizyczna	4	8,90 (3,33; 23,77)	8,90 (27,95)	8,87 (3,32)	3,15 (0,49)
	Zaburzenia błony śluzowej	3	12,73 (4,09; 39,61)	12,73 (32,26)	12,67 (4,07)	3,66 (0,24)
	Zmniejszona liczba neutrofilii	54	9,88 (7,56; 12,92)	9,82 (426,31)	9,78 (7,48)	3,29 (2,68)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Klasa układów i narządów	Poszczególne zdarzenia	N	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC25)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	20	4,24 (2,74; 6,59)	4,24 (49,38)	4,23 (2,73)	2,08 (1,24)
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaminowej	20	3,48 (2,24; 5,40)	3,47 (35,19)	3,47 (2,24)	1,79 (1,00)
	Zwiększona aktywność aminotransferaz	10	3,96 (2,13; 7,37)	3,96 (22,08)	3,95 (2,12)	1,98 (0,77)
	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	8	4,57 (2,28; 9,15)	4,57 (22,27)	4,56 (2,28)	2,19 (0,74)
	Zwiększone stężenie kl ₆	6	143,90 (63,19; 372,72)	143,78 (804,77)	136,07 (59,75)	7,09 (1,62)
	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	4	6,33 (2,37; 16,89)	6,33 (17,89)	6,31 (2,37)	2,66 (0,32)
Zaburzenia wątrobowe	Nieprawidłowa funkcja wątroby	46	11,01 (8,24; 14,73)	10,95 (414,36)	10,91 (8,16)	3,45 (2,75)
	Zapalenie dróg żółciowych	9	12,76 (6,62; 24,57)	12,74 (96,92)	12,68 (6,59)	3,67 (1,63)
	Zapalenie pęcherzyka żółciowego	8	8,26 (4,13; 16,55)	8,26 (50,86)	8,23 (4,11)	3,04 (1,23)
	Immunologiczne zapalenie wątroby	5	13,80 (5,73; 33,25)	13,80 (59,02)	10,91 (8,16)	3,45 (2,75)
	Kamień dróg żółciowych	3	9,76 (3,14; 30,32)	9,75 (23,48)	9,72 (3,13)	3,28 (0,16)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc	41	7,36 (5,41; 10,01)	7,33 (223,48)	7,31 (5,37)	2,87 (2,22)
	Zapalenie płuc	22	6,45 (4,24; 9,80)	6,43 (100,66)	6,42 (4,22)	2,68 (1,77)
	Toksyczność płucna	18	18,61 (11,70; 29,60)	18,56 (296,94)	18,43 (11,59)	4,20 (2,60)
	Aspiracja	7	6,78 (3,23; 14,25)	6,78 (34,38)	6,76 (3,22)	2,76 (0,95)
	Choroba płuc o podłożu immunologicznym	5	17,76 (7,37; 42,81)	17,74 (78,46)	17,63 (7,31)	4,14 (1,04)
Zakażenia i zarażenia	Posocznica	36	3,05 (2,20; 4,23)	3,04 (49,19)	3,03 (2,19)	1,60 (1,05)
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	17	17,53 (10,88; 28,27)	17,50 (262,60)	17,38 (10,78)	4,12 (2,50)
	Wstrząs septyczny	17	3,54 (2,20; 5,70)	3,53 (30,83)	3,53 (2,19)	1,82 (0,95)
	Kandydoza przełyku	13	4,95 (2,87; 8,53)	4,94 (40,82)	4,94 (2,86)	2,30 (1,17)
	Posocznica gronkowcowa	4	10,51 (3,94; 28,07)	10,51 (34,26)	10,47 (3,92)	3,39 (0,56)
	Ropień mięśnia	4	9,87 (3,70; 26,36)	9,87 (31,75)	9,83 (3,68)	3,30 (0,53)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Klasa układów i narządów	Poszczególne zdarzenia	N	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC25)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ropień mięśnia biodrowo-lędźwiowego	3	46,33 (14,78; 145,18)	46,31 (130,60)	45,49 (14,52)	5,51 (0,45)
	Zakażenia układu moczowego <i>Escherichia</i>	3	45,49 (14,52; 142,53)	45,47 (128,17)	44,68 (14,26)	5,48 (0,45)
	Zapalenie jamy ustnej	25	3,38 (2,28; 5,01)	3,37 (41,68)	3,37 (2,27)	1,75 (1,06)
	Niedrożność jelit (<i>ileus</i>)	18	17,34 (10,90; 27,58)	17,30 (274,60)	17,19 (10,812)	4,10 (2,55)
	Niedrożność jelit (<i>intestinal obstruction</i>)	16	3,87 (2,37; 6,31)	3,86 (33,86)	3,85 (2,36)	1,95 (1,02)
	Immunologiczne zapalenie jelit	11	17,26 (9,53; 31,24)	17,23 (167,09)	17,12 (9,46)	4,10 (2,03)
	Ostre zapalenie trzustki	9	4,26 (2,21; 8,19)	4,26 (22,38)	4,25 (2,21)	2,09 (0,77)
	Zapalenie jelit	7	9,53 (4,54; 20,03)	9,53 (53,22)	9,49 (4,52)	3,25 (1,18)
	Wrzód dwunastnicy	6	10,33 (4,63; 23,05)	10,33 (50,34)	10,29 (4,61)	3,36 (1,05)
	Mechaniczna niedrożność jelit	5	59,95 (24,69; 145,58)	59,91 (282,90)	58,54 (24,11)	5,87 (1,27)
	Perforacja przewodu pokarmowego	5	11,92 (4,95; 28,71)	11,91 (49,76)	11,86 (4,93)	3,57 (0,90)
	Perforacja jelita cienkiego	4	22,04 (8,23; 58,98)	22,02 (79,58)	21,84 (8,16)	4,45 (0,78)
	Niedrożność porażenna	4	11,03 (4,13; 29,46)	11,02 (36,30)	10,98 (4,11)	3,46 (0,58)
	Krwotok z wrzodu żołądka	3	6,50 (2,09; 20,20)	6,50 (13,93)	6,49 (2,09)	2,70 (0,01)
Zaburzenia oczu	Suchość oka	25	4,00 (2,70; 5,93)	3,99 (55,99)	3,99 (2,69)	1,99 (1,27)
	Toksyczność oczna	3	22,68 (7,28; 70,69)	22,67 (61,58)	22,48 (7,21)	4,49 (0,37)
	Zapalenie rogówki	3	9,05 (2,91; 28,14)	9,05 (21,41)	9,02 (2,90)	3,17 (0,14)
Zaburzenia endokrynologiczne	Niewydolność nadnerczy	10	5,76 (3,10; 10,72)	5,76 (39,22)	5,75 (3,09)	2,52 (1,13)
Zaburzenia naczyniowe	Wędrujące zakrzepowe zapalenie żył	3	40,38 (12,90; 126,38)	40,37 (113,36)	39,75 (12,70)	5,31 (0,44)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Zapalenie nerek	3	14,01 (4,50; 43,59)	14,01 (36,03)	13,93 (4,48)	3,80 (0,27)

Dodatkowo w badaniu *Yu 2024* podano także informacje na temat częstości poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych z pozytywnym sygnałem na liczbę raportów, jak i pacjentów. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 101. Częstość poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych z pozytywnym sygnałem na liczbę raportów, jak i pacjentów; badanie Yu 2024.

Poszczególne zaburzenia	Liczba raportów	%	Liczba pacjentów	%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1189	36,29%	31	26,72%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	435	13,28%	14	12,07%
Zaburzenia układu nerwowego	434	13,25%	7	6,03%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	372	11,35%	10	8,62%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	297	9,07%	9	7,76%
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	122	3,72%	7	6,03%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	113	3,45%	12	10,34%
Zakażenia i zarażenia	100	3,05%	9	7,76%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	93	2,84%	5	4,31%
Zaburzenia wątrobowe	71	2,17%	5	4,31%
Zaburzenia oka	31	0,95%	3	2,59%
Zaburzenia endokrynologiczne	10	0,31%	1	0,86%
Zaburzenia naczyniowe	6	0,18%	2	1,72%
Zaburzenia nerek i układu moczowego	3	0,09%	1	0,86%

Ponadto podano także informacje o średnim czasie do wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z EV ogółem, jak i poszczególnych z nich. Średni czas do wystąpienia tych zdarzeń ogółem wyniósł 42,94 (SD: 67,47) dni, a mediana 14 (IQR: 7; 49) dni. Najczęściej AEs związane z EV ogółem stwierdzano między 7-15 dniem od podania leku (22,55%), a większość z nich zaobserwowano w ciągu 30 dni (66,05%). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 102. Średni czas do wystąpienia poszczególnych AEs związanych z EV; badanie Yu 2024.

Poszczególne AEs związane z EV	Średni czas do wystąpienia [dni]
Jakiegokolwiek	42,94
Wysypka	25,84
Neuropatia obwodowa	42,80
Zmniejszony apetyt	16,20
Łysienie	28,05
Świąd	14,96
Zaburzenia smaku	26,38
Złe samopoczucie	26,76

Poszczególne AEs związane z EV	Średni czas do wystąpienia [dni]
Gorączka	14,98
Zaburzenia skórne	33,94
Hiperglikemia	17,30

9 Ocena możliwości wykonania porównania pośredniego EV z monoterapią gemcytabiną

W ramach przeprowadzonego w niniejszym rozdziale przeglądu systematycznego poszukiwano badań pierwotnych, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego monoterapii gemcytabiną z enfortumabem wedotyny w populacji chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1)/ lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). Dodatkowo poszukiwano też przeglądów systematycznych (z metaanalizą sieciową) lub porównań pośrednich (np. MAIC), w których przedstawiono by wyniki pośredniego zestawienia EV z gemcytabiną w monoterapii bądź opisano badania, które mogłyby zostać wykorzystane do wspomnianego na początku docelowego porównania pośredniego.

Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 103. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek powyżej 18 r.ż. - rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stopień IV) raka urotelialnego (Ia/mUC) - wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1)/ lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1)*	- brak wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub brak informacji o takim leczeniu* - brak wcześniejszego leczenia inhibitorem PD-1 lub PD-L1 lub brak informacji o takim leczeniu* - publikacje prezentujące wyniki w subpopulacjach nieodpowiadających polskiej populacji chorych (np. Azjatów) z włączonych badań, dla których dostępne są wyniki uzyskane w całej (szerszej) populacji
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	gemcytabina stosowana w monoterapii, dawkowanie zgodnie z ChPL	inne interwencje
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	- docetaksel - paklitaksel - winflunina	inne komparatory
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), kontrola choroby (DCR), PFS w kolejnej linii leczenia, jakość życia;	- ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)

Padcev (enfortumab wedotyny)

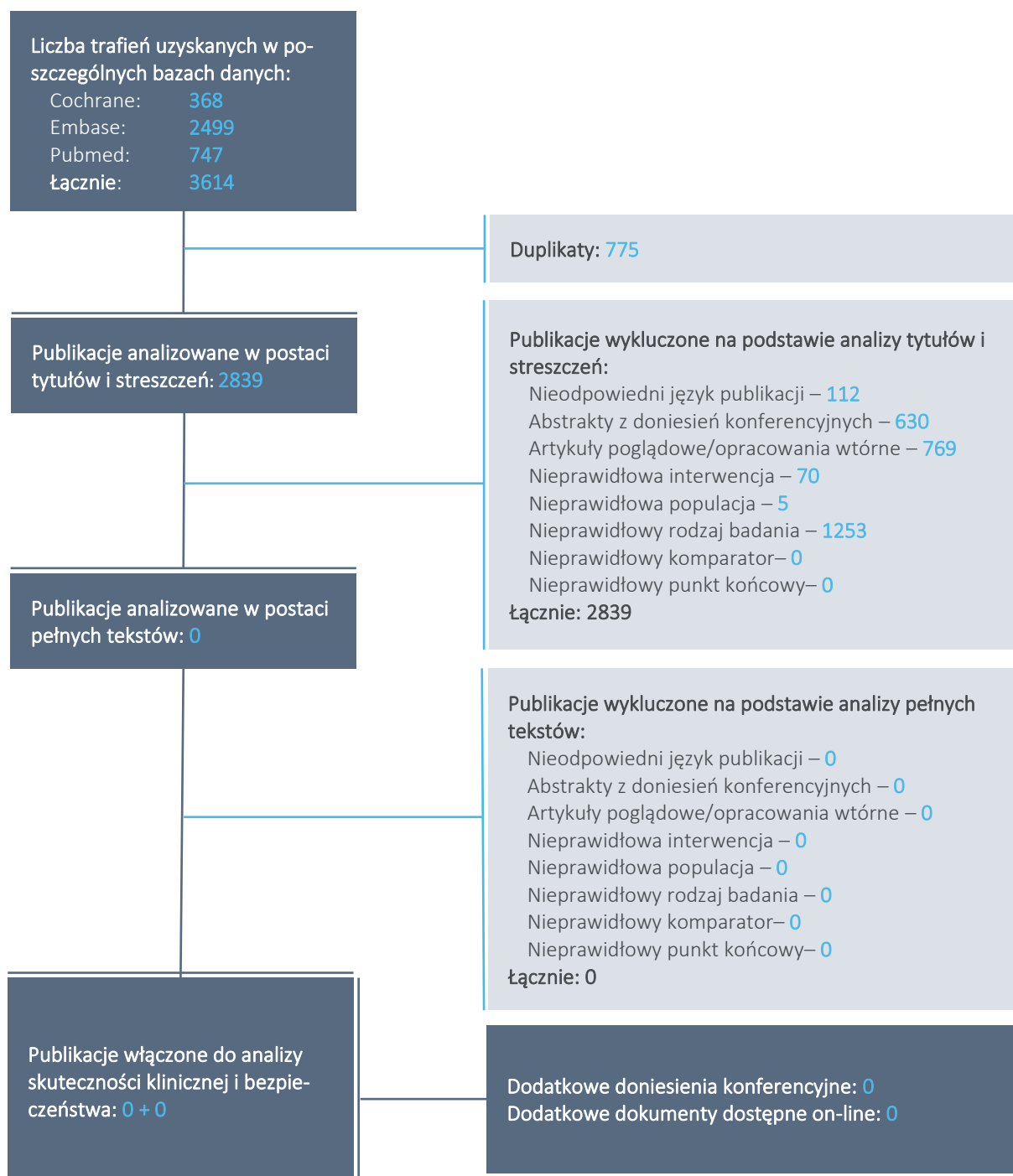
w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• bezpieczeństwo	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w formie pełnotekstowej • przeglądy systematyczne lub porównania pośrednie (np. MAIC), w których przedstawiono wyniki zestawienia EV z gemcytabiną w monoterapii	• badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • serie przypadków niezawierające syntetycznego opisu wyników (statystyk opisowych) dla całej serii (wyłącznie opisy indywidualnych pacjentów) lub niezawierające danych dotyczących bezpieczeństwa • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej • badania wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego

* w przypadku nieodnalezienia badań spełniających w 100% wymogów dotyczących wcześniejszego leczenia dopuszczano włączenie badań, w których większość pacjentów spełniała podane kryteria i/lub – w przypadku badań obserwacyjnych – w przypadku braku precyzyjnych informacji o wcześniejszym leczeniu należy zakładać, że u większości pacjentów leczenie EV było stosowane po wcześniejszej CTH i ICI PD-L1/PD-1.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono na poniższym diagramie PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Wykres 17. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 18 czerwca 2025 roku.

W wyniku wykonanego 18 czerwca 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 747 w Pubmed, 2499 w Embase oraz 368 w Cochrane (łącznie 3614). Wśród nich zidentyfikowano zdublikowane rekordy, ogółem 775.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 2839) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 2839 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 5;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 70;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 1253.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (112), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (630), opracowania wtórne (769).

Ostatecznie nie zidentyfikowano więc badań spełniających przyjęte kryteria włączenia/wykluczenia, które umożliwiłyby porównanie pośrednie terapii EV z monoterapią gemcytabiną, na podstawie badań klinicznych z randomizacją.

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Padcev z dnia 5 grudnia 2024 r. (*ChPL Padcev 2024*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Enfortumab wedotyny w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny w monoterapii oceniano u 793 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę enfortumabu wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dwóch badaniach fazy I (*EV-101* i *EV-102*), trzech badaniach fazy II (*EV-103*, *EV-201* i *EV-203*) oraz jednym badaniem fazy III (*EV-301*). Mediana czasu ekspozycji pacjentów na enfortumab wedotyny wynosiła 4,7 miesiąca (zakres: od 0,3 do 55,7 miesiąca).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi enfortumabu wedotyny były łysienie (47,7%), zmniejszony apetyt (47,2%), zmęczenie (46,8%), biegunka (39,1%), neuropatia obwodowa czuciowa (38,5%), nudności (37,8%), świąd (33,4%), zaburzenia smaku (30,4%), niedokrwistość (29,1%), zmniejszenie masy ciała (25,2%), wysypka plamisto-grudkowa (23,6%), suchość skóry (21,8%), wymioty (18,7%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (17%), hiperglikemia, (14,9%), zespół suchego oka (12,7%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (12,7%) i wysypka (11,6%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były biegunka (2,1%) i hiperglikemia (2,1%). Dwadzieścia jeden procent pacjentów trwale odstawiło enfortumab wedotyny z powodu działań niepożądanych; najczęstszym działaniem niepożądanym ($\geq 2\%$) prowadzącym do odstawienia dawki była neuropatia obwodowa czuciowa (4,8%). Działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania dawki wystąpiły u 62% pacjentów; najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do przerwania podawania dawki były: neuropatia obwodowa czuciowa (14,8%), zmęczenie (7,4%), wysypka plamisto-grudkowa (4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (3,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3,2%), niedokrwistość (3,2%), hiperglikemia (3,2%), zmniejszona liczba neutrofilów (3%), biegunka (2,8%), wysypka (2,4%) i neuropatia obwodowa ruchowa (2,1%). Trzydzieści osiem procent pacjentów wymagało zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

działań niepożądanych; najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: neuropatia obwodowa czuciowa (10,3%), zmęczenie (5,3%), wysypka plamisto-grudkowa (4,2%) i zmniejszony apetyt (2,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii lub zgłaszane po wprowadzeniu enfortumabu wedotyny do obrotu wymieniono w tym punkcie według częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 104. Działania niepożądane u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w monoterapii (ChPL Padcev 2024).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
	Nieznana ¹	Neutropenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba neutrofili
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperglikemia, zmniejszony apetyt
	Nieznana ¹	Cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia obwodowa czuciowa, zaburzenia smaku
	Często	Neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa, parestezja, niedoczulica, zaburzenia chodu, osłabienie mięśni
	Niezbyt często	Polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia, neurotoksyczność, dysfunkcja ruchowa, zaburzenia czucia, atrofia mięśni, neuralgia, porażenie nerwu strzałkowego, utrata czucia, uczucie pieczenia skóry, uczucie pieczenia
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zespół suchego oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD ²
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie, świąd, wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, suchość skóry

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
	Często	Wykwit polekowy, złuszczenie skóry, zapalenie spojówek, dermatoza pęcherzowa, powstawanie pęcherzy, zapalenie jamy ustnej, zespół erytro-dystezji dłoniowo-podeszwowej, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka pęcherzykowa
	Niezbyt często	Uogólnione złuszczące zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszcząca, pemfigoid, wysypka plamisto-pęcherzykowa, zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wyprzenie, podrażnienie skóry, wyprysk zastoinowy, pęcherz z krwią
	Nieznana ¹	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, przebarwienia skóry, odbarwienie skóry, zaburzenia pigmentacji, zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, związane z lekiem symetryczne wyprzenie i wykwity zgięciowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Wynaczynienie w miejscu wlewu
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alani-nowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszona masa ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcje związane z wlewem

1 na podstawie danych zgromadzonych na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu;

2 Obejmuje: zespół ostrej niewydolności oddechowej, autoimmunologiczną chorobę płuc, chorobę płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższową chorobę płuc, zmętnienie płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, toksyczność płucną i sarkoidozę.

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

łącznie 697 pacjentów zbadano w kierunku immunogenności enfortumabu wedotyny podanego w dawce 1,25 mg/kg mc. w monoterapii; 16 pacjentów potwierdzono jako dodatnich pod względem obecności przeciwciał przeciwlekowych (ang. *Anti Drug Antibodies*, ADA) w punkcie wyjściowym, a spośród pacjentów ujemnych w punkcie wyjściowym (N = 681), łącznie 24 (3,5%) było później dodatnich.

Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, u których potwierdzono obecność przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Padcev, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących możliwego wpływu immunogenności na skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę produktu.

Reakcje skórne

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii reakcje skórne wystąpiły u 57% (452) spośród 793 pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Reakcje skórne o ciężkim nasileniu (stopień 3. lub 4.) wystąpiły u 14% (108) pacjentów i większość z tych reakcji obejmowała wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie jamy ustnej, wysypkę rumieniową, wysypkę lub wykwit polekowy. Mediana czasu do wystąpienia reakcji skórnych o ciężkim nasileniu wynosiła 0,7 miesiąca (zakres od 0,1 do 8,2 miesiąca). Ciężkie reakcje skórne wystąpiły u 4,3% (34) pacjentów. Wśród pacjentów, u których wystąpiły reakcje skórne i dla których były dostępne dane dotyczące ustąpienia (N = 366), u 61% objawy ustąpiły całkowicie, u 24% uzyskano częściową poprawę, a u 15% nie wystąpiła poprawa w momencie ostatniej oceny. Spośród 39% pacjentów z resztkowymi reakcjami skórnymi podczas ostatniej oceny 38% miało zdarzenia stopnia ≥ 2 .

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 26 (3,3%) spośród 793 pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Mniej niż 1% pacjentów doświadczyło ciężkiego (stopień 3. lub 4.) nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD (stopień 3.: 0,5%, stopień 4.: 0,3%). Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD doprowadziło do przerwania leczenia enfortumabem wedotyny u 0,5% pacjentów. Nie było zgonów z powodu nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD. Mediana czasu do wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD dowolnego stopnia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres od 0,6 do 6,0 miesięcy), a mediana czasu trwania nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD wynosiła 1,6 miesiąca (zakres od 0,1 do 43,0 miesięcy). Spośród 26 pacjentów, u których wystąpiło nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD, u 18 (30,8%) objawy ustąpiły.

Hiperglikemia

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii hiperglikemia (stężenie glukozy we krwi $>13,9$ mmol/l) wystąpiła u 17% (133) spośród 793 pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Ciężkie zdarzenia hiperglikemii wystąpiły u 2,5% pacjentów, u 7% pacjentów wystąpiła ciężka (stopnia 3. lub 4.) hiperglikemia, a u 0,3% pacjentów nastąpił zgon, u jednego pacjenta hiperglikemia a u drugiego kwasica ketonowa cukrzycowa. Częstość występowania hiperglikemii stopnia 3.–4. systematycznie rosła u pacjentów z wyższym wskaźnikiem masy ciała i u pacjentów z większym stężeniem hemoglobiny A1C (HbA1c) w punkcie wyjściowym. Mediana czasu do wystąpienia hiperglikemii wynosiła 0,5 miesiąca (zakres od 0 do 20,3).

Wśród pacjentów, u których wystąpiła hiperglikemia i dla których były dostępne dane dotyczące ustąpienia (N = 106), u 66% objawy ustąpiły całkowicie, u 19% nastąpiła częściowa poprawa, a u 15% nie wystąpiła poprawa w momencie ostatniej oceny. Spośród 34% pacjentów z resztkową hiperglikemią podczas ostatniej oceny 64% miało zdarzenia stopnia ≥ 2 .

Neuropatia obwodowa

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii neuropatia obwodowa wystąpiła u 53% (422) spośród 793 pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Pięć procent pacjentów doświadczyło ciężkiej (stopień 3. lub 4.) neuropatii obwodowej, w tym zdarzeń czuciowych i ruchowych. Mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 . wynosiła 4,6 miesiąca (zakres od 0,1 do 20,2).

Wśród pacjentów, u których wystąpiła neuropatia i dla których były dostępne dane dotyczące ustąpienia (N = 340), u 14% objawy ustąpiły całkowicie, u 46% nastąpiła częściowa poprawa, a u 41% nie wystąpiła poprawa w momencie ostatniej oceny. Spośród 86% pacjentów z resztkową neuropatią podczas ostatniej oceny 51% miało zdarzenia stopnia ≥ 2 .

Zaburzenia oka

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii 30% pacjentów miało zespół suchego oka w trakcie leczenia enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Leczenie przerwało 1,5% pacjentów, a 0,1% trwale przerwało leczenie z powodu zespołu suchego oka. Ciężki (stopnia 3.) zespół suchego oka wystąpił jedynie u 3 pacjentów (0,4%). Mediana czasu do wystąpienia zespołu suchego oka wynosiła 1,7 miesiąca (zakres od 0 do 30,6 miesiąca)

11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Padcev® (enfortumab vedotyny) w monoterapii, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych trzech agencji rządowych wydających zezwolenia na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.06.2025 r.

Polska

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2025, URPL 2025a).

Europa

Na stronach internetowych EMA podano, że najczęstszymi (występującymi u > 1 na 10 pacjentów) skutkami ubocznymi stosowania produktu leczniczego Padcev® w monoterapii są: łysienie, zmęczenie, osłabienie apetytu, obwodowa neuropatia czuciowa, biegunka, nudności, świąd, zaburzenia smaku, niedokrwistość, spadek masy ciała, wysypka, suchość skóry, suchość oczu, wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz hiperglikemia. Jako nowy produkt leczniczy, Padcev® podlega dodatkowemu monitorowaniu bezpieczeństwa (symbol czarnego trójkąta) (EMA 2025). Lek ten został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu do na terenie Unii Europejskiej w kwietniu 2022 r. (KE Padcev 2022).

Przeszukano również dokumenty ze spotkań Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dostępne na stronie EMA. W sprawozdaniu ze spotkania z 26-29 września 2022 r. odnaleziono informację o zgłoszeniu nowego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa leku Padcev® – chorobie śródmiąższowej płuc (EMA-PRAC 2022).

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Na posiedzeniu z 13-16 marca 2023 r. z kolei podano informację o aktualizacji ChPL dla produktu Padcev (punkty 4.2, 4.4 i 4.8) w celu wprowadzenia nowych zaleceń dotyczących dawkowania leku w przypadku zapalenia płuc/śródmięszowej choroby płuc (ILD), dodania nowego ostrzeżenia dotyczącego „zapalenia płuc/ILD” i dodania go do listy niepożądanych reakcji na lek (ang. *adverse drug reactions*, ADRs) z częstością nieznaną. Ulotka dołączona do opakowania została również odpowiednio zaktualizowana. Przedłożono również plany zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plans*, RMPs) w wersji 2.0. Ponadto podmiot odpowiedzialny skorzystał z okazji, aby wprowadzić drobne zmiany redakcyjne w ulotce informacyjnej (EMA-PRAC 2023b). W czasie tego posiedzenia, przedstawiono również protokół badania PASS oceniającego bezpieczeństwo leku po wydaniu pozwolenia (ang. *Post-authorisation safety studies*) 7465-PV-0002, mającego na celu ocenę świadomości pacjentów na temat zawartości kart pacjenta w zakresie dotyczącym ryzyka reakcji skórnych i ich zachowania prowadzone w celu zminimalizowania ryzyka z tym związanego (EMA-PRAC 2023b). Na spotkaniach komisji z 5-8 lutego 2024 r. oraz 13-16 stycznia 2025 r. ocenie poddano zaktualizowane wersje protokołu wspomnianego badania, kolejno 2.0 oraz 3.0 (EMA-PRAC 2024b, EMA-PRAC 2025a). Natomiast, w sprawozdaniach ze spotkań komisji z 8-11 kwietnia oraz 8-11 lipca 2024 r. dostępne były komunikaty o rozszerzeniu wskazań do stosowania produktu Padcev o leczenie skojarzone z pembrolizumabem stosowane w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, kwalifikujących się do zastosowania chemioterapii zawierającej pochodne platyny, w oparciu o końcowe wyniki badania KEYNOTE-A39/EV-302. W odpowiedni sposób zaktualizowana miała zostać ChPL dla Padcev (sekcje 4.1, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.1, 5.2, 5.3 i 6.6) i ulotka dołączona do opakowania. Przedłożono również zaktualizowaną wersję planu zarządzania ryzykiem, RMP (wersja 3.0). W związku z powyższym, zawnioskowano o przedłużenie okresu ochrony rynkowej (*marker protection*) dla leku o jeden rok (EMA-PRAC 2024c, EMA-PRAC 2024d). Wszystkie wymienione powyżej informacje uwzględnione są w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego dla Padcev (ostatnia data aktualizacji: 5 grudnia 2024 rok [ChPL Padcev 2024]). Ponadto, w wybranych sprawozdaniach informowano o prowadzeniu okresowej oceny bezpieczeństwa dla leku Padcev (procedura PSUSA) (EMA-PRAC 2023a, EMA-PRAC 2023c, EMA-PRAC 2024a). Wyniki ostatniej wykonanej oceny zostały podsumowane na posiedzeniu PRAC odbywającym się w dniach 8-11 lipca 2024 r. Podano, że na podstawie analizy dostępnych danych należy stwierdzić, że stosunek korzyści i ryzyka leku Padcev w zarejestrowanych wskazaniach pozostaje niezmienny. Niemniej jednak, wskazanie jest zaktualizowanie Charakterystyki Produktu Leczniczego: załączenie ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia ciężkich (*serious*) zakażeń, uwzględnienie na liście działań niepożądanych sepsy i niepożądanych reakcji związanych z wlewem (występowanie „częste”) oraz cukrzycowej kwasicy ketonowej („częstość

nieznana”). Przedstawiono zalecenia dotyczące obszarów, na jakich należy się skupić w kolejnej okresowej ocenie bezpieczeństwa (EMA-PRAC 2024d).

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, zawierającej informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono zgłoszenia dotyczące łącznie 3470 podejrzewanych zdarzeń niepożądanych leku Padcev (stan na dzień 22.06.2025 r.). Najczęściej [5 najczęstszych] raportowano: zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 317; 8,5%), zaburzenia serca (n = 81; 2,2%), wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (n = 1; 0,0%), zaburzenia ucha i błędnika (n = 12; 0,3%), zaburzenia endokrynologiczne (n = 57; 1,5%) (*EudraVigilance* 2025).

USA

W dokumencie rejestracyjnym FDA (*FDA Label*) dla produktu leczniczego Padcev® wśród niepożądanych reakcji leku (z uwzględnieniem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych), występujących u $\geq 20\%$ pacjentów stosujących EV w monoterapii wymieniono: podwyższenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny, wysypkę, zmęczenie, neuropatię obwodową, zmniejszenie stężenia albumin, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, łysienie, osłabienie apetytu, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie stężenia sodu, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie stężenia fosforanów, biegunkę, nudności, świąd, zwiększenie stężenia moczanów, suchość oczu, zaburzenia smaku, zaparcia, zwiększenie aktywności lipazy, spadek masy ciała, zmniejszenie liczby płytek krwi, ból brzucha i suchość skóry. W specjalnych ostrzeżeniach („boxed warning”) w sekcji *Highlights Of Prescribing Information* wyróżniono ryzyko wystąpienia poważnych i śmiertelnych niepożądanych reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa i Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka (*FDA Label-Padcev* 2025).

Lek Padcev dopuszczono do obrotu w USA już w 2019 r. (*FDA* 2019). W serwisie internetowym FDA odnaleziono trzy informacje dotyczące potencjalnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa Padcev zidentyfikowanych w bazie FAERS (raporty kwartalne):

- zgłoszenia z okresu od października do grudnia 2020 r. – przypadki zespołu Stevensa i Johnsona. Odpowiednie informacje zostały uwzględnione w dokumencie rejestracyjnym *FDA Label* (*FDA* 2020),
- zgłoszenia z okresu od kwietnia do czerwca 2021 r. – zapalenie trzustki i zapalenie płuc. Podano informację, że FDA „ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych” [stan aktualny na 30.09.2021] (*FDA* 2021),

- zgłoszenia z okresu od kwietnia do czerwca .2023 r. – reakcje alergiczne. Podano informację, że FDA „ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych” [stan aktualny na 28.08.2024] (FDA 2023).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) odnotowano łącznie 2643 zgłoszeń podejrzanym działań niepożądanych u pacjentów leczonych lekiem Padcev, w tym 2119 zgłoszeń ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (z uwzględnieniem zgonów) oraz 517 zgonów (stan na dzień 31.03.2025 r.). Najczęściej [5 najczęstszych] zgłaszano: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 1051; 39,8%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 819; 31,0%); zaburzenia układu nerwowego (n = 575; 21,8%); zaburzenia żołądka i jelit (n = 483; 18,3%) oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 431; 16,3%) (FAERS 2025).

Świat

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre*, przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono 3553 zgłoszeń o, łącznie, 7354 podejrzanym działaniach niepożądanych u pacjentów stosujących EV (stan na 22.06.2025 r.). Najczęściej [5 najczęstszych] raportowano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 1523 zdarzeń; 21% wszystkich zdarzeń); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1020; 14%), zaburzenia układu nerwowego (n = 859; 12%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 536, 7%) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 445, 6%). Baza *VigiAccess™* nie udostępnia danych dotyczących ciężkości ani stopnia nasilenia raportowanych zdarzeń (*VigiAccess 2025*).

12 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających leczenie enfortumabem wedotyny w monoterapii u chorych z Ia/mUC po wcześniejszym leczeniu inhibitorem PD-1/PD-L1 i chemioterapią opartą na pochodnej platyny, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *ClinicalTrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, w dniu 24 czerwca 2025 r. Zastosowane kwerendy i liczby trafień przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 105. Identyfikacja badań w toku w rejestrach badań klinicznych – kwerendy i liczby trafień.

Rejestr	Kwerenda	Liczba trafień
<i>ClinicalTrials.gov</i>	(enfortumab AND vedotin) OR Padcev	66
<i>clinicaltrialsregister.eu</i>	(enfortumab AND vedotin) OR Padcev	11

Poszukiwano badań w toku lub ukończonych, ale bez opublikowanych wyników. Wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*) oraz próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Uwzględniono wyłącznie pierwotne badania spełniające kryteria populacji i interwencji przyjęte w niniejszej analizie klinicznej.

Zidentyfikowano 5 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę zidentyfikowanych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 106. Badania w toku oceniające EV w populacji pacjentów z Ia/mUC, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie inhibitorem PD-1/PD-L1 i chemioterapię opartą na pochodnej platyny.

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Harmonogram, sponsorzy, aktualny status
NCT06862219, 7465-CL-4001	A Multicenter, Phase 4, Open-label, Single-arm, Safety Study of Enfortumab Vedotin in Adult Indian Participants With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer	Metodyka: wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie eksperymentalne IV fazy Cel: ocena bezpieczeństwa EV stosowanego w populacji indyjskich pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie inhibitorem PD-1/PD-L1 i chemioterapię opartą na pochodnych platyny	Rozpoczęcie: 31 marca 2025 r. Zakończenie: 31 grudnia 2027 r. (zakończenie zbierania danych dla analizy głównej: 31 grudnia 2026 r.) Liczba uczestników: 100 Sponsor: Astellas Pharma Global Development, Inc. Status: badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów
NCT06011954, 7465-PV-0001	Use-result Surveillance for PADCEV Injection 20 mg and 30 mg (Enfortumab Vedotin) in South Korea	Metodyka: prospektywne badanie kohortowe	Rozpoczęcie: 1 listopada 2023 r. Zakończenie: 31 lipca 2027 r. (

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Harmonogram, sponsorzy, aktualny status
		Cel: ocena bezpieczeństwa i skuteczności EV stosowanego w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym w rzeczywistej praktyce klinicznej w Korei Południowej, w badaniu uwzględniano chorych leczonych wcześniej inhibitorem PD-1/PD-L1 i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	Liczba uczestników: 202 Sponsor: <i>Astellas Pharma Korea, Inc.</i> Status: badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT04136808, 7465-CL-0108	An Expanded Access Treatment Protocol of Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma	Metodyka: protokół leczenia w rozszerzonym dostępie do leku niezarejestrowanego (<i>expanded access</i>), trwającego jednocześnie z badaniem rejestracyjnym, we wskazaniu zgodnym z przewidywaną rejestracją Cel: ocena bezpieczeństwa i tolerancji, a także skuteczności EV u pacjentów w USA z Ia/mUC, leczonych wcześniej inhibitorem PD-1/PD-L1 i pochodną platyny, dla których nie ma dostępnej terapii standardowej i nie spełniają oni kryteriów włączenia do trwającego badania klinicznego	Rozpoczęcie: bd. Zakończenie: bd. Liczba uczestników: bd. Sponsor: <i>Astellas Pharma Global Development, Inc.</i> Status: lek zatwierdzony do stosowania [^]
NCT06724159	PRINCIS Study ("Public Health Clinical Research Project"): Observational Study of the Effectiveness of Drugs Funded by the National Health System for Genitourinary Tumors.	Metodyka: wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne Cel: ocena skuteczności nowych terapii stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych układu moczowo-płciowego dostępnych dla pacjentów w Hiszpanii, w tym: darolutamid, niwolumab i EV	Rozpoczęcie: 13 grudnia 2024 r. Zakończenie: grudzień 2027 r. Liczba uczestników: 500 Sponsor: <i>Spanish Oncology Genito-Urinary Group.</i> Status: badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT03192501, ZZiCAGES-001	Multicentre Perspective Non-interventional Study of Survival Benefits of iCAGES-guided Therapy in Contrast to Standard Therapy or IHC-guided Therapy for Advanced Cancers	Metodyka: wieloośrodkowe, retrospektywno-prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności terapii przeciwnowotworowych (w tym: EV) wybieranych w oparciu wyniki sekwencjonowania genomu pacjenta w porównaniu do terapii wybieranych przy zastosowaniu innych metod oceny	Rozpoczęcie: 1 lipca 2017 r. Zakończenie: 1 lipca 2039 r. (zakończenie zbierania danych dla analizy głównej: 1 lipca 2030 r.) Liczba uczestników: 250 Sponsor: <i>Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University</i> Status: badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów

[^] co jest równoznaczne z zakończeniem leczenia w protokole *expanded access*

13 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego, systematycznego wyszukiwania, odnaleziono ogółem 47 pierwotnych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia: jedno badanie kliniczne z randomizacją, w którym dokonano bezpośredniego porównania enfortumabu wedotyny do chemioterapii paklitakselem, docetakselem lub winfluniną (*EV-301*), 3 badania kliniczne bez grupy kontrolnej (*EV-201* – kohorta 1, *EV-101*, *EV-203*), 36 badań obserwacyjnych, w których oceniono praktyczną skuteczność lub bezpieczeństwo enfortumabu wedotyny w rzeczywistej praktyce klinicznej (wśród których odrębnie opisano 7 badań przeprowadzonych w ogólnej populacji pacjentów [*ARON-2EV*, *UNITE*, *Adib 2022*, *Belkaid 2025*, *Klümper 2023*, *Sikora-Kupis 2023*, *Zschäbitz 2023*] i 29 badań przeprowadzonych wyłącznie w Japonii [*JIKEI-YAYOI*, *ULTRA*, *UROKYU*, *YUSHIMA*, *Endo 2024*, *Furubayashi 2025*, *Hara 2024*, *Hara 2025*, *Hayakawa 2024*, *Hirasawa 2024*, *Ikarashi 2024*, *Ishikawa 2024*, *Kawahara 2023*, *Kobari 2025*, *Minato 2023*, *Minato 2025*, *Miyake 2024*, *Miyake 2025a*, *Morikawa 2024*, *Nagata 2024*, *Ozaki 2025*, *Nakagawa 2025*, *Nakane 2024*, *Nishimura 2025*, *Shindo 2025*, *Taguchi 2023*, *Taoka 2024*, *Uemura 2024*]) oraz 7 prac o zróżnicowanej metodycie, prezentujących dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny w rzeczywistej praktyce klinicznej [*Yoon 2022*, *Guerrois 2022*, *Hirotsu 2021*, *Huang 2024*, *Miyake 2025*, *Nguyen 2021*, *Yu 2024*]. Nie odnaleziono żadnego badania z bezpośrednim porównaniem enfortumabu wedotyny do gemcytabiny w monoterapii. Odrębne przeprowadzone wyszukiwanie nie doprowadziło do identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie pośredniego porównania enfortumabu wedotyny ze wspomnianym komparatorem.

W analizie klinicznej uwzględniono również opublikowane przeglądy systematyczne odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu. Do analizy włączono 12 przeglądów systematycznych: *Black 2020*, *Boulefour 2022*, *Cheng 2025*, *Costa de Padua 2022*, *Deininger 2021*, *Domb 2024*, *Grant 2024*, *Halford 2021*, *Mollica 2020*, *Talukder 2023*, *Wang 2023* i *Yajima 2025*. Każda z wymienionych prac miała szersze kryteria włączenia niż ocena EV w monoterapii u chorych z Ia/mUC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnej platyny i ICI. W przeglądzie *Cheng 2025*, dla podgrupy leczenia EV w monoterapii raportowano jedynie częstość występowania hiperglikemii – wyniosła ona w metaanalizie 9,0% (95% CI: 6,9%; 11,6%), co było zbliżonym wynikiem dla tego obserwowanego dla pacjentów otrzymujących EV w skojarzeniu z pembrolizumabem. W jednym z przeglądów (*Deininger 2021*) wykonano metaanalizę grup pacjentów leczonych EV w badaniach klinicznych *EV-301*, *EV-201* (kohorta 1) i *EV-101* (podgrupa leczona w dawce 1,25 mg/kg), a odrębnie (bez metaanalizy) zebrano badania pokazujące wyniki leczenia chemioterapią po niepowodzeniu ICI, z uwzględnieniem zróżnicowanych schematów. Autorzy wspomnianego przeglądu, na podstawie przeprowadzonych analiz, stwierdzili, że leczenie pacjentów z

la/mUC w progresji po immunoterapii stanowi nadchodzące wyzwanie, a dostępne w tym wskazaniu dostępne terapie innowacyjne są nieliczne – przy czym najwięcej danych naukowych jest dostępnych dla EV. W dwóch innych metaanalizach (*Wang 2023, Yajima 2025*), obejmujących szerszą populację pacjentów z la/mUC uzyskano zbliżone wyniki. Autorzy przeglądów bez metaanaliz wskazują na dobrą tolerancję i uzyskiwanie długotrwałych odpowiedzi klinicznych przez chorych z mUC leczonych EV, zalecając poszerzenie badań nad tym lekiem na pacjentów z innymi nowotworami litymi (*Boulefour 2022*) oraz zauważają, że koniugaty przeciwciało-lek (których przedstawicielem jest EV) stanowią nową nadzieję w leczeniu mUC, podkreślając jednocześnie istotną rolę świadomości ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych (*Costa de Padua 2022*). Enfortumab wedotyny jest oceniany jako lek, który już zajmuje istotne miejsce w postępowaniu z chorymi z la/mUC, a jednocześnie posiada znaczący potencjał poszerzania wskazań (*Talukder 2023, Grant 2024*), o skuteczności potwierdzonej również w badaniach obserwacyjnych, których stosowanie może przynosić korzyści kliniczne nawet u pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi i w złym stanie sprawności (*Domb 2024*). Wśród uwzględnionych we włączonych przeglądach systematycznych publikacji źródłowych (artykułów pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych) opisujących pierwotne badania oceniające EV w docelowej populacji pacjentów nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy potencjalnie spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej, która nie zostałaby odnaleziona i poddana systematycznej selekcji we własnym wyszukiwaniu systematycznym. Ponadto w przeglądzie własnym, z uwagi na szeroki zakres predefiniowanych punktów końcowych oraz późniejszą datę wyszukiwania w porównaniu do wszystkich zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, uwzględniono szerszy niż w omówionych przeglądach zakres wyników z badań opublikowanych (dodatkowe doniesienia konferencyjne i publikacje opisujące wyniki oceny QoL oraz wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa z dłuższych okresów obserwacji), jak również liczne badania obserwacyjne, oceniające efektywność praktyczną EV i raportujące działania niepożądane EV odnotowywane w rzeczywistej praktyce klinicznej.

EV vs CTH – badania z randomizacją (EV-301)

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją, w której dokonano porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny (EV) względem standardowej chemioterapii (CTH) u chorych na raka urotelialnego, miejscowo zaawansowanego – nieresekcyjnego lub z przerzutami (la/mUC), którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

programowanej śmierci komórki 1 (ICI anty-PD-1/anty-PD-L1) – wieloośrodkową, międzynarodową, randomizowaną próbę kliniczną III fazy, bez zaślepienia, z aktywnie leczoną grupą kontrolną: EV-301.

Dane i wyniki do analizy ekstrahowano z publikacji głównej (Powles 2021) wraz z załącznikiem, końcową wersją protokołu badania i planem analizy statystycznej; późniejszych publikacji pełnotekstowych Rosenberg 2023 i Rosenberg 2024, opublikowanego listu (Petrylak 2021); doniesień konferencyjnych (Mamtani 2021, Petrylak 2024, Rosenberg 2021a, Rosenberg 2021b); rekordów rejestrów badań klinicznych (NCT03474107, 2017-003344-21) oraz opublikowanych dokumentów rejestracyjnych (EPAR Padcev 2022).

Pacjentów włączonych do badania EV-301 (N = 608) przydzielono losowo do dwóch równoległych grup, w których stosowano dożylnie (i.v.) monoterapię EV, w dawce 1,25 mg/kg masy ciała lub standardową CTH, która była wybierana dla każdego włączonego do badania pacjenta przez lekarza prowadzącego przed randomizacją spośród trzech monoterapii: docetakselem (75 mg/m², i.v.), paklitakselem (175 mg/m², i.v.) lub winfluniną (320 mg/m², i.v.; w protokole ograniczono maksymalny możliwy udział chorych leczonych winfluniną w grupie kontrolnej do 35%). Wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali leczenie do wystąpienia progresji radiologicznej choroby, spełnienia innych kryteriów zakończenia leczenia lub zakończenia udziału w badaniu określonych w protokole badania lub do zakończenia badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania EV-301 było przeżycie całkowite (OS). Drugorzędownymi punktami końcowymi także poddanymi formalnej analizie statystycznej, tj. uwzględnionymi w hierarchii hipotez były przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR) oraz kontrola choroby (DCR). W ocenie drugorzędowej i eksploracyjnej uwzględniono również inne parametry skuteczności związane z odpowiedzią na leczenie (DOR i TTR) oraz wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – jakość życia [QoL] w kwestionariuszach EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L). Ocena bezpieczeństwa należała do drugorzędowych celów badania. Zdarzenia niepożądane były analizowane pod względem częstości występowania, stopnia nasilenia wg kryteriów NCI-CTCAE (wersja 4.03), ciężkości, związku ze stosowanym leczeniem oraz konsekwencji dla przebiegu leczenia. W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano także m.in. stan sprawności pacjentów w momencie zakończenia leczenia oraz immunogenność EV.

W protokole zaplanowano przeprowadzenie jednej analizy śródkresowej. Przeprowadzona analiza śródkresowa wykazała spełnienie predefiniowanych kryteriów przewagi EV nad CTH, co zgodnie z protokołem doprowadziło do wykonania analizy końcowej wyników i zakończenia badania (analiza z datą odcięcia 15.07.2020 r.). Po upływie około roku od daty odcięcia do analizy śródkresowej/głównej

przeprowadzono analizę długookresową wyników (analiza z datą odcięcia 30.07.2021 r.). Mediana okresu obserwacji, podana dla populacji ITT, wyniosła 11,1 mies. w analizie głównej oraz 23,75 mies. w analizie zaktualizowanej. Mediana czasu trwania leczenia, podana dla populacji oceny bezpieczeństwa (SAF), wynosiła, odpowiednio w grupach EV vs CTH, 5,0 vs 3,5 mies. w analizie głównej oraz 4,99 vs 3,45 mies. w analizie zaktualizowanej.

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

Mediana wieku w badanej próbie wynosiła 68 lat, a większość chorych stanowili mężczyźni (77,3%), pochodzący z Europy Zachodniej lub USA (56,3%), palący tytoń obecnie lub w przeszłości (64,3%), z oceną stanu sprawności ECOG 1 (59,9%) i guzem umiejscowionym pierwotnie w dolnych drogach moczowych (66,3%). Prawie jedną trzecią badanej próby (30,9%) stanowili chorzy z przerzutami nowotworu do wątroby. Większość włączonych chorych została uprzednio poddana 1 lub 2 liniom wcześniejszego leczenia systemowego (87,5%). Ponadto pacjenci zakwalifikowani do badania w większości nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-L1/anty-PD-1 (79,2% z 533 ocenionych).

Większość raportowanych charakterystyk wyjściowych było dobrze zbalansowanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV odnotowano wyjściowo niższy niż w grupie CTH udział pacjentów z przerzutami trzewnymi (77,7% vs 81,7%), a wyższy – z przerzutami ograniczonymi do węzłów chłonnych (11,3% vs 9,2%).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS)

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. ryzyko zgonu, bez względu na jego przyczynę, było o 30% mniejsze w grupie EV niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89), $p = 0,001$. Mediana OS w grupie EV wyniosła 12,9 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 9,0 miesięcy, co oznacza, że zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany OS o 3,9 miesiąca. Wskaźnik przeżycia całkowitego po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oszacowano na 77,9% i 69,5%, a po roku od rozpoczęcia leczenia – na 51,5% i 39,2%, odpowiednio w grupach EV i CTH. Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy głównej.

Wynik uzyskany w obserwacji wydłużonej o dodatkowe 12 miesięcy, po medianie 23,75 mies. od rozpoczęcia leczenia, był wysoce spójny z uzyskanym w analizie głównej – zastosowanie terapii EV zamiast

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

standardowej CTH skutkowało istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu, o 30% względem grupy kontrolnej: HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85), $p = 0,00015$. Mediana OS w grupie EV wyniosła 12,9 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 8,9 miesięcy, co oznacza, że zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany OS o 4,0 miesiące. Wskaźnik OS po 6, 12 i 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w grupach EV i CTH oszacowano na, odpowiednio, 77,9% vs 69,5%; 53,0% vs 38,7% oraz 29,3% i 19,8%.

W okresie obserwacji o medianie 11,1 miesiąca redukcja ryzyka zgonu w grupie EV w porównaniu z grupą kontrolną była widoczna w większości analizowanych subpopulacji pacjentów, w tym w podgrupach trudnych do leczenia – w wieku 65 lat i powyżej, z przerzutami do wątroby, z nowotworem pierwotnie umiejscowionym w górnych drogach moczowych oraz u chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą immunoterapię ICI anty-PD-1/PD-L1; dla wymienionych podgrup dostępne były dane o medianach OS, i w każdym przypadku mediana OS wśród leczonych EV była dłuższa od mediany OS wśród pacjentów, którzy otrzymali CTH. Przewaga EV nad CTH była spójna także w podgrupach zakwalifikowanych do poszczególnych chemioterapii – docetakselem, paklitakselem i winfluniną. Ponadto mediany OS u pacjentów leczonych EV były liczbowo dłuższe niż w grupie CTH, niezależnie od ekspozycji na EV (tj. także u pacjentów, u których konieczna była redukcja bądź odroczenie dawki EV). Jedyną grupą, w której nie obserwowano zmniejszenia ryzyka zgonu w wyniku leczenia EV były kobiety. Pacjentki płci żeńskiej stanowiły niewielką część ($n = 138$; 23%) próby badania, co powoduje zwiększoną podatność wyników w tej podgrupie na błąd losowy oraz wpływ czynników zakłócających (analiza bez stratyfikacji). Analiza podgrup powtórzona po dodatkowym roku obserwacji (mediana okresu obserwacji: 23,75 mies.) potwierdziła wyniki analizy pierwotnej – ryzyko zgonu było zmniejszone u chorych leczonych EV względem grupy kontrolnej we wszystkich analizowanych subpopulacjach z wyjątkiem kobiet.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 38% mniejsze w grupie EV niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), $p < 0,001$. Mediana PFS w grupie EV wyniosła 5,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 3,7 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany PFS o 1,8 miesiąca. Wskaźnik przeżyć bez progresji po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w grupach EV i CTH oszacowano na, odpowiednio, 44,0% vs 28,2% oraz 21,7% vs 8,3%.

Wyniki obserwacji wydłużonej o dodatkowe 12 miesięcy, po medianie 23,75 mies. od rozpoczęcia leczenia, były wysoce spójne z rezultatami analizy głównej – zastosowanie terapii EV zamiast standardowej CTH skutkowało istotnym zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu, o 37% względem grupy

kontrolnej: HR = 0,63 (95% CI: 0,53; 0,76), $p < 0,00001$. Podobnie jak w analizie głównej, mediana PFS w grupie EV wyniosła 5,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 3,7 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany PFS o 1,8 miesiąca.

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. redukcja ryzyka progresji lub zgonu w grupie EV w porównaniu z grupą kontrolną była widoczna w większości analizowanych subpopulacji pacjentów, w tym w podgrupach trudnych do leczenia – w wieku 65 lat i powyżej, z przerzutami do wątroby, z nowotworem pierwotnie umiejscowionym w górnych drogach moczowych oraz u chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą immunoterapię ICI anty-PD-1/PD-L1; dla wymienionych podgrup dostępne były dane o medianach PFS, i w każdym przypadku mediana PFS wśród leczonych EV była dłuższa od mediany PFS wśród pacjentów, którzy otrzymali CTH. Przewaga EV nad CTH była spójna także w podgrupach zakwalifikowanych do poszczególnych chemioterapii – docetakselem, paklitakselem i winfluniną. Ponadto mediany PFS u pacjentów leczonych EV były liczbowo dłuższe niż w grupie CTH, niezależnie od ekspozycji na EV (tj. także u pacjentów, u których konieczna była redukcja bądź odroczenie dawki EV). Jedyną grupą, w której nie obserwowano zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu w wyniku leczenia EV były kobiety. Pacjentki płci żeńskiej stanowiły niewielką część ($n = 138$; 23%) próby badania, co powoduje zwiększoną podatność wyników w tej podgrupie na błąd losowy oraz wpływ czynników zakłócających (analiza bez stratyfikacji).

Odpowiedź na leczenie (ORR, DCR)

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1 (ORR) odnotowano u 40,6% pacjentów w grupie EV i u 17,9% chorych leczonych standardową CTH. U odpowiednio 4,9% i 2,7% chorych z grup EV i CTH uzyskano odpowiedź całkowitą. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było ponad dwukrotnie wyższe u pacjentów leczonych EV (RR = 2,27 [95% CI: 1,71; 3,01]), a różnica na korzyść EV była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Bezwzględną korzyść z zastosowania EV zamiast CTH oszacowano na 23 (95% CI: 16; 30) p.p.; NNT = 5 (95% CI: 4; 7). U 71,9% pacjentów leczonych EV i u 53,4% chorych poddanych CHT uzyskano kontrolę choroby, tj. odpowiedź lub stabilizację choroby utrzymującą się przez co najmniej 7 tygodni (DCR). Różnica w DCR na korzyść EV również była statystycznie istotna: RR = 1,35 (95% CI: 1,18; 1,53), $p < 0,0001$. Korzyść bezwzględna w DCR wyniosła 18 (11; 26) p.p.; NNT = 6 (95% CI: 4; 10).

W obserwacji długoterminowej (mediana: 23,75 mies.) stwierdzono utrzymanie istotnej statystycznie i klinicznie przewagi EV nad CTH. Odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 41,3% pacjentów w grupie EV i 18,6% chorych w grupie CTH: RR = 2,22 (1,69; 2,93), $p < 0,0001$; RD = 23 (95% CI: 16; 30) p.p.; NNT = 6

(95% CI: 4; 9). U odpowiednio 6,9% i 3,4% chorych z grup EV i CTH uzyskano odpowiedź całkowitą. Kontrolę choroby (DCR) odnotowano u 71,9% pacjentów leczonych EV i u 53,4% poddanych CTH: RR = 1,35 (95% CI: 1,18; 1,53), $p < 0,0001$; RD = 18 (95% CI: 11; 26) p.p.

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie (ORR) było wyższe w przypadku zastosowania leczenia EV względem CTH w każdej analizowanej podgrupie pacjentów – w tym w podgrupach trudnych do leczenia. Co warto podkreślić spójne, stosunkowo podobne wyniki obserwowano w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć. Przewaga EV nad CTH w częstości występowania odpowiedzi była spójna także w podgrupach zakwalifikowanych do poszczególnych chemioterapii – docetakselem, paklitakselem i winfluniną. Ponadto w grupie interwencji wyższa intensywność dawki EV była związana z wyższym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

W populacji pacjentów, którzy otrzymali odpowiedź na leczenie, w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies., mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) wyniosła 7,39 mies. w grupie EV oraz 8,11 mies. w grupie CTH. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 6 miesięcy od uzyskania odpowiedzi wyniosły 53,8% i 56,0%, a po upływie 12 mies. – 27,7% i 19,8%, odpowiednio w grupach EV i CTH. W analizie długookresowej, przeprowadzonej w okresie obserwacji o medianie 23,75 miesięcy, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,62 mies. w grupie EV oraz 8,21 mies. w grupie CTH. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 6 miesięcy od uzyskania odpowiedzi (bez progresji lub zgonu) wyniosły 57,0% i 58,7%; po upływie 12 mies. – 37,7% i 27,4%; a po 24 miesiącach – 26,4% i 19,1%, odpowiednio w grupach EV i CTH. Autorzy badania nie przeprowadzili statystycznego porównania czasu trwania odpowiedzi, ani czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami EV i CTH. W populacji pacjentów leczonych EV, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, długotrwała odpowiedź utrzymywała się także w przypadku zmniejszonej, w wyniku redukcji dawki lub przerw w podawaniu leku, ekspozycji na EV.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie w grupie EV była obserwowana po medianie (TTR) 1,87 mies., a w grupie CTH – po medianie 1,91 mies.

Jakość życia (QoL)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Ocena w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30

W porównaniu ze standardowa CTH leczenie EV związane było z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania potwierdzonej, klinicznie istotnej poprawy w 10 na 15 ocenionych skal kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Potwierdzoną istotną klinicznie poprawę wyniku w domenie ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia uzyskało 29,6% chorych leczonych EV i 20,0% pacjentów leczonych CTH (RR = 1,48 [95% CI: 1,09; 2,01]; NNT = 11 [95% CI: 6; 47]). Istotne różnice na korzyść EV odnotowano także w domenach funkcjonowania fizycznego (RR = 1,83 [95% CI: 1,25; 2,70]; NNT = 8 [95% CI: 5; 20]), emocjonalnego (RR = 1,66 [95% CI: 1,20; 2,29]; NNT = 7 [95% CI: 4; 17]), poznawczego (RR = 1,52 [95% CI: 1,10; 2,10]; NNT = 7 [95% CI: 4; 27]) i społecznego (RR = 1,51 [95% CI: 1,10; 2,09]; NNT = 7 [95% CI: 4; 29]) oraz w pełnieniu ról społecznych (RR = 1,80 [95% CI: 1,26; 2,58]; NNT = 7 [95% CI: 4; 16]). W zakresie skal objawowych, pacjenci leczeni EV częściej doświadczali istotnej poprawy w odniesieniu do zmęczenia (RR = 2,06 [95% CI: 1,48; 2,88]; NNT = 6 [95% CI: 4; 11]), bólu (RR = 1,79 [95% CI: 1,39; 2,31]; NNT = 5 [95% CI: 4; 8]), duszności (RR = 1,79 [95% CI: 1,16; 2,75]; NNT = 6 [95% CI: 4; 21]) i zaparcí (RR = 1,38 [95% CI: 1,05; 1,80]; NNT = 7 [95% CI: 4; 36]).

Leczenie EV, w porównaniu z CTH, związane było z istotnym statystycznie skróceniem czasu do pierwszej, potwierdzonej, istotnej klinicznie poprawy QoL wg EORTC-QLQ-C30 w 5 skalach funkcjonalnych (na 6): ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (mediany nie osiągnięte; HR = 1,43 [95% CI: 1,00; 2,05]), funkcjonowania fizycznego (mediany nie osiągnięte; HR = 1,70 [95% CI: 1,09; 2,66]), pełnienia ról społecznych (mediany nie osiągnięte; HR = 1,80 [95% CI: 1,17; 2,76]), funkcjonowania emocjonalnego (mediana: 3,3 vs 8,1 mies.; HR = 1,67 [95% CI: 1,11; 2,50]) i funkcjonowania społecznego (mediana: 2,1 mies. vs NO; HR = 1,55 [95% CI: 1,02; 2,36]); w przypadku czasu do poprawy funkcjonowania poznawczego różnica pomiędzy porównywanymi terapiami nie była istotna statystycznie. Ponadto odnotowano istotną statystycznie przewagę EV nad CTH pod względem czasu do pierwszej, potwierdzonej, istotnej klinicznie poprawy QoL w 2 skalach objawowych EORTC-QLQ-C30 (na 8): zmęczenia (mediany nie osiągnięte; HR = 1,98 [95% CI: 1,35; 2,91]) i bólu (mediana: 1,5 mies. vs 8,2 mies.; HR = 2,03 [95% CI: 1,45; 2,84]); w przypadku pozostałych skal objawowych różnice pomiędzy porównywanymi terapiami nie były istotne statystycznie. W analizie z inną definicją pierwszej poprawy (bez wymogu potwierdzenia poprawy na kolejnej wizycie) istotność statystyczną na korzyść EV uzyskały wyniki dotyczące skrócenia czasu do pierwszej poprawy QoL wg EORTC-QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania poznawczego (mediana: 0,9 mies. vs 1,2 mies.; HR = 1,42 [95% CI: 1,02; 1,99]), zmęczenia (mediana: 1,1 mies. vs 4,0 mies.; HR = 1,67 [95% CI: 1,27; 2,21]), bólu (mediana: 1,0 mies. vs 1,2 mies.; HR = 1,55 [95% CI: 1,18; 2,05]) i bezsenności (mediana: 1,1 mies. vs 1,4 mies.; HR = 1,43 [95% CI: 1,04; 1,96]).

Leczenie EV, w porównaniu z CTH, związane było z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do pierwszego, potwierdzonego, istotnego klinicznie pogorszenia QoL wg EORTC-QLQ-C30 w skali ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (mediana: 5,4 mies. vs 2,3 mies.; HR = 0,75 [95% CI: 0,58; 0,97]), przy jednocześnie istotnym skróceniu czasu do pogorszenia objawu utraty apetytu (mediana: 1,9 mies. vs 4,4 mies.; HR = 1,42 [95% CI: 1,09; 1,85]). W analizie z inną definicją pierwszego pogorszenia QoL (bez wymogu potwierdzenia poprawy na kolejnej wizycie) zastosowanie EV było związane z istotną statystycznie, w porównaniu z CTH, redukcją ryzyka pogorszenia funkcjonowania fizycznego (mediana: 1,9 mies. vs 1,4 mies.; HR = 0,70 [95% CI: 0,52; 0,93]), w rolach społecznych (mediana: 0,9 mies. vs 0,8 mies.; HR = 0,69 [95% CI: 0,53; 0,91]), emocjonalnego (mediana: 5,5 mies. vs 2,4 mies.; HR = 0,61 [95% CI: 0,42; 0,89]); przy braku istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w pozostałych skalach.

Zastosowanie EV było ponadto bardziej skuteczne od CTH, w sposób istotny statystycznie, w redukcji ryzyka wystąpienia ostatecznego pogorszenia QoL wg EORTC-QLQ-C30 w skalach funkcjonowania fizycznego (mediana: 6,3 mies. vs 4,7 mies.; HR = 0,70 [95% CI: 0,52; 0,93]), w rolach społecznych (mediana: 5,5 mies. vs 3,1 mies.; HR = 0,69 [95% CI: 0,53; 0,91]), emocjonalnego (mediana: 10,9 mies. vs 8,5 mies.; HR = 0,61 [95% CI: 0,42; 0,89]) i społecznego (mediana: 8,3 mies. vs 5,3 mies.; HR = 0,72 [95% CI: 0,53; 0,97]), jak również związane było z istotnym wydłużeniem czasu do pogorszenia objawów w postaci nudności i wymiotów (mediana: NO vs 10,8 mies.; HR = 0,62 [95% CI: 0,43; 0,90]), bólu (mediana: 8,3 mies. vs 5,5 mies.; HR = 0,67 [95% CI: 0,49; 0,92]) i duszności (mediana: NO vs 8,1 mies.; HR = 0,66 [95% CI: 0,46; 0,94]); w pozostałych skalach nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Po 12 tygodniach leczenia pacjenci otrzymujący EV wykazywali redukcję dolegliwości bólowych, ocenianych w skali EORTC-QLQ-C30, o średnio 5,6 punktu względem wartości wyjściowych; w tym samym czasie średnia ocena bólu w grupie kontrolnej pozostawała praktycznie niezmienną – +0,1 pkt. Średnia różnica wielkości 5,7 (95% CI: 0,7; 10,8) punktu na korzyść EV jest istotna statystycznie ($p = 0,027$). Jednocześnie pacjenci w grupie EV doświadczali przeciętnie większego niż chorzy w grupie CTH pogorszenia objawu utraty apetytu, o odpowiednio 8,6 i 1,3 punktu; różnica na niekorzyść EV również jest istotna statystycznie: MD = 7,3 (95% CI: 0,9; 13,7); $p = 0,026$. Nie odnotowano innych istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W analizie wzdłużnej zmian w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wartości różnic średnich zmian pomiędzy grupami EV i CTH pozostawały po stronie korzyści u leczonych EV w większości punktów czasowych obserwacji w przypadku większości skal funkcjonalnych oraz skal oceny trudności finansowych, zmęczenia, bólu i duszności. Ogółem punktacja EORTC-QLQ-C30 wykazywała większą

zmienność w grupie pacjentów leczonych chemioterapią (większe pogorszenie w tygodniach przypadających po podaniu CTH w tygodniach 1, 4, 7 i 10), w porównaniu do zmienności w ramieniu EV. W przeprowadzonej przez autorów badania analizie wariancji skorygowana zmiana względem wartości wyjściowej wykazała istotną statystycznie różnicę w skali ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia do 12 tygodnia leczenia pomiędzy ramionami EV i CTH ($p = 0,02$).

Ocena w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L

W porównaniu ze standardową CTH leczenie EV związane było ze statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy w QoL w skali EQ-5D-5L VAS: 26,0% vs 18,3%; RR = 1,42 (95% CI: 1,02; 1,97); NNT = 13 (95% CI: 7; 158).

Leczenie EV, w porównaniu z CTH, związane było z istotnym statystycznie skróceniem czasu do pierwszej poprawy QoL w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L; mediana: 3,2 mies. vs NO, HR = 1,36 (95% CI: 1,02; 1,81). Liczbowa przewaga EV nad CTH w skróceniu czasu do wystąpienia zdarzenia zdefiniowanego jako „pierwsza potwierdzona poprawa istotna klinicznie” w EQ-5D-5L VAS nie była statystycznie istotna.

Leczenie EV, w porównaniu z CTH, związane było z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do ostatecznego pogorszenia QoL wg EQ-5D-5L VAS: mediana: 8,1 mies. vs 3,9 mies., HR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87), $p = 0,003$. Różnice pomiędzy ramionami EV a CTH nie były istotne statystycznie w ocenie czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia istotnego klinicznie ani czasu do pierwszego pogorszenia.

Po 12 tygodniach leczenia w badaniu w obu grupach obserwowano pogorszenie jakości życia ocenianych przez pacjentów w graficznej skali EQ-5D-5L VAS. Liczbowo średnie pogorszenie oceny QoL było mniejsze w grupie EV, niż w grupie CTH, o odpowiednio -2,02 i -3,79 punktu względem wartości wyjściowej. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami, wielkości 1,8 (95% CI: -1,7; 5,3) punktu, nie była jednak istotna statystycznie.

PFS w kolejnej linii leczenia

W okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. odnotowano 152 zdarzenia PFS w kolejnej linii leczenia w grupie EV i 195 zdarzeń PFS w kolejnej linii leczenia w grupie CTH. Ryzyko progresji choroby lub zgonu w kolejnej linii leczenia było o 38% mniejsze w grupie EV niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,619 (95% CI: 0,497; 0,771), $p < 0,001$. Mediana PFS w kolejnej linii leczenia (od momentu rozpoczęcia leczenia w badaniu) w grupie EV wyniosła 9,6

miesiąca, a w grupie kontrolnej – 7,0 miesięcy, co oznacza, że pierwotne zastosowanie EV pozwoliło na wydłużenie mediany PFS w kolejnej linii leczenia o 2,6 miesiąca.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)

W okresie leczenia i do miesiąca od ostatniej dawki leków podawanych w badaniu zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupach EV i CTH; odpowiednio 98,0 vs 99,0% oraz 46,6% vs 44,0%. Także TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia obserwowano porównywalnie często – 70,9% w grupie EV i 66,3% w grupie CTH. Istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu do grupy kontrolnej, obserwowano TEAEs prowadzące do pominięcia dawki: 60,8% vs 29,2%; RR = 2,08 (95% CI: 1,70; 2,55); NNH = 4 (95% CI: 3; 5). Nie odnotowano natomiast znaczących różnic pomiędzy grupami w częstości TEAEs prowadzących do redukcji dawki lub wycofania leczenia. Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) była zbliżona w grupach EV i CTH – odpowiednio 93,9% vs 91,8%; podobnie jak częstość TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – odpowiednio 51,4% vs 49,8%. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 7,1% pacjentów leczonych EV i u 5,5% leczonych CTH; różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Częstość TEAEs prowadzących do zgonu z pominięciem progresji choroby była wysoce zbliżona w porównywanych grupach, odpowiednio 3,7% vs 3,8%. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, które zostały ocenione przez badaczy jako związane z leczeniem (TRAEs), wystąpiły u 2,4% pacjentów w grupie EV (n = 7) i u 1,0% w grupie CTH (n = 3); różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

U pacjentów leczonych EV najczęściej (u $\geq 20\%$ pacjentów w grupie), i jednocześnie istotnie częściej niż w grupie kontrolnej, obserwowano: łysienie (RR = 1,24 [95% CI: 1,03; 1,50]; NNH = 11 [95% CI: 6; 84]), osłabiony apetyt (RR = 1,53 [95% CI: 1,21; 1,93]; NNH = 8 [95% CI: 5; 16]), zmęczenie (RR = 1,35 [95% CI: 1,06; 1,72]; NNH = 11 [95% CI: 6; 54]), biegunkę (RR = 1,53 [95% CI: 1,18; 2,00]; NNH = 9 [95% CI: 6; 21]), obwodową neuropatię czuciową (RR = 1,52 [95% CI: 1,17; 1,98]; NNH = 9 [95% CI: 6; 23]), świąd (RR = 5,01 [95% CI: 3,19; 7,87]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), zaburzenia smaku (RR = 3,16 [95% CI: 2,04; 4,91]; NNH = 6 [95% CI: 5; 9]) oraz gorączkę (RR = 1,56 [95% CI: 1,09; 2,22]; NNH = 13 [95% CI: 8; 60]). Nudności i zaparcia występowały często w obu grupach, natomiast istotnie rzadziej u chorych leczonych EV niż w grupie CTH notowano niedokrwistość (RR = 0,67 [95% CI: 0,50; 0,89]; NNT = 11 [95% CI: 6; 34]).

Spośród ciężkich TEAEs (SAEs), które wystąpiły u co najmniej 1% chorych leczonych EV istotnie częściej u leczonych EV, w porównaniu do grupy kontrolnej, odnotowywano ciężkie zakażenia i zarażenia

pasożytnicze (RR = 1,50 [95% CI: 1,01; 2,24]; NNH = 17 [95% CI: 9; 526]), ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych – ogółem (RR = 1,84 [95% CI: 1,00; 3,36]; NNH = 24 [95% CI: 12; 883]) oraz ostre uszkodzenie nerek (RR = 2,67 [95% CI: 1,14; 6,25]; NNH = 25 [95% CI: 14; 141]), a także ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (RR = 13,76 [95% CI: 1,82; 103,99]; NNH = 23 [95% CI: 15; 54]). Zastosowanie EV zamiast CTH związane było natomiast z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego – ogółem (RR = 0,37 [95% CI: 0,19; 0,70]; NNT = 15 [95% CI: 9; 37]) oraz gorączki neutropenicznej (RR = 0,25 [95% CI: 0,08; 0,73]; NNT = 25 [95% CI: 15; 83]).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) – najczęstsze (u $\geq$ 20% chorych) lub występujące w dużym nasileniu (u $\geq$ 5% chorych w $\geq$ 3 stopniu nasilenia)

Ogółem TRAEs obserwowano z wysoką częstością, zbliżoną w grupach EV i CTH (93,9% vs 91,8%). Istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu z grupą kontrolną, wystąpiły: łysienie (RR = 1,24 [95% CI: 1,02; 1,51]; NNH = 12 [95% CI: 6; 109]), obwodowa neuropatia czuciowa (RR = 1,59 [95% CI: 1,21; 2,08]; NNH = 9 [95% CI: 6; 19]), świąd (RR = 7,18 [95% CI: 4,12; 12,53]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), zmęczenie (RR = 1,37 [95% CI: 1,04; 1,80]; NNH = 12 [95% CI: 7; 80]), osłabiony apetyt (RR = 1,32 [95% CI: 1,01; 1,72]; NNH = 14 [95% CI: 7; 465]), biegunka (RR = 1,47 [95% CI: 1,06; 2,05]; NNH = 13 [95% CI: 7; 75]), zaburzenia smaku (RR = 3,37 [95% CI: 2,13; 5,33]; NNH = 6 [95% CI: 5; 9]) i wysypka plamisto-grudkowa (RR = 9,44 [95% CI: 3,81; 23,37]; NNH = 7 [95% CI: 6; 10]). Istotnie rzadziej w grupie EV, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano natomiast niedokrwistość (RR = 0,57 [95% CI: 0,38; 0,84]; NNT = 12 [95% CI: 7; 35]), zmniejszenie liczby neutrofilów (RR = 0,60 [95% CI: 0,39; 0,92]; NNT = 15 [95% CI: 9; 84]), zmniejszenie liczby białych krwinek (RR = 0,51 [95% CI: 0,28; 0,91]; NNT = 20 [95% CI: 11; 116]) oraz gorączkę neutropeniczną (RR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,53]; NNT = 21 [95% CI: 14; 49]). Nudności i neutropenię obserwowano z częstością zbliżoną w obu grupach.

Poważne TRAEs (w co najmniej 3 stopniu nasilenia) występowały ogółem z porównywalną częstością w grupach EV i CTH (51,4% vs 49,8%). Poważną wysypkę plamisto grudkową obserwowano wyłącznie w grupie EV, zwiększenie ryzyka w grupie EV vs CTH było istotne statystycznie (RR = 44,24 [95% CI: 2,70; 725,94]; NNH = 14 [95% CI: 10; 23]). Istotnie rzadziej u leczonych EV, w porównaniu do grupy CTH, stwierdzano natomiast występowanie w co najmniej 3 stopniu nasilenia: niedokrwistości (RR = 0,36 [95% CI: 0,16; 0,79]; NNT = 21 [95% CI: 12; 77]), zmniejszenia liczby neutrofilów (RR = 0,45 [95% CI: 0,27; 0,77]; NNT = 14 [95% CI: 9; 40]), zmniejszenia liczby białych krwinek (RR = 0,20 [95% CI: 0,07; 0,57]; NNT = 19 [95% CI: 12; 43]) oraz gorączki neutropenicznej (RR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,53]; NNT = 21 [95% CI: 14; 49]). Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania poważnych zdarzeń obwodowej

neuropatii czuciowej, świądu, zmęczenia, osłabionego apetytu, biegunki, nudności i neutropenii nie były istotne statystycznie. W badaniu nie raportowano łysienia ani zaburzeń smaku w co najmniej 3 stopniu nasilenia (zdarzenia uwzględnione w publikacji źródłowej i tabeli powyżej z uwagi na spełnienie kryterium wysokiej częstości w dowolnym stopniu nasilenia).

Częstość TEAEs i TRAEs z uwzględnieniem czasu trwania leczenia

Ekspozycja na leczenie była większa w grupie EV – 132,3 pacjento-lat leczenia (PY; ang. *Patient-Year*), w porównaniu do 96,1 PY w grupie kontrolnej. Analiza uwzględniająca wielokrotne występowanie niektórych zdarzeń niepożądanych u tych samych pacjentów oraz zróżnicowany czas leczenia w porównywanych grupach wskazuje na nieznaczenie, lecz istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń niepożądanych w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH (IRR = 1,16 [95% CI: 1,11; 1,21] dla TEAEs i 1,11 [95% CI: 1,05; 1,18] dla TRAEs). Natomiast częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie niższa w grupie EV niż w grupie kontrolnej (IRR = 0,85 [95% CI: 0,72; 1,00] dla TEAEs i 0,69 [95% CI: 0,53; 0,89] dla TRAEs), podobnie jak częstość AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia (IRR = 0,75 [95% CI: 0,67; 0,84] dla TEAEs i 0,56 [95% CI: 0,48; 0,65] dla TRAEs). Istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH odnotowywano AEs prowadzące do pominięcia dawki (IRR równe, odpowiednio, 2,78 [95% CI: 2,31; 3,35] dla TEAEs i 3,10 [95% CI: 2,46; 3,90] dla TRAEs), przy zbliżonych w obu grupach częstościach AEs prowadzących do zmniejszenia dawki lub wycofania leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EV i CTH w częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ogółem, jak i związanych z leczeniem; także po wykluczeniu zgonów w wyniku progresji nowotworu.

TRAEs prowadzące do modyfikacji leczenia

Ogółem nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami EV i CTH w ryzyku wystąpienia TRAE prowadzącego do zmniejszenia dawki leku (32,4% vs 27,5%). Wśród najczęściej raportowanych przyczyn redukcji dawki w grupie EV istotnie częściej notowano wysypkę plamisto-grudkową (wyłącznie u pacjentów leczonych EV; RR = 26,55 [95% CI: 1,59; 444,48]; NNH = 23 [95% CI: 15; 51]), a w grupie CTH – gorączkę neutropeniczną (wyłącznie w grupie CTH; RR = 0,06 [95% CI: 0,00; 1,00]; NNT = 37 [95% CI: 22; 131]). Pozostałe raportowane przyczyny zmniejszenia dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Związane z leczeniem AEs prowadzące do pominięcia dawki leku występowały istotnie częściej w grupie EV (51,0% vs 18,9%; RR = 2,70 [95% CI: 2,08; 3,51]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]). Wśród najczęściej występujących przyczyn pominięcia dawki istotnie częściej wśród leczonych EV odnotowywano obwodową

neuropatię czuciową (RR = 11,31 [95% CI: 4,12; 31,00]; NNH = 8 [95% CI: 6; 11]), zmęczenie (RR = 3,93 [95% CI: 1,33; 11,62]; NNH = 25 [95% CI: 15; 89]), wysypkę plamisto-grudkową (RR = 26,55 [95% CI: 1,59; 444,48]; NNH = 23 [95% CI: 15; 51]), wysypkę (RR = 20,65 [95% CI: 1,22; 350,72]; NNH = 30 [95% CI: 19; 82]) i neuropatię obwodową (RR = 8,85 [95% CI: 1,13; 69,40]; NNH = 38 [95% CI: 21; 160]). Pozostałe raportowane przyczyny pominięcia dawki występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w częstości TRAEs prowadzących do wycofania leczenia (13,5% vs 2,4%). Najczęstszą przyczyną wycofywania leczenia, jedyną odnotowaną z częstością $\geq 2\%$ (w obu grupach), była obwodowa neuropatia czuciowa – prowadząca do wycofania leczenia ze zbliżoną częstością u chorych leczonych EV i CTH.

TRAEs będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs związane z leczeniem)

Wśród związanych z leczeniem zdarzeń AESIs istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH, występowały reakcje skórne – ogółem (RR = 2,97 [95% CI: 2,22; 3,98]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), wysypka (RR = 4,56 [95% CI: 3,14; 6,64]; NNH = 3 [95% CI: 3; 4]) i poważne niepożądane reakcje skórne (RR = 2,68 [95% CI: 1,69; 4,25]; NNH = 8 [95% CI: 6; 14]); neuropatia obwodowa – ogółem (RR = 1,51 [95% CI: 1,22; 1,87]; NNH = 7 [95% CI: 5; 13]), zdarzenia czuciowe (RR = 1,49 [95% CI: 1,19; 1,85]; NNH = 7 [95% CI: 5; 16]) i zdarzenia ruchowe (RR = 3,09 [95% CI: 1,34; 7,12]; NNH = 20 [95% CI: 12; 65]); zaburzenia oka – ogółem (RR = 3,86 [95% CI: 2,20; 6,79]; NNH = 8 [95% CI: 6; 12]) oraz suchość oka (RR = 5,13 [95% CI: 2,56; 10,28]; NNH = 8 [95% CI: 6; 13]); reakcje związane z wlewem – ogółem (RR = 1,97 [95% CI: 1,03; 3,75]; NNH = 24 [95% CI: 13; 321]) oraz zdarzenia układowe (RR = 2,51 [95% CI: 1,18; 5,34]; NNH = 22 [95% CI: 13; 97]); a także hiperglikemia (RR = 18,68 [95% CI: 2,52; 138,62]; NNH = 17 [95% CI: 12; 32]). Stosowanie EV nie wpływało natomiast na istotne statystycznie zwiększenie, w porównaniu z CTH, ryzyka niewyraźnego widzenia, zaburzeń rogówki oraz miejscowych reakcji związanych z wlewem.

Poważne (w ≥ 3 stopniu nasilenia) AESIs związane z leczeniem odnotowano istotnie częściej w grupie EV wyłącznie w zakresie reakcji skórnych – ogółem (RR = 21,14 [95% CI: 5,17; 86,45]; NNH = 8 [95% CI: 6; 11]), wysypka (RR = 42,27 [95% CI: 5,86; 304,96]; NNH = 8 [95% CI: 6; 10]), poważna niepożądana reakcja skórna (RR = 7,37 [95% CI: 1,70; 31,96]; NNH = 23 [95% CI: 15; 59]); oraz hiperglikemii (RR = 24,58 [95% CI: 1,46; 413,22]; NNH = 25 [95% CI: 16; 59]). Odnotowano jedno AESI w 5 stopniu nasilenia (zgon): hiperglikemię u chorego leczonego EV. Hiperglikemia występowała częściej u pacjentów z hiperglikemią obecną wyjściowo oraz otyłych (BMI ≥ 30).

Wśród pacjentów leczonych EV reakcje skórne, reakcje związane z wlewem oraz hiperglikemia występowały po (mediana) ok. 0,5 miesiąca; suchość oka, niewyraźne widzenie i neuropatia obwodowa – po ok. 2–3 mies., a zaburzenia rogówki i neuropatia obwodowa o co najmniej umiarkowanym nasileniu – po ponad 4 miesiącach leczenia. W grupie CTH do ok. miesiąca obserwowano występowanie reakcji związanych z wlewem, reakcji skórnych, neuropatii obwodowej i niewyraźnego widzenia; po ok. 1,5 mies. – hiperglikemii i neuropatii obwodowej o co najmniej umiarkowanym nasileniu, a po ponad 2 mies. – suchości oka.

Toksyczność płucna (dodatkowe dane)

Objawy toksyczności płucnej uznane za związane z leczeniem – duszności, zapalenie płuc, chorobę śródmiąższową płuc oraz niewydolność oddechową obserwowano ze zbliżoną częstością w grupach EV i CTH; żadna z różnic nie była istotna statystycznie.

Analizy bezpieczeństwa w podgrupach

Zwiększone ryzyko neuropatii obwodowej u chorych leczonych EV, w porównaniu z pacjentami poddanymi standardowej CTH, stwierdzono zarówno u chorych z neuropatią obwodową obecną przed rozpoczęciem leczenia, jak i u pacjentów, u których stan ten nie był obecny wyjściowo. W obu analizowanych podgrupach pacjentów w ramieniu EV obserwowano większą częstość neuropatii czuciowej, jak i neuropatii ruchowej, w porównaniu z ramieniem CTH.

Zwiększone ryzyko hiperglikemii u chorych leczonych EV, w porównaniu z pacjentami poddanymi standardowej CTH, stwierdzono w każdej z analizowanych podgrup, tj. zarówno u chorych z, jak i bez wyjściowego występowania hiperglikemii, a także u pacjentów otyłych ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), jak i u pacjentów z $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$. W obu ramionach badania (EV i CTH) hiperglikemia występowała częściej u pacjentów, u których stan ten stwierdzano wyjściowo, natomiast otyłość związana była ze zwiększoną częstością hiperglikemii w ramieniu EV (w porównaniu z pacjentami z $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$), przy porównywalnym ryzyku wystąpienia tego stanu u leczonych CTH – bez względu na wartość BMI.

W analizowanych podgrupach pacjentów z Ia/mUC trudnych do leczenia (w wieku ≥ 65 lat, z przerzutami do wątroby, z guzem umiejscowionym pierwotnie w górnych drogach moczowych oraz chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/anty-PD-L1) ryzyko wystąpienia TEAE, TRAE oraz TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia było porównywalne u chorych leczonych EV i pacjentów poddawanych standardowej CTH. Wyniki te były spójne z uzyskanymi w całej populacji SAF. Wyniki analizy uwzględniającej ekspozycję na leki oraz możliwość wielokrotnego występowania zdarzeń wskazują

na mniejszą częstość (liczbowo) poważnych TRAEs wśród pacjentów leczonych EV w każdej z analizowanych podgrup – podobnie jak w całej populacji SAF. W przypadku większości analizowanych, poważnych TRAEs (wysypka plamisto-grudkowa, zmęczenie, zmniejszona liczba neutrofilów, neutropenia, zmniejszona liczba białych krwinek, gorączka neutropeniczna) wyniki porównawczej oceny ryzyka w podgrupach trudnych do leczenia były spójne z wynikami analizy w całej populacji SAF. U pacjentów z przerzutami do wątroby oraz pacjentów z pierwotnym umiejscowieniem guza w górnych drogach moczowych nie stwierdzono widocznej w populacji SAF korzyści ze stosowania EV, w porównaniu do CTH, w postaci zmniejszenia ryzyka poważnej niedokrwistości – częstość tego zdarzenia była w wymienionych podgrupach zbliżona, niezależnie od zastosowanego leczenia.

Analiza długookresowa (po dodatkowych 12 miesiącach)

Wyniki zaktualizowanej analizy TRAEs były w spójne z wynikami analizy głównej. Ryzyko wystąpienia TRAE, ciężkiego TRAE, TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia, jak również TRAE prowadzącego do wycofania leczenia, TRAE prowadzącego do zgonu (ogółem i po wykluczeniu progresji choroby) było zbliżone w porównywanych grupach. W dodatkowym roku trwania badania nie zaobserwowano nowych TRAEs prowadzących do zgonu, w stosunku do analizy głównej. Podobnie jak w analizie głównej, po dodatkowym roku trwania badania w grupie EV notowano istotnie wyższe, w porównaniu z grupą CTH, ryzyko łysienia (RR = 1,23 [95% CI: 1,01; 1,49]; NNH = 12 [95% CI: 7; 180]), obwodowej neuropatii czuciowej (RR = 1,61 [95% CI: 1,23; 2,10]; NNH = 8 [95% CI: 5; 17]), świądu (RR = 6,74 [95% CI: 3,94; 11,53]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), zmęczenia (RR = 1,39 [95% CI: 1,06; 1,82]; NNH = 12 [95% CI: 7; 63]), osłabionego apetytu (RR = 1,31 [95% CI: 1,00; 1,71]; NNH = 14 [95% CI: 7; 553]), biegunki (RR = 1,48 [95% CI: 1,08; 2,05]; NNH = 13 [95% CI: 7; 62]), zaburzeń smaku (RR = 3,26 [95% CI: 2,08; 5,11]; NNH = 6 [95% CI: 5; 9]) i wysypki plamisto-grudkowej (RR = 9,83 [95% CI: 3,98; 24,30]; NNH = 7 [95% CI: 6; 10]). Istotnie rzadziej w grupie EV, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano natomiast niedokrwistość (RR = 0,53 [95% CI: 0,36; 0,78]; NNT = 10 [95% CI: 7; 24]), zmniejszenie liczby neutrofilów (RR = 0,60 [95% CI: 0,39; 0,91]; NNT = 15 [8; 69]), zmniejszenie liczby białych krwinek (RR = 0,46 [95% CI: 0,26; 0,83]; NNT = 17 [95% CI: 10; 65]) oraz gorączkę neutropeniczną (RR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,53]; NNT = 21 [95% CI: 14; 49]). Nudności i neutropenię obserwowano z częstością zbliżoną w obu grupach. Także podobnie jak w analizie głównej, po dodatkowym roku trwania badania pacjenci w grupie EV mieli istotnie wyższe niż chorzy w grupie CTH ryzyko poważnej wysypki plamisto-grudkowej – notowanej wyłącznie wśród pacjentów leczonych EV (RR = 44,24 [95% CI: 2,70; 725,94]; NNH = 14 [95% CI: 10; 23]). Istotnie rzadziej u leczonych EV, w porównaniu do grupy CTH, stwierdzano natomiast występowanie w co najmniej 3 stopniu nasilenia: niedokrwistości (RR = 0,34 [95% CI: 0,16; 0,75]; NNT = 20 [95% CI: 12; 63]), zmniejszenia liczby neutrofilów

(RR = 0,43 [95% CI: 0,25; 0,73]; NNT = 13 [95% CI: 8; 32]), zmniejszenia liczby białych krwinek (RR = 0,19 [95% CI: 0,07; 0,54]; NNT = 18 [95% CI: 11; 39]) oraz gorączki neutropenicznej (RR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,53]; NNT = 21 [95% CI: 14; 49]). Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania poważnych zdarzeń obwodowej neuropatii czuciowej, świądu, zmęczenia, osłabionego apetytu, biegunki, nudności i neutropenii nie były istotne statystycznie. W badaniu nie raportowano łysienia ani zaburzeń smaku w co najmniej 3 stopniu nasilenia.

Wyniki zaktualizowanej analizy AESIs związanych z leczeniem były generalnie spójne z wynikami analizy głównej. Podobnie jak w analizie głównej, istotnie częściej w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH, występowały reakcje skórne – ogółem (RR = 2,99 [95% CI: 2,24; 4,00]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), wysypka (RR = 4,67 [95% CI: 3,21; 6,79]; NNH = 3 [95% CI: 3; 4]) i poważne niepożądane reakcje skórne (RR = 2,68 [95% CI: 1,69; 4,25]; NNH = 8 [95% CI: 6; 14]); neuropatia obwodowa – ogółem (RR = 1,52 [95% CI: 1,23; 1,87]; NNH = 7 [95% CI: 5; 12]), zdarzenia czuciowe (RR = 1,49 [95% CI: 1,20; 1,85]; NNH = 7 [95% CI: 5; 14]) i zdarzenia ruchowe (RR = 3,23 [95% CI: 1,41; 7,41]; NNH = 19 [95% CI: 12; 55]); zaburzenia oka – suchość oka (RR = 5,24 [95% CI: 2,62; 10,49]; NNH = 8 [95% CI: 6; 12]); reakcje związane z wlewem – ogółem (RR = 1,90 [95% CI: 1,01; 3,54]; NNH = 24 [95% CI: 12; 474]) oraz zdarzenia układowe (RR = 2,62 [95% CI: 1,24; 5,54]; NNH = 20 [95% CI: 12; 76]); a także hiperglikemia (RR = 19,66 [95% CI: 2,66; 145,55]; NNH = 16 [95% CI: 11; 29]). Stosowanie EV nie wpływało natomiast na istotne statystycznie zwiększenie, w porównaniu z CTH, ryzyka niewyraźnego widzenia, zaburzeń rogówki oraz miejscowych reakcji związanych z wlewem. Poważne (w ≥ 3 stopniu nasilenia) AESIs związane z leczeniem odnotowano, podobnie jak w analizie głównej, istotnie częściej w grupie EV w zakresie reakcji skórnych – ogółem (RR = 21,63 [95% CI: 5,29; 88,39]; NNH = 8 [95% CI: 6; 10]); wysypki (RR = 43,26 [95% CI: 6,00; 311,89]; NNH = 7 [95% CI: 6; 10]) i poważnych niepożądanych reakcji skórnych (RR = 7,37 [95% CI: 1,70; 31,96]; NNH = 23 [95% CI: 15; 59]) oraz hiperglikemii (RR = 26,55 [95% CI: 1,59; 444,48]; NNH = 23 [95% CI: 15; 51]); ponadto (zmiana w stosunku do analizy głównej) istotność statystyczną na niekorzyść EV osiągnęła także różnica dotycząca poważnej neuropatii obwodowej (RR = 2,70 [95% CI: 1,22; 5,97]; NNH = 22 [95% CI: 13; 87]). Bez zmian w stosunku do analizy głównej pozostała liczba związanych z leczeniem AESIs zakończonych zgonem (1 przypadek hiperglikemii w grupie EV). Jak podają autorzy badania, zdarzenia niepożądane zgłoszone w dodatkowym roku trwania badania pozostawały możliwe do opanowania, jak również nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa EV. Liczbowo u pacjentów leczonych EV, w porównaniu z poddanymi CHT, reakcje skórne i hiperglikemia występowały w krótszym czasie od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio po medianie 0,43 vs 0,66 mies. i 0,62 vs 1,41 mies.), a neuropatia obwodowa – po dłuższym czasie od rozpoczęcia leczenia (2,81 vs 0,85 mies.).

Istotne klinicznie zmiany w badaniu elektrokardiograficznym (EKG)

Istotne klinicznie zmiany EKG udokumentowano u 2 pacjentów leczonych EV. W obu przypadkach stwierdzono obecność innych, bardziej prawdopodobnych przyczyn wspomnianych zmian niż leczenie EV.

Stan sprawności (ECOG)

W momencie zakończenia leczenia 21,7% pacjentów w grupie EV i 20,1% pacjentów w grupie CTH wykazywała sprawność pogorszoną do oceny ECOG > 1. Ocenę 1 otrzymało 59,8% i 53,9% chorych z grup EV i CTH, a ocenę 0 – odpowiednio 18,5% i 26,0% chorych. Różnice pomiędzy grupami EV i CTH w prawdopodobieństwie uzyskania poszczególnych ocen stanu sprawności w momencie zakończenia leczenia nie były istotne statystycznie.

Immunogenność – obecność przeciwciał przeciwlękowych (ADA, ang. *anti-drug antibodies*)

Wyjściowo nie wykryto obecności ADA u 246/258 chorych w grupie EV. Po rozpoczęciu leczenia 96,7% pacjentów w tej podgrupie nadal miała wynik ujemny. U 3,3% odnotowano, po rozpoczęciu leczenia, obecność badanych przeciwciał, przy czym u 2,8% leczonych wynik oznaczenia był dodatni przejściowo, a u 0,4% (n = 1) – trwale. U pozostałych 12/258 chorych z dostępnymi próbkami wyjściowo wynik oznaczenia ADA był dodatni. U większości, 75,0%, z nich nie wykryto przeciwciał w próbkach pobieranych po rozpoczęciu leczenia. Badane przeciwciała utrzymywały się w surowicy 25% chorych w tej podgrupie, przy czym u większości – 16,7% podgrupy – dodatnie wyniki obserwowano przejściowo, a u 8,3% podgrupy (n = 1) – trwale. U żadnego z pacjentów z potwierdzoną obecnością ADA po rozpoczęciu leczenia EV nie obserwowano układowych reakcji niepożądanych związanych z wlewem.

EV – badania kliniczne bez grupy kontrolnej (EV-101, EV-201 i EV-203)

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy jednoramienne badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu: EV-101, EV-201 i EV-203. W pierwszej próbie uwzględniono szerszą niż zakładana w raporcie populację chorych z guzami litymi i ekspresją nektyny-4, ale dostępne były wyniki wyodrębnione dla populacji chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym. W pozostałych badaniach przeprowadzono ocenę wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem urotelialnym w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym.

W opisie wyników badania *EV-201* uwzględniono wyłącznie kohortę 1, w której znaleźli się pacjenci, którzy otrzymali terapię opartą na platynie (w ramach terapii schorzenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego albo jako leczenie neoadjuwantowe/adjuwantowe, z nawrotem lub progresją choroby w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu terapii) oraz leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (dopuszczano chorych otrzymujących ICI jako terapię neoadjuwantową i adjuwantową, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby podczas trwania takiego leczenia lub w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu oraz pacjentów leczonych ICI na etapie choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej). Takie same kryteria włączenia dotyczyły pacjentów kwalifikowanych do próby *EV-203*.

Z kolei do próby *EV-101* włączano pacjentów z niepowodzeniem ≥ 1 schematu chemioterapii choroby przerzutowej, ale w przypadku chorych z rakiem urotelialnym nie było to wymagane, jeśli uznano, że nie kwalifikują się oni do chemioterapii opartej na cisplatynie (chorzy otrzymujący wcześniej chemioterapię opartą na platynie stanowili 94% populacji pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali dawkę 1,25 mg/kg EV). Natomiast wcześniejszą terapię inhibitorami PD-1/PD-L1 w ramach leczenia choroby przerzutowej zastosowano u 79% populacji chorych z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni EV w dawce 1,25 mg/kg, przy czym przedstawione były oddzielne wyniki dla tak wyodrębnionej podgrupy. Liczebność analizowanych grup wyniosła 112 pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg oraz 89 chorych włączonych do podgrupy leczonej wcześniej terapią anty-PD-(L)1.

W badaniach *EV-201* (kohorta 1) i *EV-203* jedyną ocenianą interwencją był EV stosowanej w rekomendowanej dawce 1,25 mg/kg. Zgodnie z planem, analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykonywano w populacjach wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dowolną ilość leku. Liczebność grup uwzględnionych w analizach wyniosła 125 chorych z próby *EV-201* oraz 40 pacjentów z badania *EV-203*.

W ocenianych populacjach, w próbach *EV-101* i *EV-201* mediana wieku pacjentów wyniosła 67 lub 69 lat, a w badaniu *EV-203* była nieco niższa (62 lata). Większość pacjentów włączonych do badań *EV-101* i *EV-201* to osoby rasy białej (odpowiednio: 92% i 85% chorych). Próba *EV-203* z kolei została przeprowadzona wyłącznie w ośrodkach zlokalizowanych w Chinach i 100% włączonych pacjentów stanowiły osoby rasy azjatyckiej. Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, we wszystkich próbach uwzględniono tylko pacjentów ze stopniem sprawności 0 lub 1. Wcześniejsze leczenie oparte na platynie otrzymało 94% pacjentów w analizowanej grupie chorych z badania *EV-101*, a wcześniejszą terapię inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych (leczenie anty-PD-[L]1): 79% chorych z tej próby. Tak jak wymagano, wspomniane terapie otrzymali wszyscy pacjenci z kohorty 1 badania *EV-201* oraz 100% chorych

z próby EV-203. W badaniach EV-101 i EV-201 najczęstszą pierwotną lokalizacją guza pierwotnego był pęcherz moczowy (odpowiednio: 77% i 65% osób), a w próbie EV-203 górny odcinek dróg moczowych: miedniczka nerkowa lub moczowód (72,5% pacjentów). W każdym przypadku, do najczęstszych lokalizacji przerzutów należały: płuca (48% w badaniu EV-101, 42% w próbie EV-201, brak danych dla badania EV-203) i wątroba (odpowiednio 29%, 40% i 27,5%). Przerzuty zlokalizowane wyłącznie w węzłach chłonnych stwierdzono u kolejno: 19%, 10% i 2,5% pacjentów.

Podstawowym celem próby EV-101 było określenie tolerancji/bezpieczeństwa oraz profilu farmakokinetycznego EV, natomiast jego działanie antynowotworowe było drugorzędowym punktem końcowym (co skutkowało brakiem zaplanowania formalnych hipotez statystycznych). Z kolei, ocena skuteczności klinicznej EV należała do głównych założeń badań EV-201 i EV-203. W obu wymienionych próbach pierwszorzędnym punktem końcowym była analiza odsetka pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie w ocenie niezależnej i zaślepionej komisji centralnej. W ocenianych badaniach, pozostałe oceniane punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej stanowiły: ocena odpowiedzi na leczenie według badacza, analiza przeżycia całkowitego i analiza przeżycia bez progresji choroby. W próbie EV-201 zaplanowano dodatkowo ocenę jakości życia leczonych pacjentów.

Wyniki badania EV-101 odnaleziono w głównej publikacji *Rosenberg 2020*, a dodatkowo w ramach niniejszej analizy włączono także doniesienia konferencyjne *Rosenberg 2018* i *Rosenberg 2019a*. Próbę EV-201 opisano na podstawie dwóch publikacji pełnotekstowych – *Rosenberg 2019* i *McGregor 2022*, trzech doniesień konferencyjnych: *O'Donnell 2020*, *Petrylak 2024* i *Petrylak 2019* i rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (NCT03219333). Dodatkowo skorzystano z dokumentu *EPAR Padcev 2022*. Jako źródła danych dla badania EV-203 wykorzystano publikację *Li 2024* i dane zamieszczone w rejestrze *clinicaltrials.gov* (NCT04995419).

Skuteczność kliniczna

W badaniu EV-101 w ocenie skuteczności uwzględniono 2 daty odcięcia danych: 9 kwietnia 2018 r. (*Rosenberg 2018*) oraz 25 października 2018 r. (*Rosenberg, Rosenberg 2019a*). Także dla próby EV-201 uwzględniono 2 daty odcięcia danych: 1 marca 2019 r. (*Rosenberg 2019, Petrylak 2019*) oraz 15 marca 2020 r. (*O'Donnell 2020*), mediana okresu obserwacji wyniosła dla nich odpowiednio 10,2 i 22,3 miesiąca). Dodatkowo w dokumencie *EPAR Padcev 2022* i w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (NCT03219333) dostępne były dane dotyczące OS z uwzględnieniem dłuższych okresów obserwacji (brak wyników dla pozostałych punktów końcowych EV-201). Z kolei, w przypadku badania EV-203

odnaleziono dane dotyczące jednego okresu obserwacji: w publikacji *Li 2024* i na stronie *clinicaltrials.gov* (NCT04995419) dostępne były wyniki analizy wykonanej przy dacie odcięcia danych 13 maja 2022.

Liczebność grup uwzględnionych w analizach wyniosła: 112 pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg w ramach badania *EV-101* (oraz 89-osobowa podgrupa chorych, którzy otrzymali wcześniej terapię anty-PD-[L]1), 125 chorych włączonych do kohorty 1 próby *EV-201* oraz 40 pacjentów z badania *EV-203*.

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu *EV-101* (DCO 25 października 2018 r.), 40 (36%) ze 112 pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni EV w dawce 1,25 mg/kg pozostawało przy życiu. Mediana OS dla tych pacjentów wyniosła 12,3 miesiąca (95% CI: 9,33; 15,31), 1-roczone OS oszacowano na 51,8%. Natomiast w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej terapią anty-PD-(L)1 (N = 89), mediana OS wyniosła 12,3 miesiąca (95% CI: 9,33; 16,10). Przy uwzględnieniu wyłącznie 74 z tych chorych, których włączono do części C badania, medianę OS wyznaczono na 12,2 miesiąca (95% CI: 8,15; 16,85).

W ocenie wybranych podgrup wyodrębnionych z populacji chorych z mUC leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg, mediana PFS mieściła się w zakresie 12,3-12,5 miesiąca, podobnie jak w całej populacji uwzględnionej w analizie. Jedynie w podgrupach pacjentów z lokalizacją guza pierwotnego w górnym odcinku układu moczowego i chorych z przerzutami do wątroby była niższa i wynosiła odpowiednio 9,4 i 10,0 miesiąca.

Z kolei w próbie *EV-201*, do daty odcięcia danych 1 marca 2019 r. wystąpiły 54 zdarzenia, a mediana OS wyniosła 11,7 miesiąca (95% CI: 9,10; NA). Natomiast w analizie uwzględniającej dodatkowy rok obserwacji (DCO: 15 marca 2020 r.), odnotowano 86 zgonów, mediana OS wyniosła 12,4 miesiąca (95% CI: 9,46; 15,57), a 12-miesięczne i 18-miesięczne OS zostało oszacowane na kolejno: 50,4% i 34,2%. W dwóch kolejnych analizach, uwzględniających odpowiednio 28,4- i 61,0-miesięczną medianę okresu obserwacji, wartość mediany OS utrzymywała się na takim samym poziomie (12,4 miesiąca).

W badaniu *EV-203*, w analizie wykonanej przy dacie odcięcia danych 13 maja 2022 r. odnotowano zgon 10 z 40 włączonych pacjentów (25,0%). Mediana OS nie została osiągnięta; a prawdopodobieństwo przeżycia przez co najmniej 6 miesięcy oszacowano na 78,0% (95% CI: 60,1%; 88,6%).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu EV-101 (DCO 25 października 2018 r.) wśród 112 pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni dawką 1,25 mg/kg EV odnotowano 94 zdarzeń progresji lub zgonu. Dla tej grupy chorych, jedynym sposobem oceny PFS była ocena badacza według kryteriów RECIST 1.1. W taki sposób oszacowana mediana PFS wyniosła 5,4 miesiąca (95% CI: 5,06; 6,28). Natomiast w analizach dotyczących podgrupy pacjentów leczonych wcześniej terapią anty-PD-(L)1, odnotowano następujące wyniki: mediana PFS oszacowana przez centralną komisję wynosiła 6,6 miesiąca (95% CI: 5,32; 8,15), a według oceny badacza było to 5,4 miesiąca (95% CI: 5,1; 6,6).

Mediana PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych pacjentów uwzględnionych w próbie EV-101 (pacjenci z mUC, leczeni EV w dawce 1,25 mg/kg) była podobna i mieściła się w zakresie 5,2-5,4 miesiąca. Jedynie w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 75 lat była ona wyraźnie niższa (3,7 miesiąca).

Natomiast w próbie EV-201, (DCO 1 marca 2019 r.), przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,2 miesiąca, mediana PFS wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI: 4,93; 7,46), zarówno w ocenie badacza, jak i centralnej komisji.

W próbie EV-203 z kolei (DCO 13 maja 2022 r.), mediana PFS wyniosła 4,24 miesiąca (95% CI: 3,75; 7,20) w ocenie prowadzonej przy niezależną centralną komisję oraz 4,67 miesiąca (95% CI: 3,65; 5,62) przy uwzględnieniu wyników oceny badacza.

Ocena odpowiedzi na leczenie

W badaniu EV-101 (DCO 25 października 2018 r.) wśród pacjentów leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg, w ocenie badacza obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 42,9% chorych (CR: 4,5%, PR: 38,4%). Podobne wartości osiągnięte zostały w podgrupie pacjentów, którzy byli leczeni wcześniej terapią anty-PD-(L)1: według oceny badacza odsetek ten wyniósł 43% (CR: 3%, PR: 39%), a według oceny centralnej komisji: 44,6% (CR: 11%, PR: 34%). Kontrolę choroby, oznaczającą uzyskanie odpowiedzi na leczenie lub stabilizację choroby, uzyskało odpowiednio 71,4%, 74% i 81% pacjentów ze wspomnianych grup. W analizowanych populacjach, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie mieściła się w zakresie od 7,3 do 7,5 miesiąca.

Uwzględniając poszczególne podgrupy wyodrębnione z populacji pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg, odsetki ORR (ocena badacza) wynosiły od 33 do 48%

pacjentów. Najniższy odsetek odpowiedzi dotyczył podgrupy pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią opartą na taksanach, a największy: chorych z lokalizacją guza pierwotnego w górnym odcinku układu moczowego

W próbie EV-201 (DCO 1 marca 2019 r.), w ramach oceny badacza obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 39% chorych, z czego CR wystąpiła u 7% pacjentów, a PR u 32% osób. Według oceny centralnej komisji, ORR wystąpiła u 44% pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą odnotowano u 12% chorych, a odpowiedź częściową u 32% pacjentów. W ocenie BICR mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,84 miesiąca, a mediana czasu trwania odpowiedzi 7,6 miesiąca. Mediana DoR w ocenie badacza była równa 7,9 miesiąca.

W ramach analizy w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wybranych charakterystyk demograficznych i klinicznych, odsetek ORR (ocena BICR) wynosił od około 33% do 60%. Największy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie odnotowano w podgrupie chorych ze 0 stopniem sprawności wg ECOG, natomiast najmniejszy w podgrupie pacjentów z punktacją ryzyka Bellmunta wynoszącą ≥ 2 .

Natomiast, w badaniu EV-203, według oceny niezależnej centralnej komisji, odpowiedź na leczenie EV wystąpiła 15 chorych, co stanowiło 37,5% ocenianej populacji (CR: 2,5%, PR: 35,0%). Z kolei, według badacza, odsetek ORR był równy 42,5% (CR: 0%, PR: 42,5%). Zarówno w ocenie centralnej komisji, jak i w ocenie badacza mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) nie została osiągnięta. Prawdopodobieństwo utrzymywania odpowiedzi przez co najmniej 6 miesięcy zostało oszacowane na kolejno, 59,7% (ocena centralnej komisji) i 61,6% (ocena badacza). Odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby, definiowaną jako uzyskanie odpowiedzi na leczenie lub osiągnięcie stabilizacji choroby, był równy 72,5% w ocenie centralnej komisji oraz 82,5% w ocenie badacza.

W analizie w podgrupach wyodrębnionych pod względem wybranych cech demograficznych i klinicznych, według niezależnej centralnej komisji, odsetki ORR wahały się od 25,0% do 70,0%. Najniższy odsetek odpowiedzi dotyczył podgrupy chorych z odpowiedzią na wcześniejszą terapię inhibitorem punktów kontrolnych, a najwyższy: chorych ze stanem sprawności równym 0 według ECOG.

Jakość życia (QoL)

Jedynie w badaniu EV-201 przeprowadzono ocenę jakości życia leczonych pacjentów. W analizach wykorzystano następujące kwestionariusze: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-3L.

Ocena ogólnego stanu zdrowia z wykorzystaniem EORTC QLQ-C30 pozostała na podobnym poziomie w ciągu całego okresu obserwacji, począwszy od 63 punktów wyjściowo do 73 w 9. cyklu. Ze przeprowadzone analizy *post-hoc* przy wykorzystaniu mieszanego modelu powtórzonych pomiarów wykazały brak zmian w ogólnej ocenie stanu zdrowia (średnia zmiana na miesiąc wyniosła 0,3 [95% CI: -0,2; 0,8; SE: 0,3], $p = 0,19$).

Domeny oceniające funkcjonowanie chorego (EORTC QLQ-C30)

Wykazano, że funkcjonowanie chorych (fizyczne, dotyczące wypełniania ról społecznych, emocjonalne, poznawcze i społeczne) pozostawało stabilne w okresie obserwacji, choć obserwowano niewielkie zmiany w poszczególnych wymienionych domenach. Z kolei analizy *post-hoc* przy wykorzystaniu mieszanego modelu powtórzonych pomiarów wykazały brak zmian w funkcjonowaniu fizycznym w czasie (średnia zmiana na miesiąc wyniosła 0,04 [95% CI: -0,8; 0,9; SE: 0,4], $p = 0,93$). Nie stwierdzono też istotnego związku między funkcjonowaniem fizycznym, a PFS ($p = 0,7$).

Domeny oceniające objawy (EORTC QLQ-C30)

Wykazano, że poszczególne objawy, w tym zmęczenie i ból, pozostawały stabilne w okresie obserwacji. Natomiast przeprowadzone analizy *post-hoc* przy wykorzystaniu mieszanego modelu powtórzonych pomiarów wykazały brak zmian w ocenie zmęczenia, jak i bólu w czasie, odpowiednio -0,8 (SE: 0,4), $p = 0,05$ i -0,4 (SE: 0,3), $p = 0,22$.

EQ-5D-3L

Wyniki dotyczące oceny EQ-5D-3L – tak indeks użyteczności, jak i ocena punktacji VAS wykazywały podobne tendencje, co analiza przy użyciu EORTC QLQ-C30. Indeks użyteczności na początku badania wynosił 0,80 i mieścił się w zakresie 0,77 w 2. cyklu do 0,91 w 10. cyklu leczenia. Z kolei punktacja EQ-5D-3L VAS wyjściowo wynosił 66,9, a później mieścił się w zakresie 65,5 w 2. cyklu do 78,4 w 10. cyklu leczenia.

Ocena immunogenności

W badaniu EV-201, wyjściowo nie wykryto obecności ADA u 112/114 chorych w grupie EV. Po rozpoczęciu leczenia 97,3% pacjentów w tej podgrupie nadal miała wynik ujemny, a obecność badanych przeciwciał stwierdzono u 3 chorych (u 2 wynik oznaczenia był dodatni przejściowo, a u 1 trwale). U 2 chorych z ADA występującymi wyjściowo, po wdrożeniu terapii EV u jednego z nich wynik oznaczenia ADA był dodatni (przejściowo), a u drugiego pacjenta utrzymywał się wynik ujemny.

W próbie EV-203, w analizie uwzględniono 38 pacjentów. Wyjściowo, tylko w jednym przypadku wynik oznaczenia ADA był dodatni, u pozostałych 37 chorych ADA były nieobecne. W pomiarach wykonywanych w trakcie leczenia EV, u żadnej z ocenianych osób nie wykryto przeciwciał przeciwlękowych.

Bezpieczeństwo

Poszczególne TEAEs.

W badaniu EV-201, do najczęstszych TEAEs bez względu na stopień nasilenia należały: zmęczenie (55,2%), zmniejszenie apetytu (52,0%) i łysienie (51,2%). W przypadku analizy zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 . stopniu nasilenia u największego odsetka pacjentów odnotowano: niedokrwistość (13,6%) i neutropenię (8,8%).

Z kolei, w próbie EV-203 najczęściej obserwowano występowanie niedokrwistości (70,0%), spadku apetytu (65,0%) i zwiększenia aktywności AST (65,0%), dowolnego stopnia nasilenia. W przypadku zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, najczęściej raportowano przypadki zmniejszenia liczby neutrofilów (20,0%) i niedokrwistości (15,0%).

W przebiegu badania EV-101 (DCO: 09.04.2018) AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, które stwierdzono u $\geq 5\%$ chorych z rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg to niedokrwistość (8%), hiponatremia (7%), zakażenie dróg moczowych (7%) i hiperglikemia (6%).

Ciężkie (*serious*) TEAEs

Co najmniej jedno SAE stwierdzono u 59/125 (47,2%) chorych włączonych do badania EV-201 najczęściej obserwowano występowanie: zakażeń i zarażeń (15,2%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (11,2%) i zaburzeń metabolizmu i odżywiania (8,0%), do których należały m.in. gorączka neutropeniczna (4,0%) i neutropenia (1,6%), zakażenie dróg moczowych (4,8%) czy zapalenie tkanki łącznej (4,8%) oraz hiponatremia (2,4%) i hiperglikemia (1,6%).

Z kolei, w próbie EV-203 odsetek pacjentów z co najmniej jednym ciężkim TEAE wyniósł 45,0% (18/40 pacjentów), najczęściej były to: zapalenie płuc (12,5%) i wysypka (7,5%).

Poszczególne TRAEs

Wśród najczęstszych TRAEs bez względu na stopień nasilenia w próbie EV-101 wyróżnić można zmęczenie, łysienie i zmniejszenie apetytu (odpowiednio 53%, 46% i 42%). W przypadku zdarzeń w ≥ 3 . stopniu nasilenia najczęściej występowały: wysypka plamisto-grudkowa (3%) i zmęczenie (2%).

Z kolei w badaniu EV-201 najczęstszymi TRAEs bez względu na stopień nasilenia były: zmęczenie (49,6%), łysienie (49,6%) i zmniejszenie apetytu (40,0%). Biorąc pod uwagę wyłącznie zdarzenia ≥ 3 . stopnia nasilenia, najczęściej u pacjentów z tego badania stwierdzano neutropenię (8,0%), niedokrwistość (7,2%) i zmęczenie (6,4%).

W próbie EV-203 jako najczęściej obserwowane TRAEs (bez względu na stopień nasilenia) należy wymienić: niedokrwistość (67,5%), zmniejszenie apetytu (62,5%) i zwiększoną aktywność AST (62,5%). Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń ≥ 3 . stopnia nasilenia były to: zmniejszenie liczby neutrofilów (20,0%) i niedokrwistość (15,0%).

Ciężkie (*serious*) TRAEs

W przebiegu badania EV-201 ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 19% chorych, najczęściej była to gorączka neutropeniczna (4% chorych).

Z kolei, w próbie EV-203 ciężkie (*serious*) TRAEs odnotowano u 40% chorych (16/40), najczęstsze zdarzenia (odnotowane u $\geq 5\%$ osób) obejmowały: zapalenie płuc, wysypkę, cukrzycę, wysypkę polekową, leukopenię i zmniejszenie liczby neutrofilów.

TEAEs lub TRAEs prowadzące do modyfikacji leczenia

W trakcie próby EV-201 TEAEs spowodowały trwałe przerwanie leczenia u 16,8% chorych, tymczasowe u 65,6% pacjentów, natomiast redukcję dawkowania u 33,6% chorych. Biorąc pod uwagę TEAEs związane z leczeniem odsetki te wyniosły odpowiednio 12,0%, 32% i 49,6%.

Z kolei, w badaniu EV-203 odsetek pacjentów z TRAEs prowadzącymi do trwałego zakończenia leczenia EV był równy 5,0% (2 pacjentów). Zredukowania stosowanej dawki leku albo tymczasowego przerwania terapii z powodu TRAEs wymagało odpowiednio 62,5% i 55,0% chorych.

W przypadku badania EV-101 podano tylko, że TRAEs doprowadziły do redukcji dawki leku u 32/112 (35%) chorych otrzymujących EV w dawce 1,25 mg/kg.

TRAEs specjalnego zainteresowania

W przebiegu badania EV-201, neuropatia obwodowa związana z leczeniem występowała u 50% analizowanych pacjentów – w większości przypadków były to zdarzenia w ≤ 2 . stopniu nasilenia (brak przypadków 4. stopnia nasilenia). Częściej występowała obwodowa neuropatia czuciowa niż ruchowa (44% vs 14%), a u większości (76%) chorych z neuropatią obwodową odnotowano ustąpienie lub 1 stopień nasilenia tego AE podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Z kolei wysypka związana z leczeniem występowała u 48% pacjentów, a u większości (75%) z nich miała 2. stopień nasilenia na początku pierwszego cyklu terapii (nie stwierdzono przypadków w 4. stopniu nasilenia). Wśród wszystkich pacjentów doświadczających wysypki, podczas ostatniej wizyty kontrolnej u 73% stwierdzono całkowite jej ustąpienie, a u 20% odnotowano poprawę.

Hiperglikemia związana z prowadzoną terapią wystąpiła u 11% chorych, niezależnie czy u pacjenta występowała ona na początku badania. U 6% pacjentów miała ona ≥ 3 . stopień nasilenia, a u jednego odnotowano 4. stopień nasilenia, który ustąpił, bez potrzeby stosowania leków. Łącznie u 79% chorych stwierdzono ustąpienie lub 1 stopień nasilenia hiperglikemii związanej z leczeniem podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego przypadku TRAEs specjalnego zainteresowania była najdłuższa dla neuropatii obwodowej i wynosiła 2,43 miesiąca, natomiast dla wysypki i hiperglikemii wynosiła odpowiednio 0,53 i 0,58 miesiąca.

Dodatkowo, przy uwzględnieniu wydłużonego okresu obserwacji, można stwierdzić, że reakcje skórne związane z leczeniem wystąpiły u 51% chorych, z czego u 13% pacjentów były to zdarzenia w ≥ 3 . stopniu nasilenia (brak zdarzeń 4. stopnia nasilenia). U 95% chorych odnotowano ustąpienie ich lub 1 stopień nasilenia tego AE podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Natomiast, w badaniu EV-203, jako najczęstsze TRAEs specjalnego zainteresowania należy wymienić reakcje skórne (77,5% chorych). Takie zdarzenia w ≥ 3 . stopniu nasilenia odnotowano u 32,5% chorych. Zakończenia leczenia wymagał jeden pacjent (wysypka 3 stopnia, wymagająca hospitalizacji chorego), jednak w większości przypadków, po modyfikacji dawkowania EV (przerwanie leczenia, redukcja dawki leku) i zastosowaniu postępowania wspomagającego, obserwowano poprawę i ustąpienie objawów skórnych z możliwością wznowienia terapii EV.

Do częstych TRAEs specjalnego zainteresowania należały również hiperglikemia (55,0%) i neuropatia obwodowa (37,5%). Przypadki hiperglikemii związanej z leczeniem to w większości zdarzenia w 1. lub 2. stopniu nasilenia (zdarzenie 3. stopnia odnotowano u 4 pacjentów, a 4. stopnia u jednego chorego), często po przerwaniu leczenia i zastosowaniu terapii wspomagającej obserwowano wycofanie lub poprawę w zakresie ocenianego zdarzenia (trwałego zakończenia stosowania EV z powodu hiperglikemii wymagał jeden pacjent). W przypadku neuropatii obwodowej, wszystkie zdarzenia miały 1. lub 2. stopień nasilenia i w żadnym przypadku nie było konieczności zakończenia leczenia.

Zgony

W badaniu EV-101 (DCO 25 października 2018 r.) stwierdzono 4 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do zgonu pacjentów leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg (niewydolność oddechowa, niedrożność układu moczowego, cukrzycowa kwasica ketonowa i niewydolność wielonarządowa), które jednak były zdarzeniami związanymi z szeregiem różnych czynników współtowarzyszących (*multiple confounding factors*).

Natomiast w przebiegu próbie EV-201 nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia (okres oceny bezpieczeństwa). Stwierdzono tylko 1 zgon w wyniku śródmiąższowej choroby płuc, który wystąpił poza tym okresem i został zgłoszony jako związany z prowadzoną terapią. Jednak ocenę związku tego zdarzenia z leczeniem EV mogło zakłócać długotrwałe stosowanie dużych dawek kortykosteroidów i podejrzenie zapalenia płuc wywołanego przez zakażenie *Pneumocystis jirovecii*.

Natomiast, w trakcie badania EV-203, jeden pacjent (2,5%) zmarł w wyniku ostrego zespołu wieńcowego, związanego z leczeniem. Ponadto, u dwóch kolejnych pacjentów (5,0%) wystąpiły zgony wskutek progresji choroby nowotworowej, uznane za niezwiązane z terapią EV.

EV – badania RWE w populacji ogólnej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 retrospektywnych badań RWE (większość bez grupy kontrolnej i jedno *ARON-2EV*, w oparciu o bazę danych ARON, z którego zaprezentowano 2 analizy bez grupy kontrolnej [publikacje *Fiala 2024* i *Fiala 2025*] i jedną z grupą kontrolną w postaci chemioterapii [publikacja *Rizzo 2025*]), w których przedstawiono ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny w populacji chorych z rakiem urotelialnym: *ARON-2EV* (postać zaawansowana), *Adib 2022* (postać przerzutowa), *Belkaïd 2025* (postać przerzutowa), *Klümper 2023*

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

(postać przerzutowa), *Sikora-Kupis 2023* (postać zaawansowana), *UNITE* (postać zaawansowana miejscowo/nieresekcyjna lub przerzutowa; opisane w publikacji *Koshkin 2022* oraz 1 doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024*, w którym przedstawiono dane na temat podgrupy pacjentów po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyn i ICI) i *Zschäbitz 2023* (postać przerzutowa).

W większości analizowanych badań zaprezentowano informację na temat skuteczności (OS, PFS, TTNT i/lub ocena odpowiedzi na leczenie wg RECIST). Dodatkowo ocenę tolerancji EV przeprowadzono też w próbach *ARON-2EV* (analiza z *Fiala 2024*), *Adib 2022*, *Belkaïd 2025*, *Sikora-Kupis 2023* i *Zschäbitz 2023*. Mediana okresu obserwacji mieściła się w przedziale około 3-15,8 miesięcy (najkrótsza była w badaniu polskim).

Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 1436 pacjentów (uwzględniając największą populację pacjentów z monoterapią EV z próby *UNITE*), z czego terapię EV otrzymywało 1277 chorych, a CTH 159 pacjentów. Mediana wieku wyniosła około 70 lat. Odsetek mężczyzn mieścił się w zakresie około 67-88%. Większość analizowanych pacjentów stanowili chorzy rasy białej (około 86-100% w próbach *Sikora-Kupis 2023* i *UNITE*). W większości badań przeważał stopień sprawności 1 wg ECOG. Dominującą lokalizacją guza pierwotnego był pęcherz (około 2/3 chorych w próbach *Adib 2022*, *Sikora-Kupis 2023*, *UNITE* i *Zschäbitz 2023*) i dolny odcinek dróg moczowych (około 70-77% w analizach *ARON-2EV*), a typem histologicznym rak urotelialny (około 68-98% pacjentów). Jeśli chodzi o przerzuty to najczęściej występowały one w trzewiach (około połowa populacji badań *Adib 2022* i *UNITE*) lub płucach (około 31-50%) czy węzłach chłonnych (około 20-81%). Wcześniejszą chemioterapię opartą na platynie otrzymywało 100% pacjentów z badań *Klümper 2023* i *Zschäbitz 2023*, blisko 94% chorych z badania *Sikora-Kupis 2023*, 81,7% pacjentów z badania *Adib 2022* i 44,2% chorych z próby *UNITE*. ICI ogółem otrzymywało 97,9% chorych z badania *Klümper 2023* i 96,8% chorych w badaniu *Zschäbitz 2023* oraz 95,0% pacjentów z próby *Adib 2022*. W badaniach *ARON-2EV*, *Belkaïd 2025* i *Adib 2022* podano, że wcześniejszą chemioterapię opartą na platynie i leczenie anty-PD-(L)1 otrzymywało odpowiednio 100%, 96,8% i 78,3% pacjentów (ale w tej ostatniej próbie udało się odnaleźć szczegółowe dane dotyczących 47 chorych, którzy jako wcześniejsze terapie stosowali zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-[L]1). Dodatkowo dla badania *UNITE* odnaleziono doniesienie konferencyjne *Niziam 2024*, w którym również przedstawiono informacje dla podgrupy 49 pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na platynie oraz leczenie podtrzymujące awelumabem.

Skuteczność praktyczna

Badania bez grupy kontrolnej

Przeżycie całkowite (OS). W obu analizowanych próbach, w których odnaleziono wyniki dla pacjentów otrzymujących wcześniej CTH opartą na platynie i leczenie anty-PD-(L)1, mediany OS podczas terapii EV były podobne i wynosiły około 13 miesięcy (dokładnie 12,7 w analizie *Fiala 2024* z badania *ARON-2EV*, 13,4 w analizie *Fiala 2025* z badania *ARON-2EV* i 12,5 w próbie *Adib 2022*). W doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024* do badania *UNITE* podano, że w podgrupie 49 pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na platynie oraz leczenie podtrzymujące awelumabem, mediana OS wyniosła 13,3 (95% CI: 10,8; no.) miesiąca, a więc była zgodna z tą odnotowaną w próbach *ARON* i *Adib 2022*. W ostatniej analizowanej próbie, *Zschäbitz 2023*, mediana OS wyniosła 10,0 (95% CI: 7,201; 12,799) miesięcy.

Analiza w podgrupach. W badaniu *ARON-2EV* odnotowano istotne różnice na korzyść pacjentów z punktacją 0 wg ECOG ($p < 0,001$, publikacja *Fiala 2024*), jak i chorych niestosujących antybiotyków, jak i kortykosteroidów (odpowiednio $p = 0,001$ i $p < 0,001$, publikacja *Fiala 2025*). W dodatku w analizie *Fiala 2024* podano, że mediana OS nie została osiągnięta u pacjentów z CR, wyniosła 15,6 (95% CI: 12,2; 20,1) miesiąca u chorych z PR, 11,3 (95% CI: 8,9; 14,7) miesiąca wśród pacjentów z StD oraz 4,4 (95% CI: 3,4; 13,7) miesiąca u pacjentów z PD ($p < 0,001$). Co więcej, w publikacji *Fiala 2025* podano także informacje na temat OS w podgrupach pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oszacowanym w oparciu o leki współtowarzyszające stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV – mediana wyniosła odpowiednio 15,6 (95% CI: 12,7; 20,1) miesiąca, 13,4 (95% CI: 10,2; 47,3) miesiąca i 8,0 (95% CI: 6,6; 9,9) miesiąca, $p = 0,002$. Znamienne różnice obserwowano też w próbie *Zschäbitz 2023* – w podgrupie pacjentów z punktacją 0-1 w skali ECOG w momencie rozpoczęcia terapii EV mediana OS był znacznie większa niż wśród chorych z punktacją 2-4 ($p < 0,001$).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Ogółem w analizowanych próbach mediana PFS mieściła się w zakresie około 3-8 miesięcy. U pacjentów, którzy wcześniej stosowali CTH opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-(L)1 wynosiła: około 8 miesięcy w próbie *ARON-2EV*, około 5 miesięcy w badaniu *Adib 2022* i około 7 miesięcy w podgrupie pacjentów z badania *UNITE*, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na platynie oraz leczenie podtrzymujące awelumabem (doniesienie *Niziam 2024*).

Analiza w podgrupach. W badaniu *ARON-2EV* w analizie z publikacji *Fiala 2024* wykazano, że u pacjentów, którzy podczas terapii podtrzymującej awelumabem osiągnęli PFS > 4 miesiące mediana PFS podczas leczenia EV była istotnie większa niż w podgrupie pacjentów, u których PFS podczas terapii

podtrzymującej awelumabem była ≤ 4 miesiące, odpowiednio 10,0 (95% CI: 6,7; 11,3) miesięcy vs 6,3 (95% CI: 5,7; 17,7) miesiąca, $p = 0,019$. Z kolei w analizie *Fiala 2025* wykazano, u pacjentów niestosujących antybiotyków, jak i kortykosteroidów mediana PFS jest istotnie dłuższa niż u chorych z takim rodzajem terapii, odpowiednio 8,3 (95% CI: 7,1; 47,3) miesiąca vs 5,1 (95% CI: 3,3; 17,7) miesiąca, $p = 0,001$ i 8,9 (95% CI: 7,2; 47,3) miesiąca vs 6,0 (95% CI: 4,6; 7,9) miesięcy, $p = 0,004$. Istotnych różnic nie odnotowano w przypadku oceny stosowania: inhibitorów pomp protonowych (tak: 7,1 [95% CI: 6,3; 47,3] miesiąca vs nie: 10,7 [95% CI: 7,1; 11,4] miesiąca, $p = 0,078$), metforminy (tak: 8,9 [95% CI: 4,1; 10,7] miesiąca vs nie: 7,9 [95% CI: 6,7; 47,3], $p = 0,976$), insuliny (tak: 5,9 [95% CI: 4,1; 7,4] miesiąca vs nie: 8,2 [95% CI: 6,9; 47,3] miesiąca, $p = 0,121$) i statyn (tak: 9,5 [95% CI: 6,0; 11,4] miesiąca vs nie: 7,6 [95% CI: 6,4; 47,3] miesiąca, $p = 0,623$). Co więcej, w publikacji *Fiala 2025* podano także informacje na temat PFS w podgrupach pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oszacowanym w oparciu o leki współtowarzyszące stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV – mediana wyniosła odpowiednio 11,0 (95% CI: 7,8; 13,6) miesiąca, 7,2 (95% CI: 6,4; 47,3) miesiąca i 6,0 (95% CI: 4,6; 8,0) miesiąca, $p = 0,015$. Natomiast w próbie *Zschäbitz 2023* podano, że w podgrupie pacjentów z punktacją 0-1 w skali ECOG w momencie rozpoczęcia terapii EV mediana PFS była znacznie większa niż wśród chorych z punktacją 2-4, odpowiednio 5,0 (95% CI: 3,12; 6,88) vs 1,0 (95% CI: 0,01; 1,99), $p < 0,001$. Ponadto nie stwierdzono różnic w ocenie PFS między kobietami, a mężczyznami (odpowiednio 4 [95% CI: 1,49; 6,51] miesięcy vs 5 [95% CI: 4,36; 5,64]), jak i między leczeniem EV w 2-3 vs ≥ 4 linii (odpowiednio 5,0 [95% CI: 3,54; 6,35] miesięcy vs 4,0 [95% CI: 2,49; 5,51], $p = 0,217$), a także dla oceny przerzutów do wątroby (tak vs nie), przerzutów do kości (tak vs nie), przerzutów do mózgu (tak vs nie) oraz lokalizacji nowotworu w górnym odcinku (pęcherz vs nieznana lokalizacja).

Ocena odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ORR mieścił się w większości analizowanych prób w zakresie około 37-44%. Większy był jedynie w badaniach *Adib 2022* (59,5%) oraz *UNITE* (54%; doniesienie *Niziam 2024*) i *Belkaïd 2025* (54%). Częstość CR wynosiła natomiast od około 2% do 12%.

Analiza w podgrupach. W badaniu *ARON-2EV* w analizie *Fiala 2024* podano, że u pacjentów, którzy osiągnęli CR/PR podczas wcześniejszej terapii podtrzymującej awelumabem w ramach terapii EV 9% pacjentów osiągnęło CR, 42% PR, 30% StD, 19% PD i 51% ORR. W podgrupie pacjentów z StD podczas leczenia awelumabem odsetki te wyniosły odpowiednio 2%, 30%, 46%, 22% i 32%, natomiast w podgrupie chorych z PD odpowiednio 5%, 33%, 39%, 23% i 38%. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ORR między chorymi, którzy byli leczeni wcześniej awelumabem > 4 miesiące i ≤ 4 miesiące, odpowiednio 40% vs 37%, $p = 0,771$, a odsetki chorych z CR, PR, StD i PD wyniosły odpowiednio 8%, 32%, 43% i 17%

vs 2%, 35%, 36% i 27%. Z kolei w analizie z publikacji *Fiala 2025* podano, że istotne różnice w ocenie ORR odnotowano na korzyść pacjentów niestosujących insuliny, jak i antybiotykoterapii vs chorzy z takim rodzajem leczenia, odpowiednio $p = 0,023$ i $p = 0,037$. W przypadku oceny innych terapii współtowarzyszących (inhibitory pomp protonowych, metformina, statyny i kortykosteroidy) nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentami je otrzymującymi i tymi bez nich. Dodatkowo w publikacji *Fiala 2025* podano także informacje na temat ORR w podgrupach pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oszacowanym w oparciu o leki współtowarzyszące stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV – odsetek chorych z taką odpowiedzią nie różnił się istotnie między tymi podgrupami. W doniesieniu konferencyjnym *Niziam 2024* do badania *UNITE* podano, że nie ma istotnych różnic pod względem ORR między pacjentami wcześniej leczonymi CTH z udziałem cisplatyny vs karboplatyny (odpowiednio 50% vs 62%, $p = 0,49$), z CR/PR vs StD na wcześniejszej chemioterapii (odpowiednio 62% vs 33%, $p = 0,10$), o medianie terapii podtrzymującej awelumabem >3 vs ≤ 3 miesiące (odpowiednio 63% vs 45%, $p = 0,26$) oraz z punktacją Bellmunta 2-3 vs 0-1 (odpowiednio 50% vs 62%, $p = 0,47$).

Badania z grupą kontrolną (EV vs CTH – analiza Rizzo 2025 z badania ARON-2EV)

Przeżycie całkowite (OS). Ogółem, mediana OS wyniosła w analizie *Rizzo 2025* 9,1 (95% CI: 7,2; 10,7) miesiąca. Mediana OS w grupie pacjentów z CTH wyniosła 6,8 (95% CI: 6,0; 8,9), a w grupie EV 13,6 (95% CI: 10,0; 31,0) – różnice były znamienne, $p < 0,001$. 6-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 58% vs 85%, $p < 0,001$, a roczny OS odpowiednio 32% vs 60%, $p < 0,001$.

Analiza w podgrupach. W większości podgrup wnioskowanie było zgodne z wynikami analizy ogólnej – istotnych różnic między EV i CTH nie obserwowano tylko u pacjentów z przerzutami do płuc, wątroby i kości.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Mediana PFS wyniosła ogółem 4,9 (95% CI: 3,7; 5,8) miesiąca, w tym mediana PFS dla EV wyniosła 8,8 (95% CI: 6,5; 17,0) miesiąca, a dla chemioterapii 3,0 (95% CI: 2,6; 3,7) miesiące – różnice były znamienne, $p < 0,001$. Podobnie były w ocenie 6-miesięcznego i rocznego PFS, które wyniosły odpowiednio 67% vs 26% ($p < 0,001$) i 36% vs 9% ($p < 0,001$).

Ocena odpowiedzi na leczenie. Ogółem w 3 linii leczenia CR odnotowano u 5% pacjentów z analizy *Rizzo 2025*, PR u 30% chorych, StD u 31% pacjentów, a PD u 34% chorych. Wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi CR jest blisko 10-krotnie wyższe, a PR około 2-krotnie wyższe podczas terapii EV w porównaniu do chemioterapii, odpowiednio $RB = 9,83$ (95% CI: 2,23; 43,34), $NNT = 10$ (95% CI: 6; 25), $p = 0,0025$ i $RB = 1,99$ (95% CI: 1,37; 2,90), $NNT = 5$ (95% CI: 3; 11), $p = 0,0004$. Podobnie było dla oceny

ORR, RB = 2,48 (95% CI: 1,76; 3,49), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. Z kolei ryzyko wystąpienia progresji choroby było znamienne, o 60% niższe podczas leczenia EV, RR = 0,39 (95% CI: 0,24; 0,65), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), $p = 0,0002$. Wśród pacjentów z CR/PR mediana czasu trwania odpowiedzi była istotnie dłuższa w przypadku terapii EV w odniesieniu do CHT, odpowiednio 17,0 (95% CI: 11,9; 17,0) vs 8,0 (95% CI: 4,2; 11,0) miesięcy, $p < 0,001$).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu odnotowano u około 19-30% pacjentów. W badaniu *Zschäbitz 2023* podano, że z powodu toksyczności terapia EV została zakończona u 10,4% chorych, a do najczęstszych AEs należały: obwodowa neuropatia czuciowa (jakiegolwiek stopień nasilenia: 25,6% i 3-4 stopnia nasilenia: 9,6%) i toksyczność skórna (odpowiednio 24,8% i 3,2%), w tym przypadek zespołu Stevensa-Johnsona. Natomiast w próbie *Belkaïd 2025* toksyczność skórna obejmowała wysypkę skórą i toksyczność pęcherzową, które wystąpiły w medianie 14 (zakres: 5-99) dni od rozpoczęcia terapii EV. Leczenie toksyczności skórnej polegało na stosowaniu wyłącznie środków nawilżających u 5 pacjentów i miejscowych kortykosteroidów u 13 chorych.

EV – poszerzona ocena bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dodatkowych publikacji, które zdecydowano się przedstawić w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny. W publikacji *Yoon 2022* zaprezentowano wyniki retrospektywnej analizy częstości i przebiegu zapalenia płuc związanego ze stosowaniem EV u chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy uczestniczyli w badaniach *EV-201* i *EV-301* prowadzonych w ośrodkach na terenie Korei Południowej. Trzy inne publikacje – *Guerrois 2022*, *Hirotsu 2021* i *Miyake 2025* – przedstawiają retrospektywne serie przypadków dotyczących poszczególnych skórnych reakcji związanych ze stosowaniem enfortumabu wedotyny (odpowiednio poważnego [severe] pęcherzowego zgięciowego zapalenia skóry i wysypki), jak i zaburzeń smaku. Włączono także publikacje *Huang 2024* i *Yu 2024*, które prezentowały odpowiednio informacje na temat zestawienia niepożądanych reakcji na leki (ADRs, z ang. *adverse drug reactions*) podczas leczenia EV i erdafitinibem na podstawie bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* oraz postmarketingowej oceny bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny w oparciu o bazę *FAERS* (*US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*). Dodatkowo w niniejszym rozdziale zamieszczono także informacje z publikacji *Nguyen 2021*, w której podano dane o postmarketingowych

przypadkach reakcji skórnych związanych z EV, a w szczególności o zespole Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka.

W analizowanych badaniach uwzględniono 18 pacjentów z zapaleniem płuc (Yoon 2022), 6 chorych z poważnym pęcherzowym zgięciowym zapaleniem skóry (Guerrois 2022), 8 pacjentów z wysypką (Hirotzu 2021) oraz 8 chorych z zespołem Stevensa-Johnsona/toksyczną martwicą naskórka (Nguyen 2021), a także 10 pacjentów leczonych EV w próbie Miyake 2025, u których połowy stwierdzono zaburzenia smaku. Z kolei dwie analizy, na podstawie baz VigAccess™ i FAERS (Huang 2024 i Yu 2024), obejmowały odpowiednio 2257 i 2216 rekordów.

W większości analizowanych badań chorzy otrzymywali EV w leczeniu przerzutowego raka urotelialnego (tylko w publikacji Nguyen 2021 nie zdefiniowano charakteru przerzutowego tego schorzenia, a w próbach Miyake 2025, Huang 2024 i Yu 2024 dodatkowo również lokalnie zaawansowanego). W dwóch badaniach mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lat, a w dwóch innych 75. Cztery z badań zostały przeprowadzone w ośrodkach na terenie Korei Południowej, Francji, Japonii i USA, dwa były analizą danych z bazy FAERS (w tym jedno na podstawie analizy dysproporcjonalności), a ostatnie przeprowadzono w oparciu o informacje bazy VigAccess™. Badania charakteryzowały się dobrą jakością wg skali NICE.

Wyniki

Zapalenie płuc. W badaniu Yoon 2022 wykazano, że najczęstszymi objawami zapalenia płuc były: duszność (50,0%), gorączka (22,2%) i kaszel (16,7%). W przypadku 7 (38,9%) chorych nie odnotowano objawów w momencie radiologicznego potwierdzenia zapalenia płuc. Wśród bezobjawowych pacjentów stwierdzono 6 przypadków zapalenia płuc w 1. stopniu nasilenia oraz 1 w 2. stopniu nasilenia. Natomiast nasilenie analizowanego AE w przypadku pacjentów objawowych było większe: stopień 1. stwierdzono u 7 (64%) chorych, a stopień 3. oraz 5. miało po 2 (18%) pacjentów. Najczęstszym rodzajem analizowanego AE było organizujące się zapalenie płuc (66,7%).

Mediana czasu od rozpoczęcia terapii EV do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 13,1 tygodnia (zakres: 2,7-51,0). 6 (33,3%) pacjentów wymagało terapii towarzyszącej z wykorzystaniem steroidów. U 4 z 6 (66,7%) pacjentów leczonych steroidami odnotowano ustąpienie zapalenia płuc, a pacjenci nieleczeni spontanicznie powrócili do zdrowia. U 4 (22,2%) pacjentów konieczne było całkowite zakończenie leczenia EV.

Dwóch (11,1%) chorych zmarło z powodu zapalenia płuc związanego z prowadzoną terapią, pomimo stosowanie wysokich dawek steroidów i zastosowania respiratora.

Dodatkowo autorzy analizy podali, że odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 nie różniła się między pacjentami, u których doszło do rozwoju zapalenia płuc (10/18, 55,6%), a pacjentami bez tego AE (32/46; 69,6%), $p = 0,463$. Także mediana PFS nie różniła się znamienne między tymi podgrupami chorych, odpowiednio 4,83 miesiąca vs 7,10 miesiąca, $HR = 0,79$ (95% CI: 0,42; 1,49), $p = 0,43$.

Poważne (severe) pęcherzowe zgięciowe zapalenie skóry. W opisie przypadków *Guerrois 2022* z 6 chorych z poważnym (severe) pęcherzowym zgięciowym zapaleniem skóry, u 3 nastąpił zgon. Zmiany skórne pojawiły się po pierwszym podaniu EV z medianą opóźnienia wynoszącą 12 dni (zakres: 6-44). Mediana procentowego zajęcia skóry wyniosła 4% (zakres: 0-20%). Większość pacjentów miała także pozaskórne objawy, w tym: gorączkę (5/6 chorych) i cytopenię (4/6), niedokrwistość (4/6), trombocytopenię (2/6), neutropenię (5/6), ostrą niewydolność nerek (5/6) i cytolizę wątrobową (2/6). U 5 chorych stwierdzono podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (> 20 mg/l).

Pacjenci byli leczeni kortykosteroidami albo miejscowo (5 chorych) albo ogólnoustrojowo (1 chory). Trzech pacjentów zmarło podczas mediany 4 dni (zakres: 4-6) z powodu niewydolności wielonarządowej. Pozostali chorzy zostali wyleczeni, ale terapia EV została u nich zakończona.

Wysypka. Mediana czasu do wystąpienia wysypki w badaniu *Hirotsu 2021* wynosiła 12 dni (zakres: 4-63).

Z powodu toksyczności skóry w postaci wysypki 5 pacjentów przerwało (3 chorych) lub zakończyło (4 chorych) terapię EV.

Trzech chorych odpowiedziało na miejscowe leczenie steroidami w postaci pełnego zmniejszenia nasilenia wysypki i świądu zgodnie z kryteriami CTCAE. 4 pacjentów wymagało do uzyskania takiej odpowiedzi krótkiego ogólnoustrojowego leczenia doustnym prednizonem w dawce 0,5-1 mg/kg dziennie. W badaniu nie stwierdzono poważnych (severe) skórnych zdarzeń niepożądanych.

Zaburzenia smaku. W badaniu *Miyake 2025* podano, że wśród 10 pacjentów leczonych EV zaburzenia smaku wywołane terapią stwierdzono u 50% chorych. To AEs wiązało się ze znacznym, negatywnym wpływem na domeny jakości życia związane ze zdrowiem, w szczególności z ogólnym stanem zdrowia i stanem psychicznym. Wskazano, że poważne zaburzenia smaku mogą być wywołane stosowaniem EV

i że zazwyczaj nie obserwuje się ich w innych terapiach ogólnoustrojowych stosowanych w zaawansowanym raku urotelialnym.

Zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna martwica naskórka. Mediana czasu do pojawienia się zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka u 8 pacjentów zidentyfikowanych w bazie FAERS wyniosła 11 dni (zakres: 9-21) od rozpoczęcia terapii EV.

Wśród metod leczenia przypadków zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka wyróżnić można: kortykosteroidy (7 pacjentów), etanercept (1 chorych), dożylne immunoglobuliny (1 pacjent) oraz niespecyficzne terapie miejscowe (1 pacjent).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie bazy VigiAccess™. Do najczęstszych ADRs odnotowanych podczas terapii EV u pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego w próbie *Huang 2024* należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (20,70% – odsetek analizowanych rekordów), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (14,23%) i zaburzenia układu nerwowego (11,12%). Natomiast najczęstsze poszczególne ADRs obejmowały: neuropatię obwodową (5,12% – odsetek analizowanych rekordów), wysypkę (5,12%) i zmęczenie (2,69%).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie bazy FAERS. W próbie *Yu 2024* podano, że silniejszy sygnał dla EV stwierdzono w przypadku poważnych (*severe*) skórnych zdarzeń niepożądanych, włóknienia zaotrzewnowego oraz neuropatii obwodowej.

Z kolei analiza dysproporcjonalności ogółem wykryła 116 zdarzeń niepożądanych w obrębie 14 klas układów i narządów, które spełniły wszystkie założone 4 algorytmy określające pozytywny sygnał podczas terapii EV, przy czym 49 z nich nie zostało wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego EV. Najczęstszymi były: wysypka, neuropatia obwodowa, zmniejszony apetyt, łysienie i świąd.

Średni czas do wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z EV ogółem wyniósł 42,94 (SD: 67,47) dni, a mediana 14 (IQR: 7; 49) dni. Najczęściej stwierdzano je między 7-15 dniem od podania leku (22,55%), a większość z nich zaobserwowano w ciągu 30 dni (66,05%).

14 Dyskusja

Rak urotelialny to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego, obejmujący takie lokalizacje jak pęcherz moczowy, moczowód, miedniczka nerkowa i cewka moczowa (ICD-10: C65-68). Najczęściej występuje u osób w starszym wieku (największa zachorowalność w grupie wiekowej 80-84 lata), prawie trzy razy częściej u mężczyzn niż wśród kobiet. Najczęstszym pierwotnym umiejscowieniem raka urotelialnego jest pęcherz moczowy – rak pęcherza moczowego wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego, jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u mężczyzn w Polsce i stanowi około 90% wszystkich nowotworów urotelialnych. Zaawansowany rak urotelialny jest nieuleczalnym, agresywnym nowotworem, ze wskaźnikiem przeżyć 5-letnich na poziomie zaledwie 5%. Pomimo postępu w leczeniu 1. linii – w tym wprowadzenia immunoterapii (np. awelumabu jako terapii podtrzymującej) – większość pacjentów ostatecznie doświadcza progresji i wymaga skutecznych opcji leczenia kolejnej linii. Rocznie w Polsce na raka urotelialnego zapada około 7 tys. osób, a prawie 4 tys. z tego powodu umiera (za: *APD Padcev*).

Obecnie standardem leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym po zastosowaniu związków platyny i immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1 jest wnioskowana terapia enfortumabem wedotyny, będącym koniugatem przeciwciała i leku (ADC). Terapię tą zarejestrowano po raz pierwszy już w grudniu 2019 r. do stosowania u chorych na la/mUC, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1, w oparciu o przełomowe wyniki badania *EV-301*. Od momentu rejestracji enfortumab wedotyny jest rekomendowany w wielu międzynarodowych wytycznych klinicznych – obecnie jest wskazywany jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i immunoterapię w wytycznych AFU, EAU, ESMO, CUA/GUMOC, NCCN, PTOK, SEOM/SOGUG i wytycznych szwedzkich (za: *APD Padcev*).

Pytanie kliniczne, stanowiące podstawę przeprowadzonego przeglądu systematycznego, opracowano odpowiednio do problemu decyzyjnego, jakim jest kontynuacja refundacji terapii lekiem Padcev® w populacji pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w ramach programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Wnioskowana terapia posiada status technologii medycznej o wysokiej innowacyjności i od listopada 2023 roku jest w rozpatrywanym wskazaniu finansowana ze środków Funduszu Medycznego. Prezentowana analiza kliniczna stanowi załącznik do wniosku o konwencjonalną refundację leku w programie lekowym, ze środków Narodowego

Funduszu Zdrowia, która zapewni nieprzerwany dostęp rozpatrywanej grupy polskich chorych z rakiem urotelialnym do aktualnego standardu leczenia.

Wnioskowany program leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym enfortumabem wedotyny adresowany jest do populacji tożsamej z obecnie objętą refundacją, tj. chorych na raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, u których wyczerpano już możliwości leczenia chemioterapią opartą na pochodnej platyny, jak i immunoterapii inhibitorami anty-PD-1/PD-L1. Enfortumab wedotyny jest innowacyjnym koniugatem przeciwciało-lek, ukierunkowanym na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego, składającym się z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule MMAE za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę. Uwolnienie MMAE rozrywa sieć mikrotubul w komórce nowotworu, powodując następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i śmierć komórki na drodze apoptozy (*ChPL Padcev*, *APD Padcev*). Z uwagi na powszechną ekspresję antygenu nektyny-4 w tkankach raka urotelialnego stosowanie enfortumabu wedotyny u pacjentów z Ia/mUC nie wymaga wcześniejszej oceny biomarkerów.

Celem prezentowanej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia enfortumabem wedotyny w monoterapii, stosowanego w populacji odpowiadającej chorym, którzy będą kwalifikowani do programu lekowego, w przypadku kontynuacji refundacji. Jako właściwe komparatory ustalono, w oparciu o przegląd wytycznych klinicznych, status refundacyjny, raporty AOTMiT i opinie ekspertów, standardową chemioterapię taksanem (docetaksel lub paklitaksel – komparatory główne) oraz, uzupełniając, gemcytabinę (komparator dodatkowy; *APD Padcev*). W celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii enfortumabem wedotyny w docelowej populacji, w porównaniu do wspomnianych schematów chemioterapii, opracowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, którą następnie zaimplementowano w bazach piśmiennictwa medycznego Pubmed, Embase i Cochrane. Strategia pozwoliła na szeroki przegląd badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących ocenianej interwencji. Wyszukiwanie w bazach bibliograficznych zostało uzupełnione, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi (*AOTMiT 2016*), o identyfikację potencjalnie niezidentyfikowanych badań w innych źródłach, m.in. dokumentacji publikowanej przez EMA i rejestrach badań klinicznych. W wyniku przeprowadzonego, systematycznego wyszukiwania, odnaleziono ogółem 48 pierwotnych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia: jedno badanie kliniczne z randomizacją, w którym dokonano bezpośredniego porównania enfortumabu wedotyny do chemioterapii paklitakselem, docetakselem lub winfluniną (*EV-301*), 3 badania kliniczne bez grupy kontrolnej (*EV-201* – kohorta 1, *EV-101*, *EV-203*), 44

badania obserwacyjne, w których oceniono praktyczną skuteczność lub bezpieczeństwo enfortumabu wedotyny w rzeczywistej praktyce klinicznej (wśród których odrębnie opisano 10 badań przeprowadzonych w ogólnej populacji pacjentów i 48 badań przeprowadzonych wyłącznie w Japonii) oraz 6 prac o zróżnicowanej metodycie, prezentujących dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny w rzeczywistej praktyce klinicznej. Nie odnaleziono żadnego badania z bezpośrednim porównaniem enfortumabu wedotyny do dodatkowego komparatora – gemcytabiny w monoterapii. Odrębne przeprowadzone wyszukiwanie nie doprowadziło do identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie pośredniego porównania enfortumabu wedotyny ze wspomnianym komparatorem. W analizie klinicznej uwzględniono opublikowane przeglądy systematyczne odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

W wieloośrodkowej, międzynarodowej, randomizowanej próbie klinicznej III fazy *EV-301* monoterapię enfortumabem wedotyny (EV) porównano ze standardową chemioterapią (CTH), która została wskazana przez lekarza prowadzonego dla każdego pacjenta przed randomizacją spośród trzech monoterapii: paklitakselem, docetakselem lub winfluniną. Populację tego badania stanowili pacjenci z rozpoznaniem raka urotelialnego, miejscowo zaawansowanego – nieresekcyjnego lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1. Do badania *EV-301* nie włączano pacjentów, którzy przyjęli więcej niż jeden schemat chemioterapii paliatywnej (lub neo/adjuwantowej – w przypadku wczesnej wznowy). W badanej próbie dobrze reprezentowane były populacje pacjentów obciążonych pogorszonym rokowaniem (np. z uwagi na przerzuty w wątrobie lub raka umiejscowionego pierwotnie w górnych drogach moczowych), wysoka mediana wieku (68 lat) również wskazywała na właściwe odzwierciedlenie rzeczywistej populacji chorych. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były ogółem dobrze zrównoważone pomiędzy porównywanymi grupami EV i CTH. W analizie głównej tego RCT, w około rocznej obserwacji wykazano, że terapia EV była skuteczna w redukcji ryzyka zgonu, bez względu na przyczynę, o ok. 30% w porównaniu z CTH, a mediana OS została wydłużona dzięki zastosowaniu EV o 3,9 miesiąca. Wyniki obserwacji wydłużonej o kolejne 12 miesięcy potwierdziły 30-procentową redukcję ryzyka zgonu dzięki zastosowaniu EV, względem grupy kontrolnej, jak również wydłużenie mediany OS o 4 miesiące. Leczenie EV było związane także z istotną poprawą PFS, o 38% i 37% względem CTH, odpowiednio w analizie głównej i wydłużonej, a w obu analizach odnotowano wydłużenie mediany PFS o 1,8 miesiąca. Istotna korzyść z leczenia EV zamiast CTH była widoczna nawet po ukończeniu tej terapii – ryzyko progresji choroby lub zgonu w kolejnej linii leczenia było o 38% mniejsze w grupie EV niż w grupie CTH. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi

na leczenie wg RECIST (v1.1) było istotnie, ponad dwukrotnie wyższe w grupie EV niż u chorych leczonych standardową CTH, zarówno po ok. roku obserwacji (40,6% vs 17,9%), jak i w obserwacji wydłużonej o dodatkowe 12 miesięcy (41,3% vs 18,6%). Stosowanie EV było również związane z istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania kontroli (tj. co najmniej długotrwałej – utrzymującej się przez co najmniej 7 tygodni – stabilizacji) choroby nowotworowej (71,9% vs 53,4% w analizie głównej i 71,9% vs 53,4% w analizie zaktualizowanej). Opisane wyniki były spójne w większości wyróżnionych podgrup, w tym u pacjentów należących do grup uznawanych za trudne w leczeniu (np. z przerzutami w wątrobie), z wyjątkiem niewielkiej (ok. 20% próby) podgrupy kobiet, w której nie obserwowano jednoznacznego zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu w wyniku zastosowania EV. Niemniej także u kobiet leczenie EV skutkowało istotnym statystycznie i klinicznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Leczenie EV, w porównaniu z CTH, wywierało ponadto pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów – potwierdzoną istotną klinicznie poprawę wyniku w domenie ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 istotnie częściej uzyskiwali pacjenci leczeni EV (29,6% vs 20,0%). Istotne różnice na korzyść EV odnotowano także w domenach funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poznawczego i społecznego oraz w pełnieniu ról społecznych, jak również w domenach objawowych – zmęczenia, bólu, duszności i zaparc (przy istotnie mniejszej, niż w grupie kontrolnej, częstości poprawy w zakresie objawu utraty apetytu). Zdarzenia niepożądane w badaniu *EV-301* występowały bardzo często w obu porównywanych grupach chorych. Także częstość ciężkich AEs oraz AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia była zbliżona w przypadku zastosowania EV i CTH (odpowiednio 46,6% vs 44,0% i 70,9% vs 66,3%). Wśród leczonych EV notowano częściej notowano AEs prowadzące do pominięcia dawki leku (60,8% vs 29,2%), ale nie obserwowano różnic w częstości wycofywania leczenia z powodu AEs. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem notowano w obu grupach ze zbliżoną częstością. W analizie uwzględniającej różnice w ekspozycji na leki pomiędzy grupą EV a CTH (132,3 vs 96,1 pacjento-lat leczenia, odpowiednio w grupach EV i CTH), jak również wielokrotne występowanie niektórych AEs u tych samych pacjentów, stwierdzono nieznacznie, lecz istotnie statystycznie wyższą częstość AEs w grupie EV, w porównaniu z grupą CTH (IRR = 1,16) oraz częstsze w grupie EV AEs prowadzące do pominięcia dawki (IRR = 2,78). Z kolei częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie niższa w grupie EV niż w grupie kontrolnej (IRR = 0,85), podobnie jak częstość AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia (IRR = 0,75). Wśród zdarzeń związanych z leczeniem, będących przedmiotem specjalnego monitorowania, istotnie częściej u leczonych EV występowały reakcje skórne, neuropatia obwodowa, zaburzenia oka, reakcje związane z wlewem, zdarzenia układowe i hiperglikemia. Redukcja dawki EV okazała się konieczna w przypadku 35,1% pacjentów w grupie interwencyjnej badania *EV-301*. Większa intensywność dawki EV była związana z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi

na leczenie, niemniej korzyść względem CTH w postaci wydłużenia PFS i OS uzyskiwali pacjenci we wszystkich kwartylach ekspozycji na oceniany lek.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono także trzy badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej: *EV-101*, *EV-201* i *EV-203*. W pierwszej próbie uwzględniono szerszą niż poszukiwana populację chorych z guzami litymi, ale większość prezentowanych wyników dotyczyła chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym. W pozostałych badaniach (*EV-201* i *EV-203*) ocenę przeprowadzono tylko w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym. W próbie *EV-101* chorzy otrzymujący wcześniej chemioterapię opartą na platynie stanowili 94% populacji pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali dawkę 1,25 mg/kg EV a pacjenci, którzy przyjmowali wcześniejszą terapię anty-PD-(L)1: 79%. Dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem PD-1/PD-L1 zaprezentowano jednak oddzielne wyniki. Natomiast, badania *EV-201* (kohorta 1) i *EV-203* w pełni odpowiadają kryteriom włączenia do niniejszego raportu pod względem wymogu wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na platynie i inhibitorami PD-(L)1. W próbach *EV-201* i *EV-101* mediana OS wyniosła około 1 roku (w zależności od analizy było to od 11,7 do 12,4 miesiąca dla badania *EV-201* i od 12,3 do 14,0 miesiąca dla próby *EV-101*). Były to wartości zgodne z wynikiem obserwowanym w badaniu RCT *EV-301* (około 13 miesięcy). Natomiast, w badaniu *EV-203* mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (przy czym okres obserwacji był stosunkowo krótki, z medianą wynoszącą 6,5 miesiąca). Z kolei, w wymienionych badaniach jednoramiennych, mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wynosiła niecałe pół roku (w badaniu *EV-201* 5,8 miesiąca, w próbie *EV-101*: od 5,4 do 6,6 miesiąca, a w badaniu *EV-203* od 4,2 do 4,7 miesiąca), przy wartości około 5,5 miesiąca obserwowanej w uwzględnionej w analizie próbie RCT *EV-301*. Biorąc pod uwagę ocenę odpowiedzi na leczenie, w jednoramiennych badaniach eksperymentalnych odnotowano, że całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało około 38-45% chorych (w zależności od analizowanej populacji i sposobu oceny), a kontrolę choroby (odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby) od 71% do 83% osób. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie mieściła się w zakresie od 7,3 do 7,9 miesiąca (z wyjątkiem próby *EV-203*, w której mediana DoR nie została osiągnięta, przy medianie okresu obserwacji 6,5 miesiąca). Również w tym aspekcie uzyskane wyniki były spójne z analizowaną próbą RCT (ORR: 41%, DCR: 72%, mediana DoR: 7,6 miesiąca). W ocenie jakości życia wykonanej przez autorów badania *EV-201* pod względem analizy ogólnego stanu zdrowia, domen dotyczących funkcjonowania chorego i domen oceniających objawy w skali EORTC QLQ-C30, jak i analizy z wykorzystaniem skali EQ-5D-3L, obserwowano podobne wyniki przed, jak i po zastosowaniu EV. Analiza bezpieczeństwa wszystkich

jednoramiennych prób eksperymentalnych (*EV-101*, *EV-201*, *EV-203*) potwierdziła akceptowalny profil toksyczności EV u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

Wyniki dotyczące skuteczności włączonych prób klinicznych, tak z randomizacją, jak i bez grupy kontrolnej, znalazły swoje potwierdzenie także w badaniach RWE w populacji ogólnej bez grup kontrolnych, jak i z grupą kontrolną, które uwzględniono w analizie. W najbardziej zbliżonych populacji (a więc po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI) do prób klinicznych badań RWE (*ARON-2EV*, *Adib 2022* i *UNITE* [doniesienie *Niziam 2024*]) mediana przeżycia całkowitego mieściła się w zakresie 12,5-13,4 miesiąca. Z kolei mediana PFS zawierała się w tych próbach przedziale 5,1-7,9 miesiąca. Rozbieżności w wynikach dotyczących PFS między *Adib 2022*, a *UNITE* na niekorzyść tego pierwszego mogą wynikać z faktu, że we wspomnianym badaniu uwzględniono pacjentów z ośrodków akademickich, którzy mogą mieć więcej niestandardowych cech klinicznych, jak i bardziej agresywny przebieg schorzenia oraz, że w badaniu *UNITE* włączono pacjentów na wcześniejszym etapie choroby i nie prowadzono ściśle określonego harmonogramu badań obrazowych. Z kolei odsetek chorych uzyskujących ORR wyniósł odpowiednio 39% na podstawie analiz badania *ARON-2EV*, 54% w próbie *UNITE* (doniesienie *Niziam 2024*) i 59,5% w badaniu *Adib 2022*, a więc był porównywalny lub wyższy niż ten odnotowany w próbach klinicznych. Zbliżona była z kolei mediana czasu do uzyskania odpowiedzi, która wynosiła niespełna 2 miesiące w próbie *UNITE*. Wnioskowanie to potwierdzają wyniki uzyskane w próbach *Klümper 2023* i *Zschäbitz 2023*, gdzie dla chorych, wśród których wszyscy otrzymali chemioterapię opartą na platynie i prawie wszyscy ICI ogółem, odsetek ORR wynosił około odpowiednio 37% i 42%, więc był zbliżony do tego obserwowanego w próbach eksperymentalnych o podobnych populacjach pod względem wcześniejszego leczenia. Zauważenia wymaga również fakt, że badanie *UNITE* wykazało, że monoterapia EV jest również skuteczna w podgrupach pacjentów, których nie uwzględniają badania kliniczne, w tym pacjentów z chorobami współistniejącymi, w złym stanie sprawności czy też niskim eGFR. Jednocześnie wskazać należy, że obserwowany wyższy odsetek ORR u pacjentów z przerzutami do wątroby w porównaniu do chorych bez takich przerzutów, przy istotnie gorszej medianie OS dla takiego zestawienia, może sugerować ograniczoną trwałość korzyści z terapii EV w tej trudnej do leczenia podgrupie pacjentów. Również analiza *Rizzo 2025* z badania *ARON-2EV* wykazała w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, że mediana OS i PFS jest statystycznie większa podczas terapii EV w porównaniu do CTH, co jest tożsame z rezultatami odnotowanymi w próbie *EV-301*. Także prawdopodobieństwo uzyskania ORR było w tym badaniu RWE podobnie, jak w próbie *EV-301*, ponad 2 razy statystycznie wyższe podczas terapii enfortumabem wedotyną w odniesieniu do chemioterapii.

Istotne spostrzeżenia odnotowano też w badaniach uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny. Ogółem w jej ramach opisano 18 pacjentów z zapaleniem płuc, 6 chorych z poważnym pęcherzowym zgięciowym zapaleniem skóry, 8 pacjentów z wysypką, 8 chorych z zespołem Stevensa-Johnsona/toksyczną martwicą naskórka oraz 5/10 chorych z zaburzeniami smaku – wszyscy oni otrzymywali EV w terapii raka urotelialnego. Przede wszystkim zaobserwowano, że częstość występowania zapalenia płuc związanego z analizowaną terapią w retrospektywnej analizie *Yoon 2022* (28%), przeprowadzonej wśród pacjentów, którzy brali udział w badaniach *EV-201* i *EV-301* na terenie Korei Południowej, jest wyższa niż odnotowana w oryginalnych publikacjach do tych prób. W badaniu tym stwierdzono również 2 zgony z powodu zapalenia płuc (3%), podczas gdy w próbie *EV-201* stwierdzono tylko 1 zgon w wyniku śródmiąższowej choroby płuc, który wystąpił poza 30-dniowym okresem oceny bezpieczeństwa i został uznany za związany z prowadzoną terapią. Badacze wskazali przy tym, że ryzyko te mogą wynikać m.in. z tego, że zdarzenia zapalenia płuc mogły zostać sklasyfikowane przez badaczy prowadzących wspomniane próby jako inne objawy ze strony układu oddechowego czy, że polekowe zapalenie płuc jest często zgłaszane jak zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc czy nawet ostry zespół zaburzeń oddychania. Autorzy badania *Yoon 2022* zwrócili także uwagę na jeden przypadek zgonu, który dotyczył pacjenta, u którego stwierdzono zapalenie płuc w 5. stopniu nasilenia i łagodną duszność z wczesnymi objawami organizującego się zapalenia płuc, co określono na podstawie retrospektywnej analizy wyników tomografii komputerowej. Wskazali przy tym, że gdyby leczenie EV zostało przerwane w oparciu o konkretne obawy związane z zapaleniem płuc, być może udałoby się uniknąć śmierci tegoż pacjenta. Jako wniosek zalecono, aby chorym z nieswoistymi objawami zapalenia płuc, którzy otrzymują EV, wykonywać tomografię komputerową klatki piersiowej w celu przedwczesnego wykrycia zapalenia płuc i zapobiegnięciu dalszemu uszkodzeniu płuc. W odniesieniu do oceny skórnych zdarzeń niepożądanych (analizy *Guerrois 2022* i *Hirotsu 2021*) stwierdzono, że szybkie ich rozpoznanie i leczenie za pomocą miejscowych i/lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów może pozwolić na kontynuację leczenia EV, które jest często stosowane jako terapia onkologiczna ostatniego rzutu. Natomiast w badaniach *Huang 2024*, *Nguyen 2021* i *Yu 2024* podkreślono, że systemy spontanicznego zgłaszania AEs i programy nadzoru nad bezpieczeństwem leków (w tym analizowana przez autorów baza FAERS czy VigiAccess™) są niezmiernie ważne, gdyż badania kliniczne mają ograniczoną zdolność do wykrywania rzadkich zdarzeń niepożądanych, takich jak oceniane w tym badaniu zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna martwica naskórka.

Odnaleziono także 29 badań RWE w populacji japońskiej (tak bez grupy kontrolnej, jak i z grupą kontrolną w postaci CTH), które przedstawiono w skrótovej formie w załączniku i które potwierdzają wyniki odnotowane w próbach klinicznych, jak i badaniach RWE w populacji ogólnej.

W toku wyszukiwania zidentyfikowano 12 opublikowanych przeglądów systematycznych odpowiadających analizowanemu decyzyjnemu, jakkolwiek każda z odnalezionych prac miała szersze kryteria włączenia niż ocena EV w monoterapii u chorych z la/mUC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnej platyny i ICI. W przeglądzie *Cheng 2025*, dla podgrupy leczenia EV w monoterapii raportowano jedynie częstość występowania hiperglikemii – wyniosła ona w metaanalizie 9,0% (95% CI: 6,9%; 11,6%), co było zbliżonym wynikiem dla tego obserwowanego dla pacjentów otrzymujących EV w skojarzeniu z pembrolizumabem. W jednym z przeglądów (*Deininger 2021*) wykonano metaanalizę grup pacjentów leczonych EV w badaniach klinicznych *EV-301*, *EV-201* (kohorta 1) i *EV-101* (podgrupa leczona w dawce 1,25 mg/kg), a odrębnie (bez metaanalizy) zebrano badania pokazujące wyniki leczenia chemioterapią po niepowodzeniu ICI, z uwzględnieniem zróżnicowanych schematów. Autorzy wspomnianej metaanalizy stwierdzili, że leczenie pacjentów z la/mUC w progresji po immunoterapii stanowi nadchodzące wyzwanie, a dostępne w tym wskazaniu dostępne terapie innowacyjne są nieliczne – przy czym najwięcej danych naukowych jest dostępnych dla EV. W dwóch innych metaanalizach (*Wang 2023*, *Yajima 2025*), obejmujących szerszą populację pacjentów z la/mUC uzyskano zbliżone wyniki. Autorzy przeglądów bez metaanaliz wskazują na dobrą tolerancję i uzyskiwanie długotrwałych odpowiedzi klinicznych przez chorych z mUC leczonych EV, zalecając poszerzenie badań nad tym lekiem na pacjentów z innymi nowotworami litymi (*Bouleftour 2022*) oraz zauważają, że koniugaty przeciwciało-lek (których przedstawicielem jest EV) stanowią nową nadzieję w leczeniu mUC, podkreślając jednocześnie istotną rolę świadomości ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych (*Costa de Padua 2022*). Enfortumab wedotyny jest oceniany jako lek, który już zajmuje istotne miejsce w postępowaniu z chorymi z la/mUC, a jednocześnie posiada znaczący potencjał poszerzania wskazań (*Talukder 2023*, *Grant 2024*), o skuteczności potwierdzonej również w badaniach obserwacyjnych, których stosowanie może przynosić korzyści kliniczne nawet u pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi i w złym stanie sprawności (*Domb 2024*). Wśród uwzględnionych we włączonych przeglądach systematycznych publikacji źródłowych (artykułów pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych) opisujących pierwotne badania oceniające EV w docelowej populacji pacjentów nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy potencjalnie spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej, która nie zostałaby odnaleziona i poddana systematycznej selekcji we własnym wyszukiwaniu systematycznym. Ponadto w przeglądzie własnym, z uwagi na szeroki zakres predefiniowanych punktów końcowych oraz późniejszą datę wyszukiwania w porównaniu do wszystkich

zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, uwzględniono szerszy niż w omówionych przeglądach zakres wyników z badań opublikowanych (dodatkowe doniesienia konferencyjne i publikacje opisujące wyniki oceny QoL oraz wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa z dłuższych okresów obserwacji), jak również liczne badania obserwacyjne, oceniające efektywność praktyczną EV i raportujące działania niepożądane EV odnotowywane w rzeczywistej praktyce klinicznej. W związku z tym wyniki prezentowanej analizy klinicznej są spójne z pracami opublikowanymi, ale pozwalają także na pełniejszą i bardziej aktualną ocenę efektywności klinicznej i praktycznej przedmiotowej terapii enfortumabem wedotyny.

Wnioski o wysokiej efektywności klinicznej ocenianej terapii enfortumabem wedotyny potwierdza uwzględnienie tej terapii przez AOTMiT w marcu 2023 r. w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz objęcie jej refundacją ze środków Funduszu Medycznego. W przeprowadzonym przez AOTMiT przeglądzie zidentyfikowano trzy badania kliniczne, uwzględnione również w analizie własnej (*EV-301*, *EV-201* i *EV-101*), przy czym za badanie kluczowe dla oceny uznano RCT *EV-301*. W ocenie skuteczności stwierdzono, że leczenie EV wykazywało wyższość nad chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego, odpowiedzi na leczenie i kontroli choroby, przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również poprawy w większości domen kwestionariusza oceny QoL, z największą korzyścią w zakresie bólu. Profil bezpieczeństwa EV, pomimo ograniczonych, w ocenie AOTMiT, danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa, oceniono jako możliwy do opanowania klinicznie i nie budzący większych zastrzeżeń (*AOTMiT 2023*). Wydanie przez Ministra Zdrowia pozytywnej decyzji o objęciu leku Padcev® konwencjonalną refundacją ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia jest niezbędne dla zagwarantowania rozpatrywanej grupy polskich chorych z rakiem urotelialnym niezakłóconego dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności, wydłużającej życie i poprawiającej jego jakość, obecnie stanowiącej standard opieki medycznej we wnioskowanym wskazaniu.

15 Ograniczenia

Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Zidentyfikowano tylko jedno badanie z grupą kontrolną (RCT *EV-301*). Niemniej było to badanie z dużą próbą ($N = 608$), okresem obserwacji adekwatnym do oczekiwanego czasu przeżycia pacjentów (okres obserwacji o medianie ok. 2 lat), z dobrze reprezentowanymi podgrupami chorych obciążonych pogorszoną prognozą (chorzy z przerzutami do wątroby, nieodpowiadający na immunoterapię, poddani ≥ 3 liniom leczenia systemowego raka zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego), oceniające szerokie spektrum punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa.
- Nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego EV z gemcytabiną w monoterapii, która była terapią wskazaną jako dodatkowy komparator. Dostępne było natomiast bezpośrednie porównanie z komparatorami głównymi – docetakselem i paklitakselem w monoterapii – które były stosowane w grupie kontrolnej RCT *EV-301*. Także AOTMiT, w przeprowadzonej ocenie leku Padcev jako potencjalnej TLI, nie wskazała gemcytabiny jako komparatora, co potwierdza mniejsze znaczenie omawianego porównania dla wniosków dotyczących efektywności klinicznej EV.
- Ograniczenia wiarygodności zewnętrznej przeprowadzonej analizy:
 - Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w polskiej populacji pacjentów, ponadto znaczny udział w badaniach klinicznych stanowią grupy o pochodzeniu etnicznym słabo reprezentowanym w warunkach polskich (prawie jedną trzecią próby RCT *EV-301* stanowili Azjaci).
 - Populacja wnioskowanego programu obejmuje (między innymi) pacjentów którzy przed kwalifikacją do leczenia EV zostali poddani więcej niż jednej linii chemioterapii oraz chorych, u których chemioterapia z udziałem pochodnej platyny została zastosowana jako leczenie neoadjuwantowe lub uzupełniające, a do wznowy nowotworu po tej terapii doszło po 12 miesiącach od jej ukończenia – wymienione grupy chorych nie były kwalifikowane do RCT *EV-301*. Niemniej do przeglądu włączono także trzy prospektywne próby kliniczne, *EV-201* (kohorta 1), *EV-101* i *EV-203*, do których kwalifikowano pacjentów z la/mUC bez ograniczeń dotyczących liczby wcześniejszych chemioterapii. Wyniki uzyskane w bardziej „przeleczonej” populacji tych badań były w pełni spójne z wynikami

badania RCT. Pacjenci po więcej niż jednej linii chemioterapii, jak i po późnej wznowie po CTH z udziałem pochodnej platyny mogli uczestniczyć także, zgodnie z rejestracją produktu leczniczego Padcev®, we włączonych do analizy klinicznej badaniach obserwacyjnych. Badania oceniające efektywność praktyczną *EV* (*UNITE*, *Adib 2022*, *ARON-2EV*, *Klümper 2023* i *Zschäbitz 2023*) wykazały wysokie odsetki odpowiedzi w rzeczywistej populacji pacjentów – nie odbiegające od ocenionych w warunkach kontrolowanych.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Badanie z randomizacją *EV-301* zostało przeprowadzone bez zaślepienia pacjentów, jak i personelu medycznego, co wpływa na ryzyko błędów systematycznych związanych z oceną punktów końcowych, których ocena nie jest w pełni obiektywna. W badaniu przeprowadzono natomiast, w celu zwiększenia wiarygodności, częściowe zaślepienie analizy wyników – zespół przeprowadzający analizę statystyczną wyników nie miał dostępu do informacji o przypisaniu pacjentów do grup przed zamknięciem bazy danych do analizy pierwszorzędnego punktu końcowego (OS). Ponadto ryzyko stronniczości oceny drugorzędowych punktów końcowych zostało zminimalizowane z uwagi na fakt, że pierwszorzędnym punktem końcowym badania jest OS (wniosek zgodny z oceną przeprowadzoną przez AOTMiT w procedurze oceny TLI; *AOTMiT 2023*).
- W badaniu z randomizacją *EV-301* możliwe było wskazanie przez lekarza prowadzącego i zastosowanie, w przypadku wylosowania pacjenta do grupy kontrolnej, jako standardowej chemioterapii leczenia winfluniną – lekiem, który jest w Polsce dopuszczony do obrotu, ale nie jest objęty refundacją w ocenianym wskazaniu. Z uwagi na fakt niedostępności tej terapii także w innych krajach w protokole badania przyjęto, że proporcja pacjentów otrzymujących winfluninę nie może przekroczyć 35% – ostatecznie lek ten otrzymało 117 na 307 pacjentów w grupie CTH (38,1%). Wyniki analiz w podgrupach wyodrębnionych względem rodzaju CTH wybranej dla pacjenta przed randomizacją, dostępne dla OS, PFS i ORR, były spójne z wynikami oceny ITT, niezależnie od zastosowanego schematu CTH.
- Wiarygodność oceny jakości życia w badaniu z randomizacją *EV-301* jest ograniczona z powodu znaczącej niekompletności wyników oceny kwestionariuszowej: odsetki pacjentów w populacji ITT, którzy wypełnili kwestionariusz wyniosły w tygodniach od 2 do 12, odpowiednio, od 44% do 62% w grupie EV oraz od 34% do 52% w grupie CTH (dane dostępne dla narzędzia EORTC-QLQ-C30). Należy jednak mieć na uwadze, że docelową populację pacjentów stanowili chorzy z

bardzo zaawansowaną chorobą nowotworową, leczonych po wyczerpaniu opcji leczenia chemioterapią z udziałem pochodnych platyny, jak i immunoterapią anty-PD-1/anty-PD-L1, w związku z czym należało oczekiwać, że w przyjętym okresie obserwacji część pacjentów umrze, a stan zdrowia części z nich będzie uniemożliwiał wypełnienie kwestionariusza. Wykazane korzyści z leczenia EV zamiast CTH w zakresie QoL są ponadto spójne z wynikami oceny punktów końcowych skuteczności w mniejszym stopniu narażonych na ryzyko *bias*. Wyższy odsetek pacjentów wypełniających kwestionariusze w grupie EV może być związany z wyższą skutecznością leczenia w tym ramieniu badania.

- Z uwagi na niski odsetek kobiet w badaniu *EV-301* i, związany z tym, szeroki 95% CI wokół wyników w tej podgrupie nie można jednoznacznie oszacować korzyści klinicznych dla pacjentek z Ia/mUC ze stosowania EV w zakresie PFS i OS. Natomiast jednoznacznie wykazane w tej podgrupie zostały korzyści w postaci zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z zastosowaniem CTH (45,0% vs 22,2%; RR = 2,03 [95% CI: 1,21; 3,39]; NNT = 5 [95% CI: 3; 15]). Ograniczona reprezentacja kobiet w badaniu klinicznym wynika z obiektywnych różnic w zapadalności na analizowany typ nowotworu pomiędzy płciami – standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na ten nowotwór dla populacji światowej wynosi 9,5:100 000 osób dla mężczyzn i 2,4:100 000 osób dla kobiet (za: *APD Padcev*).
- W raporcie AOTMiT dane z oceny OS w badaniu *EV-301*, uzyskane przy 73% zgonów (w analizie zaktualizowanej), określono jako „niedojrzałe”, niemniej wyniki opublikowanego przeglądu analiz prowadzonych dla brytyjskiej agencji NICE wskazują, że odsetkiem zgonów > 70% charakteryzowały się najbardziej dojrzałe dane z badań rejestracyjnych przedkładanych w analizowanym okresie; za niedojrzałe uznawano natomiast wyniki uzyskiwane przy < 50% zgonów (*Tai 2021*). Dojrzałość przedstawionych wyników oceny OS można zatem uznać za wystarczającą.
- Z uwagi na jednoznaczną przewagę EV nad CTH w OS w zaplanowanej analizie śródkresowej badanie *EV-301* zostało wcześniej przerwane, decyzją niezależnego komitetu monitorującego dane i bezpieczeństwo pacjentów w tym badaniu (jednocześnie, zgodnie z rekomendacją komitetu, zaprzestano także zaślepiania stosowanych terapii), co potencjalnie mogło skutkować przeszacowaniem korzyści z leczenia EV. Predefiniowane w protokole badania kryteria wczesnego zakończenia badania i odślepiania leczenia z powodu wykazanej przewagi EV odpowiadało wymogom wytycznych Dobrej Praktyki Klinicznej (*International Council for Harmonisation guidelines for Good Clinical Practice*) oraz Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy i zostało zaakceptowane przez niezależne komisje etyczne. Pacjenci z grupy kontrolnej

(CTH) mogli zostać poddani leczeniu EV dopiero po wykazaniu przewagi EV w analizie śródkresowej OS, wobec czego wyniki tej analizy nie mogły zostać zakłócone wcześniejszym przerwaniem badania. Z kolei wyniki analizy przeprowadzonej po wydłużonej obserwacji (rok po pierwszej dacie odcięcia) były w pełni spójne z wynikami analizy śródkresowej.

- Część wyników oceny wpływu EV na QoL stanowią analizy *post-hoc* – dotyczy to wszystkich analiz typu czas-do-zdarzenia przeprowadzonych na danych z oceny PROs/QoL. Ponadto w dostępnych źródłach nie podano wartości progowych dla przyjętych definicji „poprawy” i „pogorszenia” wyniku w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L, wyznaczających minimalną zmianę istotną klinicznie; dane takie były natomiast dostępne dla oceny QoL narzędziem EORTC-QLQ-C30.
- W badaniu z randomizacją *EV-301* nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa z wyodrębnieniem podgrup leczonych chemioterapiami refundowanymi w Polsce (docetakselem lub paklitakselem); wyniki takie były dostępne wyłącznie dla punktów końcowych skuteczności.
- Wyniki analizy długookresowej (przeprowadzonej po ok. roku miesiącach od daty odcięcia danych do analizy głównej) miały charakter eksploracyjny; niemniej były one w pełni spójne z wynikami planowej analizy głównej.
- Z trzech badań eksperymentalnych bez grupy kontrolnej włączonych do analizy, w pełni kryteria dotyczące poprzedniego zastosowania chemioterapii opartej na platynie i inhibitorów PD-(L)1 spełniły dwa z nich: kohorta 1 próby *EV-201* i badanie *EV-203*. Natomiast, w próbie *EV-101* chorzy otrzymujący wcześniej chemioterapię opartą na platynie stanowili 94% populacji pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali dawkę 1,25 mg/kg EV (nie zaprezentowano dla tej podgrupy osobnych rezultatów), a pacjenci, którzy przyjmowali wcześniejszą terapię anty-PD-(L)1 – 79% tej populacji (dostępne były dla nich oddzielne wyniki, które opisano w niniejszym raporcie).
- Dla oceny PROs wykonanej w próbie *EV-201*, badacze wskazali, że wykorzystane skale (EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-3L) mogą nie być najlepszym odzwierciedleniem jakości życia włączonych pacjentów w tym schorzeniu, zwłaszcza w kontekście analizy takich zdarzeń, jak ból, wysypka czy neuropatia.
- W jednoramiennym badaniu klinicznym *EV-203*, dostępne dane dotyczyły stosunkowo krótkiego okresu obserwacji (mediana 6,5 miesiąca), co mogło ograniczać możliwości wykonania wiarygodnych analiz dla części punktów końcowych (w szczególności: przeżycie całkowite, do tego czasu zgony wystąpiły u 10 z 40 pacjentów [25,0%]). Autorzy, w publikacji *Li 2024* podali, że planowane jest wykonanie analizy końcowej, uwzględniającej dłuższy okres obserwacji.

- Autorzy badań RWE w populacji ogólnej zwrócili także uwagę, że uwzględnienie pacjentów z ośrodków akademickich może powodować, że analizowana populacja może mieć więcej nie-standardowych cech klinicznych, jak i bardziej agresywny przebieg schorzenia (*Adib 2022*) oraz, że nieco lepsze wyniki niż w próbach klinicznych mogą wynikać z włączenia pacjentów na wcześniejszym etapie choroby, braku zaślepienia podczas oceny, jak i ściśle określonego harmonogramu badań obrazowych, a także niedostępności w pełni dojrzałych niektórych wyników (*UNITE*).
- W badaniach RWE w populacji ogólnej u części pacjentów występował stopień sprawności ≥ 2 wg ECOG, niemniej jednak większość analizowanych w nich chorych charakteryzowała się stopniem 1 wg ECOG.
- W badaniu *UNITE* nie podano precyzyjnej informacji o stosowanej dawce EV, jednak przyjęto, że była ona odpowiednia, gdyż zgodnie z danymi z publikacji *Koshkin 2022* do badania włączano chorych, którzy otrzymywali EV w ramach badania klinicznego (78% analizowanych pacjentów), jak i chorych leczonych zgodnie z lokalnymi rekomendacjami (22%); podobnie szczegółowych informacji o stosowanej terapii nie podano także w próbach *Klümper 2023*, choć sprecyzowano odpowiednio, że pacjenci byli leczeni w ramach rutynowej praktyki klinicznej.
- W większości badań uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa analizowano małą liczbę pacjentów – od 6 do 18 – co wynika z ich retrospektywnego charakteru oraz ogólnie małej liczby przypadków z rzadkimi zdarzeniami niepożądanymi, które przeważnie stanowiły w nich przedmiot oceny; wyjątkiem są dwie próby oparte *stricte* o bazy FAERS czy VigiAccess™ (czyli *Yu 2024* i *Huang 2024*), gdzie przeanalizowano odpowiednio 2216 i 2257 odnośnie bezpieczeństwa stosowania EV; dodatkowo wskazać można, że w badaniach tych nie podano szczegółowych informacji na temat dawkowania EV, jednak przyjęto, że było one zgodne z wymogami charakterystyki produktu leczniczego, gdyż dane do badań pozyskiwano z informacji o pacjentach uczestniczących tak w próbach klinicznych (*Yoon 2022*), jak i leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Guerrois 2022* i *Hirotsu 2021*) bądź z systemu FAERS (*Nguyen 2021* i *Yu 2024*) lub VigiAccess™ (*Huang 2024*); co więcej część wyników odnotowanych w badaniach uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa odbiegała od rezultatów z prób klinicznych (np. wartość odsetka chorych z zapaleniem płuc, co autorzy próbowali wytłumaczyć m.in. tym, że zdarzenia zapalenia płuc mogły zostać sklasyfikowane przez badaczy prowadzących próby kliniczne jako inne objawy ze strony układu oddechowego bądź, że polekowe zapalenie płuc jest często zgłaszane jak zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc czy nawet ostry zespół zaburzeń oddychania); w części badań włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa brak jest

również pełnych informacji o wcześniej stosowanym leczeniu, zwłaszcza odsetki chorych otrzymujących chemioterapię opartą na platynie i inhibitory PD-(L)1; w badaniach *Huang 2024*, *Nguyen 2021* i *Yu 2024* autorzy zaznaczyli także, że prezentowane informacje są ograniczone sposobem zgłaszania zdarzeń niepożądanych do programów nadzorujących bezpieczeństwo leków, takich jak FAERS czy VigiAccess™.

16 Wnioski

Zaawansowany rak urotelialny jest nieuleczalnym, agresywnym nowotworem o fatalnym rokowaniu – ze wskaźnikiem przeżyć 5-letnich na poziomie 5%. W warunkach polskich w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej dostępna jest chemioterapia oparta na platynie, z możliwością otrzymania immunoterapii jako leczenia podtrzymującego. Dzięki finansowaniu ze środków Funduszu Medycznego od listopada 2023 roku polscy pacjenci, u których doszło do progresji po wspomnianych terapiach w kolejnej linii mogą skorzystać z leczenia enfortumabem wedotyny (produkt leczniczy Padcev®), posiadającej status technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności. W przypadku braku kontynuacji refundacji tej terapii pacjenci ponownie będą mogli zostać poddani wyłącznie klasycznej chemioterapii, o skuteczności znacząco gorszej od obecnie stosowanego leczenia.

Wnioskowany program lekowy zakłada kontynuację refundacji enfortumabu wedotyny w monoterapii we wskazaniu tożsamym z określonym w obecnie działającym programie – w leczeniu chorych na raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, u których wyczerpano już możliwości leczenia chemioterapią opartą na pochodnej platyny, jak i immunoterapii inhibitorami anty-PD-1/PD-L1. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano badanie kliniczne z randomizacją, w którym w sposób wiarygodny wykazano, że zastosowanie enfortumabu wedotyny znacząco wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji, jak i poprawia odsetek odpowiedzi na leczenie, w porównaniu ze standardową chemioterapią stosowaną w tej linii leczenia. Leczenie enfortumabem wedotyny wykazywało również korzystny wpływ na jakość życia pacjentów, przy ryzyku zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich oraz poważnych – porównywalnym do obserwowanego u chorych leczonych chemioterapią. Wyniki pozostałych badań klinicznych były spójne z uzyskanymi w badaniu z randomizacją, a ocenione w bardzo licznych badaniach obserwacyjnych skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny w rutynowej praktyce klinicznej były zbliżone do wykazanej w warunkach kontrolowanych.

Terapia enfortumabem wedotyny jest wskazywana jako leczenie z wyboru we wnioskowanej populacji chorych w wytycznych polskich, jak i międzynarodowych towarzystw naukowych – w tym w europejskich wytycznych ESMO oraz amerykańskich NCCN, gdzie otrzymała najwyższą kategorię siły zaleceń, wynikającą z dostępności dowodów naukowych o najwyższej wiarygodności (odpowiednio „IA” i „1”). Wnioski o wysokiej efektywności klinicznej ocenianej terapii enfortumabem wedotyny potwierdziło uwzględnienie tej terapii przez AOTMiT w marcu 2023 r. w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności i objęcie jej refundacją ze środków Funduszu Medycznego. Stosowanie

enfortumabu wedotyny nie wymaga oceny biomarkerów, co czyni ten lek uniwersalnym standardem leczenia. Zagwarantowanie kontynuacji finansowania produktu leczniczego Padcev® ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia zapewni polskim pacjentom z rakiem urotelialnym ciągłość dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności, wydłużającej życie i poprawiającej jego jakość, obecnie stanowiącej standard opieki medycznej we wnioskowanym wskazaniu.

17 Załączniki

17.1 Dodatkowa ocena RWE w populacji japońskiej

17.1.1 Badania bez grupy kontrolnej

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 24 badania bez grupy kontrolnej, przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki wśród pacjentów populacji japońskiej: *Endo 2024, Furubayashi 2025 (Furubayashi 2025, Furubayashi 2025), Hara 2024, Hara 2025, Hayakawa 2024, Hirasawa 2024, Ikarashi 2024, Ishikawa 2024, JIKEI-YAYOI (Urabe 2025), Kobari 2025, Minato 2023, Minato 2025, Miyake 2024, Miyake 2025a, Morikawa 2024, Nagata 2024, Ozaki 2025, Shindo 2025, Taoka 2024, Taguchi 2023 (Taguchi 2025), Uemura 2024, ULTRA (Uchimoto 2024, Uchimoto 2024a, Uchimoto 2025), UROKYU (Furubayashi 2024, Furubayashi 2024a, Minato 2024, Minato 2024a) i YUSHIMA (Nakamura 2025)*. Większość z nich miała charakter retrospektywny (96%), z wyjątkiem próby *Taoka 2024*, która była przeprowadzona prospektywnie. Mediana okresu obserwacji w analizowanych badaniach mieściła się w zakresie 5-11,2 miesięcy. W większości prób (79%) przedstawiono ocenę efektywności, jak i bezpieczeństwa, jedynie w próbach *ULTRA, Nagata 2024, Miyake 2025, Ikarashi 2024 i Hirasawa 2024* nie podano informacji o ocenie toksyczności terapii. Do badań włączano pacjentów z mUC (58% prób) oraz zaawansowanym rakiem urotelialnym (42%). W większości badań w kryteriach włączenia (83%) podano, że pacjenci musieli wcześniej otrzymać chemioterapię opartą na platynie i ICI, w tym w 33% analizowanych prób sprecyzowano, że u pacjentów musiała wystąpić progresja po wymienionych wcześniej terapiach. Leczenie EV było prowadzone w ściśle określonym okresie w poszczególnych ośrodkach. Terapia EV była podawana zgodnie z zaleceniami. Gdzie podano takie informacje mediana cykli leczenia EV mieściła się w zakresie 4-5, a mediana jego czasu trwania wynosiła 4,2 miesiąca. Przeważnie badania były wieloośrodkowe (67%). W większości badań (88%) nie były one finansowane z zewnętrznych źródeł lub nie podano w nich takich informacji. Ocenę jakości badań RWE bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej przeprowadzono za pomocą skali NICE – uzyskały one 5-7/8 punktów w ramach tej analizy, co oznacza dobrą jakość metodologiczną (ogółem nie przyznawano punktu za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny, retrospektywny charakter badań bądź przeprowadzenie próby w 1 ośrodku). Podsumowanie metodyki badań bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 107. Charakterystyka metodyki badań RWE bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	Liczebność grupy EV	Typ analiz	Główne kryteria włączenia	Interwencja	Liczba ośrodków	Sponsor
Endo 2024	IVA/5/8 wg NICE	retrospektywne	11,2 (2,7-22,5)	20	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Przerzutowy rak urotelialny, potwierdzony patologicznie - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI - Leczenie EV między styczniem 2021, a październikiem 2023 (co najmniej 1 dawka)	- EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli - Redukcja dawki była dopuszczalna w przypadku nietolerancji na podstawie decyzji lekarza	1 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Furubayashi 2025	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	6,5 (IQR: 3,7; 12,7) 7,1 (IQR: 3,7; 12,7) w dłuższej analizie	26, w tym: RDI ≥ 80%: 13 (50,0%) RDI ≥ 50% i < 80%: 7 (26,9%) RDI < 50%: 6 (23,1%) 28 w dłuższej analizie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Zaawansowany (przerzutowy lub lokalnie zaawansowany) rak urotelialny - Progresja radiologiczna po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI - Leczenie EV między grudniem 2021, a czerwcem 2024	- EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli, stosowany do momentu wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności - Redukcja dawki, przesunięcie podania, jak i czasowe przerwanie były dopuszczalne w	1 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych

Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	Liczebność grupy EV	Typ analiz	Główne kryteria włączenia	Interwencja	Liczba ośrodków	Sponsor
							przypadku nietolerancji na podstawie decyzji lekarza		
Hara 2024	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	6,5 (1,1-20,3)	78	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Zaawansowany rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI - Leczenie EV między grudniem 2021, a lipcem 2023	- Nie przedstawiono szczegółowych informacji[^] - Mediana czasu leczenia (zakres) [miesiące]: 4,2 (0,2-12,2)	3 (Japonia)	bd.
Hara 2025	IVA/5/8 wg NICE	retrospektywne	8,5 (IQR: 4,5; 16,2)	41	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Nieoperacyjny lub przerzutowy rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI - Leczenie EV między grudniem 2021, a lipcem 2023	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli	1 (Japonia)	bd.
Hayakawa 2024	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	7,0 (1,4-16,0)	97	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Przerzutowy rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI - Leczenie EV między grudniem 2021, a marcem 2023	- EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli - Mediana czasu leczenia (zakres) [miesiące]: 4,2 (0,2-14,6)	5 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	Liczebność grupy EV	Typ analiz	Główne kryteria włączenia	Interwencja	Liczba ośrodków	Sponsor
Hirasawa 2024	IVA/7/8 wg NICE	retrospektywne	6,7 (0,4-16,6)	100	Ocena skuteczności	• Zaawansowany rak urotelialny (potwierdzony histopatologicznie z radiologicznie potwierdzoną progresją po leczeniu ICI w 2 linii) • Wcześniejsza terapia ICI • Leczenie EV między grudniem 2022, a czerwcem 2023 • Wykluczano chorych bez terapii ICI przed EV oraz bez oceny radiograficznej	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 4-tygodniowych cykli, podawany w postaci pojedynczego dożylnego wlewu trwającego ponad 30 min	5 (Japonia)	<i>Grant-in-Aid nr 22K09512 (Japan Society for the Promotion of Science: JSPS), the Cancer Research Grant z the Tokyo Medical University Cancer Research Foundation, grant the Department of Urology, Tokyo Medical University and Yosuke Hirasawa from BioPhenoMA Inc.</i>
Ikarashi 2024	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	8,9 (3,7-24,4)	39	Ocena skuteczności	• Nieoperacyjny lub przerzutowy rak urotelialny • Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI • Leczenie EV między styczniem 2017, a marcem 2024	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli	wieloośrodkowe (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Ishikawa 2024	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	11,0 (IQR: 3,0; 14,6)	59	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	• Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny • Leczenie EV między grudniem 2021, a marcem 2024	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15.	7 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	Liczebność grupy EV	Typ analiz	Główne kryteria włączenia	Interwencja	Liczba ośrodków	Sponsor
							dnia każdego z 28-dniowych cykli		
<i>JIKEI-YAYOI</i>	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	10 (IQR:5; 16)	69	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Przerzutowy rak urotelialny - Progresja po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI - Leczenie EV między styczniem 2022 a sierpniem 2024	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli, do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności	wieloośrodkowe (Japonia)	nie deklarowano
<i>Kobari 2025</i>	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	7 (2-20)	47	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny, potwierdzony histologicznie - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI - Leczenie EV między wrześniem 2021, a kwietniem 2024	Nie przedstawiono szczegółowych informacji[^]	5 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
<i>Minato 2023</i>	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	7,5 (IQR: 4,9; 10,8)	26	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Przerzutowy rak pęcherza moczowego lub górnych dróg moczowych, potwierdzony histologicznie - Progresja radiologiczna po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI - Leczenie EV między grudniem 2021, a styczniem 2023	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 4-tygodniowych cykli, stosowany do momentu wystąpienia	1 (Japonia)	bd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	Liczebność grupy EV	Typ analiz	Główne kryteria włączenia	Interwencja	Liczba ośrodków	Sponsor
							PD lub nieakceptowalnej toksyczności bądź wycofania zgody		
Minato 2025	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	8,3 (IQR: 4,6; 13,3)	49, w tym: RDI > 80%: 16 (32,7%) RDI 60-80%: 21 (42,9%) RDI < 60%: 12 (24,4%)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Przerzutowy rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI - Leczenie między wrześniem 2021, a czerwcem 2024	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 4-tygodniowych cykli, stosowany do momentu wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności bądź wycofania zgody, dopuszczona była modyfikacja dawki związana z występowaniem AEs	1 (Japonia)	bd.
Miyake 2024	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	bd.	34	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Przerzutowy rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia i ICI - Diagnoza między styczniem 2008, a lipcem 2023	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli	18 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	Liczebność grupy EV	Typ analiz	Główne kryteria włączenia	Interwencja	Liczba ośrodków	Sponsor
							• Mediana cykli EV (IQR): 5 (3; 7)		
Miyake 2025a	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	bd.	68	Ocena skuteczności	• Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny • Leczenie EV w późniejszych liniach terapii	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; możliwa była redukcja dawki do 1,0, 0,75 i 0,5 mg/kg • Mediana cykli EV (IQR): 5 (3; 8)	11 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Morikawa 2024	IVA/5/8 wg NICE	retrospektywne	bd.	61	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	• Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak pęcherza moczowego lub górnych dróg moczowych, potwierdzony histologicznie • Wcześniej chemioterapia w 1 linii (≥ 1 cykl) • Zastosowanie ulepszonej TK w ocenie zaawansowania zmian lub standardowej TK, gdy nowoczesna nie była dostępna • Obecność pierwotnych zmian, które zostały poddane biopsji lub usunięte chirurgicznie	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; redukcja dawki do 1,00 mg/kg była możliwa przy wystąpieniu AEs 3 stopnia • Leczenie EV w ≥ 3 linii	1 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	Liczebność grupy EV	Typ analiz	Główne kryteria włączenia	Interwencja	Liczba ośrodków	Sponsor
						• Terapia EV w ≥ 3 linii leczenia po nieskuteczności terapii podtrzymującej awelumabem, leczenia chemioterapią w 2 linii lub pembrolizumabem • Leczenie między styczniem 2016, a marcem 2023	• Mediana cykli EV (IQR): 4 (2; 8)		
Nagata 2024	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	9 (IQR: 6; 17)	28	Ocena skuteczności	• Przerzutowy rak urotelialny • Leczenie EV	• Nie przedstawiono szczegółowych informacji^ • Mediana cykli EV (IQR): 5 (4; 8)	1 (Japonia)	JSPS KAKENHI (grant nr JP23K15773)
Ozaki 2025	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	bd.	115	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	• Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny • Wcześniejsza chemioterapia i ICI (w opisie interwencji podano szczegółowo, że chodziło o CTH z udziałem pochodnych platyn i ICI) • Leczenie EV po 1 linii terapii CTH i ICI między grudniem 2021, a majem 2024	• EV stosowany w dawce dopasowanej decyzją badacza; u pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi z 1,25 mg/m² do 0,75-1,00 mg/m²	wieloośrodkowe (Japonia)	bd.
Shindo 2025	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	≥75 lat: 298,5 (IQR: 255,5; 374,8) dnia >75 lat:	≥75 lat: 20 <75 lat: 37	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	• Przerzutowy lub rak urotelialny • Wcześniejsza chemioterapia i ICI • Leczenie EV między kwietniem 2019, a lutym 2023	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; redukcja dawki była	12 (Japonia)	bd.

Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	Liczebność grupy EV	Typ analiz	Główne kryteria włączenia	Interwencja	Liczba ośrodków	Sponsor
			264,0 (IQR: 189; 362) dnia				możliwa i zależała od decyzji badacza na podstawie stanu ogólnego pacjenta i AEs		
Taguchi 2023 (Taguchi 2025)	IVA/6/8 wg NICE	retrospektywne	5 (IQR: 2; 11)	106	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Zaawansowany rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i pembrolizumab	- EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; możliwa była redukcja dawki decyzją badacza na podstawie stanu pacjenta - Mediana cykli EV (IQR): 4 (2; 7)	10 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Taoka 2024	IVA/7/8 wg NICE	prospektywne	8,6 (IQR: 5,3; 11,8)	34	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i progresja choroby podczas ICI - Rozpoczęcie terapii EV między grudniem 2021, a kwietniem 2023	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli	8 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Uemura 2024*	IVA/5/8 wg NICE	retrospektywne	bd.	25	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Przerzutowy rak urotelialny, potwierdzony histologicznie	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15.	1 (Japonia)	bd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	Liczebność grupy EV	Typ analiz	Główne kryteria włączenia	Interwencja	Liczba ośrodków	Sponsor
ULTRA (Uchimoto 2024, Uchimoto 2024a, Uchimoto 2025)	IVA/ 6/8 wg NICE	retrospektywne	Uchimoto 2024: 6,4 miesiąca	Uchimoto 2024: 109 Uchimoto 2025: 123	Ocena skuteczności	Progresja po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i pembrolizumabie	dnia każdego z 28-dniowych cykli; podawany do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	5 (Japonia)	bd.
			Uchimoto 2024: 10 miesięcy Uchimoto 2025: 8 miesięcy			- Przerzutowy rak urotelialny - Progresja po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI - Między styczniem 2018, a lipcem 2023 (Uchimoto 2024) lub grudniem 2021, a czerwcem 2024 (Uchimoto 2025)	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli, podawany w postaci pojedynczego dożylnego wlewu trwającego ponad 30 min		
UROKYU (Furubayashi 2024, Furubayashi 2024a, Minato 2024, Minato 2024a)	IVA/ 7/8 wg NICE	retrospektywne	Furubayashi 2024: 7,2 (IQR: 3,6; 11,6)	Furubayashi 2024, Minato 2024a: 58 Furubayashi 2024a, Minato 2024: 62	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny - Progresja po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI - Między grudniem 2021, a lipcem 2023 (Furubayashi 2024, Minato 2024a) lub między grudniem 2021, a sierpniem 2023 (Furubayashi 2024a, Minato 2024)	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli, podawany w postaci pojedynczego dożylnego wlewu trwającego ponad 30 min; do momentu	Furubayashi 2024, Furubayashi 2024a: 6 (Japonia)	bd.
			Furubayashi 2024a: 7,1 (IQR: 3,9^^; 11,8)						

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	Liczebność grupy EV	Typ analiz	Główne kryteria włączenia	Interwencja	Liczba ośrodków	Sponsor
YUSHIMA (Nakamura 2025)	IVA/7/8 wg NICE	retrospektywne	7,1 (0-22)	115	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Przerzutowy rak urotelialny - Progresja po wcześniejszej chemioterapii i ICI - Leczenie EV między grudniem 2021, a grudniem 2023	wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności	13 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
							- Mediana cykli EV (IQR): 4 (3; 7) (Minato 2024a) - EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; dawki i odstępy między nimi były dostosowane przez lekarza do stanu pacjenta - Mediana cykli EV (zakres): 4 (1-19)		

* z uwagi na to, że w grupie *non-EV* z tej próby większość pacjentów otrzymała BSC, a nie chemioterapię, opisano go jako badanie bez grupy kontrolnej;
^ przyjęto, że pacjenci byli leczeni w ramach rutynowej praktyki klinicznej, a więc zgodnie z ChPL;
^^ w publikacji *Minato 2024* 4,0.

Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Ogółem w analizowanych próbach uwzględniono 1465 pacjentów (podano największą liczbę chorych z prób z kilkoma analizami w zakresie jednego badania). We wszystkich z nich większość populacji stanowili mężczyźni (około 58-89%). Mediana wieku mieściła się w zakresie 66-76 lat. Najczęściej u pacjentów występował ≤ 1 stopień sprawności wg ECOG. Przeważnie lokalizacja guza pierwotnego dotyczyła górnego odcinka (65% badań). W większości włączonych prób pacjenci otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, jedynie w publikacji *Hayakawa 2024* podano, że 32,0% chorych otrzymało wcześniej 0-1 linii terapii. Wcześniejsza terapia ICI obejmowała: pembrolizumab (około 50-100% chorych z poszczególnych prób), awelumab (około 24-50% pacjentów) oraz adjuwantowy niwolumab (około 1-10% chorych). Szczegółowe informacje o wyjściowych charakterystykach chorych z badań bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 108. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w badaniach RWE bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej.

Badanie	Odsetek mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	Lokalizacja guza pierwotnego (%)	Lokalizacja przerzutów (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
<i>Endo 2024</i> (N = 20)	14 (70,0%)	73 (61-85)	0: 13 (65,0%) 1: 7 (35,0%)	Górny odcinek: 7 (35,0%) Dolny odcinek: 13 (65,0%)	Węzły chłonne: 13 (65,0%) Płuca: 13 (65,0%) Wątroba: 3 (15,0%) Trzewne: 0 (0%) Kości: 2 (10,0%) Lokalne: 0 (0%)	2: 9 (45,0%) 3: 6 (30,0%) 4: 5 (25,0%)	Pembrolizumab: 10 (50%) Awelumab: 10 (50%)
<i>Furubayashi 2025</i> (N = 26)	15 (57,7%)	72 (IQR: 67; 77)	≤1: 19 (73,1%) ≥2: 7 (26,9%)	Górny odcinek: 11 (42,3%) Dolny odcinek: 15 (57,7%)	Trzewne: 16 (61,5%)	2: 22 (84,6%) ≥3: 4 (15,4%)	Anty-PD-1: 14 (53,8%) Anty-PD-L1: 12 (46,2%)
<i>Furubayashi 2025a</i> (N = 28)	16 (57,1%)	71 (IQR: 67; 77)	≤1: 22 (78,6%) ≥2: 6 (21,4%)	Górny odcinek: 15 (53,6%) Dolny odcinek: 13 (46,4%)	Trzewne: 18 (64,3%)	2: 22 (78,6%) ≥3: 6 (21,4%)	Anty-PD-1: 15 (53,6%) Anty-PD-L1: 13 (46,4%)
<i>Hara 2024</i> (N = 78)	59 (75,6%)	73 (41-86)	bd.	Górny odcinek: 42 (53,8%) Pęcherz moczowy: 36 (46,2%)	Wątroba: 25 (32,1%) Trzewne: 54 (69,2%) Kości: 10 (12,8%)	bd.	Pembrolizumab: 58 (74,4%) Awelumab jako leczenie podtrzymujące: 19 (24,4%) Adjuwantowy niwolumab: 1 (1,3%)
<i>Hara 2025</i> (N = 41)	30 (73,2%)	73 (IQR: 67; 78)	≤1: 32 (78,0%) ≥2: 9 (22,0%)	Górny odcinek: 21 (51,2%) Pęcherz moczowy: 20 (48,8%)	Wątroba: 9 (22,0%) Trzewne: 18 (43,9%) Kości: 5 (12,2%)	bd.	Pembrolizumab: 25 (61,0%) Awelumab jako leczenie podtrzymujące: 12 (29,3%) Adjuwantowy niwolumab: 4 (9,8%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Odsetek mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	Lokalizacja guza pierwotnego (%)	Lokalizacja przerzutów (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
<i>Hayakawa 2024</i> (N = 97)	68 (70,1%)	71 (29-85)	0: 59 (60,8%) 1: 32 (33,0%) 2: 6 (6,2%)	Górny odcinek: 55 (56,7%) Pęcherz moczowy: 42 (43,3%)	Węzły chłonne: 65 (67,0%) Płuca: 50 (51,5%) Wątroba: 19 (19,6%) Trzewne: 12 (12,4%) Kości: 25 (25,8%) Lokalne: 15 (15,5%)	0-1: 31 (32,0%) 2: 37 (38,1%) ≥3: 29 (29,9%)	Chemioterapia oparta na platynie: 96 (99,0%)* Pembrolizumab: 66 (68,0%) Awelumab: 26 (26,8%) Niwolumab: 4 (4,1%) Atezolizumab: 1 (1,0%)
<i>Hirasawa 2024</i> (N = 100)	67 (67%)	średnia (SD): 73,6 (8,6)	≤1: 82 (82%) ≥2: 18 (18%)	Górny odcinek: 42 (42%) Pęcherz moczowy: 57 (57%)	Węzły chłonne: 65 (65%) Płuca: 49 (49%) Wątroba: 17 (17%) Trzewne: 64 (64%) Kości: 28 (28%)	bd.	Chemioterapia oparta na platynie: 90 (90%)*
<i>Ikarashi 2024</i> (N = 39)	32 (82%)	69 (41-82)	0: 25 (64%) 1: 8 (21%) 2: 6 (15%)	Górny odcinek: 18 (46%) Pęcherz moczowy: 21 (54%)	Węzły chłonne: 23 (59%) Płuca: 19 (49%) Wątroba: 6 (15%) Kości: 8 (21%)	3: 33 (85%) ≥4: 6 (15%)	Chemioterapia oparta na platynie: 39 (100%)* Pembrolizumab: 22 (56%) Awelumab: 12 (31%) Niwolumab: 4 (10%) Atezolizumab: 1 (3%)
<i>Ishikawa 2024</i> (N = 59)	41 (69,5%)	74 (37-87)	≤1: 53 (89,8%) ≥2: 6 (10,2%)	Górny odcinek: 35 (59,3%) Pęcherz moczowy/inne: 24 (40,7%)	Lokalne węzły chłonne: 31 (52,5%) Odległe węzły chłonne: 22 (37,3%) Płuca: 35 (59,3%) Wątroba: 16 (27,1%) Kości: 9 (15,3%)	0-2: 41 (69,5%) ≥3: 18 (30,5%)	Chemioterapia oparta na cisplatynie: 17 (28,8%)* Chemioterapia oparta na karboplatynie: 46 (78,0%)* Inna chemioterapia: 9 (15,3%) Pembrolizumab: 41 (69,5%) Awelumab: 20 (33,9%) Niwolumab: 6 (10,2%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Odsetek mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	Lokalizacja guza pierwotnego (%)	Lokalizacja przerzutów (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
<i>JIKEI-YAYOI</i>	51 (73,9%)	75 (68; 79)	0: 40 (58,0%) 1: 24 (34,8%) 2: 5 (7,2%)	Górny odcinek: 34 (49,3%) Dolny odcinek: 29 (42,0%) Oba: 6 (8,7%)	Pierwotne miejsce guza: 17 (24,6%) Wznowa miejscowa: 12 (17,4%) Węzły chłonne we-wnątrz miednicy: 27 (39,1%) Węzły chłonne poza miednicą: 27 (39,1%) Płuca: 21 (30,4%) Wątroba: 9 (13,0%) Kości: 8 (11,6%) Inne: 4 (5,8%)	2: 61 (88,4%) ≥3: 8 (11,6%)	Pembrolizumab: 46 (66,7%) Awelumab: 21 (30,4%) Niwolumab 2 (2,9%)
<i>Kobari 2025 (N = 47)</i>	36 (77%)	72 (40-85)	≤1: 34 (72%) ≥2: 13 (28%)	Górny odcinek: 23 (49%) Pęcherz moczowy: 24 (51%)	Węzły chłonne: 32 (68%) Płuca: 12 (26%) Wątroba: 16 (26%) Kości: 12 (26%)	2: 42 (89%) ≥3: 5 (11%)	Pembrolizumab: 28 (60%) Awelumab: 14 (30%) Niwolumab: 5 (10%)
<i>Minato 2023 (N = 26)</i>	22 (84,6%)	73 (IQR: 65; 76)	0: 10 (38,5%) 1: 9 (34,6%) 2: 5 (19,2%) 3: 2 (7,7%)	Górny odcinek: 15 (57,7%) Pęcherz moczowy: 11 (42,3%)	Węzły chłonne: 21 (80,8%) Płuca: 10 (38,5%) Wątroba: 7 (26,9%) Kości: 6 (23,1%)	2: 18 (69,2%) ≥3: 8 (30,8%)	Pembrolizumab: 19 (73,1%) Awelumab: 7 (26,9%)
<i>Minato 2025</i>	RDI > 80% (N = 16)	66 (IQR: 61; 74)	0: 5 (31,2%) 1: 7 (43,8%) 2: 4 (25,0%) 3: 0 (0%)	Górny odcinek: 9 (56,2%) Dolny odcinek: 7 (43,8%)	Węzły chłonne: 14 (87,5%) Płuca: 7 (43,8%) Wątroba: 4 (25%) Kości: 6 (37,5%)	2: 13 (81,2%) ≥3: 3 (18,8%)	Cisplatyna: 11 (68,8%) Anty-PD-1: 13 (81,2%) Anty-PD-L1: 3 (18,8%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Odsetek mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	Lokalizacja guza pierwotnego (%)	Lokalizacja przerzutów (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
RDI 60-80% (N = 21)	17 (81,0%)	73 (IQR: 69, 79)	0: 9 (42,8%) 1: 9 (42,8%) 2: 1 (4,8%) 3: 2 (9,6%)	Górny odcinek: 8 (38,1%) Dolny odcinek: 13 (61,9%)	Węzły chłonne: 14 (66,7%) Płuca: 6 (28,6%) Wątroba: 7 (33,3%) Kości: 7 (33,3%)	2: 12 (85,7%) ≥3: 3 (14,3%)	Cisplatyna: 12 (57,1%) Anty-PD-1: 12 (57,1%) Anty-PD-L1: 9 (47,9%)
RDI < 80% (N = 12)	9 (75,0%)	73 (IQR: 66; 76)	0: 6 (50,0%) 1: 4 (33,3%) 2: 2 (16,7%) 3: 0 (0%)	Górny odcinek: 10 (83,3%) Dolny odcinek: 2 (16,7%)	Węzły chłonne: 10 (83,3%) Płuca: 5 (41,6%) Wątroba: 2 (16,7%) Kości: 1 (8,3%)	2: 10 (83,3%) ≥3: 2 (16,7%)	Cisplatyna: 5 (41,7%) Anty-PD-1: 8 (66,7%) Anty-PD-L1: 4 (33,3%)
Miyake 2024 (N = 34)	25 (74%)	76 (IQR: 64; 86)	0: 33 (97%) 2: 1 (2,9%)	Pęcherz moczowy: 18 (53%) Miedniczka nerkowa: 8 (24%) Moczowód: 7 (21%) Nieznana: 1 (2,9%)	Węzły chłonne: 17 (50%) Płuca: 12 (35%) Wątroba: 7 (21%) Kości: 7 (21%) Wznowa lokalna: 8 (25%)	2: 26 (77%) 3: 8 (23%)	Chemioterapia z cisplatiną: 20 (59%*) Chemioterapia z karboplatiną: 14 (41%) Pembrolizumab: 20 (59%) Awelumab jako terapia podtrzymująca: 14 (41%)
Miyake 2025a (N = 68)	52 (76%)	średnia (SD): 73 (9,5)	0: 63 (93%) 1: 4 (5,9%) ≥2: 1 (1,5%)	Pęcherz moczowy: 32 (47%) Miedniczka nerkowa: 18 (27%) Moczowód: 18 (27%)	Węzły chłonne: 23 (34%) Płuca: 18 (27%) Wątroba: 14 (21%) Kości: 14 (21%) Trzewne: 4 (5,9%) Wznowa lokalna: 25 (37%)	bd.	Chemioterapia z cisplatiną: 29 (43%) Chemioterapia z karboplatiną: 32 (47%) Pembrolizumab: 46 (67%) Awelumab jako terapia podtrzymująca: 26 (38%)
Morikawa 2024 (N = 61)	38 (62,3%)	74 (68-79)	0: 11 (18,0%) 1: 31 (50,8%) ≥2: 19 (31,1%)	Górny odcinek: 35 (57,4%) Pęcherz moczowy: 26 (42,6%)	Węzły chłonne: 35 (57,4%) Płuca: 24 (39,3%) Wątroba: 7 (11,5%) Kości: 25 (41,0%)	bd.	Chemioterapia z cisplatiną: 44 (72,1%) Chemioterapia z karboplatiną: 17 (27,9%) Pembrolizumab: 35 (63,6%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Odsetek mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	Lokalizacja guza pierwotnego (%)	Lokalizacja przerzutów (%)	Liczba wcześniejszych li- nii leczenia (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)	
							Awelumab jako terapia podtrzymująca: 11 (20,0%) Zarówno pembrolizu- mab, jak i awelumab: 9 (16,4%)	
Nagata 2024 (N = 28)	25 (89,3%)	74 (66-79)	0: 13 (46,4%) 1: 9 (32,1%) 2: 5 (17,9%) 3: 1 (3,6%)	Górny odcinek: 15 (53,6%) Pęcherz moczowy: 13 (46,4%)	Węzły chłonne: 22 (78,6%) Płuca: 11 (39,3%) Wątroba: 4 (14,3%) Kości: 5 (17,9%)	2: 22 (78,6%) ≥3: 6 (21,4%)	Chemioterapia z cispla- tyną: 13 (46,4%) Chemioterapia z karbo- platyną: 12 (42,9%) Pembrolizumab: 17 (60,7%) Awelumab: 11 (39,3%)	
Ozaki 2025 (N = 115)	83 (72%)	74 (IQR: 23; 89)	> 1: 11 (10%)	Górny odcinek: 52 (45%)	Węzły chłonne: 54 (47%) Odległe: 80 (70%) Wątroba: 15 (13%)	bd.	Chemioterapia oparta na platynie: 74 (64%) Awelumab: 24 (21%) Pembrolizumab: 87 (76%)	
Shindo 2025	≥ 75 lat (N = 20)	15 (75,0%)	79,2 (IQR: 77,3; 81,5)	0: 7 (35,0%) 1: 8 (40,0%) 2: 5 (25,0%) 3: 0 (0%)	Górny odcinek: 11 (55,0%) Pęcherz moczowy: 8 (40,0%)	Płuca: 6 (30,0%) Wątroba: 5 (25,0%) Kości: 2 (10,0%)	2: 2 (10,0%) ≥3: 18 (90,0%)	Pembrolizumab: 15 (75,0%) Inne (awelumab lub ni- wolumab): 5 (25,0%)
	< 75 lat (N = 37)	26 (70,3%)	67,6 (IQR: 63,3; 68,8)	0: 11 (29,7%) 1: 16 (43,2%) 2: 8 (21,6%) 3: 2 (5,4%)	Górny odcinek: 17 (45,9%) Pęcherz moczowy: 15 (40,5%)	Płuca: 11 (29,7%) Wątroba: 9 (24,3%) Kości: 4 (10,8%)	2: 8 (21,6%) ≥3: 29 (78,4%)	Pembrolizumab: 22 (40,5%) Inne (awelumab lub ni- wolumab): 15 (59,5%)
Taguchi 2023 (Taguchi 2025)	75 (70,8%)	72 (IQR: 63, 77)	0: 56 (52,8%) 1: 39 (36,8%) 2: 6 (5,7%) 3: 5 (4,7%)	Górny odcinek: 42 (29,6%) Pęcherz moczowy: 49 (46,2%)	Węzły chłonne: 81 (76,4%) Płuca: 49 (37,7%) Wątroba: 34 (32,1%) Kości: 34 (32,1%)	1: 2 (1,9%) 2: 78 (73,6%) ≥3: 26 (24,5%)	Chemioterapia oparta na cisplatinie: 62 (58%)* Chemioterapia oparta karboplatinie: 42 (40%)* Pembrolizumab: 72	

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Odsetek mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	Lokalizacja guza pierwotnego (%)	Lokalizacja przerzutów (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
				Oba: 15 (14,2%)			(67,9%) Awelumab: 24 (22,6%) Awelumab+pembrolizumab: 6 (5,7%) Niwolumab: 4 (3,8%)
<i>Taoka 2024</i> (N = 34)	25 (73,5%)	71 (IQR: 65; 78)	≤1: 29 (85,3%) ≥2: 5 (14,7%)	Górny odcinek: 18 (54,3%) Pęcherz moczowy: 16 (45,7%)	bd.	2: 29 (85,3%) 3: 5 (14,7%)	bd.
<i>Uemura 2024</i> (N = 25)	19 (72,0%)	73 (60-81)	0: 7 (28,0%) 1: 12 (48,0%) 2: 4 (16,0%) 3: 2 (8,0%)	Górny odcinek: 14 (56,0%) Pęcherz moczowy: 11 (44,0%)	bd.	≤3: 13 (52,0%) ≥3: 12 (48,0%)	Chemioterapia oparta na cisplatynie i gemcytabinie: 18 (72,0%) Chemioterapia oparta na karboplatynie i gemcytabinie: 5 (20,0%) Pembrolizumab: 25 (100,0%)
<i>ULTRA (Uchimoto 2024, Uchimoto 2024a, Uchimoto 2025)</i> (N = 109)^	73 (67,0%)	74 (IQR: 69; 79)	0: 55 (50,5%) ≥1: 54 (49,5%)	Górny odcinek: 48 (44,0%) Pęcherz moczowy: 61 (56,0%)	Wątroba: 20 (18,3%)	bd.	Pembrolizumab: 84 (79,2%) Awelumab: 22 (20,8%) bd.: 3
<i>UROKYU (Furubayashi 2024, Furubayashi 2024, Minato 2024a, Minato 2024, Minato 2024a)</i> (N = 58)	44 (75,9%)	73 (IQR: 68; 77)	0: 23 (39,7%) 1: 25 (43,1%) ≥2: 10 (17,2%)	Górny odcinek: 28 (48,3%) Dolny odcinek: 30 (51,7%)	Trzewne: 47 (81,0%)	2: 41 (70,7%) ≥3: 17 (29,3%)	Chemioterapia oparta na cisplatynie: 36 (62,1%)* Chemioterapia oparta na karboplatynie: 20 (34,5%) Anty-PD-1: 38 (65,5%) Anty-PD-L1: 20 (34,5%)

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Odsetek mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	Lokalizacja guza pierwotnego (%)	Lokalizacja przerzutów (%)	Liczba wcześniejszych li- nii leczenia (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
<i>Furubayashi 2024a, Minato 2024 (N = 62)</i>	46 (74,2%)	73 (IQR: 68; 78)	≤1: 52 (83,9%) ≥2: 10 (16,1%)	Górny odcinek: 30 (48,4%) Dolny odcinek: 32 (51,6%)	Trzewne: 50 (80,6%) Wątroba: 13 (21,0%)*^^	2: 45 (72,6%)*^^ ≥3: 17 (27,4%)*^^	Anty-PD-1: 39 (62,9%) Anty-PD-L1: 20 (37,1%)
<i>YUSHIMA (Nakamura 2025) (N = 115)</i>	85 (74%)	74 (34-85)	0: 62 (54%) 1: 35 (30%) ≥2: 18 (16%)	Górny odcinek: 59 (51%) Pęcherz moczowy: 56 (49%)	Węzły chłonne: 93 (80%) Trzewne: 91 (79%) Płuca: 53 (46%) Wątroba: 24 (21%) Kości: 24 (21%)	3: 94 (82%) ≥4: 21 (18%)	Pembrolizumab: 86 (75%) Awelumab jako terapia podtrzymująca: 25 (22%) Adjuwantowy niwolu- mab: 4 (3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ przedstawiono charakterystyki jedynie dla analizy z publikacji *Uchimoto 2024*, gdzie podano charakterystyki dla całej analizowanej populacji;
^^ dane z publikacji *Minato 2024*;
^^^ dane z publikacji *Minato 2024a*.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Mediana OS w większości analizowanych badań (78%) mieściła się w zakresie 9,7 do 14,8 miesiąca. Większa była w próbach *Ishikawa 2024* (16,3 miesiąca), *Miyake 2024* (16), *JIKEI-YAYOI* (18,0), *Miyake 2025a* (18,2) i *Morikawa 2024* (17,1). W badaniu *Uemura 2024* mediana OS nie została osiągnięta. Z kolei mediana PFS wyniosła przeważnie (79%) od 5 do 8,1 miesiąca. Mniejsza była w próbach *Hara 2024* i *Hara 2025* (odpowiednio 4,2 i 4,6 miesiąca), a większa w badaniach *Endo 2025*, *JIKEI-YYOI*, *Miyake 2024* i *Uemura 2024* (odpowiednio 10,5, 18,3, 9 i 9,1 miesiąca). Odsetek ORR w analizowanych badaniach mieścił się w zakresie około 35-64%, a DCR w zakresie 65-95%. Mediana czasu utrzymania się odpowiedzi wynosiła 9,9 miesiąca w badaniu *Minato 2025* i 6,5 miesiąca w próbie *Taoka 2024*. Dodatkowo w próbie *Minato 2023* podano, że kwestionariusz EORTC QLQ-C30 wypełniło 21 (80,8%) pacjentów na początku i po 1 cyklu terapii EV – w ocenie stanu ogólnego, jak i funkcjonowania nie odnotowano istotnych zmian, z kolei w domenie oceniającej objawy odnotowano tylko tendencję do poprawy oceny bólu, $p = 0,082$. Szczegółowe dane odnośnie najważniejszych wyników oceny efektywności w badaniach bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 109. Najważniejsze wyniki oceny skuteczności badań RWE bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej.

Badanie^	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie	Inne ważne wyniki
<i>Endo 2024</i>	mediana [miesiące]: 12,9	mediana [miesiące]: 10,5	ORR: 11/20 (55%) DCR: 19*/20 (95%) CR: 2/20 (10,0%) PR: 9/20 (45,0%) StD: 8/20 (40,0%) PD: 1/20 (5,0%)	mediana NFS: 4,1 miesiące
<i>Furubayashi 2025</i>	RDI ≥ 80%: mediana (95% CI) [miesiące]: 10,4 (5,9; 16,0) RDI ≥ 50% i < 80%: mediana (95% CI) [miesiące]: 12,4 (1,2; 16,4) RDI < 50%: mediana (95% CI) [miesiące]: no. (3,2; no.)	RDI ≥ 80%: mediana (95% CI) [miesiące]: 5,6 (3,9; 7,4) RDI ≥ 50% i < 80%: mediana (95% CI) [miesiące]: 2,6 (1,2; 4,1) RDI < 50%: mediana (95% CI) [miesiące]: 5,9 (2,3; 23,3) Premedykacja steroidami: mediana (95% CI) [miesiące]: NO (2,4; NO) Brak premedykacji steroidami: mediana (95% CI) [miesiące]: 4,3 (2,6; 6,4)	- ORR: 9*/26 (34,6%), w dłuższym okresie 11*/28 (39,3%) - DCR: 17*/26 (65,4%), w dłuższym okresie: 19*/28 (67,9%) - CR: w dłuższym okresie 0/28 (0%) - PR: w dłuższym okresie 11/28 (39,3%) - StD: w dłuższym okresie 8/28 (28,6%) - PD: w dłuższym okresie 9/28 (32,1%)	nd.
<i>Hara 2024</i>	mediana (95% CI) [miesiące]: 9,7 (6,8; 14,1)	mediana (95% CI) [miesiące]: 4,2 (3,5; 5,8)	ORR: 39/78 (50%)* DCR: 59/78 (75,6%)* CR: 3/78 (3,8%) PR: 36/78 (46,2%) StD: 20/78 (25,6%) PD: 15/78 (19,2%)	nd.
<i>Hara 2025</i>	mediana (95% CI) [miesiące]: 14,8 (7,4; 20,0)	mediana (95% CI) [miesiące]: 4,6 (3,5; 10,8)	ORR: 22/41 (53,7%)* DCR: 34/41 (82,9%)* CR: 2/41 (4,9%*) PR: 20/41 (48,8%*)	mediana do najlepszej odpowiedzi: 1,7 (IQR: 1,4; 2,7) miesiąca

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie^	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie	Inne ważniejsze wyniki
			StD: 12/41 (29,3%*) PD: 7/41 (17,1%*)	
Hayakawa 2024	mediana (95% CI) [miesiące]: 12,78 (10,98; 14,58)	mediana (95% CI) [miesiące]: 7,52 (6,18; 8,87)	ORR: 42/97 (43,3%*) DCR: 73/97 (75,3%*) CR: 4/97 (4,1%) PR: 38/97 (39,2%) StD: 31/97 (32,0%) PD: 24/97 (24,7%)	nd.
Hirasawa 2024	mediana [miesiące]: 14,7	mediana [miesiące]: 6,5	ORR: 51/100 (51%) DCR: 74/100 (74%) CR: 5/100 (5%) PR: 46/100 (46%) StD: 23/100 (23%) PD: 26/100 (26%)	nd.
Ikarashi 2024	mediana (95% CI) [miesiące]: 12,6 (8,0; no.)	mediana (95% CI) [miesiące]: 7,7 (4,8; 17,1)	ORR: 17*/39 (44%) DCR: 33*/39 (85%) CR: 2/39 (5%) PR: 15/39 (39%) StD: 16/39 (41%) PD: 6/39 (15%)	nd.
Ishikawa 2024	mediana (95% CI) [miesiące]: 16,3 (8,8; 23,8)	mediana (95% CI) [miesiące]: 7,1 (3,2; 11,0)	ORR: 24*/59 (40,7%) DCR: 43*/59 (72,9%) CR: 5/59 (8,5%) PR: 19/59 (32,2%) StD: 19/59 (32,2%) PD: 10/59 (16,9%)	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie^	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie	Inne ważniejsze wyniki
<i>JIKEI-YAYOI</i>	mediana [miesiące]: 18,0	mediana [miesiące]: 8,3	ORR: 37/69 (53,6%) DCR: 57/69 (82,6%) CR: 1/69 (1,4%) PR: 36/69 (52,2%) StD: 20/69 (29,0%) PD: 12/69 (17,4%)	nd.
<i>Kobari 2025</i>	≥ 80 lat: no. (95% CI: 2,0; no.) <80 lat: 11,9 (95% CI: 7,3; 16,1) miesiąca	≥ 80 lat: 12,9 (95% CI: 0,42; no.) miesiąca <80 lat: 5,16 (95% CI: 2,9; 8,5) miesiąca	≥ 80 lat: ORR: 5/11 (45%) DCR: 9/11 (82%) CR: 1/11 (9%) PR: 4/11 (36%) StD: 3/11 (28%) PD: 2/11 (18%) <80 lat: ORR: 13/36 (36%) DCR: 26/36 (72%) CR: 1/36 (3%) PR: 12/36 (33%) StD: 12/36 (33%) PD: 11/36 (31%)	nd.
<i>Minato 2023</i>	mediana (95% CI) [miesiące]: 10,3 (6,8; 12)	mediana (95% CI) [miesiące]: 5,4 (4; 7,5)	ORR: 20/26 (57,7%) DCR: 21*/26 (80,8%) CR: 2/26 (7,7%) PR: 13/26 (50,0%) StD: 6/26 (23,1%) PD: 5/26 (19,2%)	kwestionariusz EORTC QLQ-C30 wypełniło 21 (80,8%) pacjentów na początku i po 1 cyklu terapii EV; w ocenie stanu ogólnego, jak i funkcjonowania nie odnotowano istotnych zmian, z kolei w domenie oceniającej objawy

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie^	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie	Inne ważniejsze wyniki
				odnotowano tylko tendencję do poprawy oceny bólu, p = 0,082
Minato 2025	mediana (95% CI) [miesiące]: 12,3 (7,3; 14,3)	bd.	bd.	mediana czasu trwania ORR wyniosła 9,9 (95% CI: 2,0; no.) miesiąca
Miyake 2024	mediana (95% CI) [miesiące]: 16 (9; no.)	mediana (95% CI) [miesiące]: 9 (6; 11)	ORR: 19/34 (56%) DCR: 24/34 (71%) CR: 0/34 (0%) PR: 19/34 (56%) StD: 5/34 (15%) PD: 10/34 (29%)	mediana EVS: 6 (95% CI: 2; 7) miesięcy
Miyake 2025a	mediana (95% CI) [miesiące]: 18,2 (11,1; 24,6)	mediana (95% CI) [miesiące]: 7,0 (5,6; 9,8)	bd.	nd.
Morikawa 2024	mediana (95% CI) [miesiące]: 17,1 (10,0; no.)	bd.	bd.	nd.
Nagata 2024	mediana (95% CI) [miesiące]: 12,6 (7,3; 20,0)	bd.	ORR: 18/28 (64%)* DCR: 24/28 (86%)* CR: 3/28 (11%)* PR: 15/28 (54%)* StD: 6/28 (21%)* PD: 4/28 (14%)*	nd.
Ozaki 2025	mediana [miesiące]: 14,5	mediana [miesiące]: 8,1	ORR: 44*/115 (38,2%)	nd.
Shindo 2025	mediana [miesiące]: 13,4*	mediana [miesiące]: 7,36*	≥75 lat: ORR: 12*/20 (60,0%) DCR: 17*/20 (85,0%) CR: 1/20 (5,0%) PR: 11/20 (55,0%)	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie^	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie	Inne ważne wyniki
			StD: 5/20 (25,0%) PD: 2/20 (10%*) > 75 lat: ORR: 20*/37 (54,0%) DCR: 30*/37 (81,0%) CR: 3/37 (8,1%) PR: 17/37 (45,9%) StD: 10/67 (27,0%) PD: 7/67 (18,9%)	
Taguchi 2023 (Taguchi 2025)	mediana (95% CI) [miesiące]: 13 (8; 20)	mediana (95% CI) [miesiące]: 5 (4; 12)	ORR: 47*/106 (44,3%) DCR: 76*/106 (71,7%) CR: 5/106 (4,7%) PR: 42/106 (39,6%) StD: 29/106 (27,4%) PD: 30/106 (28,3%)	nd.
Taoka 2024	mediana [miesiące]: 13,5	mediana [miesiące]: 6,95	ORR: 18/34 (52,9%)* DCR: 25/34 (73,5%)* CR: 1/34 (2,9%) PR: 17/34 (50,0%) StD: 7/34 (20,6%) PD: 7/34 (20,6%)	mediana czasu trwania odpowiedzi: 6,5 miesiąca
Uemura 2024*	mediana [miesiące]: no.	mediana [miesiące]: 9,1	ORR: 14*/25 (54,9%)	nd.
ULTRA (Uchimoto 2024, Uchimoto 2024a, Uchimoto 2025)	Uchimoto 2024: mediana [miesiące]: 11,9 Uchimoto 2024a: mediana [miesiące]: 14,7	Uchimoto 2024: mediana [miesiące]: 5,9 Uchimoto 2024a: mediana [miesiące]: 6,5	Uchimoto 2024, Uchimoto 2024a: ORR: 52*/109 (48%) DCR: 76*/109 (70%) CR: 5/109 (5%) PR: 47/109 (43%)	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie^	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie	Inne ważniejsze wyniki
	<i>Uchimoto 2025</i> : mediana [miesiące]: 10	<i>Uchimoto 2025</i> : mediana [miesiące]: 6	StD: 24/109 (22%) PD: 33/109 (30%) <i>Uchimoto 2025</i> : ORR: 57/123 (46%) DCR: 84*/123 (68%) CR: 5/123 (4%) PR: 52/123 (42%) StD: 27/123 (22%) PD: 39/123 (32%)	
			<i>Furubayashi 2024, Minato 2024a</i> : ORR: 31/58 (53,5%) DCR: 43/58 (74,1%) CR: 3/58 (5,2%) PR: 28/58 (48,3%) StD: 12/58 (20,6%) PD: 15/58 (25,9%) <i>Furubayashi 2024a</i> : ORR: 33/62 (53,2%) DCR: 46/62 (74,2%) <i>Minato 2024</i> : CR: 3/62 (4,8%)* PR: 30/62 (48,4%)* StD: 13/62 (21,0%)* PD: 16/62 (25,8%)*	
<i>UROKYU (Furubayashi 2024, Furubayashi 2024a, Minato 2024, Minato 2024a)</i>	<i>Furubayashi 2024</i> : z toksycznością skórną vs bez – mediana [miesiące]: 11,8 vs 8,9 <i>Furubayashi 2024a</i> : mediana (95% CI) [miesiące]: 11,3 (7,3; 16,4)	<i>Furubayashi 2024</i> : z toksycznością skórną vs bez – mediana [miesiące]: 5,4 vs 5,6 <i>Furubayashi 2024a</i> : mediana (95% CI) [miesiące]: 5,3 (3,9; 7,4)	ORR: 56/115 (49%) DCR: 79/115 (69%) CR: 6/115 (5%) PR: 50/115 (43%)	nd.
<i>YUSHIMA (Nakamura 2025)</i>	mediana (95% CI) [miesiące]: 12,9 (11,3; no.)	mediana (95% CI) [miesiące]: 6,7 (5,1; 8,8)		nd.

Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie [^]	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie	Inne ważniejsze wyniki
			StD: 23/115 (20%)	
			PD: 24/115 (21%)	
			bd.: 12/115 (10%)	

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] gdzie było to możliwe prezentowano tylko dane dla populacji ogólnej badania – w przypadku, gdy były one niedostępne prezentowano dane dla wyróżnionych przez badaczy podgrup (np. w próbie *Furubayashi 2025*);
NFS (*neuropathy-free survival*).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane stwierdzono u około 76-100% pacjentów, z czego w ≥ 3 stopniu nasilenia u około 8-42% chorych. Z kolei AEs związane z leczeniem w jakimkolwiek stopniu nasilenia występowały u około 64-100% pacjentów, a w ≥ 3 stopniu nasilenia u około 6-42% chorych. Redukcja dawki EV z powodu toksyczności była konieczna u 28-50% chorych. Do najczęściej obserwowanych AEs (zarówno ogółem, jak i związanych z leczeniem) należały: toksyczność skórna (w tym świąd i wysypka), obwodowa neuropatia czuciowa, utrata apetytu, hiperglikemia, łysienie i zmęczenie. Szczegółowe informacje odnośnie najważniejszych wyników oceny bezpieczeństwa w badaniach bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej prezentuje kolejna tabela.

Tabela 110. Najważniejsze wyniki oceny bezpieczeństwa badań RWE bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej.

Badanie	Jakiegokolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegokolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
Endo 2024	20/20 (100%)	7/20 (35%)	7*/20 (35%)	20/20 (100%) (głównie łagodne do umiarkowanych)	bd.	7/20 (35%) (redukcja dawki lub czasowe przerwanie)	0/20 (0%)	• Dermatoza: 17/20 (85%) • Obwodowa neuropatia czuciowa: 16/20 (80%) • Zaburzenia smaku: 13/20 (65%) • Utrata apetytu: 11/20 (55%) • Zmęczenie: 11/20 (55%)	• Obwodowa neuropatia czuciowa: 5/20 (25%*) • Utrata apetytu: 2/20 (10%) • Zmęczenie: 1/20 (5%) • Niedokrwistość: 1/20 (5%) • Śródmiąższowa choroba płuc: 1/20 (5%) • Neutropenia: 1/20 (5%)	nd.
Furubayashi 2025	RDI ≥ 80%: 69,2% RDI ≥ 50% i < 80%: 71,4% RDI < 50%: 100%	RDI ≥ 80%: 15,4% RDI ≥ 50% i < 80%: 28,6% RDI < 50%: 83,3%	bd.	20/26 (76,9%)	bd.	bd.	bd.	• Toksyczność skórna: RDI ≥ 80%: 30,8% RDI ≥ 50% i < 80%: 14,3%	• Toksyczność skórna: RDI ≥ 80%: 15,4% RDI ≥ 50% i < 80%: 14,3%	▪ AEs skórne ≥ 3 stopnia nasilenia: ○ Premedykacja steroidami: 2 (33,3%), w stopniu 3-4: 16,7% ○ Brak premedykacji steroidami: 10 (45,5%), w stopniu 3-4: 36,4%

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
								RDI < 50%: 83,3%	RDI < 50%: 83,3%	
Hara 2024	74*/78 (94,5%)	17*/78 (21,8%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	Wysypka skórna: 26/78 (33,3%)	bd.	nd.
Hara 2025	37/41 (90,2%)	6/41 (14,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	Trwałe: 2/41 (4,8%)	- Łysienie: 22/41 (53,7%) - Zaburzenia smaku: 19/41 (46,3%) - Obwodowa neuropatia czuciowa: 17/41 (41,5%) - Toksyczność skórna: 13/41 (31,7%)	- Obwodowa neuropatia czuciowa: 1/41 (2,4%) - Utrata apetytu: 1/41 (2,4%) - Niedokrwistość: 1/41 (2,4%) - Hiperglikemia: 1/41 (2,4%) - Gorączka: 1/41 (2,4%)	Mediana czasu do wystąpienia toksyczności skórnej (zakres) [dni]: 40 (7-377)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
<i>Haya-kawa 2024</i>	bd.	bd.	bd.	88/97 (90,7%)	26/97 (26,8%)	27/97 (27,8%) (redukcja)	bd.	• Utrata apetytu: 11/41 (26,8%) • Choroby skórne: 61/97 (62,9%) • Zaburzenia smaku: 36/97 (37,1%) • Obwodowa neuropatia: 34/97 (35,1%) • Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 29/97 (29,9%) • Hiperglikemia: 18/97 (18,6%)	• Choroby skórne: 9/97 (9,3%) • Obniżenie liczby neutrofili: 7/97 (7,2%) • Obwodowa neuropatia: 3/97 (3,1%) • Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 3/97 (3,1%) • Hiperglikemia: 3/97 (3,1%)	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
<i>Ishikawa 2024</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	11/59 (18,6%)	• Reakcje skórne: 28/59 (47,5%) • Obwodowa neuropatia: 23/59 (39,0%) • Hiperglikemia: 2/59 (3,4%)	bd.	nd.
<i>JIKEI-YAYOI</i>	bd.	16/69 (23,2%)	bd.	bd.	bd.	bd.	7/69 (16,3%)	• Wysypka: 14/69 (20,3%) • Zaburzenia smaku: 7 (10,1%) • Neuropatia obwodowa: 5 (7,2%) • Zmęczenie: 5 (7,2%) • Neutropenia: 3 (4,3%)	• Wysypka: 7 (10,1%) • Neutropenia: 3 (4,3%), • Anemia: 3 (4,3%) • Hepatotoksyczność, neuropatia obwodowa, śródmiąższowe zapalenie płuc, biegunka, hiperglikemia,	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
								- Anemia: 3 (4,3%) - Zespół rękostopa: 3 (4,3%) - Hepatotoksyczność: 2 (2,9%),	niewydolność oddechowa: 1 (1,4%)	
<i>Kobari 2025</i>	bd.	bd.	bd.	≥ 80 lat: 82% < 80 lat: 64%	≥ 80 lat: 18% < 80 lat: 6%	bd.	bd.	≥ 80 lat: - Zmęczenie: 45% - Świąd: 27% - Obwodowa neuropatia czuciowa: 27% < 80 lat: - Zmęczenie: 36% - Świąd: 25% - Wysypka plamisto-grudkowa: 25%	≥ 80 lat: - Śródmiąższowa choroba płuc: 9%* - Zespół Stevensa-Johnsona: 9%* < 80 lat: - Obwodowa neuropatia czuciowa: 6%*	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
<i>Minato 2023</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	13/26 (50,0%) (redukcja)	Trwałe: 2/26 (7,7%) Czasowe: 9 (34,6%)	• Utrata apetytu: 12/26 (46,2%) • Wysypka: 11/26 (42,3%) • Zmęczenie: 9/26 (34,6%) • Łysienie: 8/26 (30,8%) • Świąd: 8/26 (30,8%)	• Neutropenia: 4/26 (15,4%) • Utrata apetytu: 2/26 (7,7%) • Zmęczenie: 2/26 (7,7%) • Wysypka: 1/26 (3,8%) • Gorączka neutropeniczna: 1/26 (3,8%) • Hiperglikemia: 1/26 (3,8%) • Śródmiąższowe zapalenie płuc: 1/26 (3,8%)	nd.
<i>Minato 2025</i>	bd.	bd.	bd.	RDI $> 80\%$: 93,8% RDI 60%-80%: 100% RDI $< 60\%$: 83,3%	RDI $> 80\%$: 18,8% RDI 60%-80%: 38,1% RDI $< 60\%$: 41,7%	bd.	bd.	RDI $> 80\%$: • Toksyczność skórna: 50,0% • Łysienie: 31,1% • Utrata apetytu: 31,3%	RDI $> 80\%$: • Utrata apetytu: 6,3% • Zmęczenie: 6,3% • Neutropenia: 6,3% RDI 60-80%:	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
								• Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 31,3% • Zaburzenia smaku: 25,0% • Zmęczenie: 25,0%	• Toksyczność skórna: 9,5% • Neutropenia: 9,5% • Utrata apetytu: 4,8% • Hiperglikemia: 4,8% • Eozynofilia: 4,8%	
								• RDI 60-80%: 71,4% • Toksyczność skórna: 71,4% • Zaburzenia smaku: 38,1% • Utrata apetytu: 28,6% • Łysienie: 23,8% • Obwodowa neuropatia czuciowa: 23,8%	• Śródmiąższowe zapalenie płuc: 4,8% • RDI < 60%: 16,7% • Neutropenia: 16,7% • Toksyczność skórna: 8,3% • Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 8,3% • Zmęczenie: 8,3%	

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
								• Zmęczenie: 23,8% - RDI < 60%: • Toksyczność skórna: 58,3% • Zmęczenie: 50,0% • Łysienie: 33,3% • Obwodowa neuropatia czuciowa: 33,3% • Utrata apetytu: 33,3%		
Miyake 2024	bd.	bd.	bd.	26/34 (76%)	8/34 (24%)	bd.	5/34 (15%)	• Toksyczność skórna: 16/34 (47%) • Anoreksja: 12/34 (36%) • Zaburzenia smaku: 11/34 (35%)	• Toksyczność skórna: 4/34 (12%) • Niedokrwistość: 4/34 (12%)	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
								• Neuropatia: 8/34 (24%) • Niedokrwistość: 9/34 (27%)	• Toksyczność oddechowa: 1/34 (2,9%) • Neuropatia: 1/34 (2,9%)	
								• Toksyczność skórna: 37/61 (61%)* • Świąd: 22/61 (36%)* • Neuropatia: 12/61 (20%)* • Zaburzenia smaku: 11/61 (18%)* • Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 7/61 (11%)* • Neutropenia: 7/61 (11%)*	• Toksyczność skórna: 3/61 (5%)* • Cukrzyca: 3/61 (5%)* • Neutropenia: 3/61 (5%)* • Niedokrwistość: 3/61 (5%)*	
Morikawa 2024	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.			nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
<i>Ozaki 2025</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	Tymczasowe: 12*/115 (10%)	Toksyczność skórna: 69/115 (60%)	bd.	U 53/69 (77%) pacjentów toksyczność skórna rozwinęła się w ciągu 1 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez zdarzeń skórnych wyniosła 1,7 miesiąca
<i>Shindo 2025</i>	≥ 75 lat: 16/21 (76,2%) < 75 lat: 31/37 (83,8%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	≥ 75 lat: - Wysypka plamisto-grudkowa: 7/20 (35,0%) - Zaburzenia nerwów obwodowych: 5/20 (25,0%) - Łysienie: 3/20 (15,0%) - Zaburzenia smaku: 4/20 (20,0%) - Niedokrwistość: 3/20 (15,0%) < 75 lat:	≥ 75 lat: - Wysypka plamisto-grudkowa: 2/20 (10,0%) - Zaburzenia nerwów obwodowych: 1/20 (5,0%) - Niedokrwistość: 2/20 (10,0%) < 75 lat: - Wysypka plamisto-grudkowa: 4/37 (10,8%)	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
<i>Taguchi 2023 (Taguchi 2025)</i>	bd.	bd.	bd.	94/106 (88,7%)	44/106 (41,5%)	bd.	bd.	• Wysypka plamisto-grudkowa: 18/37 (48,6%) • Zaburzenia nerwów obwodowych: 14/37 (37,8%) • Łysienie: 9/37 (24,3%) • Zaburzenia smaku: 7/37 (38,9%) • Zaburzenia wątroby: 9/37 (24,3%)	• Złe samopoczucie: 2/37 (5,4%) • Zespół Stevensa-Johnsona: 2/37 (5,4%) • Proteinuria: 2/37 (5,4%)	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
								• Nudności: 48/106 (45,3%) • Zmęczenie: 53/106 (50,0%) • Niedokrwistość: 33/106 (31,1%)	• czuciowa: 5/106 (4,7%) • Zmęczenie: 6/106 (5,7%) • Niedokrwistość: 12/106 (11,3%)	
<i>Taaka 2024</i>	bd.	bd.	bd.	26/34 (76,5%)	3/34 (8,8%)	8*/34 (23,5%*)		• Wysypka: 20/34 (58,8%) • Obwodowa neuropatia czuciowa: 12/34 (35,3%) • Biegunka: 8/34 (23,5%) • Spadek liczby neutrofili: 6/34 (17,6%) • Obwodowa neuropatia	• Obwodowa neuropatia czuciowa: 3/34 (8,8%) • Spadek liczby neutrofili: 3/34 (8,8%) • Wysypka: 2/34 (5,9%) • Obwodowa neuropatia ruchowa: 1/34 (2,9%)	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
								ruchowa: 6/34 (17,6%)	- Gorączka neutropeniczna: 1/34 (2,9%) - Niedokrwistość: 1/34 (2,9%)	
Uemura 2024	bd.	bd.	bd.	bd.	5/25 (20,0%*)	bd.		- Wysypka plamisto-grudkowa: 13/25 (52,0%) - Obwodowa neuropatia czuciowa: 6/25 (24,0%) - Zaburzenia smaku: 5/25 (20,0%) - Hiperglikemia: 4/25 (16,0%) - Zapalenie błony śluzowej jamy	- Wysypka plamisto-grudkowa: 2/25 (8,0%) - Obwodowa neuropatia czuciowa: 1/25 (4,0%) - Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej: 1/25 (4,0%) - Hiperglikemia: 1/25 (4,0%)	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
								ustnej: 4/25 (16,0%)		
ULTRA (Uchimoto 2024a) (N = 109)	bd.	9/109 (8,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.	11 (10,1%)	• Wysypka: 9/109 (8,3%) • Zmęczenie: 8/109 (7,3%) • Obwodowa neuropatia czuciowa: 7/109 (6,4%) • Zaburzenia smaku: 6/109 (5,5%)	bd.	nd.
UROKYU (Furubayashi 2024, Furubayashi 2024a, Minato 2024, Minato 2024a)	bd.	bd.	bd.	Furubayashi 2024a: 53/62 (85,5%)	Furubayashi 2024a: 16/62 (25,8%)	bd.	bd.	Furubayashi 2024: • Toksyczność skórna związana z leczeniem: 26/58 (44,8%)	Furubayashi 2024: Toksyczność skórna związana z leczeniem: 6/58 (10,3%)	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs lub AEs związanych z leczeniem (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	5 najczęstszych AEs lub AEs związanych z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia (w zależności od tego, co oceniano w badaniu)	Inne ważniejsze wyniki
YUSHIMA (Nakamura 2025)	bd.	bd.	bd.	88/115 (77%)	29/115 (25%)	bd.	bd.	• Wysypka: 50/115 (43%) • Świąd: 34/115 (30%) • Obwodowa neuropatia czuciowa: 29/115 (25%) • Zmęczenie: 26/115 (23%) • Łysienie: 22/115 (19%)	• Wysypka: 12/115 (10%) • Spadek liczby białych krwinek: 4/115 (3%) • Spadek apetytu: 3/115 (3%) • Niedokrwistość: 3/115 (3%) • Nudności: 3/115 (3%) • Zaburzenie czynności wątroby: 3/115 (3%)	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

17.1.2 Badania z grupą kontrolną

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 badań z grupą kontrolną, porównujących EV z chemioterapią, przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki wśród pacjentów populacji japońskiej: *Kawahara 2023*, *Nakagawa 2025*, *Nakane 2024*, *Nishimura 2025*, *Taguchi 2023* (publikacja *Taguchi 2023*) i *ULTRA (Uchimoto 2024a)*. Wszystkie miały charakter retrospektywny. Mediana okresu obserwacji w analizowanych badaniach mieściła się w zakresie 5,0-8,1 miesiąca w zależności od grupy. W wszystkich badaniach przedstawiono ocenę efektywności, a dodatkowo w dwóch (*Nakagawa 2025* i *Nakane 2024*) analizę bezpieczeństwa. Do badań włączano pacjentów z mUC (50% prób) oraz zaawansowanym rakiem urotelialnym (50%). Większość badań była wieloośrodkowa (83%). W większości badań w kryteriach włączenia (83%) podano, że pacjenci musieli wcześniej otrzymać chemioterapię opartą na platynie i ICI, w tym w 50% analizowanych prób sprecyzowano, że u pacjentów musiała wystąpić progresja po wymienionych wcześniej terapiach. Terapia EV była podawana zgodnie z zaleceniami. W większości badań (86%) nie były one finansowane z zewnętrznych źródeł lub nie podano w nich takich informacji. Ocenę jakości badań RWE z grupą kontrolną w populacji japońskiej przeprowadzono za pomocą skali NICE – uzyskały one 5-7/8 punktów w ramach tej analizy, co oznacza dobrą jakość metodologiczną (ogółem nie przyznawano punktu za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny, retrospektywny charakter badań bądź przeprowadzenie próby w 1 ośrodku). Podsumowanie metodyki badań z grupą kontrolną w populacji japońskiej zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 111. Charakterystyka metodyki badań RWE z grupą kontrolną w populacji japońskiej.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MiT/punktacja NOS	Rodzaj badania	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	Liczebność grupy EV i kontrolnej	Typ analiz	Główne kryteria włączenia	Interwencja	Grupa kontrolna	Liczba ośrodków	Sponsor
Kawahara 2023	IIID/6/8 wg NICE	retrospektywne	bd.	EV: 563 CTH: 443	Ocena skuteczności	- Przerzutowy rak urotelialny - Terapia pembrolizumabem w 2 linii leczenia - Wykluczano pacjentów, którzy otrzymali oceniane interwencje przed pembrolizumabem	Nie przedstawiono szczegółowych informacji^	97 pacjentów otrzymało docetaksel, a 346 pacjentów paklitaksel	wieloośrodkowe (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Nakagawa 2025	IIID/5/8 wg NICE	retrospektywne	EV: 6,3 (bd.) CTH: 8,1 (bd.)	EV: 35 CTH: 20	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Przerzutowy rak urotelialny - Progresja po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI - Leczenie w okresie od 2007 do 2023	Nie przedstawiono szczegółowych informacji^	CTH w postaci: paklitaksel + karboplatyna	1 (Japonia)	bd.
Nakane 2024^^	IIID/6/8 wg NICE	retrospektywne	EV: 6,0 (IQR: 3,0; 11,25) CTH: 5,0 (IQR: 2,5; 14,0)	EV: 64 CTH: 27	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	- Zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI - Okres między grudniem 2017, a majem 2023 - Wykluczano pacjentów bez oceny odpowiedzi po podaniu EV, z brakującymi danymi lub, u których nie stwierdzono progresji po terapii ICI	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 4-tygodniowych cykli, stosowany do momentu wystąpienia PD, wycofania zgody przez pacjenta lub nieakceptowalnej toksyczności	CTH w postaci: gemcytabina+paklitaksel (16 chorych), gemcytabina+cisplatyna (3) i gemcytabina+karboplatyna (3) oraz po jednym pacjencie leczonym: irynotekanem+cisplatyną, docetakselem, paklitakselem, tegafurem+uracylem i gemcytabiną	10 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Klasyfikacja AOT-MIT/punkta-cja NOS	Rodzaj badania	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	Liczebność grupy EV i kontrolnej	Typ analiz	Główne kryteria włączenia	Interwencja	Grupa kontrolna	Liczba ośrodków	Sponsor
Nishimura 2025	IIID/ 7/8 wg NICE	retrospek-tywne	bd.	Awelumab-CTH: 8 Awelumab-EV: 11 Pembrolizu-mab-CTH: 15 Pembrolizu-mab-EV: 21	Ocena skuteczno-ści	- Zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI	Nie przedsta-wiono szczegó-owych informacji^	CTH w postaci: Awelumab-CTH: GC (50%), GCarbo (50%) Pembrolizumab-CTH: GC (19,0%), GCarbo (23,8%), TC (9,5%), MVAC (9,5%), MEC (4,8%), NP (4,8%)	wieloośro-dkowe (Japonia)	Brak finansowa-nia ze źródeł ze-wnątrznych
Taguchi 2023 (Ta-guchi 2023)*	IIID/ 6/8 wg NICE	Retrospek-tywne z PSM	8 (IQR: 5; 12)	EV: 18 CTH (z pla-tydami): 18	Ocena skuteczno-ści	- Zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i pembrolizumab	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, poda-wany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli	CTH w postaci: GC, GCarbo i ddMVAC	wieloośro-dkowe (Japonia)	Brak finansowa-nia ze źródeł ze-wnątrznych
ULTRA (Uchi-moto 2024a)**	IIID/ 6/8 wg NICE	retrospek-tywne	6,4	EV: 81 CTH (z pla-tydami): 23	Ocena skuteczno-ści	- Przerzutowy rak urotelialny, potwierdzony histologicznie - Progresja po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI - Między styczniem 2018, a lip-cem 2023	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, poda-wany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli, podawany w postaci pojedyn-czego dożylnego wlewu trwają-cego ponad 30 min	CTH w postaci m.in.: GC (2 pa-cjentów), GCP (13), MVAC (1) i MCAVI (1)	5 (Japonia)	bd.

* przedstawiono dane po PSM;

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

** w badaniu wyróżniono jeszcze grupę pacjentów, którzy kontynuowali leczenie pembrolizumabem mimo progresji choroby, której nie opisano w niniejszym rozdziale

^ przyjęto, że pacjenci byli leczeni w ramach rutynowej praktyki klinicznej, a więc zgodnie z ChPL;

^^ w badaniu wyróżniono jeszcze grupę BSC, której nie opisano w niniejszym rozdziale.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Ogółem w analizowanych próbach uwzględniono 1347 pacjentów (z uwzględnieniem danych po PSM w próbie *Taguchi 2023* [publikacja *Taguchi 2023*]), w tym EV otrzymywało 793 pacjentów, a CTH 554 chorych. We wszystkich z nich większość populacji stanowili mężczyźni (około 57-88%). Mediana wieku mieściła się w zakresie 67-78 lat. Najczęściej u pacjentów występował 0-1 stopień sprawności wg ECOG. Przeważnie lokalizacja guza pierwotnego dotyczyła górnego odcinka (67% badań). Szczegółowe informacje o wyjściowych charakterystykach chorych z badań bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 112. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w badaniach RWE z grupą kontrolną w populacji japońskiej.

Badanie	Grupa	Odsetek mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	Lokalizacja guza pierwotnego (%)	Lokalizacja przerzutów (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
Kawahara 2023	EV (N = 563)	434 (77,1%)	73 (bd.)	bd.	Pęcherz moczowy: 336 (59,7%) Moczowód: 133 (23,6%) Miedniczka nerkowa: 147 (26,1%)	bd.	bd.	CTH z udziałem cisplatyny: 354 (62,9%) CTH z udziałem karboplatyny: 234 (41,5%) Pembrolizumab: 563 (100,0%)
	CTH (N = 443)	350 (79,0%)	73 (bd.)	bd.	Pęcherz moczowy: 279 (63,0%) Moczowód: 98 (22,1%) Miedniczka nerkowa: 108 (24,3%)	bd.	bd.	CTH z udziałem cisplatyny: 217 (48,9%) CTH z udziałem karboplatyny: 235 (53,0%) Pembrolizumab: 443 (100,0%)
Nakagawa 2025	EV (N = 35)	20 (57,1%)	72 (58-89)	0-1: 30 (85,7%) 2-4: 5 (14,3%)	Pęcherz moczowy: 14 (40,0%) Moczowód: 10 (28,6%) Miedniczka nerkowa: 11 (31,4%)	Węzły chłonne: 22 (62,9%) Płuca: 13 (37,1%) Wątroba: 8 (22,9%) Kości: 11 (31,4%) Nadnercza: 0 (0%) Przestrzeń zaotrzewnowa: 8 (22,9%) Rozsiew do otrzewnej: 5 (14,3%) Nerki: 0 (0%) Opłucna: 1 (2,9%)	3: 33 (94,3%) 4: 2 (5,7%)	Pembrolizumab: 26 (74,3%) Awelumab: 8 (22,9%) Niwolumab: 1 (2,8%)
	CTH (N = 20)	13 (65,0%)	73 (54-76)	0-1: 14 (70,0%) 2-4: 6 (30,0%)	Pęcherz moczowy: 8 (40,0%) Moczowód: 6 (30,0%)	Węzły chłonne: 19 (95,0%) Płuca: 7 (35,0%) Wątroba: 6 (30,0%) Kości: 3 (15,0%)	3: 19 (95,0%) 4: 1 (5,0%)	Pembrolizumab: 20 (100,0%) Awelumab: 0 (0%) Niwolumab: 0 (0%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Grupa	Odsetek mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	Lokalizacja guza pierwotnego (%)	Lokalizacja przerzutów (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
Nakane 2024					Miedniczka nerkowa: 6 (30,0%)	Nadnercza: 2 (10,0%) Przestrzeń zaotrzewnowa: 2 (10,0%) Rozsiew do otrzewnej: 1 (5,0%) Nerki: 1 (5,0%) Opłucna: 0 (0%)		
	EV (N = 64)	48 (75,0%)	72,0 (IQR: 66,0-77,0)	0: 21 (32,8%) 1: 25 (39,1%) 2: 12 (18,8%) 3: 5 (7,8%) 4: 1 (1,6%)	Pęcherz moczowy: 32 (50,0%) Górny odcinek: 23 (35,9%) Pęcherz moczowy + górny odcinek: 9 (14,1%)	bd.	bd.	bd.
	CTH (N = 27)	22 (81,5%)	72,0 (IQR: 68,0-77,0)	0: 1 (6,2%) 1: 7 (43,8%) 2: 6 (37,5%) 3: 2 (12,5%) 4: 0 (0%)	Pęcherz moczowy: 16 (59,3%) Górny odcinek: 8 (29,6%) Pęcherz moczowy + górny odcinek: 3 (11,1%)	bd.	bd.	bd.
	Awelumab-CTH (N = 8)	7 (87,5%)	78 (IQR: 76-79)	0: 7 (87,5%) 1: 1 (12,5%) 2: 0 (0%)	Pęcherz moczowy: 5 (62,5%) Górny odcinek: 3 (37,5%)	Nawrót miejscowy/progresja: 5 (62,5%) Węzły chłonne: 8 (100,0%) Płuca: 1 (12,5%) Wątroba: 1 (12,5%) Kości: 3 (37,5%) Otrzewna: 1 (12,5%) Nadnercza: 0 (0%) Przepona: 0 (0%)	bd.	GC: 3 (37,5%) GCarbo: 4 (50,0%) TC: 0 (0%) MVAC: 1 (12,5%) Awelumab: 8 (100,0%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Grupa	Odsetek mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	Lokalizacja guza pierwotnego (%)	Lokalizacja przerzutów (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
Padcev (enfortumab vedotyny)	Awelumab-EV (N = 11)	9 (81,8%)	76 (IQR: 74-83)	0: 11 (100,0%) 1: 0 (0%) 2: 0 (0%)	Pęcherz moczowy: 8 (72,7%) Górny odcinek: 3 (27,3%)	Nawrót miejscowy/progresja: 2 (18,2%) Węzły chłonne: 7 (63,6%) Płuca: 4 (36,4%) Wątroba: 1 (9,1%) Kości: 3 (27,3%) Otrzewna: 1 (9,1%) Nadnercza: 0 (0%) Przepona: 0 (0%)	bd.	GC: 4 (36,4%) GCarbo: 7 (63,6%) TC: 0 (0%) MVAC: 0 (0%) Awelumab: 11 (100,0%)
	Pembrolizumab-CTH (N = 15)	12 (80,0%)	75 (IQR: 66-77)	0: 12 (80,0%) 1: 3 (20,0%) 2: 0 (0%)	Pęcherz moczowy: 8 (53,3%) Górny odcinek: 6 (40,0%) Bd.: 1 (6,7%)	Nawrót miejscowy/progresja: 2 (13,3%) Węzły chłonne: 10 (66,7%) Płuca: 11 (73,3%) Wątroba: 4 (19,0%) Kości: 2 (13,3%) Otrzewna: 2 (13,3%) Nadnercza: 0 (0%) Przepona: 0 (0%)	bd.	GC: 10 (66,7%) GCarbo: 4 (26,7%) TC: 1 (6,7%) MVAC: 0 (0%) Pembrolizumab: 15 (100,0%)
	Pembrolizumab-EV (N = 21)	12 (57,1%)	77 (IQR: 73-84)	0: 20 (95,2%) 1: 0 (0%) 2: 1 (4,8%)	Pęcherz moczowy: 8 (38,1%) Górny odcinek: 13 (61,9%)	Nawrót miejscowy/progresja: 8 (38,1%) Węzły chłonne: 11 (52,4%) Płuca: 9 (42,9%) Wątroba: 5 (23,8%) Kości: 5 (23,8%) Otrzewna: 0 (0%)	bd.	GC: 13 (61,9%) GCarbo: 8 (38,1%) TC: 0 (0%) MVAC: 0 (0%) Pembrolizumab: 21 (100,0%)

Padcev (enfortumab vedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Grupa	Odsetek mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	Lokalizacja guza pierwotnego (%)	Lokalizacja przerzutów (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
Taguchi 2023 (Taguchi 2023)*						Nadnercza: 1 (4,8%) Przepona: 1 (4,8%)		
	EV (N = 18)	15 (83%)	70 (IQR: 65; 73)	≤1: 16 (89%) ≥2: 2 (11%)	Pęcherz moczowy: 7 (39%) Górny odcinek lub oba: 11 (61%)	Węzły chłonne: 12 (67%) Trzewne: 14 (78%) Płuca: 10 (56%) Kości: 3 (17%) Wątroba: 4 (22%)	bd.	bd.
	CTH (z platynami) (N = 18)	14 (78%)	70 (IQR: 63; 73)	≤1: 16 (89%) ≥2: 2 (11%)	Pęcherz moczowy: 7 (39%) Górny odcinek lub oba: 11 (61%)	Węzły chłonne: 12 (67%) Trzewne: 13 (72%) Płuca: 8 (44%) Kości: 4 (22%) Wątroba: 4 (22%)	bd.	bd.
	EV (N = 81)	58 (71,6%)	74 (IQR: 69; 79)	0: 39 (48,2%) 1: 26 (32,1%) ≥2: 16 (19,8%)	Górny odcinek: 47 (58,0%) Dolny odcinek: 34 (42,0%)	Trzewne: 49 (60,5%) Płuca: 44 (54,3%) Wątroba: 14 (17,3%)	bd.	bd.
ULTRA (Uchimoto 2024a)	CTH (z platynami) (N = 23)	20 (87,0%)	67 (IQR: 57; 73)	0: 9 (39,1%) 1: 8 (34,8%) ≥2: 6 (26,1%)	Górny odcinek: 18 (78,3%) Dolny odcinek: 5 (21,7%)	Trzewne: 16 (69,6%) Płuca: 12 (52,2%) Wątroba: 6 (26,1%)	bd.	bd.

* przedstawiono dane po PSM.

Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

W większości badań (gdzie nie określono, że w grupie kontrolnej stosowano wznowienie [*re-challenge*] CTH z udziałem pochodnych platyn) wykazano, że mediana przeżycia OS jest istotnie dłuższa podczas terapii EV w porównaniu do chemioterapii: w badaniu *Kawahara 2023* HR wyniósł 0,71, a $p = 0,013$, w próbie *Nakagawa 2025* mediana OS wyniosła odpowiednio 14,8 vs 6,3 miesiąca, $HR = 0,47$ (95% CI: 0,22; 0,99), $p = 0,0279$, a w próbie *Nakane 2024* mediana OS wyniosła odpowiednio 13 (95% CI: 9; 16) vs 9 (95% CI: 3; 14) miesięcy ($p = 0,036$). Dodatkowo w badaniu *Nakagawa 2025* wykazano znamienne różnice na korzyść EV w ocenie PFS, 8,1 miesiąca w grupie EV vs 6,3 miesiąca w grupie CTH, $HR = 0,38$ (95% CI: 0,18; 0,77), $p = 0,0013$. Co więcej, mediana DOR w badaniu *ULTRA* była znamienne dłuższa podczas EV w odniesieniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 10,9 vs 4,8 miesiąca, $HR = 0,29$ (95% CI: 0,08; 0,99), $p = 0,049$.

Tabela 113. Ocena skuteczności badań RWE z grupą kontrolną w populacji japońskiej.

Badanie [^]	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie	Inne ważniejsze wyniki
<i>Kawahara 2023</i>	EV vs CTH: HR dla OS: 0,71, p = 0,013	bd.	bd.	Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie CSS: HR = 0,83, p = 0,294
<i>Nakagawa 2025</i>	EV vs CTH: mediana OS: 14,8 miesiąca vs 6,3 miesiąca, HR = 0,47 (95% CI: 0,22; 0,99)*, p = 0,0279	EV vs CTH: mediana: 8,1 miesiąca vs 6,3 miesiąca, HR = 0,38 (95% CI: 0,18; 0,77)*, p = 0,0013	bd.	nd.
<i>Nakane 2024</i>	EV vs CTH: mediana OS: 13 (95% CI: 9; 16) miesięcy vs 9 (95% CI: 3; 14) miesięcy, p = 0,036 1-roczy OS: 53,8% (95% CI: 36,9%; 68,0%) vs 43,3% (95% CI: 23,2%; 61,8%)	bd.	bd.	nd.
<i>Nishimura 2025</i>	mediana OS, awelumab-EV vs awelumab-CTH: no. vs no., p = 0,58 mediana OS, pembrolizumab-EV vs pembrolizumab-CTH: 10 vs 9 miesięcy, p = 0,77	mediana PFS, awelumab-EV vs awelumab-CTH: no. vs 5 miesięcy, p = 0,094 mediana PFS, pembrolizumab-EV vs pembrolizumab-CTH: 15 vs 7 miesięcy, p = 0,37	ORR, awelumab-EV vs awelumab-CTH: 63,6% vs 25,0%, p = 0,092 ORR, pembrolizumab-EV vs pembrolizumab-CTH: 52,4% vs 33,3%, p = 0,13	nd.
<i>Taguchi 2023 (Taguchi 2023)**</i>	EV vs CTH (z platynami): mediana OS: no. (IQR: 5; no.) vs 11 (IQR: 8; 27) miesięcy, p = 0,98	EV vs CTH (z platynami): mediana PFS: no. (IQR: 2; no.) vs 8 (IQR: 4; 11) miesięcy, p = 0,99	EV vs CTH (z platynami): ORR: 9/18 (50%) vs 6/18 (33%), p = 0,31 DCR: 14/18 (78%) vs 13/18 (72%), p = 0,70	nd.
<i>ULTRA (Uchimoto 2024a)</i>	EV vs CTH (z platynami): mediana OS: 14,7 vs 9,2 miesiąca, HR = 0,58 (95% CI: 0,29; 1,17), p = 0,128	EV vs CTH (z platynami): mediana PFS: 5,3 vs 4,6 miesiąca, HR = 0,98 (95% CI: 0,53; 1,79), p = 0,937	EV vs CTH (z platynami): ORR: 38/81 (46,8%) vs 10/23 (43,5%), p = 0,816 DCR: 58/81 (71,6%) vs 17/23 (73,9%), p = 1,00 mediana DOR: 10,9 vs 4,8 miesiąca, HR = 0,29 (95% CI: 0,08; 0,99), p = 0,049	nd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

**przedstawiono dane po PSM.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona tylko w dwóch próbach: *Nakagawa 2025* i *Nakane 2024*. Na podstawie danych z pierwszej próby wykazano, że neutropenia ogółem, jak i w ≥ 3 stopniu nasilenia była znamienne rzadsza podczas terapii EV w odniesieniu do CTH, odpowiednio $RR = 0,08$ (95% CI: 0,02; 0,32), $p = 0,0004$ i $RR = 0,09$ (95% CI: 0,02; 0,35), $p = 0,0006$. Natomiast ryzyko pojawienia się świądu i wysypki grudkowo-plamistej była znamienne wyższa podczas terapii EV, odpowiednio $RR = 9,14$ (95% CI: 1,31; 63,89), $p = 0,0257$ i $RR = 7,43$ (1,05; 52,65), $p = 0,0448$ (obliczenia autorów raportu).

Tabela 114. Ocena bezpieczeństwa badań RWE z grupą kontrolną w populacji japońskiej.

Badanie	Jakiegolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegolwiek AEs^	5 najczęstszych AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia^	Inne ważniejsze wyniki
Nakagawa 2025	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	EV vs CTH:	EV vs CTH:	nd.
								- Neutropenia: 2/35 (5,7%) vs 14/20 (70,0%), RR = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,32), p = 0,0004* - Gorączka neutropeniczna: 0/35 (0%) vs 4/20 (20,0%), RR = 0,06 (95% CI: 0,00; 1,15), p = 0,0618* - Niedokrwistość: 4/35 (11,4%) vs 3/20 (15,0%), RR = 0,76 (95% CI: 0,19; 3,07), p = 0,7019* - Trombocytopenia: 1/35 (2,8%) vs 3/20 (15,0%), RR = 0,19 (95% CI: 0,02; 1,71), p = 0,1388* - Obwodowa neuropatia: 6/35 (17,1%) vs 4/20 (20,0%), RR = 0,86 (95% CI: 0,27; 2,68), p = 0,7909* - Świąd: 16/35 (45,7%) vs 1/20 (5,0%), RR = 9,14	- Neutropenia: 2/35 (5,7%) vs 13/20 (65,0%), RR = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,35), p = 0,0006 - Gorączka neutropeniczna: 0/35 (0%) vs 4/20 (20,0%), RR = 0,06 (95% CI: 0,00; 1,15), p = 0,0618 - Niedokrwistość: 1/35 (2,8%) vs 2/20 (10,0%), RR = 0,29 (95% CI: 0,03; 2,96), p = 0,2934 - Trombocytopenia: 1/35 (2,8%) vs 1/20 (5,0%), RR = 0,57 (95% CI: 0,04; 8,65), p = 0,6864 - Wysypka grudkowo-plamista: 3/35 (8,6%) vs 0/20 (0%), RR = 4,08 (95% CI: 0,22; 75,25), p = 0,3440 - Zaburzenia wątroby: 2/35 (5,6%) vs 0/20 (0%), RR =	

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Badanie	Jakiegokolwiek AEs	AEs ≥ 3 stopnia nasilenia	Ciężkie (serious) AEs	AEs związane z leczeniem	AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia	AEs prowadzące do modyfikacji dawki	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 najczęstszych jakiegokolwiek AEs^	5 najczęstszych AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia^	Inne ważniejsze wyniki
								(95% CI: 1,31; 63,89), p = 0,0257* • Wysypka grudkowo-plamista: 13/35 (37,1%) vs 1/20 (5,0%), RR = 7,43 (1,05; 52,65), p = 0,0448* • Spadek apetytu: 5/35 (14,3%) vs 0/20 (0%), RR = 6,42 (95% CI: 0,37; 110,33), p = 0,2003*	2,92 (95% CI: 0,15; 57,90), p = 0,4826	
Nakane 2024**	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	EV: • Obwodowa neuropatia: 28/64 (43,8%) • Wysypka: 25/64 (39,1%) • Niedokrwistość: 22/64 (34,4%) • Zaburzenia smaku: 20/64 (31,2%) • Zmęczenie: 20/64 (31,2%)	EV: • Niedokrwistość: 8/64 (12,5%) • Spadek liczby neutrofilów: 5/64 (7,8%) • Wysypka: 2/64 (3,1%)	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
** związane z leczeniem;
^ względem EV, jak i CTH w badaniu Nakagawa 2025.

Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

17.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

17.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2024).

Tabela 115. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u> /brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u> /brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u> /brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u> /brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u> /brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u> /brak informacji

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?	<u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/ <u>nie</u> /brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.
 Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.
 ^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;
 & pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 116. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 117. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.	2.7a.			-
T/PT	ND			Niskie
N/PN/BI	N/PN			Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI			Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej			-
Niskie	Niskie			Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

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

Tabela 118. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna			T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna			N/PN/BI	Wysokie

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

Tabela 119. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

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

Tabela 120. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

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

Tabela 121. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

17.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 122. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

17.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 123. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

17.2.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 124. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Padcev (enfortumab vedotyny)	w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano
-

Tabela 125. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

17.2.5 Skala AMSTAR 2

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),

- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 126. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \pm$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \pm$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	RCTs	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		nie-RCT	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>		w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

17.3 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend – wyszukiwanie główne

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 18 czerwca 2025 roku.

Tabela 127. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	enfortumab vedotin[nm] OR enfortumab vedotin[all]	550
#2	"carcinoma, transitional cell"[mh]	22686
#3	"transitional cell"[all] OR urothelial[all]	43245
#4	cancer[all] OR carcinoma[all] OR tumor[all]	6055348
#5	#3 AND #4	40674
#6	#2 OR #5	40674
#7	#1 AND #6	461

Tabela 128. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	('enfortumab vedotin'/exp OR 'enfortumab vedotin') AND [embase]/lim	1427
#2	'transitional cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	38624
#3	('transitional cell' OR urothelial) AND [embase]/lim	58834
#4	(cancer OR carcinoma OR tumor) AND [embase]/lim	6450124
#5	#3 AND #4	55080
#6	#2 OR #5	55080
#7	#1 AND #6	1083

Tabela 129. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	'enfortumab vedotin'	110
#2	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]	890
#3	'transitional cell' OR urothelial	2788
#4	cancer OR carcinoma OR tumor	282822
#5	#3 AND #4	2638
#6	#2 OR #5	2638
#7	#1 AND #6	103

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

17.4 Strategie wyszukiwania oraz liczba trafień dla poszczególnych kwerend – wyszukiwanie gemcytabina

Wyszukiwanie przeprowadzono do 18 czerwca 2025 roku.

Tabela 130. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	gemcitabine[all] OR gemcitabine[mh]	23281
2	"carcinoma, transitional cell"[mh]	22686
3	"transitional cell"[all] OR urothelial[all]	43245
4	cancer[all] OR carcinoma[all] OR tumor[all]	6055348
5	metastatic[tw] OR advanced[tw] OR "second-line"[all] OR "third-line"[all]	949976
6	#3 AND #4	40674
7	#2 OR #6	40674
8	#1 AND #5 AND #7	747

Tabela 131. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'gemcitabine'/exp AND [embase]/lim	79875
2	'transitional cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	38624
3	('transitional cell' OR urothelial) AND [embase]/lim	58834
4	(cancer OR carcinoma OR tumor) AND [embase]/lim	6450124
5	(metastatic OR advanced OR 'second-line' OR 'third-line') AND [embase]/lim	1625415
6	#3 AND #4	55080
7	#2 OR #6	55080
8	#1 AND #5 AND #7	2499

Tabela 132. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	gemcitabine OR [mh "gemcitabine"]	7762
2	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]	890
3	"transitional cell" OR urothelial	2654
4	cancer OR carcinoma OR tumor	282822
5	metastatic OR advanced OR "second-line" OR "third-line"	113860

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
6	#3 AND #4	2598
7	#2 OR #6	2598
8	#1 AND #5 AND #7	368

17.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Efektywność kliniczna (próby kliniczne)	
Badania z randomizacją	
<u>Badanie EV-301</u>	
<i>Powles 2021</i>	Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Wu C, Campbell M, Matsangou M, Petrylak D. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2021; 384(12):1125-1135.
<i>Petrylak 2021</i>	Petrylak DP, Powles T, Rosenberg J. Enfortumab Vedotin in Advanced Urothelial Carcinoma. Reply. <i>N Engl J Med</i> 2021; 385(1):93-94.
<i>Mamtani 2021</i>	Mamtani R, Rosenberg JE, Powles T, et al. Quality of life, functioning, and symptoms in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from EV-301: A randomized phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021; 39 (suppl 15): 4539-4539 [abstrakt i poster].
<i>Rosenberg 2021a</i> [doniesienie konferencyjne]	Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, et al. 698P Analysis of hard-to-treat subgroups from EV-301: A phase III trial of enfortumab vedotin (EV) vs chemotherapy for previously treated advanced urothelial carcinoma. <i>Annals of Oncology</i> 2021; 32 (suppl 5): S710-S711 [abstrakt i poster].
<i>Rosenberg 2021b</i> [doniesienie konferencyjne]	Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, et al. Long-term outcomes in EV-301: 24-month findings from the phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2022; 40 (suppl 16): 4516-4516 [abstrakt i prezentacja].
<i>Rosenberg 2023</i>	Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Mamtani R, Wu C, Matsangou M, Campbell M, Petrylak DP. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. <i>Ann Oncol</i> 2023; 34(11):1047-1054. DOI:10.1016/j.annonc.2023.08.016
<i>Rosenberg 2024</i>	Rosenberg JE, Mamtani R, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Sridhar SS, Pappot H, Gurney H, Bedke J, van der Heijden MS, Galli L, Keam B, Masumori N, Meran J, O'Donnell PH, Park SH, Grande E, Sengeløv L, Uemura H, Skaltsa K, Campbell M, Matsangou M, Wu C, Hepp Z, McKay C, Powles T, Petrylak DP. Health-related Quality of Life in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma from EV-301: A Phase 3 Trial of Enfortumab Vedotin Versus Chemotherapy. <i>Eur Urol</i> 2024; 85(6):574-585. DOI:10.1016/j.eururo.2024.01.007
<i>Petrylak 2024</i> [doniesienie konferencyjne]	Petrylak DP, Chia YL, Yu EY, Powles T, Flaig TW, Loriot Y, O'Donnell PH, Heath EI, Kojima T, Park SH, Sonpavde GP, Picus J, Matsubara N, Obara W, Chudasama V, Poondru S, Harrison M, Kim E, Brancato SJ, Rosenberg JE. Impact of exposure on outcomes with enfortumab vedotin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2024; 42(16) [abstrakt i poster].
<i>NCT03474107</i>	ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). Study Results. Last Update Posted: December 22, 2022. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03474107?term=EV-301&draw=2&rank=1&view=results . Ostatni dostęp w dniu 16.01.2023 r.
<i>2017-003344-21</i>	European Union Clinical Trials Register. Clinical Trial Results: An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). Results version number: v3(current). This version publication date: 05 Sep 2021.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003344-21/results>. Ostatni dostęp w dniu 16.01.2023 r.

EPAR Padcev 2022

European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Padcev. International non-proprietary name: enfortumab vedotin. Procedure No. EMEA/H/C/005392/0000. 24 February 2022, EMA/249357/2022. Dokument dostępny online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev>. Ostatni dostęp w dniu 16.01.2023 r.

Badania bez randomizacji

Badanie EV-201

Rosenberg 2019

Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, McGregor BA, Heath EI, Yu EY, Galsky MD, Hahn NM, Gartner EM, Pinelli JM, Liang SY, Melhem-Bertrandt A, Petrylak D. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2019; 37(29):2592-2600

McGregor 2022

McGregor B, O'Donnell PH, Balar A, Petrylak D, Rosenberg J, Yu EY, Quinn DI, Heath EI, Campbell M, Hepp Z, McKay C, Steinberg J, Regnault A, Mazerolle F, Galsky M. Health-related Quality of Life of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Treated with Enfortumab Vedotin after Platinum and PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy: Results from Cohort 1 of the Phase 2 EV-201 Clinical Trial. *Eur Urol* 2022; 81(5):515-522

O'Donnell 2020 [doniesienie konferencyjne]

O'Donnell PH, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. 746P EV-201: Long-term results of enfortumab vedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and PD-1/PD-L1 inhibitors. *Annals of Oncology* 2020; 31 (suppl 4): S579-S580 [abstrakt i poster].

Petrylak 2019 [doniesienie konferencyjne]

Petrylak DP, Balar AV, O'Donnell PH, et al. EV-201: Results of Enfortumab Vedotin Monotherapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Previously Treated with Platinum and Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(suppl 18): 4505-4505 [abstrakt i prezentacja].

Petrylak 2024 [doniesienie konferencyjne]

Petrylak DP, Chia YL, Yu EY, Powles T, Flaig TW, Lorient Y, O'Donnell PH, Heath EI, Kojima T, Park SH, Sonpavde GP, Picus J, Matsubara N, Obara W, Chudasama V, Poondru S, Harrison M, Kim E, Brancato SJ, Rosenberg JE. Impact of exposure on outcomes with enfortumab vedotin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2024; 42(16) [abstrakt i poster].

EPAR Padcev 2022

European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Padcev. International non-proprietary name: enfortumab vedotin. Procedure No. EMEA/H/C/005392/0000. 24 February 2022, EMA/249357/2022. Dokument dostępny online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev>. Ostatni dostęp w dniu 16.01.2023 r.

NCT03219333

ClinicalTrials.gov. A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (EV-201). Study Results. Last Update Posted: 27.08.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03219333?term=NCT03219333&rank=1&tab=results>. Ostatni dostęp w dniu 15.05.2025 r.

Badanie EV-101

Rosenberg 2020

Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, Smith D, Ruether D, Flaig TW, Baranda J, Lang J, Plimack ER, Sangha R, Heath EI, Merchan J, Quinn DI, Srinivas S, Milowsky M, Wu C, Gartner EM, Zuo P, Melhem-Bertrandt A, Petrylak D. EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol* 2020; 38(10):1041-1049

Rosenberg 2018 (doniesienie konferencyjne)

Rosenberg JE, Sridhar SS, Zhang J, et al. Updated results from the enfortumab vedotin phase 1 (EV-101) study in patients with metastatic urothelial cancer (mUC). *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36 (suppl 15): 4504-4504 [abstrakt i prezentacja].

- Rosenberg 2019a** (doniesienie konferencyjne)
EPAR Padcev 2022
- Rosenberg JE, Sridhar SS, Zhang J, et al. Mature results from EV-101: A phase I study of enfortumab vedotin in patients with metastatic urothelial cancer (mUC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(suppl 7): 377-377 [abstrakt i poster].
- European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Padcev. International non-proprietary name: enfortumab vedotin. Procedure No. EMEA/H/C/005392/0000. 24 February 2022, EMA/249357/2022. Dokument dostępny online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev>. Ostatni dostęp w dniu 16.01.2023 r.

Badanie EV-203

Li 2024

Li S, Shi Y, Dong H, Guo H, Xie Y, Sun Z, Zhang X, Kim E, Zhang J, Li Y, Xu C, Kadeerbai H, Lee S, Gorla S, Guo J, Sheng X. Phase 2 Trial of Enfortumab Vedotin in Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in China. *Cancer Med* 2024; 13(21):e70368. DOI:10.1002/cam4.70368

NCT04995419

ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Who Previously Received Platinum-containing Chemotherapy and Programmed Cell Death Protein-1 (PD 1) / (Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor Therapy. Study Results. Last Update Posted: 13.04.2025.. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04995419?term=NCT04995419&rank=1&tab=results>

Efektywność praktyczna (RWE) w populacji ogólnej chorych z UC

Belkaïd 2025

Belkaïd S, Ribereau-Gayon E, Chabaud S, Anriot J, Chalas T, Fléchon A, Boyle H, Vinceneux A, Bérard F, You B, Freyer G, Darnis S, Tartas S, Amini-Adle M. Association between drug-related cutaneous adverse events and survival outcomes in patients treated with enfortumab vedotin. *Eur J Cancer* 2025; 222:115427. DOI:10.1016/j.ejca.2025.115427

Fiala 2024 (badanie ARON-2EV)

Fiala O, Massari F, Basso U, Giannatempo P, Grande E, Buti S, Myint ZW, De Giorgi U, Pichler R, Grillone F, Ürün Y, Calabrò F, Bourlon MT, Galli L, Kanesvaran R, Roviello G, Kucharz J, Rizzo M, Park SH, Cerbone L, Seront E, Messina C, Molina-Cerrillo J, Santini D, Yano A, Incorvaia L, Catalano M, Pinto A, Formisano L, Soares A, Facchini G, Fornarini G, Poprach A, Rebuzzi SE, Nasso C, Spinelli GP, Angel M, Stellato M, Tural D, Aurilio G, Epstein I, Carrozza F, Monteiro FSM, Benedetti G, Büchler T, Ortega C, Zakopoulou R, Battelli N, Porta C, Bellmunt J, Gupta S, Santoni M. Enfortumab Vedotin Following Platinum Chemotherapy and Avelumab Maintenance in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma: A Retrospective Data from the ARON-2(EV) Study. *Target Oncol* 2024; 19(6):905-915. DOI:10.1007/s11523-024-01099-0

Fiala 2025 (badanie ARON-2EV)

Fiala O, Buti S, Fujita K, de Liaño AG, Fukuokaya W, Kimura T, Yanagisawa T, Giannatempo P, Angel M, Mennitto A, Molina-Cerrillo J, Bourlon MT, Soares A, Takeshita H, Calabrò F, Ortega C, Kucharz J, Milella M, Seront E, Park SH, Tural D, Benedetti G, Ürün Y, Battelli N, Melichar B, Poprach A, Buchler T, Kopecký J, Conteduca V, Monteiro FSM, Massari F, Gupta S, Santoni M. Concomitant medications in patients with metastatic urothelial carcinoma receiving enfortumab vedotin: real-world data from the ARON-2(EV) study. *Clin Exp Metastasis* 2025; 42(2):18. DOI:10.1007/s10585-025-10335-4

Rizzo 2025 (badanie ARON-2EV)

Rizzo M, Morelli F, Ürün Y, Buti S, Park SH, Bourlon MT, Grande E, Massari F, Landmesser J, Poprach A, Takeshita H, Roviello G, Myint ZW, Popovic L, Soares A, Abahssain H, Giannatempo P, Molina-Cerrillo J, Incorvaia L, Salah S, Zeppellini A, Monteiro FSM, Porta C, Gupta S, Santoni M. Real-Life Impact of Enfortumab Vedotin or Chemotherapy in the Sequential Treatment of Advanced Urothelial Carcinoma: The ARON-2 Retrospective Experience. *Cancer Med* 2025; 14(4):e70479. DOI:10.1002/cam4.70479

Koshkin 2022 (badanie UNITE)

Koshkin VS, Henderson N, James M, Natesan D, Freeman D, Nizam A, Su CT, Khaki AR, Osterman CK, Glover MJ, Chiang R, Makrakis D, Talukder R, Lemke E, Olsen TA, Jain J, Jang A, Ali A, Jindal T, Chou J, Friedlander TW, Hoimes C, Basu A, Zakharia Y, Barata PC, Bilen MA, Enamekhoo H, Davis NB, Shah SA, Milowsky MI, Gupta S, Campbell MT,

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

	Grivas P, Sonpavde GP, Kilari D, Alva A. Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer: Analysis from the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) study. <i>Cancer</i> 2022; 128(6):1194-1205
Adib 2022	Adib E, El Zarif T, Jain RK, Skelton WP 4th, Freeman D, Curran C, Akl E, Nassar AH, Ravi P, Mantia C, Kwiatkowski DJ, Choueiri TK, Sonpavde . FGFR2/3 genomic alterations and response to Enfortumab Vedotin in metastatic urothelial carcinoma. <i>BJUI Compass</i> 2022; 3(2):169-172
Klümper 2023	Klümper N, Ralser DJ, Ellinger J, Roghmann F, Albrecht J, Below E, Alajati A, Sikic D, Breyer J, Bolenz C, Zengerling F, Erben P, Schwamborn K, Wirtz RM, Horn T, Nagy D, Toma M, Kristiansen G, Büttner T, Hahn O, Grünwald V, Darr C, Erne E, Rausch S, Bedke J, Schlack K, Abbas M, Zschäbitz S, Schwab C, Mustea A, Adam P, Manseck A, Wullich B, Ritter M, Hartmann A, Gschwend J, Weichert W, Erlmeier F, Hölzel M, Eckstein M. Membranous NECTIN-4 Expression Frequently Decreases during Metastatic Spread of Urothelial Carcinoma and Is Associated with Enfortumab Vedotin Resistance. <i>Clin Cancer Res</i> 2023; 29(8):1496-1505. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-1764
Sikora-Kupis 2023	Sikora-Kupis B, Domański P, Fortuniak W, Kruczyk B, Staneta S, Piętak M, Mydlak A, Demkow T, Dumnicka P, Kucharz J. First experience in treating advanced urothelial cancer with enfortumab vedotin. Single-centre retrospective study of patients qualified for a rescue access procedure. <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> 2023; 27(4):224-229. DOI:10.5114/wo.2023.134751
Zschäbitz 2023	Zschäbitz S, Biernath N, Hilser T, Höllein A, Zengerling F, Cascucelli J, Paffenholz P, Seidl D, Lutz C, Schlack K, Kingreen D, Klümper N, Ivanyi P, von Amsberg G, Heers H, Roghmann F, Tauber RL, Cathomas R, Hofer L, Niegisch G, Klee M, Ehrenberg R, Hassler A, Hadaschik BA, Grünwald V, Darr C. Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Carcinoma: Survival and Safety in a European Multicenter Real-world Patient Cohort. <i>Eur Urol Open Sci</i> 2023; 53:31-37. DOI:10.1016/j.euros.2023.04.018
Niziam 2024 (badanie UNITE)	Nizam A, Jindal T, Jiang CY, Alhalabi O, Bakaloudi DR, Talukder R, Davidsohn MP, Nguyen CB, Oh E, Taylor AK, Lemke E, Kilari D, Hoimes CJ, Emamekhoo H, Gupta S, Bellmunt J, Grivas P, Campbell MT, Alva AS, Koshkin VS. Outcomes in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (aUC) treated with enfortumab vedotin (EV) after switch maintenance avelumab (MAV) in the UNITE study. <i>J Clin Oncol</i> 2024; 42(4).
Efektywność praktyczna (RWE) w populacji japońskiej chorych z UC	
Urabe 2025 (badanie JIKEI-YAYOI)	Urabe F, Taneda Y, Uchida N, Kagawa H, Muramoto K, Goto Y, Koike Y, Hara S, Ohtsuka T, Nakazono M, Ishikawa M, Imai Y, Iwatani K, Kayano S, Atsuta M, Aikawa K, Tashiro K, Sasaki T, Miki J, Kimura T. Organ-specific tumor response to enfortumab vedotin in metastatic urothelial carcinoma: a multicenter retrospective study. <i>Jpn J Clin Oncol</i> 2025. DOI:10.1093/jjco/hyaf060
Uchimoto 2024 (badanie ULTRA)	Uchimoto T, Matsuda T, Komura K, Fukuokaya W, Adachi T, Hirasawa Y, Hashimoto T, Yoshizawa A, Saruta M, Hashimoto M, Higashio T, Tsuchida S, Nishimura K, Tsujino T, Nakamura K, Fukushima T, Nishio K, Yamamoto S, Iwatani K, Urabe F, Mori K, Yanagisawa T, Tsuduki S, Takahara K, Inamoto T, Miki J, Fujita K, Kimura T, Ohno Y, Shiroki R, Uemura H, Azuma H. C-Reactive Protein-Albumin Ratio Predicts Objective Response to Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Carcinoma. <i>Target Oncol</i> 2024; 19(4):635-644. DOI:10.1007/s11523-024-01068-7
Uchimoto 2024a (badanie ULTRA)	Uchimoto T, Tsuchida S, Komura K, Fukuokaya W, Adachi T, Hirasawa Y, Hashimoto T, Yoshizawa A, Saruta M, Hashimoto M, Higashio T, Matsuda T, Nishimura K, Tsujino T, Nakamura K, Fukushima T, Nishio K, Yamamoto S, Iwatani K, Urabe F, Mori K, Yanagisawa T, Tsuduki S, Takahara K, Inamoto T, Miki J, Fujita K, Kimura T, Ohno Y, Shiroki R, Uemura H, Azuma H. Durable Response to Enfortumab Vedotin Compared to Re-challenging Chemotherapy in Metastatic Urothelial Carcinoma After Checkpoint Inhibitors. <i>Target Oncol</i> 2024; 19(3):401-410. DOI:10.1007/s11523-024-01047-y

- Uchimoto 2025 (badanie ULTRA)** Uchimoto T, Iwatsuki K, Komura K, Fukuokaya W, Adachi T, Hirasawa Y, Hashimoto T, Yoshizawa A, Saruta M, Hashimoto M, Minami T, Yamamoto Y, Yamazaki S, Takai T, Sakamoto M, Nakajima Y, Nishimura K, Maenosono R, Tsujino T, Nakamura K, Fukushima T, Nishio K, Yoshikawa Y, Yamamoto S, Iwatani K, Urabe F, Mori K, Yanagisawa T, Tsuduki S, Takahara K, Fujita K, Kimura T, Ohno Y, Shiroki R, Azuma H. Association of body mass index and tumor response in metastatic urothelial carcinoma treated with enfortumab vedotin: data from the ULTRA-Japan consortium. *Int J Clin Oncol* 2025; 30(4):761-769. DOI:10.1007/s10147-025-02709-1
- Furubayashi 2024 (badanie UROKYU)** Furubayashi N, Minato A, Tomoda T, Masaoka H, Hori Y, Kiyoshima K, Negishi T, Hara-guchi Y, Koga T, Song Y, Harada K, Kuroiwa K, Seki N, Fujimoto N, Nakamura M. Cutaneous and Renal Toxicities of Enfortumab Vedotin for Advanced Urothelial Carcinoma: The UROKYU Study. *Anticancer Res* 2024; 44(7):3025-3032. DOI:10.21873/anticancer.17115
- Furubayashi 2024a (badanie UROKYU)** Furubayashi N, Minato A, Tomoda T, Masaoka H, Hori Y, Kiyoshima K, Negishi T, Hara-guchi Y, Koga T, Song Y, Harada K, Kuroiwa K, Seki N, Fujimoto N, Nakamura M. Enfortumab Vedotin for Elderly Advanced Urothelial Carcinoma Patients or Those With a Poor Performance Status. *Anticancer Res* 2024; 44(8):3409-3417. DOI:10.21873/anticancer.17161
- Minato 2024 (badanie UROKYU)** Minato A, Furubayashi N, Nagata Y, Tomoda T, Masaoka H, Song Y, Hori Y, Kiyoshima K, Negishi T, Kuroiwa K, Seki N, Tomisaki I, Harada K, Nakamura M, Fujimoto N. Prognostic Impact of Histologic Subtype and Divergent Differentiation in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Treated with Enfortumab Vedotin: A Multicenter Retrospective Study. *Curr Oncol* 2024; 31(2):862-871. DOI:10.3390/curroncol31020064
- Minato 2024a (badanie UROKYU)** Minato A, Furubayashi N, Tomoda T, Masaoka H, Song Y, Hori Y, Kiyoshima K, Negishi T, Kuroiwa K, Seki N, Tomisaki I, Harada K, Nakamura M, Fujimoto N. Organ-Specific Tumor Response to Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Genitourin Cancer* 2024; 22(5):102148. DOI:10.1016/j.clgc.2024.102148
- Nakamura 2025 (badanie YUSHIMA)** Nakamura Y, Tanaka H, Numao N, Inoue M, Yoshinaga A, Kawamura N, Tanabe K, Izumi K, Yamamoto T, Uehara S, Maezawa Y, Soma T, Toide M, Takazawa R, Araki S, Yoshida S, Fujii Y. Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma: Comprehensive Treatment Outcomes and Prognostic Insights From a Multicenter Real-World Study (YUSHIMA Study). *Clin Genitourin Cancer* 2025; 23(2):102301. DOI:10.1016/j.clgc.2025.102301
- Endo 2024** Endo Y, Akatsuka J, Takeda H, Hasegawa H, Yanagi M, Toyama Y, Mikami H, Shibasaki M, Kimura G, Kondo Y. Real-World Insights into Efficacy and Safety of Enfortumab Vedotin in Japanese Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma: Findings, Considerations, and Future Directions. *Curr Oncol* 2024; 31(2):759-768. DOI:10.3390/curroncol31020056
- Furubayashi 2025 (badanie Furubayashi 2025)** Furubayashi N, Negishi T, Mochida M, Kijima A, Katsuki H, Nakamura M. Impact of Relative Dose Intensity of Enfortumab Vedotin for Advanced Urothelial Carcinoma. *In Vivo* 2025; 39(1):411-418. DOI:10.21873/invivo.13843
- Furubayashi 2025a (badanie Furubayashi 2025)** Furubayashi N, Mochida M, Kijima A, Fujimoto Y, Nakamura M, Negishi T. Steroid Pre-medication Impact on Efficacy and Cutaneous Toxicity of Enfortumab Vedotin for Advanced Urothelial Carcinoma. *In Vivo* 2025; 39(3):1607-1614. DOI:10.21873/invivo.13961
- Hara 2024** Hara T, Matsushita Y, Harada K, Fujimoto N, Fujisawa M, Miyake H. Clinical outcomes in patients with advanced urothelial carcinoma treated with enfortumab vedotin: A retrospective multicenter study in Japan. *Int J Urol* 2024; 31(6):696-698. DOI:10.1111/iju.15435
- Hara 2025** Hara T, Suzuki K, Tobe T, Ueki H, Wakita N, Okamura Y, Bando Y, Terakawa T, Hyodo Y, Chiba K, Teishima J, Yao A, Miyake H. Efficacy and safety of routine corticosteroid

- premedication in enfortumab vedotin therapy for advanced urothelial carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2025. DOI:10.1007/s11255-025-04462-w
- Hayakawa 2024** Hayakawa N, Kikuchi E, Kaneko G, Yamashita R, Ikarashi D, Endo Y, Usui K, Obara W, Oyama M, Kondo Y. Association between response to enfortumab vedotin and peripheral neuropathy in urothelial carcinoma patients: a multicenter retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2024; 54(11):1194-1200. DOI:10.1093/jjco/hyae082
- Hirasawa 2024** Hirasawa Y, Adachi T, Hashimoto T, Fukuokaya W, Koike Y, Yata Y, Komura K, Uchimoto T, Tsujino T, Nishimura K, Takahara K, Saruta M, Fujita K, Hashimoto M, Uemura H, Shiroki R, Azuma T, Kimura T, Ohno Y. Comparison of the efficacy of enfortumab vedotin between patients with metastatic urothelial carcinoma who were treated with avelumab or pembrolizumab: real-world data from a multi-institutional study in Japan. *J Cancer Res Clin Oncol* 2024; 150(4):182. DOI:10.1007/s00432-024-05717-2
- Ikarashi 2024** Ikarashi D, Kawamura T, Ogasawara K, Arakawa Y, Machida A, Ito A, Shiomi E, Maekawa S, Kato R, Kanehira M, Sugimura J, Obara W. Tumor-shrinking effects of enfortumab vedotin between primary urothelial carcinoma and metastatic organs. *Front Oncol* 2024; 14:1493922. DOI:10.3389/fonc.2024.1493922
- Ishikawa 2024** Ishikawa G, Matsushita Y, Kitagawa Y, Uchiyama A, Oishi Y, Tanaka H, Watanabe S, Suzuki E, Watanabe S, Watanabe K, Watanabe H, Tamura K, Motoyama D, Matsumoto R, Ito T, Nagata M, Unno T, Furuse H, Mizuno T, Otsuka A. Risk Classification of Patients With Advanced Urothelial Carcinoma Treated With Enfortumab Vedotin. *Cancer Diagn Progn* 2024; 4(6):783-788. DOI:10.21873/cdp.10396
- Kawahara 2023** Kawahara T, Hasizume A, Uemura K, Yamaguchi K, Ito H, Takeshima T, Hasumi H, Teranishi JI, Ousaka K, Makiyama K, Uemura H. Administration of Enfortumab Vedotin after Immune-Checkpoint Inhibitor and the Prognosis in Japanese Metastatic Urothelial Carcinoma: A Large Database Study on Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2023; 15(17). DOI:10.3390/cancers15174227
- Kobari 2025** Kobari Y, Iizuka J, Kondo H, Ichioka M, Watanabe S, Nakamura K, Horiuchi T, Mizoguchi S, Yoshida K, Shimmura H, Hashimoto Y, Kondo T, Kobayashi H, Takagi T. Safety and efficacy of enfortumab vedotin for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in patients aged 80 years and older: A multicenter retrospective study in Japan. *J Geriatr Oncol* 2025; 16(3):102216. DOI:10.1016/j.jgo.2025.102216
- Minato 2023** Minato A, Kimuro R, Ohno D, Tanigawa K, Kuretake K, Matsukawa T, Takaba T, Jojima K, Harada M, Higashijima K, Nagata Y, Tomisaki I, Harada K, Fujimoto N, Miyamoto H. Efficacy and Tolerability of Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma: Early Experience in the Real World. *Anticancer Res* 2023; 43(9):4055-4060. DOI:10.21873/anticancer.16594
- Minato 2025** Minato A, Takaba T, Sugita Y, Kaneko Y, Hongyo R, Tanaka T, Bando T, Sugi T, Mizushima Y, Matsukawa T, Jojima K, Higashijima K, Nagata Y, Tomisaki I, Kashiwagi E. Clinical significance of the dose modification of enfortumab vedotin monotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2025. DOI:10.1093/jjco/hyaf049
- Miyake 2024** Miyake M, Nishimura N, Oda Y, Miyamoto T, Ohmori C, Takamatsu N, Itami Y, Tachibana A, Matsumoto Y, Kiba K, Tomioka A, Yamamoto H, Okajima E, Masaomi K, Sakamoto K, Tomizawa M, Shimizu T, Ohnishi K, Hori S, Morizawa Y, Gotoh D, Nakai Y, Torimoto K, Tanaka N, Fujimoto K. Enfortumab vedotin following platinum-based chemotherapy and immune checkpoint inhibitors for advanced urothelial carcinoma: response, survival and safety analysis from a multicentre real-world Japanese cohort. *Jpn J Clin Oncol* 2024; 54(3):329-338. DOI:10.1093/jjco/hyad170
- Miyake 2025a** Miyake M, Nishimura N, Iemura Y, Yoshikawa M, Torimoto K, Tomioka A, Sakamoto K, Matsumura Y, Naoi M, Ichii D, Inoue K, Narita K, Oyama N, Tomizawa M, Shimizu T, Ohnishi K, Hori S, Morizawa Y, Gotoh D, Nakai Y, Tanaka N, Fujimoto K. Impact of Initial Relative Dose Intensity on Tumor Response and Survival Outcomes in Enfortumab Vedotin Monotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma: A Real-

- world Analysis From a Multicenter Study. Clin Genitourin Cancer 2025;102326. DOI:10.1016/j.clgc.2025.102326
- Morikawa 2024**
Morikawa T, Naiki T, Sugiyama Y, Naiki-Ito A, Nagai T, Etani T, Iida K, Isobe T, Noda Y, Shimizu N, Aoki M, Gonda M, Banno R, Kubota H, Ando R, Umemoto Y, Kawai N, Yasui T. C-Reactive Protein Is a Potential Prognostic Marker in Patient with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Treated with Enfortumab Vedotin: A Multi-Center Retrospective Study. Cancers (Basel) 2024; 16(9). DOI:10.3390/cancers16091725
- Nagata 2024**
Nagata Y, Minato A, Aono H, Kimuro R, Higashijima K, Tomisaki I, Harada K, Miyamoto H, Fujimoto N. Immunohistochemical Expression of p53 and FGFR3 Predicts Response to Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Carcinoma. Int J Mol Sci 2024; 25(19). DOI:10.3390/ijms251910348
- Nakagawa 2025**
Nakagawa R, Izumi K, Toriumi R, Aoyama S, Kano H, Makino T, Naito R, Kadomoto S, Iwamoto H, Yaegashi H, Kawaguchi S, Nohara T, Shigehara K, Mizokami A. Comparison of the efficacy of enfortumab vedotin and paclitaxel plus carboplatin in patients with metastatic urothelial carcinoma. Int J Clin Oncol 2025; 30(3):524-531. DOI:10.1007/s10147-024-02678-x
- Nakane 2024**
Nakane K, Taniguchi K, Nezasa M, Enomoto T, Yamada T, Tomioka-Inagawa R, Niwa K, Tomioka M, Ishida T, Nagai S, Yokoi S, Taniguchi T, Kawase M, Kawase K, Iinuma K, Tobisawa Y, Koie T. Oncologic Outcomes of Patients with Immune Checkpoint Inhibitor Resistant Urothelial Carcinoma Treated with Enfortumab Vedotin and the Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Dysgeusia on Overall Survival: A Retrospective Multicenter Cohort Study in Japan. Cancers (Basel) 2024; 16(15). DOI:10.3390/cancers16152648
- Nishimura 2025**
Nishimura N, Miyake M, Takamatsu N, Mieda K, Inoue K, Tachibana A, Sakamoto K, Onishi M, Maesaka F, Yoshikawa T, Tomizawa M, Shimizu T, Onishi K, Hori S, Morizawa Y, Gotoh D, Nakai Y, Tanaka N, Fujimoto K. Platinum-based chemotherapy rechallenge or enfortumab vedotin after maintenance avelumab or pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Bladder Cancer 2025; 11(1):23523735251317423. DOI:10.1177/23523735251317423
- Ozaki 2025**
Ozaki K, Yamamoto H, Sekine Y, Horiguchi H, Hosogoe S, Mikami J, Fujita N, Tokui N, Okita K, Okamoto T, Mori K, Kobayashi M, Numakura K, Yoneyama T, Tabata R, Sato S, Habuchi T, Ohyama C, Hatakeyama S. Impact of Skin Adverse Events on Prognosis in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Treated With Enfortumab Vedotin: A Real-World Multicenter Study. Int J Urol 2025. DOI:10.1111/iju.70030
- Shindo 2025**
Shindo T, Hashimoto K, Kenuka T, Miyamoto S, Hiyama Y, Fukuta F, Kunishima Y, Okada M, Matsukawa M, Kato R, Senda M, Wanifuchi A, Sato S, Kobayashi K, Tanaka T, Masumori N. Efficacy and safety of enfortumab vedotin in older patients with metastatic urothelial carcinoma: A multicenter retrospective study. J Geriatr Oncol 2025; 16(2):102183. DOI:10.1016/j.jgo.2024.102183
- Taguchi 2023 (badanie Taguchi 2023)**
Taguchi S, Kawai T, Ambe Y, Kishitani K, Sugimoto K, Miyakawa J, Nakamura Y, Noda M, Kaneko T, Kamei J, Obinata D, Yamaguchi K, Kakutani S, Furuya Y, Sato Y, Uemura Y, Akiyama Y, Yamada Y, Sato Y, Yamada D, Enomoto Y, Nishimatsu H, Fujimura T, Fukuhara H, Nakagawa T, Takahashi S, Kume H. Enfortumab vedotin versus platinum rechallenge in post-platinum, post-pembrolizumab advanced urothelial carcinoma: A multicenter propensity score-matched study. Int J Urol 2023; 30(12):1180-1186. DOI:10.1111/iju.15300
- Taguchi 2025 (badanie Taguchi 2023)**
Taguchi S, Kawai T, Ambe Y, Kishitani K, Noda M, Kaneko T, Miyakawa J, Nakamura Y, Hoshina H, Obinata D, Yamaguchi K, Kakutani S, Furuya Y, Sato Y, Adachi Y, Sugimoto K, Sato K, Tabata M, Tanaka T, Nara K, Uemura Y, Kamei J, Akiyama Y, Sato Y, Yamada Y, Niimi A, Yamada D, Takada T, Takahashi S, Yamada Y, Miyazaki H, Enomoto Y, Nishimatsu H, Fujimura T, Fukuhara H, Nakagawa T, Takahashi S, Kume H. Physical, but not

	laboratory, treatment-related adverse events are associated with favorable outcomes of enfortumab vedotin for advanced urothelial carcinoma: A landmark analysis. <i>Int J Urol</i> 2025; 32(3):270-276. DOI:10.1111/iju.15640
Taoka 2024	Taoka R, Kamada M, Izumi K, Tanimoto R, Daizumoto K, Hayashida Y, Uematsu K, Arai H, Sano T, Saito R, Hiramasa H, Kobayashi T, Honda T, Osaki Y, Abe Y, Naito H, Tohi Y, Matsuo Y, Kato T, Okazoe H, Ueda N, Sugimoto M. Peripheral neuropathy and nerve electrophysiological changes with enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial carcinoma: a prospective multicenter cohort study. <i>Int J Clin Oncol</i> 2024; 29(5):602-611. DOI:10.1007/s10147-024-02481-8
Uemura 2024	Uemura K, Ito H, Jikuya R, Kondo T, Tatenuma T, Kawahara T, Ito Y, Komeya M, Muraoka K, Hasumi H, Uemura H, Makiyama K. Enfortumab vedotin prolongs overall survival in metastatic urothelial carcinoma following pembrolizumab therapy in real-world data. <i>Int J Urol</i> 2024; 31(6):678-684. DOI:10.1111/iju.15437
Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa (inne typy badań) oraz porównania pośrednie	
Guerrois 2022	Guerrois F, Thibault C, Lheure C, Sohier P, Bensaid B, Ingen-Housz-Oro S, Dupin N, Diaz E, Garel B, Oules B, Ouedraogo E, Le Bellour A, Régnier E, Franck N, Sbidian E, Oudard S, Le Beller C, Preta L-H, Chouchana L, Badrignans M, Aractingi J. Life-threatening skin reaction with Enfortumab Vedotin: Six cases. <i>Eur J Cancer</i> 2022; 167:168-171
Hirotsu 2021	Hirotsu KE, Rana J, Wang JY, Raghavan SS, Rieger KE, Srinivas S, Fan AC, Kwong BY, Novoa RA, Zaba L. Clinicopathologic characterization of enfortumab vedotin-associated cutaneous toxicity in patients with urothelial carcinoma. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2021; 85(6):1610-1611
Huang 2024	Huang Y, Xu M, Ma X, Wang W, Shen C, Liu F, Chen Z, Wang J, Guo Q, Li X. Characterizing ADRs of Enfortumab vedotin and Erdafitinib in bladder cancer treatment: a descriptive analysis from WHO-VigiAccess. <i>Front Pharmacol</i> 2024; 15. DOI:10.3389/fphar.2024.1503154
Miyake 2025	Miyake M, Nishimura N, Oda Y, Miyamoto T, Tomizawa M, Shimizu T, Hori S, Morizawa Y, Gotoh D, Nakai Y, Torimoto K, Fujii T, Tanaka N, Fujimoto K. Dysgeusia in patients with advanced urothelial carcinoma receiving enfortumab vedotin, platinum-based chemotherapy, or immune check point inhibitors: time-course assessment using chemotherapy-induced taste alteration scale. <i>J Chemother</i> 2025; 37(2):146-158. DOI:10.1080/1120009X.2024.2340885
Nguyen 2021	Nguyen MN, Reyes M, Jones SC. Postmarketing Cases of Enfortumab Vedotin–Associated Skin Reactions Reported as Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. <i>JAMA Dermatology</i> . 2021;157(10):1237-1239. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3450
Yu 2024	Yu M, Zhou L, Cao M, Ji C, Zheng Y. Post-marketing drug safety surveillance of enfortumab vedotin: an observational pharmacovigilance study based on a real-world database. <i>Front Immunol</i> 2024; 15:1397692. DOI:10.3389/fimmu.2024.1397692
Yoon 2022	Yoon S, Shin SJ, Kim HC, Kim YS, Lee HJ, Keam B, Choi YJ, Kim YJ, Park I, Park SH, Lee J. Enfortumab vedotin-related pneumonitis is more common than expected and could lead to acute respiratory failure. <i>Eur J Cancer</i> 2022; 174:81-89

17.6 Publikacje wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia

Chawla NS, Sayegh N, Tripathi N, Govindarajan A, Zengin ZB, Phillip EJ, Dizman N, Meza L, Muddasani R, Chehrizi-Raffle A, Malhotra J, Hsu J, Agarwal N, Pal SK, Tripathi A. Genomic and Clinical Prognostic Factors in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. <i>Clin</i>	Interwencja - badanie retrospektywne, w którym tylko jeden chory otrzymywał EV, w skojarzeniu z pembrolizumabem, a żaden pacjent nie otrzymywał EV w monoterapii.
Padcev (enfortumab vedotyny)	w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Genitourin Cancer 2023; 21(1):69-75.

DOI:10.1016/j.clgc.2022.11.007

Clennon A, Hinkley M, Nymberg K, Ledbetter L, Handley D, McLaughlin E, Mortazavi A, Collier KA. Effect of Enfortumab Vedotin Dose Adjustment on Efficacy in Metastatic Urothelial Carcinoma: A Retrospective Single-Center Experience. Cancer Manag Res 2023; 15:1245-1250. DOI:10.2147/CMAR.S424070

Correction "Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial" (The Lancet Oncology (2021) 22(6) (872–882), (S1470204521000942), (10.1016/S1470-2045(21)00094-2)). Lancet Oncol 2021; 22(6):e239. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00300-4

Curran C, Adib E, Kazakova V, Grivas P, Diamantopoulos LN, Alva AS, Su C, Jain RK, Tandon A, Necchi A, Marandino L, Platini TM, Merchan JR, Sonpavde G. Outcomes of metastatic urothelial carcinoma following discontinuation of enfortumab-vedotin. Clin Genitourin Cancer 2022; 20(1):11-16. DOI:10.1016/j.clgc.2021.08.002

Desimpel G, Zammit F, Lejeune S, Grisay G, Seront E. Lung Toxicity Occurring During Enfortumab Vedotin Treatment: From a Priming Case Report to a Retrospective Analysis. Pharmaceuticals (Basel) 2024; 17(11). DOI:10.3390/ph17111547

Egbeto IA, Vlachou E, Herrera DB, Russell S, Sunshine JC, Hoffman-Censits J, Rozati S. Clinical and histopathological characterization of enfortumab vedotin-associated cutaneous toxicities: A case series. JAAD Case Rep 2025; 57:114-121. DOI:10.1016/j.jcdr.2024.12.019

Erratum: EV-101: A phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4–positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma (Journal of Clinical Oncology (2020) DOI: 10.1200/JCO.19.02044). J Clin Oncol 2022; 40(15):1711. DOI:10.1200/JCO.22.00785

Fukuokaya W, Koike Y, Yata Y, Komura K, Uchimoto T, Tsujino T, Saruta M, Takahara K, Fujita K, Minami T, Adachi T, Hirasawa Y, Hashimoto T, Ohno Y, Uemura H, Shiroki R, Azuma H, Kimura T. Real world evidence of enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial cancer: A multicenter observational study. Int J Urol 2024; 31(4):342-347. DOI:10.1111/iju.15368

Hashimoto M, Fukiage K, Taniguchi K, Minami T, Yanagisawa T, Fukuokaya W, Maenosono R, Yoshikawa Y, Tsujino T, Saruta M, Takahara K, Hirasawa Y, Hashimoto T, Ohno Y, Kimura T, Shiroki R, Fujita K. Cancer-induced Pain Is Associated With Poor Overall Survival of Urothelial Carcinoma Patients Treated With Enfortumab Vedotin. In Vivo 2025; 39(3):1533-1539. DOI:10.21873/invivo.13953

Populacja - wyniki retrospektywnego badania oceniającego wpływ dostosowywania dawki EV na skuteczność u chorych na przerzutowego UC. Spośród 53 włączonych pacjentów, 19 (35,8%) otrzymało wcześniej terapię cisplatyną z powodu mUC, a 18 (34,0%) i 11 (35,8%) otrzymało wcześniej odpowiednio 2 i >3 linie leczenia. Nie podano precyzyjnych informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić, że wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej chemioterapię z udziałem pochodnych platyny i ICI.

Populacja - errata do publikacji z badania EV-201, kohorta 2, wykluczonej na podstawie kryterium populacji (patrz niżej: Yu 2021).

Interwencja - w badaniu ocenie poddano wyniki kliniczne u pacjentów leczonych, lub wyłącznie obserwowanych, po wcześniejszym leczeniu EV, CTH z udziałem pochodnej platyny oraz anty-PD-1/PD-L1 ICI. Wszystkie punkty końcowe oceniano od momentu ukończenia leczenia EV.

Rodzaj badania - opis 3 przypadków toksyczności płucnej po zastosowaniu EV, oddzielnie dla każdego pacjenta, bez zbiorczych analiz

Rodzaj badania - opis 7 przypadków, pacjentów leczonych EV w monoterapii (5/7) oraz w terapii skojarzonej EV + pembrolizumab (2/7); część wyników przedstawiono łącznie dla całej opisywanej grupy, a część osobno dla każdego pacjenta

Punkty końcowe - rekord przedstawia erratę do badania EV-101, która została już uwzględniona w publikacji dla tego badania, włączonej do niniejszej analizy

Populacja - do badania włączano chorych na mUC, leczonych wcześniej przynajmniej 2 liniami terapii systemowej, wszyscy chorzy otrzymali wcześniej terapię ICI, jednak w przypadku terapii CTH opartej na platynach podano jedynie informację, że 64,1% otrzymało wcześniej CTH opartą na cisplatynie, a nie wiadomo co z pozostałymi osobami, nie jest więc możliwe określenie, czy wszyscy chorzy otrzymali wcześniej CTH opartą na platynach, a tym samym ustalenie czy populacja spełnia kryteria włączenia do raportu

Punkty końcowe - dodatkowa analiza do badania RWE ULTRA, w ramach której porównywano podgrupy pacjentów z obecnym bólem związanym z chorobą nowotworową oraz bez takiego bólu; wyniki dla całej populacji badania ULTRA zostały przedstawione w niniejszej analizie, natomiast analiza w tak zdefiniowanych podgrupach nie była przedmiotem oceny w ramach niniejszego raportu

Inoue Y, Yamada T, Fujihara A, Miyashita M, Shiraishi T, Okumi M, Hongo F, Ukimura O. Treatment impact of newly approved therapeutic agents for metastatic urothelial carcinoma in Japan: a single-center retrospective study. *Sci Rep* 2023; 13(1):16580. DOI:10.1038/s41598-023-43901-5

Jindal T, Jiang C, Alhalabi O, Nizam A, Nguyen C, Talukder R, Bakaloudi D, Davidsohn M, Freeman D, Glover M, Khaki AR, Evans S, Lemke E, Bose R, Sim W, Pywell C, Basu A, Kilari D, Barata PC, Bilen MA, Zakharia Y, Milowsky MI, Shah SA, Bellmunt J, Grivas P, Emamekhoo H, Davis NB, Gupta S, Hoimes C, Campbell MT, Alva A, Koshkin VS. Genomic Biomarkers Associated with Enfortumab Vedotin Outcomes for Patients with Advanced Urothelial Carcinoma: Analysis of UNITE Study Data. *Eur Urol Oncol* 2025; 8(2):258-262. DOI:10.1016/j.euo.2024.12.006

Jindal T, Zhang L, Deshmukh P, Reyes K, Chan E, Kumar V, Zhu X, Maldonado E, Feng S, Johnson M, Angelidakis A, Kwon D, Desai A, Borno HT, Bose R, Wong A, Hong J, Carroll P, Meng M, Porten S, Aggarwal R, Small EJ, Fong L, Chou J, Friedlander T, de Kouchkovsky I, Koshkin VS. Impact of Squamous Histology on Clinical Outcomes and Molecular Profiling in Metastatic Urothelial Carcinoma Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors or Enfortumab Vedotin. *Clin Genitourin Cancer* 2023; 21(5):e394-e404. DOI:10.1016/j.clgc.2023.05.007

Jindal T, Zhu X, Bose R, Kumar V, Maldonado E, Deshmukh P, Shipp C, Feng S, Johnson MS, Angelidakis A, Kwon D, Borno HT, de Kouchkovsky I, Desai A, Aggarwal R, Fong L, Small EJ, Wong A, Porten S, Chou J, Friedlander T, Koshkin VS. Somatic alterations of TP53 and MDM2 associated with response to enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial cancer. *Front Oncol* 2023; 13:1161089. DOI:10.3389/fonc.2023.1161089

Kijima T, Takada-Owada A, Shimoda H, Kokubun H, Uematsu T, Takei K, Betsunoh H, Yashi M, Ishida K, Kamai T. Predictive role of ABC transporters in the efficacy of enfortumab vedotin for urothelial carcinoma. *BJU Compass* 2025; 6(1):e488. DOI:10.1002/bco2.488

Malik R, Xiang DH, Riew GJ, Sanchez-Melendez S, Afvari S, LeBoeuf NR, Nambudiri VE. Characterization of adverse cutaneous effects in the setting of enfortumab vedotin for metastatic urothelial carcinoma: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol* 2024; 91(4):753-755. DOI:10.1016/j.jaad.2024.06.037

Populacja - retrospektywne jednoośrodkowe badanie, w którym oceniano wpływ nowozatwierdzonych terapii dla mUC w Japonii; w badaniu porównywano okres przed wprowadzeniem pemrolizumabu ("pre new drug era") z okresem po jego udostępnieniu w ramach refundacji. W ramach nowych leków oceniano pembrolizumab, awelumab i enfortumab wedotyny (przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi dla każdego z tych leków oddzielnie). Na diagramie przedstawionym w publikacji przedstawiono charakterystykę terapii stosowanych w ramach poszczególnych linii leczenia, w której widać, że EV mógł być stosowany już w 2 linii leczenia - nie wyróżniono wyników dla EV stosowanego w ramach 3 linii leczenia, po CTH platynami i ICI. Nie podano precyzyjnych informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić, że wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej chemioterapię z udziałem pochodnych platyn i ICI.

Punkty końcowe - analiza 170 pacjentów z badania UNITE, którzy otrzymywali monoterapię EV i mieli dostępne dane dotyczące biomarkerów molekularnych; przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na mutację lub rodzaj biomarkera

Populacja - do badania włączano chorych na mUC, leczonych ICI i/lub EV i którzy mieli dane dotyczące odpowiedzi na nie w elektronicznych rekordach medycznych; w publikacji nie podano informacji dotyczących wcześniej stosowanego leczenia, nie jest więc możliwe określenie, czy wszyscy chorzy otrzymali wcześniej CTH oparta na platynach i ICI, a tym samym ustalenie czy populacja spełnia kryteria włączenia do raportu

Populacja - do badania włączano chorych na UC, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę EV i mieli odpowiednie dane dotyczące leczenia i odpowiedzi na nie w elektronicznych rekordach medycznych; w publikacji podano jedynie, że pacjenci byli wcześniej leczeni chemioterapią (79%) lub ICI (34%), nie podano osobno wyników dla chorych, którzy otrzymali wcześniej CTH oparta na platynach i następnie ICI, a tym samym nie przedstawiono wyników dla docelowej populacji niniejszej analizy

Punkty końcowe - nie przedstawiono oceny skuteczności dla całej włączonej populacji; celem badania była ocena korelacji pomiędzy ekspresją transportera ABC a skutecznością terapeutyczną EV w raku urotelialnym, wyniki dotyczące PRF prezentowano w wyróżnionych podgrupach

Populacja - list do redakcji zawierający opis wyników oceny skórnych AEs u chorych na Ia/mUC leczonych EV, którzy wcześniej otrzymali terapię ICI lub CTH opartą na platynach - tylko niektórzy chorzy otrzymali wcześniej oba rodzaje terapii (nie podano ilu było takich pacjentów, ani nie wyróżniono wyników u takich chorych). Nie podano precyzyjnych informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić, że

Mamtani R, Tsingas K, Parikh RB, Elsouda D, Mucha L, Fuldeore R, Hubbard RA. Real-world use, dose intensity, and adherence to enfortumab vedotin in locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol* 2024; 42(6):177.e1-177.e4. DOI:10.1016/j.urolonc.2024.03.001

Matsubara N, Yonese J, Kojima T, Azuma H, Matsumoto H, Powles T, Rosenberg JE, Petrylak DP, Matsangou M, Wu C, Campbell M, Yamashiro M. Japanese subgroup analysis of EV-301: An open-label, randomized phase 3 study to evaluate enfortumab vedotin versus chemotherapy in subjects with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Cancer Med* 2023; 12(3):2761-2771. DOI:10.1002/cam4.5165

Minato A, Furubayashi N, Tomoda T, Masaoka H, Song Y, Hori Y, Kiyoshima K, Negishi T, Kuroiwa K, Seki N, Tomisaki I, Nakamura M, Harada K, Fujimoto N. Clinical Outcomes of Enfortumab Vedotin in Advanced Urothelial Carcinoma With Prior Avelumab Versus Pembrolizumab Therapy. *Anticancer Res* 2024; 44(8):3419-3426. DOI:10.21873/anticancer.17162

Molina G E, Schwartz B, Srinivas S, Shah S, Zaba L C. In Patients with Advanced Urothelial Carcinoma, Immune Checkpoint Inhibition Prior to Enfortumab Vedotin Is Associated with High-grade Skin Toxicity. *European Urology* 2023; 83(4):377-378.

Nagayama J, Inoue S, Sai H, Hayakawa A, Yuguchi Y, Suzuki T, Matsui H, Yuba T, Morishita K, Akamatsu S. Treatment-related skin reactions in enfortumab vedotin as a surrogate marker of survival and treatment response. *Int J Clin Oncol* 2025; 30(2):267-276. DOI:10.1007/s10147-024-02672-3

Nakagawa R, Izumi K, Toriumi R, Aoyama S, Kamijima T, Kano H, Makino T, Naito R, Iwamoto H, Yaegashi H, Kawaguchi S, Shigehara K, Nohara T, Mizokami A. Therapeutic efficacy and safety of biweekly administration of enfortumab vedotin for urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2024; 54(12):1329-1335. DOI:10.1093/jcco/hyae101

Niedersuess-Beke D, Mayrhofer K, Krauter J, Schnabel S, Gampenrieder SP, Miechowicz J, Kiesl D, Luger F, Pfuner J, Wiesinger C, Vallet S, Andalibi H, Vais D, Banner A, Stoiber F, Spiegelberg J, Barth D, Bauernhofer T, Aufderklamm S, Weinbrecht S, Mühlmann J, Mayer M, Hilbe W, Boulmé F, Klinglmair G, Heintel D, Shariat SF, Pichler M, Pichler R. Real-world Evidence for Enfortumab Vedotin in Patients with Metastatic Urothelial Cancer: An Austrian Multicentre Study. *Clin*

wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej chemioterapię z udziałem pochodnych platyn i ICI.

Punkty końcowe - brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa EV; w tym postmarketingowym badaniu RWE oceniano życie EV, intensywność dawki, *adherence*: badanie oceniało głównie wzorce wykorzystania EV w rzeczywistej praktyce klinicznej, raportowano stosowanie tego leku w różnych liniach leczenia i nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa

Populacja - publikacja przedstawia wyniki analizy wyników badania EV-301 w subpopulacji pacjentów leczonych w Japonii. Subpopulacja ta została uwzględniona w analizie obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do badania, opisaną w publikacji głównej z badania EV-301, włączonej do przeglądu (Powles 2021). Z uwagi na niewielkie odniesienie tej podgrupy do polskiej populacji pacjentów oraz dostępność wyników w populacji ITT, wyniki uzyskane w podgrupie ograniczonej do Japończyków nie były ekstrahowane do przeglądu własnego.

Punkty końcowe - dodatkowa analiza do badania UROKYU, w ramach której oceniano wpływ rodzaju wcześniejszego leczenia ICI na skuteczność i bezpieczeństwo EV

Populacja - w badaniu nie sprecyzowano informacji o wcześniejszym leczeniu ani w kryteriach, ani w tabeli z charakterystyką pacjentów

Populacja - w kryteriach włączenia nie podano informacji o wcześniejszym leczeniu CTH z platyną, jak i ICI, a zgodnie z tabelką z charakterystyką chemioterapię (bez określenia czy z udziałem platyny) otrzymało w dwóch wyróżnionych podgrupach 8,8% i 27,3% pacjentów, a ICI 91,2% i 72,7% chorych. Nie podano precyzyjnych informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić, że wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej chemioterapię z udziałem pochodnych platyn i ICI.

Populacja – badanie obserwacyjne, w którym oceniano standardowe dawkowanie EV w porównaniu do częstszego podawania leku (2 razy w tygodniu - niezgodnie z ChPL) u chorych na mUC; poza informacją, że wszyscy chorzy leczeni byli w ≥ 3 linii leczenia, nie podano żadnych informacji o wcześniej stosowanych terapiach (czy otrzymali wcześniej CTH opartą na platynach i ICI). Nie podano precyzyjnych informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić, że wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej chemioterapię z udziałem pochodnych platyn i ICI.

Populacja - w badaniu wcześniejszą chemioterapię oraz immunoterapię otrzymało 87,5% pacjentów, i nie podano osobnych wyników dla takiej podgrupy chorych. Nie podano precyzyjnych informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić, że wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej chemioterapię z udziałem pochodnych platyn i ICI.

Genitourin Cancer 2025; 23(1):102278.

DOI:10.1016/j.clgc.2024.102278

Reike MJ, Bahlburg H, Brehmer M, Berg S, Noldus J, Roghmann F, Bach P, Tully KH. Side effects of drug-antibody conjugates enfortumab-vedotin and sacituzumab-govitecan in targeted therapy in cancer. Cancer Epidemiol 2024; 90.

DOI:10.1016/j.canep.2024.102574

Sayegh N, Jo Y, Gebrael G, Tripathi N, Chigarira B, Srivastava A, Nordblad B, Dal E, Hage Chehade C, Mahlow J, Maughan BL, Gupta S, Agarwal N, Swami U. Real-world Effectiveness of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2025; 23(1):102287. DOI:10.1016/j.clgc.2024.102287

Shipp C, Jindal T, Chou J, Friedlander TW, Koshkin VS, Kumar V. Central Nervous System Disease Progression Among Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Treated With Enfortumab Vedotin: A Case Series. Clin Genitourin Cancer 2024; 22(2):315-321. DOI:10.1016/j.clgc.2023.11.014

Takahashi S, Uemura M, Kimura T, Kawasaki Y, Takamoto A, Yamaguchi A, Melhem-Bertrandt A, Gartner EM, Inoue T, Akazawa R, Kadokura T, Tanikawa T. A phase I study of enfortumab vedotin in Japanese patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Invest New Drugs 2020; 38(4):1056-1066. DOI:10.1007/s10637-019-00844-x

Vlachou E, Johnson BA, McConkey D, Jing Y, Matoso A, Hahn NM, Hoffman-Censits J. Enfortumab vedotin-related cutaneous toxicity correlates with overall survival in patients with urothelial cancer: a retrospective experience. Front Oncol 2024; 14:1377842. DOI:10.3389/fonc.2024.1377842

Vlachou E, Mamtani R, Hahn NM, Ili BJ, Hoffman-Censits J, Nimgaonkar V. Racial Differences in Cutaneous Events Among Patients Receiving Enfortumab Vedotin. Clin Genitourin Cancer 2024; 22(3):102090. DOI:10.1016/j.clgc.2024.102090

Vlachou E, Matoso A, McConkey D, Jing Y, Johnson BA, Hahn NM, Hoffman-Censits J. Enfortumab Vedotin-related Cutaneous Toxicity and Radiographic Response in Patients with Urothelial Cancer: A Single-center Experience and Review of the Literature. European Urology Open Science 2023; 49:100-103.

Yamamoto S, Kato M, Matsue T, Yukimatsu N, Takeyama Y, Otsoshi T, Yamasaki T, Kuratsukuri K, Uchida J. Trend in overall survival from the start of first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2024; 54(2):221-224. DOI:10.1093/jjco/hyad151

Populacja - badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania EV i innego koniugatu przeciwciało-lek (sacituzumab govitekan) na podstawie danych z bazy informacji o bezpieczeństwie, niezależnie od populacji w której leki stosowano

Populacja - analizie poddano pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, ale wcześniejszą chemioterapię opartą na platynach otrzymało tylko 26,5% chorych, a ICI 55,8% pacjentów

Rodzaj badania - opisy pojedynczych przypadków (łącznie 9) progresji choroby w OUN, bez zbiorczego podsumowania

Populacja – badanie kliniczne I fazy, do którego włączano pacjentów, u których przeprowadzono wcześniejszą chemioterapię z powodu zaawansowanego UC lub pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną; nie podano żadnych kryteriów ani informacji dotyczących wcześniejszego leczenia ICI anty-PD-1/PD-L1, nie podano również, ilu pacjentów otrzymało wcześniejszą CTH opartą na pochodnej platyny; właściwą dawką EV (1,25 mg/kg) było leczonych tylko 8 pacjentów.

Populacja - w badaniu część pacjentów otrzymywała leczenie EV w 2 linii, co może wskazywać, że nie wszyscy pacjenci mieli wcześniejsze niepowodzenie zarówno chemioterapii, jak i leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1, nie można więc uzyskać wyników dla populacji docelowej niniejszego raportu. Nie podano precyzyjnych informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić, że wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej chemioterapię z udziałem pochodnych platyn i ICI.

Populacja - porównanie wyników leczenia EV w podziale na rasy (zdarzenia skórne związane z EV); brak informacji ilu pacjentów miało wcześniej CTH opartą na platynie, >80% miało wcześniej immunoterapię, w tym ok 50-60% (w zależności od kohorty) po pembrolizumabie, ale nie można ustalić czy wszyscy pacjenci w badaniu spełniali kryteria populacji ocenianej w niniejszej analizie. Nie podano precyzyjnych informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić, że wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej chemioterapię z udziałem pochodnych platyn i ICI.

Populacja - w badaniu nie sprecyzowano informacji o wcześniejszym leczeniu ani w kryteriach, ani w tabeli z charakterystyką pacjentów

Punkty końcowe - badanie oceniało trend w przeżyciu całkowitym w zależności od okresu leczenia prowadzonego danym lekiem - część pacjentów otrzymywała EV, ale nie podano bezpośrednio wyników dla tych chorych

Yeon SH, Lee HJ. Enfortumab Vedotin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 385(1):93. DOI:10.1056/NEJMc2106975

Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, Lee JL, van der Heijden MS, Loriot Y, Stein MN, Necchi A, Kojima T, Harrison MR, Hoon Park S, Quinn DI, Heath EI, Rosenberg JE, Steinberg J, Liang SY, Trowbridge J, Campbell M, McGregor B, Balar AV. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(6):872-882. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00094-2

Wtórne - list zawierający komentarz dotyczący badania, nie zawierający żadnych pierwotnych wyników.

Populacja - publikacja obejmuje dane i wyniki z 2-kohortowego badania klinicznego *EV-201*, wyłącznie w zakresie kohorty 2, do której kwalifikowano pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, którzy nie otrzymali CTH opartej na pochodnej platyny w leczeniu Ia/mUC.

17.7 Wykluczone doniesienia konferencyjne, z przyczynami wykluczenia

EV-101	
Petrylak DP, Perez RP, Zhang J, Smith DC, Ruether JD, Sridhar SS, Sangha RS, Lang JM, Heath EI, Merchan JR, Gartner EM, Chu R, Anand B, Doñate F, Jackson L, Adams J, Melhem-Bertrandt A, Rosenberg JE. A phase I study of enfortumab vedotin: Updated analysis of patients with metastatic urothelial cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2017; 35(15).	Wyniki dla mniejszej liczby pacjentów, niż w publikacji pełnotekstowej.
Petrylak DP, Smith DC, Flaig TW, Zhang J, Sridhar SS, Ruether JD, Plimack ER, Merchan JR, Quinn DI, Kilari D, Srinivas S, Baranda JC, Lang JM, Milowsky MI, Galsky MD, Spira AI, Gartner EM, Wu C, Melhem-Bertrandt A, Rosenberg JE. Enfortumab vedotin (EV) in patients (PTS) with metastatic urothelial carcinoma (mUC) with prior checkpoint inhibitor (CPI) failure: A prospective cohort of an ongoing phase 1 study. <i>J Clin Oncol</i> 2018; 36(6).	Wyniki dla mniejszej liczby pacjentów, niż w publikacji pełnotekstowej.
Rosenberg JE, Heath E, Perez R, Merchan J, Lang J, Ruether D, Petrylak D, Sangha R, Smith DC, Sridhar S, Gartner E, Vincent M, Chu R, Anand B, Donate F, Melhem-Bertrandt A, Zhang J. Interim analysis of a phase I dose escalation trial of ASG-22CE (ASG-22ME; enfortumab vedotin), an antibody drug conjugate (ADC), in patients (Pts) with metastatic urothelial cancer (mUC). <i>Ann Oncol</i> 2016; 27.	Wyniki dla mniejszej liczby pacjentów, niż w publikacji pełnotekstowej.
Rosenberg JE, Heath EI, Van Veldhuizen PJ, Merchan JR, Lang JM, Ruether JD, Petrylak DP, Sangha RS, Smith DC, Sridhar SS, Gartner EM, Vincent M, Chu R, Anand B, Donate F, Jackson L, Reyno LM, Zhang J. Anti-tumor activity, safety and pharmacokinetics (PK) of ASG-22CE (ASG-22ME; enfortumab vedotin) in a phase I dose escalation trial in patients (Pts) with metastatic urothelial cancer (mUC). <i>J Clin Oncol</i> 2016; 34.	Wyniki dla mniejszej liczby pacjentów, niż w publikacji pełnotekstowej.
EV-201	
McGregor BA, O'Donnell PH, Balar A, Petrylak DP, Rosenberg JE, Yu E, Quinn DI, Shah SN, Pinelli J, Hepp Z, Galsky M. Quality of life of metastatic urothelial cancer (mUC) patients treated with enfortumab vedotin (EV) following platinum-containing chemotherapy and a checkpoint inhibitor (CPI): Data from EV-201 cohort 1. <i>Ann Oncol</i> 2019; 30:v367-v368.	Doniesienie konferencyjne poprzedzające pełnotekstową publikację <i>McGregor 2022</i> , którą włączono do przeglądu własnego. Brak innych/nowych wyników.
Rosenberg J, Balar A, O'Donnell P, Heath E, Hahn N, Gartner E, Melhem-Bertrandt A, Petrylak D. EV-201 Study: A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor therapy. <i>Eur Urol Suppl</i> 2018; 17(2):e1152.	Doniesienie prezentujące założenia protokołu badania (badanie w toku), brak wyników.
Rosenberg JE, Balar A, O'Donnell PH, Heath EI, Hahn NM, Cavazos NM, Melhem-Bertrandt A, Petrylak DP. EV-201: A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor therapy. <i>Ann Oncol</i> 2018; 29:viii326-viii327.	Doniesienie prezentujące założenia protokołu badania (badanie w toku), brak wyników.
Rosenberg JE, Heath EI, O'Donnell PH, Hahn NM, Balar AV, Gartner EM, Melhem-Bertrandt A, Petrylak DP. EV-201 Study: A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor therapy. <i>J Clin Oncol</i> 2018; 36(15).	Doniesienie prezentujące założenia protokołu badania (badanie w toku), brak wyników.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Rosenberg JE, Heath EI, O'Donnell PH, Hahn NM, Balar AV, Gartner EM, Melhem-Bertrandt A, Petrylak DP. EV-201 study: A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2018; 36(6).

Balar AV, McGregor BA, Rosenberg JE, Van Der Heijden MS, Park SH, Lee J-L, Harrison MR, Heath EI, Stein MN, Lorient Y, Necchi A, Steinberg JL, Liang S-Y, Kim E, Trowbridge J, Campbell MS, Petrylak DP, Yu EY. EV-201 Cohort 2: Enfortumab vedotin in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received prior PD-1/PD-L1 inhibitors. *J Clin Oncol* 2021; 39(6 SUPPL).

McGregor BA, Balar AV, Rosenberg JE, Van Der Heijden MS, Park SH, Lee J-L, Kojima T, Harrison MR, Heath EI, Stein MN, Lorient Y, Necchi A, Steinberg JL, Liang S-Y, Trowbridge J, Petrylak DP, Yu EY. Enfortumab vedotin in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received prior PD1/PD-L1 inhibitors: An updated analysis of EV-201 Cohort 2. *J Clin Oncol* 2021; 39(15 SUPPL). DOI:10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4524

Doniesienie prezentujące założenia protokołu badania (badanie w toku), brak wyników.

Doniesienie prezentujące wyniki badania EV-201, wyłącznie dla kohorty 2, do której kwalifikowano pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatiną, którzy nie otrzymali CTH opartej na pochodnej platyny w leczeniu la/mUC.

Doniesienie prezentujące zaktualizowane wyniki badania EV-201, wyłącznie dla kohorty 2, do której kwalifikowano pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatiną, którzy nie otrzymali CTH opartej na pochodnej platyny w leczeniu la/mUC.

EV-203

Li S, Shi Y, Dong H, Guo H, Li Y, Kadeerbai H, Xu C, Kim E, Lee S, Gorla SR, Zhang J, Guo J, Sheng X. EV-203: Phase 2 trial of enfortumab vedotin in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma in China. *J Clin Oncol* 2023; 41(16):e16574.

Doniesienie poprzedzające publikację pełnotekstową, brak nowych wyników, nieuwzględnionych w publikacji

EV-301

Gurney H, Mamtani R, Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Lorient Y, Duran I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Sridhar SS, Pappot H, Bedke J, Van Der Heijden M, Wu C, Hepp Z, McKay C, Petrylak DP. Quality of life, functioning, and symptoms in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from EV-301. *Swiss Med Wkly* 2021; 151(SUPPL 255):33S-34S.

Dane zduplikowane: abstrakt prezentuje wyniki analizy PROs, dla których jest już dostępna publikacja pełnotekstowa (*Rosenberg 2024*); pełniejsze dane i wyniki z oceny QoL zamieszczono także we włączonych materiałach konferencyjnych *Mamtani 2021* (brak innych/nowych danych w stosunku do publikacji *Rosenberg 2024* oraz abstraktu i posteru *Mamtani 2021*).

Gurney H, Mamtani R, Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Lorient Y, Duran I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Sridhar SS, Pappot H, Bedke J, Van der Heijden M, Wu C, Hepp Z, McKay C, Petrylak DP. Quality of Life, Functioning, and Symptoms in Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma From EV-301: A Randomized Phase 3 Trial of Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2021; 17(SUPPL 7):66-67.

abstrakt prezentuje wyniki analizy PROs, dla których jest już dostępna publikacja pełnotekstowa (*Rosenberg 2024*); pełniejsze dane i wyniki z oceny QoL zamieszczono także we włączonych materiałach konferencyjnych *Mamtani 2021* (brak innych/nowych danych w stosunku do publikacji *Rosenberg 2024* oraz abstraktu i posteru *Mamtani 2021*).

Petrylak D, Rosenberg J, Duran I, Lorient Y, Sonpavde G, Wu C, Gartner E, Melhem-Bertrandt A, Powles T. A phase 3 study to evaluate enfortumab vedotin (EV) versus chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC): EV-301, a trial-in-progress. *Eur Urol Suppl* 2019; 18(1):e1836-e1837.

Abstrakt konferencyjny prezentujący metodykę badania EV-301; nie zawiera dodatkowych danych ani wyników.

Petrylak D, Rosenberg J, Duran I, Lorient Y, Sonpavde G, Wu C, Gartner E, Melhem-Bertrandt A, Powles T. EV-301: A phase 3 study evaluating enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC) who have progressed on platinum-containing chemotherapy or anti-PD-(L)1 therapy. *Clin Cancer Res* 2020; 26(15 SUPPL).

Abstrakt konferencyjny prezentujący metodykę badania EV-301; nie zawiera dodatkowych danych ani wyników.

Petrylak DP, Rosenberg J, Duran I, Lorient Y, Sonpavde G, Wu C, Gartner E, Melhem-Bertrandt A, Powles T. EV-301: An open-label, randomized phase III study to evaluate enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). *Ann Oncol* 2018; 29:viii328.

Abstrakt konferencyjny i poster prezentujący metodykę badania EV-301; nie zawiera dodatkowych danych ani wyników.

Petrylak DP, Rosenberg JE, Duran I, Lorient Y, Sonpavde G, Wu C, Gartner EM, Melhem-Bertrandt A, Powles T. EV-301: Phase III study to evaluate enfortumab vedotin (EV) versus chemotherapy

Abstrakt konferencyjny prezentujący metodykę badania EV-301; nie

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). *J Clin Oncol* 2019; 37.

Petrylak DP, Rosenberg JE, Lee J, Yonese J, Duran I, Lorient Y, Sonpavde G, Wu C, Gartner EM, Melhem-Bertrandt A, Powles T. EV-301: A phase III trial in progress evaluating enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2019; 30:ix75-ix76.

Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde G, Lorient Y, Duran I, Lee J-L, Matsubara N, Vulsteke C, Wu C, Campbell MS, Matsangou M, Petrylak DP. Primary results of EV-301: A phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2021; 39(6 SUPPL).

Rosenberg J, Powles T, Sonpavde G, Lorient Y, Duran I, Lee J, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Mamtani R, et al. EV-301 Long-Term Outcomes: 24-Month Findings From Phase 3 Trial of Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *Swiss Med Wkly.* 2022;152 (Suppl. 265):16S-17S.

zawiera dodatkowych danych ani wyników.

Abstrakt konferencyjny prezentujący metodykę badania EV-301; nie zawiera dodatkowych danych ani wyników

Abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki analizy głównej (analiza *interim*, data odcięcia danych do analizy: 15.07.2020) badania EV-301; wyniki te zostały opublikowane w artykule pełnotekstowym *Powles 2021*, abstrakt poprzedzał publikację pełnotekstową i nie zawiera nowych ani dodatkowych danych lub wyników.

Abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki z wydłużonej obserwacji z badania EV-301 (data odcięcia danych do analizy: 30.07.2021 r.). Nie zawiera dodatkowych danych w stosunku do włączonej do przeglądu publikacji pełnotekstowej *Rosenberg 2023* oraz prezentacji i abstraktu *Rosenberg 2021b*.

UNITE

Jindal T, Kilari D, Alhalabi O, Nizam A, Raza Khaki A, Basu A, Barata P C, Bilen M A, Shah S, Zakharia Y, Milowsky M I, Bellmunt J, Emamekhoo H, Davis N B, Grivas P, Gupta S, Hoimes C J, Campbell M T, Alva A S, Koshkin V S. Biomarkers of response to enfortumab vedotin (EV) in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (aUC): Analysis of the UNITE study. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(6):450.

Abstrakt konferencyjny + poster. Nie obejmująca całej włączonej kohorty pacjentów analiza w podgrupach według potencjalnych biomarkerów odpowiedzi na EV. Analizowane, potencjalne biomarkery nie są obecnie oceniane w rutynowej praktyce klinicznej.

Koshkin VS, Sun Y, Freeman D, Osterman CK, Su C, Natesan D, Khaki AR, Makrakis D, Jain J, Olsen A, Basu A, Barata PC, Zakharia Y, Bilen MA, Emamekhoo H, Davis NB, Milowsky MI, Kilari D, Sonpavde G, Alva AS. Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer: Retrospective analysis of the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(6 SUPPL).

Doniesienia konferencyjne (abstrakt + prezentacja) poprzedzające publikację pełnotekstową z tego badania (*Koshkin 2022*); w doniesieniach konferencyjnych uwzględniono mniejszą liczbę pacjentów, niż we włączonym artykule pełnotekstowym - nie zawierają one nowych lub dodatkowych danych ani wyników.

Jindal T, Alhalabi O, Nguyen CB, Bakaloudi DR, Nizam A, Bilen MA, Basu A, Zakharia Y, Milowsky MI, Brown JR, Kilari D, Shah S, Emamekhoo H, Grivas P, Hoimes CJ, Gupta S, Bellmunt J, Campbell MT, Alva AS, Koshkin VS. Impact of squamous histology on outcomes with enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial carcinoma: Analysis of the UNITE study. *J Clin Oncol* 2024; 42(4).

Doniesienie konferencyjne prezentujące wyniki w populacji, dla której nie da się jednoznacznie stwierdzić czy przed leczeniem EV otrzymywała ona całą CTH opartą na pochodnych platyn i ICI

Jindal T, Jiang C, Alhalabi O, Nguyen CB, Nizam A, Basu A, Zakharia Y, Bilen MA, Brown J, Milowsky M, Kilari D, Emamekhoo H, Hoimes CJ, Shah S, Gupta S, Grivas P, Bellmunt J, Campbell MT, Alva A, Koshkin VS. 8P Factors associated with primary progression in patients with advanced urothelial carcinoma (aUC) treated with enfortumab vedotin (EV): Analysis of the UNITE study. *ESMO Open* 2024; 9.

Doniesienie konferencyjne prezentujące wyniki w populacji, dla której nie da się jednoznacznie stwierdzić czy przed leczeniem EV otrzymywała ona całą CTH opartą na pochodnych platyn i ICI

Jindal T, Jiang CY, Alhalabi O, Nguyen CB, Nizam A, Basu A, Bilen MA, Zakharia Y, Milowsky MI, Brown JR, Kilari D, Emamekhoo H, Hoimes CJ, Khaki AR, Gupta S, Grivas P, Bellmunt J, Campbell MT, Alva AS, Koshkin VS. Outcomes with enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial carcinoma and histology variants: Analysis of the UNITE study. *J Clin Oncol* 2024; 42(4).

Doniesienie konferencyjne prezentujące wyniki w populacji, dla której nie da się jednoznacznie stwierdzić czy przed leczeniem EV otrzymywała ona całą CTH opartą na pochodnych platyn i ICI

Nizam A, Zhang L, Jiang CY, Nguyen CB, Bakaloudi DR, Bilen MA, Coelho Barata PM, Zakharia Y, Milowsky MI, Kilari D, Hoimes CJ, Khaki AR, Emamekhoo H, Gupta S, Grivas P, Bellmunt J, Alva

Doniesienie konferencyjne prezentujące wyniki w populacji, dla której nie

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

AS, Campbell MT, Alhalabi O, Koshkin VS. 1972P Pre-treatment (Tx) risk factors for enfortumab vedotin-induced peripheral neuropathy (EVIPN) in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (aUC): Analysis of UNITE. Ann Oncol 2024; 35:S1142.

da się jednoznacznie stwierdzić czy przed leczeniem EV otrzymywała ona cała CTH opartą na pochodnych platyny i ICI

17.8 Przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej

- Black 2020** Black PC, Alimohamed NS, Berman D, Blais N, Eigl B, Karakiewicz PI, Kassouf W, Kulkarni GS, Ong M, Spatz A, Sridhar SS, Stockley T, Van der Kwast T, Hew H, Park-Wyllie L, North S. Optimizing management of advanced urothelial carcinoma: A review of emerging therapies and biomarker-driven patient selection. Can Urol Assoc J 2020; 14(8):E373-E382.
- Bouleftour 2022** Bouleftour W, Guillot A, Magne . The Anti-Nectin 4: A Promising Tumor Cells Target. A Systematic Review. Mol Cancer Ther 2022; 21(4):493-501.
- Costa de Padua 2022** Costa de Padua T, Moschini M, Martini A, Pederzoli F, Nocera L, Marandino L, Raggi D, Briganti A, Montorsi F. Efficacy and toxicity of antibody-drug conjugates in the treatment of metastatic urothelial cancer: A scoping review. Urol Oncol 2022; 40(10):413-423.
- Cheng 2025** Cheng R, Boparai M, Zhu X, Wu S. Increased Risk of Hyperglycemia in Advanced Urothelial Cancer Patients Treated with Enfortumab Vedotin: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancer Invest 2025; 43(5):293-304. DOI:10.1080/07357907.2025.2502992
- Deininger 2021** Deininger S, Törzsök P, Oswald D, Lusuardi . Current Systemic Treatment Options in Metastatic Urothelial Carcinoma after Progression on Checkpoint Inhibition Therapy-A Systemic Review Combined with Single-Group Meta-Analysis of Three Studies Testing Enfortumab Vedotin. Cancers (Basel) 2021; 13(13).
- Domb 2024** Domb C, Garcia JA, Barata PC, Mendiratta P, Rao S, Brown JR. Systematic review of recent advancements in antibody-drug and bicycle toxin conjugates for the treatment of urothelial cancer. Ther Adv Urol 2024; 16:17562872241249073. DOI:10.1177/17562872241249073
- Grant 2024** Grant MJ, Stockhammer P, Austin MR, Nemeth Z, Petrylak DP. Efficacy of Antibody Drug Conjugates Alone and in Combination with other Agents in Metastatic Urothelial Carcinoma: A Scoping Review. Bladder Cancer 2024; 10(1):9-23. DOI:10.3233/BLC-230070
- Halford 2021** Halford Z, Anderson MK, Clark M. Enfortumab Vedotin-ejfv: A First-in-Class Anti-Nectin-4 Antibody-Drug Conjugate for the Management of Urothelial Carcinoma. Ann Pharmacother 2021; 55(6):772-782.
- Mollica 2020** Mollica V, Rizzo A, Montironi R, Cheng L, Giunchi F, Schiavina R, Santoni M, Fiorentino M, Lopez-Beltran A, Brunocilla E, Brandi G, Massari . Current strategies and novel therapeutic approaches for metastatic urothelial carcinoma. Cancers 2020; 12(6).
- Talukder 2023** Talukder R, Makrakis D, Grivas P, Khaki AR. The Evolving Therapeutic Landscape and Role of Enfortumab Vedotin in Advanced Urothelial Carcinoma: A Systematic Review. US Oncol Hematol Rev 2023; 19(1):27-34. DOI:10.17925/OHR.2023.19.1.27
- Wang 2023** Wang L, Shi G, Zhao G, He W, Cen Z, Xu F. Efficacy and safety of enfortumab vedotin in the treatment of advanced urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Anticancer Drugs 2023; 34(4):473-478.
- Yajima 2025** Yajima S, Hirose K, Masuda H. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open 2025; 8(3):e250250. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2025.0250

17.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Alt M, Stecca C, Tobin S, Jiang DM, Sridhar S. Enfortumab Vedotin in urothelial cancer. *Ther Adv Urol* 2020; 12:1,75628722098019E+43

Audisio M, Tucci M, Di Stefano RF, Parlagreco E, Ungaro A, Turco F, Audisio A, Di Prima L, Ortega C, Di Maio M, Scagliotti GV, Buttiglierio . New emerging targets in advanced urothelial carcinoma: Is it the primetime for personalized medicine?. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022; 174:103682

Bantounou MA, Plascevic J, MacDonald L, Wong MC, O'Connell N, Galley HF. Enfortumab vedotin and pembrolizumab as monotherapies and combination treatment in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: A narrative review. *Curr Urol* 2023; 17(4):271-279. DOI:10.1097/CU9.0000000000000204

Bin Riaz I, Khan AM, Catto JW, Hussain S. Bladder cancer: shedding light on the most promising investigational drugs in clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2021; 30(8):837-855

Boulefour W, Sargos P, Magne N. Nectin-4: a Tumor Cell Target and Status of Inhibitor Development. *Current Oncology Reports* 2023; 25(3):181-188.

D'Angelo A, Chapman R, Sirico M, Sobhani N, Catalano M, Mini E, Roviello . An update on antibody-drug conjugates in urothelial carcinoma: state of the art strategies and what comes next. *Cancer Chemother Pharmacol* 2022; 90(3):191-205

Drouaud AP, Boyarsky B, Wang Y, Antar R, Sivanesan N, Xu VE, Whalen MJ. Novel immunotherapies and targeted molecular therapies for non-muscle invasive bladder cancer: a literature review. *AME Med J* 2025; 10. DOI:10.21037/amj-23-222

Hanna K. Advancements in Therapy for Bladder Cancer: Enfortumab Vedotin. *J Adv Pract Oncol* 2020; 11(4):412-417

Hanna K. Clinical Overview of Enfortumab Vedotin in the Management of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Drugs* 2020; 80(1):1-7

Hanna K. Enfortumab vedotin to treat urothelial carcinoma. *Drugs Today (Barc)* 2020; 56(5):329-335

Hashimoto H, Tanaka Y, Murata M, Ito . Nectin-4: a Novel Therapeutic Target for Skin Cancers. *Curr Treat Options Oncol* 2022; 23(4):578-593

Houssiau H, Seront . The Evolution of Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Urothelial Carcinoma. *Cancers* 2022; 14(7)

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, wykonano narracyjny przegląd, ale nigdzie nie podano, żeby był to przegląd systematyczny

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, autorzy podali, że wykonano niesystematyczny przegląd baz danych medycznych; opracowanie przeglądowe nowych terapii stosowanych w leczeniu raka pęcherza

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Interwencja – niesystematyczny przegląd badań dotyczący wyników stosowania ICIs u chorych z mUC.

Iacovelli R, Cicala C M, Ciccarese C, Sacco E, Racioppi M, Bassi P F, Tortora G. Management of metastatic urothelial carcinoma: Current approach, emerging agents, and future perspectives. *Urologia Journal* 2022.

Jain RK, Skelton WP 4th, Zhang . Emerging Treatment Options for the Treatment of Metastatic Urothelial Cancer: Therapeutic Potential of Enfortumab Vedotin. *Cancer Manag Res* 2020; 12:8379-8386

Koshkin VS, Osbourne AS, Grivas . Treatment options for advanced urothelial cancer after progression on chemotherapy and immune checkpoint inhibitors: a literature review. *Transl Androl Urol* 2021; 10(10):4022-4035

Maas M, Stühler V, Walz S, Stenzl A, Bedke J. Enfortumab vedotin - next game-changer in urothelial cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2021; 21(7):801-809. DOI:10.1080/14712598.2021.1865910

Maiorano BA, Catalano M, Maiello E, Roviello G. Enfortumab vedotin in metastatic urothelial carcinoma: the solution EVentually?. *Front Oncol* 2023; 13:1254906. DOI:10.3389/fonc.2023.1254906

Mantia CM, Sonpavde . Enfortumab vedotin-ejfv for the treatment of advanced urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022; 22(5):449-455

Mazzaschi G, Giudice GC, Corianò M, Campobasso D, Perrone F, Maffezzoli M, Testi I, Isella L, Maestroni U, Buti S. Upper Tract Urinary Carcinoma: A Unique Immuno-Molecular Entity and a Clinical Challenge in the Current Therapeutic Scenario. *Technol Cancer Res Treat*. 2023 Jan-Dec;22:15330338231159753.

Messori A, Rivano M, Cancanelli L, Damuzzo V, Ossato A, Chiumente M, Mengato D. The "One-to-Many" Survival Analysis to Evaluate a New Treatment in Comparison With Therapeutic Alternatives Based on Reconstructed Patient Data: Enfortumab Vedotin Versus Standard of Care in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Cureus* 2022; 14(8):e28369. DOI:10.7759/cureus.28369

Montazeri K, Sonpavde . Salvage systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma: an unmet clinical need. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021; 21(3):299-313

Moussa M, Papatsoris A, Abou Chakra M, Dellis A. Profile of Enfortumab Vedotin in the Treatment of Urothelial Carcinoma: The Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15:453-462. DOI:10.2147/DDDT.S240854

Park I, Lee J. Systemic treatment for advanced urothelial cancer: an update on recent clinical trials and current treatment options. *Korean J Intern Med* 2020;

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - przegląd narracyjny, bez ściśle określonych kryteriów włączenia/wykluczenia badań.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani o uwzględnionych w wyszukiwaniu bazach danych; opracowanie przeglądowe dotyczące EV jako nowego leku w leczeniu UC

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani o uwzględnionych w wyszukiwaniu bazach danych; opracowanie przeglądowe dotyczące EV jako nowego leku w leczeniu UC

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, baz danych ani kryteriów selekcji badań

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego: nie przedstawiono kryteriów włączenia ani strategii/słów kluczowych.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani o uwzględnionych w wyszukiwaniu bazach danych; opracowanie przeglądowe dotyczące EV jako nowego leku w leczeniu UC

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

35(4):834-853

Ren J-W, Chen Z-Y, Bai Y-J, Han P. Efficacy and safety of antibody–drug conjugates in the treatment of urothelial cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Front Pharmacol* 2024; 15. DOI:10.3389/fphar.2024.1377924

Sarfaty M, Rosenberg J. Antibody-Drug Conjugates in Urothelial Carcinomas. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(2):13

Shafique MA, Haseeb A, Siddiq MA, Mussarat A, Rangwala HS, Mustafa MS. Current and Emerging Treatments for Urothelial Carcinoma: A Focus on Enfortumab Vedotin. *Cancer Manag Res* 2023; 15:699-706. DOI:10.2147/CMAR.S418009

Sigorski D, Rózanowski P, Iżycka-Świeszewska E, Wiktorska. Antibody-Drug Conjugates in Uro-Oncology. *Target Oncol* 2022; 17(3):203-221

Tang M, Garg A, Bonate PL, Rosenberg JE, Matsangou M, Kadokura T, Yamada A, Choules M, Pavese J, Nagata M, Tenmizu D, Koibuchi A, Heo N, Wang L, Wojtkowski T, Hanley WD, Poondru S. Clinical Pharmacology of the Antibody-Drug Conjugate Enfortumab Vedotin in Advanced Urothelial Carcinoma and Other Malignant Solid Tumors. *Clin Pharmacokinet* 2024; 63(4):423-438. DOI:10.1007/s40262-024-01369-0

Tassinari E, Mollica V, Nuvola G, Marchetti A, Rosellini M, Massari . Treatment Options for Metastatic Urothelial Carcinoma After First-Line Chemotherapy. *Cancer Manag Res* 2022; 14:1945-1960

Tomiyama E, Fujita K, Hashimoto M, Adomi S, Kawashima A, Minami T, Yoshimura K, Uemura H, Nonomura N. Comparison of molecular profiles of upper tract urothelial carcinoma vs. urinary bladder cancer in the era of targeted therapy: a narrative review. *Translational Andrology and Urology* 2022; 11(12):1747-1761.

Populacja – przegląd systematyczny oceniający koniugaty przeciwciało-lek w monoterapii w populacji chorych z rozpoznaniem raka urotelialnego, bez względu na linię leczenia (wcześniejsze leczenie); w wykonanych metaanalizach łączono pacjentów uprzednio leczonych z chorymi zakwalifikowanymi do I linii leczenia choroby przerzutowej (wcześniej nieleczonymi) i nie przeprowadzono analizy podgrup względem linii leczenia / wcześniejszego leczenia. Dodatkowo analiza opisywanej pracy wykazała istotne błędy metodologiczne w przeprowadzanych obliczeniach polegające na włączaniu do metaanaliz tych samych pacjentów, na podstawie odrębnych publikacji z tych samych badań (np. z dwóch okresów obserwacji w badaniu EV-301), co oznacza nieakceptowalnie niską wiarygodność opracowania (błędne wyniki metaanaliz).

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani o uwzględnionych w wyszukiwaniu bazach danych; opracowanie przeglądowe dotyczące nowych leków, szczególnie EV, jako nowych terapii w leczeniu UC

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani o uwzględnionych w wyszukiwaniu bazach danych; opracowanie wtórne oceniające farmakologię EV stosowanego w raku urotelialnym oraz innych złośliwych guzach litych

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – w zakresie oceny efektywności klinicznej EV badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania. Opisano strategię wyszukiwania badań oceniających charakterystykę mutacji w tkance raków urotelialnych (problem decyzyjny nie wchodzący w zakres przeglądu własnego), natomiast badania dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa terapii dobrano w sposób niesystematyczny (wybrano badania rejestracyjne, uwzględnione w procedurach rejestracji leków przez

Vlachou E, Johnson BA, Hoffman-Censits J. The Role of Antibody-Drug Conjugates in Urothelial Cancer: A Review of Recent Advances in the Treatment of Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer. Clin Med Insights Oncol 2024; 18:11795549241290787. DOI:10.1177/11795549241290787

Wong JL, Rosenberg J. Targeting nectin-4 by antibody-drug conjugates for the treatment of urothelial carcinoma. Expert Opin Biol Ther 2021; 21(7):863-873

Wong RL, Yu E. Enfortumab vedotin in the treatment of urothelial cancers and beyond. Future Oncol 2022; 18(27):3067-3084

Yeon SH, Lee H. Changes in the treatment landscape for metastatic urothelial cancer: current therapy and future directions. J Men's Health 2022; 18(5)

FDA, nie określono metod ich wyszukiwania).

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani o uwzględnionych w wyszukiwaniu bazach danych; opracowanie wtórne oceniające leki skoniugowane stosowane w leczeniu UC

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

Metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m.in. nie określono kryteriów włączenia, nie opisano metod wyszukiwania.

17.10 Pełna ocena opublikowanych przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Tabela 133. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w analizie klinicznej, w skali AMSTAR 2.

<i>Black 2020</i>	<i>Bouleftour 2022</i>	<i>Cheng 2025</i>	<i>Costa de Padua 2022</i>	<i>Deininger 2021</i>	<i>Domb 2024</i>	<i>Grant 2024</i>	<i>Halford 2021</i>	<i>Mollica 2020</i>	<i>Talukder 2023</i>	<i>Wang 2023</i>	<i>Yajima 2025</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]											
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie wymieniono poszukiwanych punktów końcowych	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie określono komparatora ani poszukiwanych punktów końcowych	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie wymieniono poszukiwanych punktów końcowych, a informacje dotyczące włączanych schematów badawczych były nieprecyzyjne	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie określono komparatora, rodzaju poszukiwanych badań ani punktów końcowych	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie wymieniono poszukiwanych punktów końcowych i nie określono komparatora.	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]											
NIE SPEŁNIONO Brak informacji o protokole	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o protokole	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o protokole	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o protokole	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o protokole	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o protokole	SPEŁNIONO Protokół przeglądu został zarejestrowany w rejestrze PROSPERO (CRD42022367738)	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o protokole	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o protokole	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o protokole	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Protokół przeglądu został zarejestrowany na portalu INPLASY i zawierał wszystkie wymagane elementy z wyjątkiem strategii wyszukiwania.	SPEŁNIONO Protokół przeglądu został zarejestrowany w rejestrze PROSPERO (CRD42024582503)
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]											
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

<i>Black 2020</i>	<i>Boulefour 2022</i>	<i>Cheng 2025</i>	<i>Costa de Padua 2022</i>	<i>Deininger 2021</i>	<i>Domb 2024</i>	<i>Grant 2024</i>	<i>Halford 2021</i>	<i>Mollica 2020</i>	<i>Talukder 2023</i>	<i>Wang 2023</i>	<i>Yajima 2025</i>
Włączano tylko badania kliniczne II i III fazy, bez uzasadnienia wykluczenia badań obserwacyjnych	Włączano badania kliniczne i przedkliniczne, bez uzasadnienia wykluczenia badań obserwacyjnych	Włączano jedynie badania kliniczne, bez uzasadnienia wykluczenia badań obserwacyjnych	Włączano jedynie badania kliniczne, bez uzasadnienia wykluczenia badań obserwacyjnych	Nie podano precyzyjnych kryteriów włączenia odnośnie schematów badawczych, ani uzasadnienia	Nie podano precyzyjnych kryteriów włączenia odnośnie schematów badawczych, ani uzasadnienia	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań	Nie podano precyzyjnych kryteriów włączenia odnośnie schematów badawczych, ani uzasadnienia	Informacje dotyczące włączanych schematów badawczych były nieprecyzyjne	Nie podano precyzyjnych kryteriów włączenia odnośnie schematów badawczych, ani uzasadnienia	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań	Do przeglądu włączano badania kliniczne z randomizacją, jak i bez randomizacji. Nie uzasadniono przyjętego podejścia

Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]

		CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	Przeszukiwano 2 bazy danych (PubMed i EMBASE) i konferencje ASCO	Przeszukiwano 2 bazy danych (PubMed i EMBASE) i rejestry badań klinicznych	Przeszukano tylko 1 bazę bibliograficzną – MEDLINE (przez PubMed)	Przeszukano tylko 1 bazę bibliograficzną – EMBASE i rejestr <i>Clinicaltrials.gov</i>	Przeszukano ≥ 2 bazy bibliograficzne (w tym MEDLINE, Embase i CENTRAL) oraz abstrakty konferencyjne (ASCO, ESMO, AACR); nie przeszukiwano rejestrów badań klinicznych ani referencji	NIE SPEŁNIONO	Przeszukano ≥ 2 bazy bibliograficzne (PubMed/Medline, <i>Cochrane Library</i> , Scopus) i rejestr badań klinicznych	NIE SPEŁNIONO	Przeszukiwano bazy danych: <i>Cochrane Library</i> , MEDLINE (przez PubMed), <i>Google Scholar</i> , <i>Web of Science</i> (do sierpnia 2024) oraz doniesienia z najważniejszych konferencji (ESMO, ASCO). Nie przeszukiwano rejestrów badań klinicznych
Przeszukano tylko 1 bazę bibliograficzną – MEDLINE	Przeszukano tylko 1 bazę bibliograficzną – MEDLINE	Podano słowa kluczowe	Podano słowa kluczowe	Nie uzasadniono restrykcji językowych (wyłącznie publikacje w języku angielskim)	Podano słowa kluczowe	Przeszukano tylko 1 bazę bibliograficzną – PubMed	Przeszukano tylko 1 bazę bibliograficzną – PubMed	Nie przeszukiwano referencji włączonych publikacji, nie przeprowadzono konsultacji z ekspertami i nie podano daty/zakresu czasowego wyszukiwania	Przeszukano tylko 1 bazę bibliograficzną – PubMed oraz abstrakty konferencyjne (ASCO, ESMO z 2022 r.)	Przeszukano ≥ 2 bazy bibliograficzne – PubMed, Embase, Web of Science oraz listy referencyjne włączonych publikacji, ale nie przeszukiwano rejestrów badań klinicznych
		Nie podano informacji o restrykcjach językowych	Nie podano informacji o restrykcjach językowych			Podano słowa kluczowe	Nie uzasadniono restrykcji językowych (wyłącznie publikacje w języku angielskim)	Nie przeszukiwano referencji włączonych publikacji, nie przeprowadzono konsultacji z ekspertami i nie podano daty/zakresu czasowego wyszukiwania	Podano słowa kluczowe	Nie określono restrykcji językowych
						Podano słowa kluczowe			Podano strategię wyszukiwania	Nie określono restrykcji językowych
						Nie stosowano restrykcji językowych				Podano zastosowane kwerendy. Nie zastosowano ograniczeń językowych

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

<i>Black 2020</i>	<i>Bouleftour 2022</i>	<i>Cheng 2025</i>	<i>Costa de Padua 2022</i>	<i>Deininger 2021</i>	<i>Domb 2024</i>	<i>Grant 2024</i>	<i>Halford 2021</i>	<i>Mollica 2020</i>	<i>Talukder 2023</i>	<i>Wang 2023</i>	<i>Yajima 2025</i>
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]											
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]											
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy, z udziałem trzeciej osoby w przypadku rozbieżności zdań
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]											
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]											
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono charakterystyki populacji, interwencji ani komparatora, a wyłącznie wyniki włączonych badań dotyczących EV	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiona charakterystyka była mało szczegółowa	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiona charakterystyka była mało szczegółowa	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono charakterystykę populacji, interwencji i komparatora, ale nie podano informacji o okresie obserwacji	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO W przedstawionej charakterystyce brakowało informacji o dawkowaniu leków i okresie obserwacji	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO W przedstawionej charakterystyce brakowało informacji o dawkowaniu leków	SPEŁNIONO Przedstawiono narracyjnie charakterystykę włączonych badań	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono charakterystyki populacji, interwencji ani komparatora, a wyłącznie wyniki włączonych badań dotyczących EV	NIE SPEŁNIONO Przedstawiona charakterystyka badań była bardzo ograniczona	SPEŁNIONO Brakowało informacji o komparatorze, ale przeprowadzono wyłącznie metaanalizę pojedynczych grup (leczonych), bez komparatora	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę badań

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Black 2020	Bouleftour 2022	Cheng 2025	Costa de Padua 2022	Deininger 2021	Domb 2024	Grant 2024	Halford 2021	Mollica 2020	Talukder 2023	Wang 2023	Yajima 2025
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:											
(1) dla badań RCT – zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem;											
(2) dla badań bez randomizacji – czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]											
NIE SPEŁNIONO											SPEŁNIONO
Nie przeprowadzono analizy RoB dla włączonych badań pierwotnych, a wyłącznie na poziomie przeglądu (narzędzie ROBIS)											Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań (skale ROB2 lub ROBINS-I, odpowiednio do schematów badawczych)
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	
Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Zastosowano skalę dla badań bez randomizacji – MINORS	
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]											
NIE SPEŁNIONO											NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania przedstawiono tylko dla jednego z włączonych badań											
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodologia przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]											
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO											
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	Przegląd zawiera uzasadnienie dla wykonania metaanalizy, zastosowano odpowiednią metodę syntezy	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy		Przegląd systematyczny bez metaanalizy		Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Black 2020	Bouleftour 2022	Cheng 2025	Costa de Padua 2022	Deininger 2021	Domb 2024	Grant 2024	Halford 2021	Mollica 2020	Talukder 2023	Wang 2023	Yajima 2025
				wyników, dostosowaną do stwierdzonej heterogeniczności, ale nie badano jej przyczyn							
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi na wynik metaanalizy [pyt. 12]											
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO
Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Nie przeprowadzono o analizy RoB	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Nie przeprowadzono analizy RoB	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi na interpretację wyników PS [pyt. 13]											
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono o analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu i nie odniesiono się do niego w interpretacji wyników przeglądu
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]											
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
		Nie odnotowano istotnej		Przedstawiono heterogeniczność pomiędzy							Nie Wyniki oceny heterogeniczności były podawane

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

<i>Black 2020</i>	<i>Bouleftour 2022</i>	<i>Cheng 2025</i>	<i>Costa de Padua 2022</i>	<i>Deininger 2021</i>	<i>Domb 2024</i>	<i>Grant 2024</i>	<i>Halford 2021</i>	<i>Mollica 2020</i>	<i>Talukder 2023</i>	<i>Wang 2023</i>	<i>Yajima 2025</i>
		heterogeniczności badań		badaniami uwzględnionymi w metaanalizie, jednak nie wyjaśniano jej źródeł i ani nie poddano dyskusji jej potencjalnego wpływu na wyniki.						j oceny heterogeniczności	i dyskutowane przez autorów badania. W przypadku stwierdzenia istotnej heterogeniczności wykonywano analizy wrażliwości
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]											
NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB publikacji	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]											
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów Podano źródło finansowania	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Nie podano źródła finansowania	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, jak również potencjalne konflikty Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów Nie podano źródła finansowania	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalnych konfliktów interesów Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalnych konfliktów interesów Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów Podano źródło finansowania	NIE SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, ale nie podano źródła finansowania przeglądu
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

17.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

17.11.1 Badania kliniczne

17.11.1.1 Badanie EV-301

Tabela 134. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EV-301.

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne III fazy z randomizacją i grupą kontrolną		
Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia pacjentów i personelu medycznego (<i>open-label</i>); zastosowano inne środki zmniejszające ryzyko błędu systematycznego mogącego wynikać z braku zaślepienia, m.in. zespół przeprowadzający analizę statystyczną wyników nie miał dostępu do informacji o przypisaniu pacjentów do grup przed zamknięciem bazy danych do analizy pierwszorzędowego punktu końcowego.		
Skala Jadad	3/5 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	II A
Liczba ośrodków	191 (19 krajów)	Sponsor	Astellas Pharma US, Seagen
Okres obserwacji	Pacjentów obserwowano do wystąpienia progresji radiologicznej choroby, spełnienia kryteriów wykluczenia określonych w protokole badania lub zakończenia badania; po wystąpieniu progresji kontynuowano obserwację statusu przeżycia przez ≥ 3 kolejne miesiące (patrz: uwagi). Mediana okresu obserwacji wyniosła 11,1 mies. w analizie głównej oraz 23,75 mies. w analizie wydłużonej (po dodatkowych 12 mies. od analizy głównej). Wpływ leczenia na jakość życia oceniono w czasie do ukończenia leczenia (kwestionariusze wypełniane wyjściowo, co tydzień przez pierwsze 12 tygodni leczenia, a następnie co 12 tygodni, do momentu przerwania leczenia) oraz w obserwacji 12-tygodniowej (w zależności od definicji punktu końcowego).		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że włączenie do badania ok. 600 pacjentów będzie skutkowało uzyskaniem 85% mocy wykrycia istotnej różnicy pomiędzy grupami w ocenie I-rzędowego punktu końcowego, przy 1 wartości $\alpha = 0,025$ w teście jednostronnym (dla wszystkich uwzględnionych w hierarchii hipotez punktów końcowych skuteczności), HR = 0,75, medianie przeżycia całkowitego (OS) wynoszącej 8 mies. w grupie kontrolnej (CTH), odsetku pacjentów przedwcześnie kończących udział w badaniu na poziomie 10% i analizie śródokresowej wykonanej po wystąpieniu 65% planowanych zdarzeń wymaganych do wykonania analizy końcowej (285 zgonów). Ponadto oszacowano, że podana liczebność próby pozwoli na uzyskanie > 90% mocy w ocenie drugorzędowych punktów końcowych PFS, ORR i DCR.		
Analiza statystyczna	- W protokole badania zaplanowano przeprowadzenie dwóch analiz wyników: śródokresowej, a w przypadku niespełnienia predefiniowanych kryteriów przewagi leczenia ocenianego nad kontrolnym – analizy końcowej. - OS i wolne od progresji choroby (PFS) w każdej z grup szacowano metodą Kaplana-Meiera, a porównania międzygrupowe w zakresie wymienionych punktów końcowych przeprowadzano przy użyciu logarytmicznego testu rang (ang. <i>log-rank test</i>) ze stratyfikacją. Współczynniki HR z 95% CI szacowano w modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a ze stratyfikacją. Inne wyniki typu czas-do-zdarzenia analizowano metodą Kaplana-Meiera. - W zaplanowanej analizie śródokresowej pierwszorzędowy punkt końcowy (OS) poddano analizie statystycznej przy zakładanej wartości $\alpha = 0,00541$ w teście jednostronnym, skorygowanej do 0,00679 na podstawie liczby obserwowanych zgonów. Wszystkie raportowane wartości p są wynikami testów jednostronnych. - W zdefiniowanej w protokole hierarchii wykonywania testów statystycznych uwzględniono korekty wartości α w związku z dwukrotną analizą pierwszorzędowego punktu końcowego (śródokresową i końcową) oraz testowaniem mnogich punktów końcowych (w hierarchii uwzględniono OS, PFS, ORR i DCR). Pozostałe porównania (nominalne) przeprowadzono przy $\alpha = 0,05$ w testach obustronnych.		

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Petrylak 2021; doniesienia konferencyjne: Mamtani 2021 – abstrakt i poster; Rosenberg 2021a – abstrakt i poster, Rosenberg 2021b – abstrakt i prezentacja; EPAR Padcev 2022; dane z rejestrów badań klinicznych: NCT03474107, 2017-003344-21)

- Analizę statystyczną dychotomicznych punktów końcowych (ORR, DCR) przeprowadzono przy użyciu testu Cochrańa-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją.
- W ocenie różnic pomiędzy grupami w zmianach jakości życia wykorzystano model mieszany dla pomiarów powtarzanych (MMRM, ang. *Mixed Models Repeated Measures*).
- W protokole przewidziano przeprowadzenie serii analiz wrażliwości dla OS i PFS, m.in. ocenę wpływu zgonów z powodu COVID-19 na wyniki.
- W ocenie punktów końcowych OS, PFS i ORR zaplanowano analizy w podgrupach wyróżnionych wg: wieku; płci; regionu; oceny ECOG; obecności przerzutów w wątrobie; pierwotnego umiejscowienia guza; liczby wcześniejszych linii leczenia systemowego; odpowiedzi na poprzedzającą immunoterapię ICI; rodzaju chemioterapii wskazanej jako właściwe leczenie kontrolne przez lekarza prowadzącego (przed randomizacją).
- W analizie statystycznej jakości życia (QoL) oceniano zmiany w czasie za pomocą modelu mieszanego dla pomiarów powtarzanych oraz przeprowadzono analizę proporcji pacjentów z istotną klinicznie poprawą w modelu regresji logistycznej.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) – czas od randomizacji do udokumentowanej daty zgonu, bez względu na jego przyczynę. W głównej analizie OS obserwacje pacjentów żyjących w momencie odcięcia danych do analizy cenzorowano w dniu ostatniego potwierdzonego statusu przeżycia lub dnia odcięcia danych do analizy – jeżeli nastąpił wcześniej.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) – czas od randomizacji do udokumentowanej daty progresji radiologicznej choroby wg RECIST v1.1 w ocenie badacza lub zgonu bez względu na przyczynę (do pierwszego z wymienionych zdarzeń). Obserwacje pacjentów, u których nie doszło do progresji ani zgonu cenzorowano w dniu ostatniej oceny radiologicznej lub – w przypadku braku wyników oceny przeprowadzonej w okresie obserwacji – w dniu randomizacji. Obserwacje pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek inną terapię przeciwnowotworową przed progresją radiologiczną cenzorowano w dniu ostatniej oceny radiologicznej przed rozpoczęcie nowej terapii.
- Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. *overall response rate*) – proporcja pacjentów, u których najlepszą obserwowaną odpowiedzią na leczenie była potwierdzona odpowiedź całkowita (CR, ang. *complete response*) lub częściowa (PR, ang. *partial response*) wg RECIST v1.1, w ocenie badacza.
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*) – czas od zaobserwowania pierwszej odpowiedzi całkowitej lub częściowej (CR/PR), w zależności od tego, którą zarejestrowano jako pierwszą, która następnie została potwierdzona, w ocenie badacza, do dnia progresji lub zgonu (do pierwszego z wymienionych zdarzeń). W przypadku niewystąpienia progresji ani zgonu obserwacje cenzorowano w dniu ostatniej oceny radiologicznej lub pierwszej obserwacji CR/PR – w przypadku braku wyników kolejnych ocen. Obserwacje pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek inną terapię przeciwnowotworową przed progresją radiologiczną cenzorowano w dniu ostatniej oceny radiologicznej przed rozpoczęcie nowej terapii.
- Kontrola choroby (DCR, ang. *disease control rate*) – proporcja pacjentów, u których najlepszą obserwowaną odpowiedzią na leczenie była potwierdzona odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR) lub stabilizacja choroby (StD, ang. *stable disease*) wg RECIST v1.1, w ocenie badacza.
- Jakość życia – ocena zmiany wyniku względem wartości wyjściowej w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30
- Jakość życia – ocena zmiany wyniku względem wartości wyjściowej w kwestionariuszu EQ-5D-5L

Eksploracyjne punkty końcowe:

- Biomarkery aktywności przeciwnowotworowej i bezpieczeństwa (ekspresja nektyny-4 i PD-L1 – wyniki w podgrupach) [wynik częściowo opublikowany (brak wyników w podgrupach wyróżnionych względem ekspresji PD-L1)]
- Przeciwciała przeciwko EV
- Przeżycie wolne od progresji choroby w kolejnej linii leczenia – czas od randomizacji do kolejnej progresji choroby, po rozpoczęciu nowego leczenia przeciwnowotworowego lub zgonu, bez względu na jego przyczynę (czas do pierwszego z wymienionych zdarzeń)
- Czas do odpowiedzi na leczenie (TTR, ang. *time to response*) – czas od dnia randomizacji do dnia pierwszej obserwacji CR lub PR, następnie potwierdzonej przez badacza.

Punkty
końcowe

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Petrylak 2021; doniesienia konferencyjne: Mamtani 2021 – abstrakt i poster; Rosenberg 2021a – abstrakt i poster, Rosenberg 2021b – abstrakt i prezentacja; EPAR Padcev 2022; dane z rejestrów badań klinicznych: NCT03474107, 2017-003344-21)

- Zużycie zasobów systemu opieki zdrowotnej (HRU, ang. *healthcare resources utilization*) – nieplanowane zdarzenia zużycia zasobów systemu opieki zdrowotnej w związku ze z wystąpieniem zdarzeń klinicznych lub niepożądanych, w tym wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne (podstawowa opieka zdrowotna i u specjalistów); moment wystąpienia i czas trwania hospitalizacji [brak publikacji wyników]

Bezpieczeństwo:

- Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie leczenia lub do 30 dni od podania ostatniej dawki leku (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*) – z uwzględnieniem częstości, nasilenia (kryteria NCI-CTCAE, wersja 4.03), ciężkości i związku z leczeniem
- TEAEs związane z leczeniem (TRAEs, ang. *treatment-related adverse events*) – związek z leczeniem w ocenie badacza lub brak wyniku oceny związku przyczynowo-skutkowego
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, *serious adverse events*)
- Wyniki badań laboratoryjnych
- Parametry życiowe [brak publikacji wyników]
- Wyniki badania EKG (12 odprowadzeń)
- Wyniki oceny stanu sprawności wg ECOG

Interwencja i komparatory

Pacjentów rozlosowano do jednej z dwóch grup, w których zastosowano:

- **enfortumab wedotyny (EV)** – enfortumab wedotyny stosowany w dawce 1,25 mg/kg masy ciała, we wlewach dożylnych trwających przez ok. 30 minut, w dniach 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu. U pacjentów ważących > 100 kg dawka EV była określana dla masy ciała równie 100 kg. Maksymalna dopuszczalna dawka EV wynosiła 125 mg. Nie wymagano premedykacji. Pacjenci musieli być obserwowani w trakcie wlewu oraz po wlewie EV przez co najmniej 60 min. w trakcie trzech pierwszych cykli. Miejsce wkłucia było ściśle obserwowane pod kątem pojawienia się zaczerwienienia, obrzęku, bólu lub zakażenia w trakcie lub w dowolnym momencie po podaniu leku. Pacjenci zostali poinstruowani o potrzebie niezwłocznego zgłaszania zaczerwienienia lub dyskomfortu w trakcie lub po podaniu leku. Dozwolona była redukcja dawki EV do 1 mg/kg lub do 0,75 mg/kg, odpowiednio do rodzaju i stopnia nasilenia objawów toksyczności. W przypadku braku możliwości podania EV w dniu 1 dowolnego cyklu ze względu na wystąpienie objawów toksyczności / zdarzeń niepożądanych dopuszczono możliwość opóźnienia rozpoczęcia cyklu. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności w dniach 8 lub 15 dowolnego cyklu i konieczności wstrzymania dawki na czas > 3 dni dawka była pomijana, a nie opóźniana. W przypadku otrzymania przez pacjenta wyłącznie dawki w dniu 1 i pominięcia dawek w dniach 8 i 15 pacjent mógł rozpocząć kolejny cykl już w dniu 22 (nowy dzień 1), o ile objawy toksyczności do tego dnia ustąpiły. W dniu odcięcia danych do analizy głównej mediana czasu trwania leczenia w grupie EV wyniosła 5,0 (zakres: 0,5; 19,4) mies., a w analizie po dodatkowych 12 mies. trwania badania – 4,99 (zakres: 0,50; 29,9) [dane dla populacji SAF].
- **chemioterapię (CTH)** – chemioterapia wybrana jako właściwa dla danego pacjenta przez lekarza prowadzącego spośród następujących trzech: paklitaksel (monoterapia), docetaksel (monoterapia) lub winflunina (monoterapia); przy czym proporcja pacjentów otrzymujących winfluninę nie mogła przekroczyć 35%, a docetaksel nie mógł być wskazany jako komparator dla pacjentów z całkowitą bilirubiną > GGN lub AST lub ALT > 1,5 × GGN, jednocześnie z ALP > 2,5 × GGN. W podawaniu wspomnianych leków postępowano zgodnie z zaleceniami charakterystyk stosowanych produktów leczniczych oraz miejscowymi wytycznymi; podejmowano także środki ostrożności odpowiednie dla zapobiegania wynaczynieniom, zgodnie ze standardami ośrodków oraz opisanymi w publikacjach wytycznych praktyki klinicznej. Stosowano następujące schematy podawania chemioterapii kontrolnych:
 - docetaksel – 75 mg/m² (o ile nie była konieczna modyfikacja dawki, zgodnie z zasadami określonymi protokołem), we wlewie dożylnym (trwającym 1 godzinę lub wg miejscowych wytycznych), w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu, po dopełnieniu wszystkich wymaganych procedur/ocen, w tym po podaniu wymaganej premedykacji, zgodnie z miejscowymi standardami; pacjentów obserwowano w trakcie podania oraz przez co najmniej 30 min. po podaniu leku w trakcie trzech pierwszych cykli; wymagana premedykacja, stosowana wg miejscowych standardów, obejmowała podawanie kortykosteroidów (np. 16 mg deksametazonu dziennie, p.o.) przez 3 dni, poczynając od dnia poprzedzającego podanie docetakselu, w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia retencji płynów, jak również nasilenia reakcji nadwrażliwości; właściwy schemat premedykacji mógł być określany przez badacza;
 - winflunina – 320 mg/m² (o ile nie była konieczna modyfikacja dawki, zgodnie z zasadami określonymi protokołem), we wlewie dożylnym trwającym 20 minut, w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu, po dopełnieniu

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Petrylak 2021; doniesienia konferencyjne: Mamtani 2021 – abstrakt i poster; Rosenberg 2021a – abstrakt i poster, Rosenberg 2021b – abstrakt i prezentacja; EPAR Padcev 2022; dane z rejestrów badań klinicznych: NCT03474107, 2017-003344-21)

wszystkich wymaganych procedur/ocen; nie wymagano premedykacji; pacjentów obserwowano w trakcie podania oraz przez co najmniej 30 min. po podaniu leku w trakcie trzech pierwszych cykli;

- o paklitaksel – 175 mg/m² (o ile nie była konieczna modyfikacja dawki, zgodnie z zasadami określonymi protokołem), we wlewie dożylnym (trwającym 3 godziny lub wg miejscowych wytycznych), w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu, po dopełnieniu wszystkich wymaganych procedur/ocen; pacjentów obserwowano w trakcie podania oraz przez co najmniej 30 min. po podaniu leku w trakcie trzech pierwszych cykli; każdy pacjent był poddawany premedykacji przed podaniem paklitakselu, w celu prewencji poważnych reakcji nadwrażliwości (np. deksametazon 20 mg p.o. podawany ok. 12 i 6 godz. przed paklitaksem, difenhydramina lub jej równoważnik w dawce 50 mg. i.v. 30–60 min. przed paklitaksem oraz cymetydyna 300 mg lub ranitydyna 50 mg i.v. 30-60 min. przed paklitaksem); właściwy schemat premedykacji mógł być określany przez badacza.

Zasadniczo protokół badania przewidywał wstrzymanie podawania każdego z w/w schematów CTH w przypadku wystąpienia związanej z leczeniem toksyczności hematologicznej w stopniu 4 lub toksyczności niehematologicznej w stopniu ≥ 3 oraz modyfikację kolejnych dawek zgodnie ze szczegółowymi zasadami określonymi w protokole. W przypadku wystąpienia związanej z leczeniem toksyczności hematologicznej w stopniu ≥ 3 dozwolone było stosowanie przetoczeń lub czynników wzrostu, zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W dniu odcięcia danych do analizy głównej mediana czasu trwania leczenia w grupie CTH wyniosła 3,5 (zakres: 0,2; 15,0) mies., a w analizie po dodatkowych 12 mies. trwania badania – 3,45 (zakres: 0,2; 26,4) [dane dla populacji SAF].

W obu grupach pacjenci otrzymywali leczenie do wystąpienia progresji radiologicznej choroby, spełnienia innych kryteriów zakończenia leczenia lub zakończenia udziału w badaniu określonych w protokole badania lub do zakończenia badania (do pierwszego z wymienionych zdarzeń).

W każdej grupie dozwolone było stosowanie wszelkich środków wspomagających, spójnych z zasadami optymalnej opieki nad pacjentem, odpowiednio do standardów ośrodka.

U wszystkich pacjentów nie było dozwolone stosowanie innych leków eksperymentalnych, innej chemioterapii lub leków stosowanych przeciwnowotworowo (z wyłączeniem adiuwantowego leczenia hormonalnego u chorych z wywiadem raka piersi oraz leków stosowanych w leczeniu przerzutów kostnych) oraz radioterapii (z możliwymi, indywidualnymi wyjątkami napromieniania pojedynczych objawowych zmian lub kości, niestanowiących zmian docelowych wg RECIST v1.1 [ang. *non-target lesions*], u pacjentów z jednoznacznie występującą chorobą mierzalną poza polem napromieniania). Ponadto zalecono unikanie stosowania silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 jednocześnie z docetaksem; silnych inhibitorów enzymów CYP3A4 oraz leków wydłużających odstęp QT/QTc jednocześnie z winfluniną oraz szczególną ostrożność lub ściśle monitorowanie bezpieczeństwa w przypadku podawania silnych inhibitorów cytochromu P450(CYP)3A4 lub P-gp jednocześnie z EV oraz silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 lub CYP2C8 – z paklitaksem.

Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka urotelialnego (tj. raka pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej), z uwzględnieniem pacjentów z rakiem urotelialnym z różnicowaniem płaskonabłonkowym lub o mieszanym utkaniu histologicznym. ▪ Pacjenci, u których doszło do radiologicznej progresji lub wznowy w trakcie lub po ukończeniu immunoterapii inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) anty-PD-1 lub anty-PD-L1, prowadzonej z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Pacjenci, u których leczenie anty-PD-1/PD-L1 ICI przerwano z powodu toksyczności mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem dowodów progresji choroby, do której doszło po przerwaniu leczenia, przy czym immunoterapia anty-PD-1/PD-L1 ICI nie musiała być ostatnią linią leczenia poprzedzającą włączenie do badania. Pacjenci, u których ostatnia terapia systemowa była inna niż ICI mogli być włączeni do badania, jeżeli doszło u nich do progresji lub wznowy w trakcie lub po ostatniej linii leczenia. Pacjenci z chorobą w stadium miejscowo-zaawansowanym nie mogli kwalifikować się, w opinii lekarza prowadzącego, do radykalnej resekcji. ▪ Wcześniejsza chemioterapia w schemacie zawierającym pochodną platyny (cisplatynę lub karboplatynę), prowadzona w leczeniu raka miejscowo zaawansowanego lub w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym. W przypadku stosowania pochodnej platyny w adiuwancie lub neoadiuwancie wymagana była progresja w okresie do 12 miesięcy od ukończenia chemioterapii. ▪ Wyjściowo stadium miejscowo zaawansowane lub przerzutowe, potwierdzone badaniami radiologicznymi.

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Petrylak 2021; doniesienia konferencyjne: Mamtani 2021 – abstrakt i poster; Rosenberg 2021a – abstrakt i poster, Rosenberg 2021b – abstrakt i prezentacja; EPAR Padcev 2022; dane z rejestrów badań klinicznych: NCT03474107, 2017-003344-21)

Kryteria wykluczenia

- Archiwalna próbka tkanki nowotworu dostępna do wysłania do centralnego laboratorium przed rozpoczęciem leczenia; w przypadku braku materiału archiwalnego – dostarczenie świeżej próbki tkanki. Jeżeli świeża próbka nie może zostać dostarczona z powodów związanych z bezpieczeństwem pacjenta możliwość włączenia do badania musiała zostać przedyskutowana z monitorem badania.
 - Ocena sprawności wg ECOG 0 lub 1.
 - Wyniki badań laboratoryjnych spełniające następujące kryteria:
 - neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$
 - płytki $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$
 - hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$
 - bilirubina całkowita w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub $\leq 3 \times \text{GGN}$ u chorych z zespołem Gilberta
 - CrCl $\geq 30 \text{ ml/min}$ (wartość szacowana wg standardów ośrodka lub w zbiorce dobowej; możliwe również włączenie na podst. wartości eGFR zamiast CrCl)
 - ALT i AST $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub $\leq 3 \times \text{GGN}$ u chorych z przerzutami do wątroby;
 - docetaksel nie mógł być wskazany jako komparator dla pacjentów z całkowitą bilirubiną $> \text{GGN}$ lub AST lub ALT $> 1,5 \times \text{GGN}$, jednocześnie z ALP $> 2,5 \times \text{GGN}$.
 - W przypadku kobiet: brak możliwości zajścia w ciążę (przejście menopauzy, udokumentowane ubezdzielnienie chirurgiczne) lub zgoda na niepodejmowanie próby zajścia w ciążę przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku, ujemny wynik testu ciążowego oraz zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku a także zgoda na niepodejmowanie karmienia piersią lub donacji komórek jajowych od dnia wizyty skryningowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku.
 - W przypadku mężczyzn: mężczyźni mający partnerkę zdolną do zajścia w ciążę – zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji od dnia wizyty skryningowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku; zgodna na niepodejmowanie donacji nasienia od dnia wizyty skryningowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku; mężczyźni mający partnerkę w ciąży lub karmiącą piersią – zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie prezerwatyw w czasie trwania badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku.
 - Zgoda na nieuczestniczenie w innym interwencyjnym badaniu klinicznym w czasie trwania leczenia w badaniu.
-
- Wyjściowo obecna neuropatia czuciowa lub ruchowa w ≥ 2 stopniu nasilenia.
 - Aktywne przerzuty do OUN. Pacjenci z leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni do badania wyłącznie w przypadku stabilności przerzutów przez ≥ 6 tyg. poprzedzających skryning; w przypadku konieczności stosowania steroidów z powodu przerzutów do OUN – przyjmowanie stabilnej dawki steroidów, $\leq 20 \text{ mg}$ prednizonu dziennie lub równoważnej dawki innego leku steroidowego przez ≥ 2 tygodnie; brak dowodów nowych przerzutów w mózgu lub powiększania się przerzutów istniejących w wyjściowych wynikach badań obrazowych; nieobecność przerzutów w oponach mózgowo-rdzeniowych.
 - Utrzymująca się, istotna klinicznie toksyczność (w stopniu ≥ 2 , z wyłączeniem łysienia) związana z poprzednim leczeniem (w tym z leczeniem systemowym, radioterapią lub leczeniem chirurgicznym). Pacjenci z niedoczynnością tarczycy lub przysadki związanymi z immunoterapią w stopniu ≤ 2 mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem właściwej kontroli tych schorzeń na stabilnych dawkach hormonalnej terapii zastępczej (w przypadku wskazań do takiego leczenia).
 - Wcześniejsze leczenie EV lub innym koniugatem przeciwciała-lek opartym na monometyloaurystynie E (MMAE).
 - Wcześniejsze przyjęcie wszystkich schematów chemioterapii wskazanych w leczeniu UC, spośród możliwych do zastosowania w grupie kontrolnej badania (tj. paklitakselu i docetakselu w regionach, w których winflunina nie jest dopuszczona do obrotu lub paklitakselu, docetakselu i winfluniny w regionach, w których winflunina jest dopuszczona do obrotu); po osiągnięciu maksymalnej proporcji pacjentów wylosowanych do terapii winfluniną (tj. 35%) wykluczano także pacjentów, którzy otrzymali już tylko docetaksel i paklitaksel.
 - Przyjęcie > 1 wcześniejszej chemioterapii z powodu la/mUC, z uwzględnieniem chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej, jeżeli do progresji doszło w ciągu 12 mies. od ukończenia leczenia. Zmiana cisplatyny na karboplatynę nie była traktowana jako kolejny schemat leczenia, o ile zmiana nie obejmowała dodatnia innych, nowych leków cytotoksycznych.

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Petrylak 2021; doniesienia konferencyjne: Mamtani 2021 – abstrakt i poster; Rosenberg 2021a – abstrakt i poster, Rosenberg 2021b – abstrakt i prezentacja; EPAR Padcev 2022; dane z rejestrów badań klinicznych: NCT03474107, 2017-003344-21)

- Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie w okresie 3 lat poprzedzających podanie pierwszej dawki leku lub dowody obecności resztek wcześniej rozpoznanego nowotworu. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry; wczesnego raka gruczołu krokowego bez dowodów progresji; wczesnego raka gruczołu krokowego niskiego lub bardzo niskiego ryzyka poddawanych aktywnemu nadzorowi lub bacznej obserwacji bez zamiaru aktywnego leczenia; jakiegokolwiek raka *in situ* pod warunkiem wykonania całkowitej resekcji.
- Przyjmowanie systemowych antybiotyków z powodu zakażenia wirusowego, bakteryjnego lub grzybiczego w czasie zaplanowanego podania pierwszej dawki EV. Rutynowa profilaktyka antybiotykowa była dozwolona.
- Znane, aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.
- Zakażenie HIV w wywiadzie.
- Udokumentowany wywiad zdarzenia mózgowo-naczyniowego (udar lub przemijający napad niedokrwienności), niestabilna dławica piersiowa, zawał serca lub objawy kardiologiczne (w tym zastoinowa niewydolność serca) spójne z klasą NYHA III lub IV w okresie 6 mies. poprzedzających podanie pierwszej dawki leku.
- Radioterapia lub duży zabieg chirurgiczny w okresie 4 tyg. poprzedzających podanie pierwszej dawki leku.
- Znana nadwrażliwość na EV lub którąkolwiek substancję zawartą w produkcie leczniczym zawierającym EV lub znana nadwrażliwość na leki biologiczne wytwarzane w komórkach jajnika chomika chłopskiego.
- Znana nadwrażliwość na docetaksel, paklitaksel, winfluninę (lub inne alkaloidy barwinka różyczkowego) lub którykolwiek ze składników wymienionych w charakterystykach produktów leczniczych zawierających wymienione substancje czynne.
- Znane, aktywne zapalenie lub owrzodzenie rogówki; pacjenci z powierzchownym punktowym zapaleniem rogówki mogli być włączani do badania pod warunkiem stosowania właściwego leczenia (w opinii badacza).
- Obecność innej współistniejącej choroby/stanu medycznego, który mógłby, w opinii, badacza, zaburzyć zdolność pacjenta do poddania się zaplanowanemu leczeniu (w znaczeniu możliwości przyjmowania leku i jego tolerancji) oraz obserwacji.
- Niekontrolowana cukrzyca ($HbA_{1c} \geq 8\%$ lub pomiędzy $7\% < 8\%$ przy współistniejących objawach cukrzycy – wielomocz lub polidypsja, których nie można wyjaśnić w inny sposób) w okresie 3 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki leków w wywiadzie.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	ECOG, n (%)	Ocena ryzyka w skali Bellmunta, n (%)	Pierwotne umiejscowienie nowotworu, n (%)	Miejsca przerzutowania, n (%)	Liczba wcześniej- szych linii leczenia systemo- wego, n (%)
EV (N = 301)	68,0 (34,0–85,0)	238 (79,1%)	0: 120 (39,9%) 1: 181 (60,1%)	0–1: 201 (66,8%) ≥2: 90 (29,9%) bd.: 10 (3,3%)	Górne drogi moczowe: 98 (32,6%) Pęcherz lub inne: 203 (67,4%)	Wyłącznie węzły chłonne: 34/301 (11,3%) Trzewia: 234/301 (77,7%) Wątroba: 93/301 (30,9%)	1–2: 262 (87,0%) ≥3: 39 (13,0%)
CTH (N = 307)	68,0 (30,0–88,0)	232 (75,6%)	0: 124 (40,4%) 1: 183 (59,6%)	0–1: 208 (67,8%) ≥2: 96 (31,3%) bd.: 3 (1,0%)	Górne drogi moczowe: 107 (34,9%) Pęcherz lub inne: 200 (65,1%)	Wyłącznie węzły chłonne: 28/306 (9,2%) Trzewia: 250/306 (81,7%) Wątroba: 95/307 (30,9%)	1–2: 270 (87,9%) ≥3: 37 (12,1%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

EV-301 (NCT03474107; publikacje: *Powles 2021, Petrylak 2021*; doniesienia konferencyjne: *Mamtani 2021* – abstrakt i poster; *Rosenberg 2021a* – abstrakt i poster, *Rosenberg 2021b* – abstrakt i prezentacja; *EPAR Padcev 2022*; dane z rejestrów badań klinicznych: *NCT03474107, 2017-003344-21*)

Wyjściowe różnice między grupami Większość raportowanych charakterystyk wyjściowych było dobrze zbalansowanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV odnotowano wyjściowo niższy niż w grupie CTH udział pacjentów z przerzutami trzewnymi (77,7% vs 81,7%), a wyższy – z przerzutami ograniczonymi do węzłów chłonnych (11,3% vs 9,2%).

Przepływ chorych	Skri- ning, n	Rando- miza- cja, n	Rozpoczę- cie leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Wycofanie z badania, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Populacja w analizie OS i PFS, n (%)	Populacja, w której możliwa była ocena odpowie- dzi, n (%)	Populacja oceny bez- pieczeń- stwa, n (%)
EV		301	296 (98,3%)	245 (81,4%)	24 (8,0%)	0 (0%)	301 (100%)	288 (95,7%)	296 (98,3%)
CTH	745	307	291 (94,8%)	285 (92,8%)	59 (19,2%)	2 (0,7%)	307 (100%)	296 (96,4%)	291 (94,8%)
Ogółem		608	587 (96,5%)	530 (87,2%)	83 (13,7%)	2 (0,3%)	608 (100%)	584 (96,1%)	587 (96,5%)

Wyniki

Skuteczność – EV vs CTH:

ANALIZA GŁÓWNA (ŚRÓDOKRESOWA)

- OS, mediana [mies.]: 12,88 (95% CI: 10,58; 15,21) vs 8,97 (95% CI: 8,05; 10,74); HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89), p = 0,001
- OS w 12 mies., %: 51,5% (95% CI: 44,6%; 58,0%) vs 39,2% (95% CI: 32,6%; 45,6%)
- PFS, mediana [mies.]: 5,55 (95% CI: 5,32; 5,82) vs 3,71 (95% CI: 3,52; 3,94); HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), p < 0,001
- ORR, n (%): 117 (40,6%) vs 53 (17,9%); p < 0,001
- BOR, n (%):
 - CR: 14 (4,9%) vs 8 (2,7%)
 - PR: 103 (35,8%) vs 45 (15,2%)
 - StD: 90 (31,3%) vs 105 (35,5%)
 - PD: 44 (15,3%) vs 83 (28,0%)
- NE: 37 (12,8%) vs 55 (18,6%)
- DCR, n (%): 207 (71,9%) vs 158 (53,4%); p < 0,001
- TTR, mediana [mies.]: 1,87 (zakres: 1,1; 5,7) vs 1,91 (zakres: 1,2; 8,6)
- DOR, mediana [mies.]: 7,39 (95% CI: 5,59; 9,46) vs 8,11 (95% CI: 5,65; 9,56)
- DOR w 6 mies., %: 53,8 vs 56,0
- DOR w 12 mies., %: 27,7 vs 19,8
- QoL:
 - Potwierdzona, istotna klinicznie poprawa ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30, n (%): 89 (29,6%) vs 61 (20,0%); OR = 1,67 (95% CI: 1,11; 2,50)
 - Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30 po 12 tyg. leczenia, średnia (SE): -2,83 (1,35) vs -5,00 (1,48); MD = 2,17 (95% CI: -1,48; 5,82)
 - Zmiana średniej oceny stanu zdrowia w skali EQ-5D-5L VAS po 12 tygodniach leczenia, średnia (SD): -1,8 (16,6) vs -5,3 (14,5)

ANALIZA PO DODATKOWYCH 12 MIES.

- OS, mediana [mies.]: 12,91 (95% CI: 11,01; 14,92) vs 8,94 (95% CI: 8,25; 10,25); HR = 0,704 (95% CI: 0,581; 0,852), p = 0,00015
- PFS, mediana [mies.]: 5,55 (95% CI: 5,32; 6,28) vs 3,71 (95% CI: 3,52; 3,94)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

EV-301 (NCT03474107; publikacje: *Powles 2021*, *Petrylak 2021*; doniesienia konferencyjne: *Mamtani 2021* – abstrakt i poster; *Rosenberg 2021a* – abstrakt i poster, *Rosenberg 2021b* – abstrakt i prezentacja; *EPAR Padcev 2022*; dane z rejestrów badań klinicznych: *NCT03474107*, *2017-003344-21*)

- ORR, %: 41,3% vs 18,6%
- DCR, %: 71,9% vs 53,4%

Bezpieczeństwo – EV vs CTH:

ANALIZA GŁÓWNA (ŚRÓDOKRESOWA)

- TEAE, n (%): 290 (98,0%) vs 288 (99,0%)
- Ciężkie TEAE, n (%): 138 (46,6%) vs 128 (44,0%)
- TEAE w stopniu nasilenia ≥ 3 , n (%): 210 (70,9%) vs 193 (66,3%)
- TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki, n (%): 101 (34,1%) vs 81 (27,8%)
- TEAE prowadzące do przerwy w podawaniu leku, n (%): 180 (60,8%) vs 85 (29,2%)
- TEAE prowadzące do wycofania leczenia, n (%): 51 (17,2%) vs 51 (17,5%)
- TEAE prowadzące do zgonu, n (%): 21 (7,1%) vs 16 (5,5%)
- TEAE prowadzące do zgonu z wyłączeniem progresji choroby, n (%): 11 (3,7%) vs 11 (3,8%)
- TRAE, n (%): 278 (93,9%) vs 267 (91,8%)
- TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%): 152 (51,4%) vs 145 (49,8%)
- TRAE prowadzące do zgonu, n (%): 7 (2,4%) vs 3 (1,0%)

ANALIZA PO DODATKOWYCH 12 MIES.

- TRAE, n (%): 278 (93,9%) vs 267 (91,8%)
- Ciężkie TRAE, n (%): 67 (22,6%) vs 68 (23,4%)
- TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%): 155 (52,4%) vs 147 (50,5%)
- TRAE prowadzące do wycofania leczenia, n (%): 45 (15,2%) vs 36 (12,4%)
- TRAE prowadzące do zgonu, n (%): 7 (2,4%) vs 3 (1,0%)

Uwagi

- W analizie uwzględniono następujące źródła: publikację główną (*Powles 2021*) wraz z załącznikiem, końcową wersję protokołu badania i planu analizy statystycznej załączonych do publikacji głównej, opublikowany list (*Petrylak 2021*) zawierający dodatkowe dane dotyczące toksyczności płucnej, doniesienia konferencyjne (*Mamtani 2021* – abstrakt i poster prezentujące wyniki oceny PROs/QoL w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30; *Rosenberg 2021a* – abstrakt i poster prezentujące wyniki pogłębionej analizy OS, PFS i ORR w wybranych podgrupach, określonych jako „trudne w leczeniu”); *Rosenberg 2021b* – abstrakt i prezentacja pokazujące wyniki oceny OS, PFS, ORR i bezpieczeństwa, wydłużonej o dodatkowe 12 mies. i rekordy rejestrów badań klinicznych (*NCT03474107*, *2017-003344-21*) – w zakresie punktów końcowych nieujętych w innych źródłach; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające dla produktu Padcev (*EPAR Padcev 2022*) – uzupełniające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Wyniki oceny PROs/QoL dostępne były wyłącznie w źródłach o mniejszej wiarygodności (doniesienia konferencyjne, rejestry) oraz (w ograniczonym zakresie) w EPAR.
- W w/w źródłach zidentyfikowano wyniki wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych wymienionych w protokole badania lub SAP oraz większości wyników eksploracyjnych; nie odnaleziono wyników oceny eksploracyjnych punktów końcowych: zużycia zasobów systemu opieki zdrowotnej; oceny eksploracyjnych biomarkerów aktywności przeciwnowotworowej i bezpieczeństwa – wyników w podgrupach wyróżnionych względem ekspresji PD-L1. Ponadto w SAP ujęto ocenę parametrów życiowych, której wyniki również nie zostały opublikowane – z dokumentu EPAR wynika, że monitorowanie wymienionych parametrów w badaniu zostało zalecone przez EMA i było prowadzone w ramach rutynowego nadzoru (ang. *pharmacovigilance*); w EPAR nie podano informacji o obserwacji klinicznie istotnych zmian w zakresie parametrów życiowych u chorych leczonych EV (można zatem przypuszczać, że ich nie odnotowano lub nie stwierdzono ich związku z leczeniem EV).
- Główna publikacja z badania przedstawia wyniki planowo przeprowadzonej analizy śródkresowej (data odcięcia: 15.07.2020 r.), w której stwierdzono spełnienie predefiniowanych kryteriów przewagi ocenianego leczenia nad terapią kontrolną; analiza ta stanowi więc analizę główną (kończącą) wyników. Po dodatkowych ok. 12 mies. przeprowadzono analizę długoterminową (data odcięcia: 30.07.2021 r.).
- Pacjentów poddano randomizacji do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją na: stan sprawności – ocena ECOG (0 vs 1); region geograficzny (kraje zachodnie Unii Europejskiej, USA, reszta świata); przerzuty w wątrobie (tak vs nie). Randomizację przeprowadzano komputerowo (system IRT; ang. *Interactive Response Technology*).

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Petrylak 2021; doniesienia konferencyjne: Mamtani 2021 – abstrakt i poster; Rosenberg 2021a – abstrakt i poster, Rosenberg 2021b – abstrakt i prezentacja; EPAR Padcev 2022; dane z rejestrów badań klinicznych: NCT03474107, 2017-003344-21)

- Analizę statystyczną wyników przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, zgodnie z regułą ITT; z wyjątkiem punktów końcowych związanych z oceną odpowiedzi guza na leczenie (m.in. ORR i DCR), które oceniano w populacji poddanej randomizacji z chorobą wyjściowo mierzalną (populacja, w której możliwa była ocena odpowiedzi). Analizę DOR i TTR przeprowadzono w populacji chorych, u których ocena odpowiedzi była możliwa, i którzy uzyskali potwierdzoną CR lub PR. Jakość życia analizowano w populacji pacjentów z dostępnymi wynikami oceny wyjściowej i co najmniej jednej oceny w okresie obserwacji. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli jakąkolwiek, dowolną dawkę badanego leku.
- Szczegółowe informacje dotyczące obserwacji pacjentów w badaniu:
 - Ocenę radiologiczną pacjentów włączonych do badania dokonywano wyjściowo oraz co 8 tygodni. Scyntygrafia kości była wykonywana wyjściowo oraz co 8 tygodni u pacjentów z dodatnim wynikiem wyjściowej oceny. Obrazowanie mózgu wykonywano w przypadku wskazań klinicznych – wyjściowo i w okresie trwania badania.
 - Pacjentów obserwowano do wystąpienia progresji radiologicznej choroby, spełnienia kryteriów wykluczenia określonych w protokole badania lub zakończenia badania. Zgodnie z protokołem badania leczenie pacjenta w badaniu mogło zostać zakończone w przypadku wystąpienia: progresji radiologicznej choroby, konieczności podania innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu nowotworu leczonego w badaniu lub nowego nowotworu; niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności; ciąży; sytuacji, w której – w ocenie badacza – zakończenie leczenia jest najbardziej korzystne dla pacjenta; odmowy dalszego przyjmowania leczenia lub wycofania zgody na udział w badaniu przez pacjenta; nieprzestrzegania przez pacjenta zaleceń protokołu badania w ocenie badania lub monitora badania; utraty pacjenta z obserwacji pomimo wysiłków badania podjętych w celu uzyskania kontaktu z pacjentem; zgonu.
 - U pacjentów, którzy zakończyli leczenie w badaniu przed wystąpieniem progresji wykonywano badania obrazowe co 8 tygodni, do udokumentowania progresji choroby lub rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego.
 - Po wystąpieniu progresji radiologicznej nowotworu pacjenci wchodzili w fazę obserwacji długoterminowej, w której ocena dokonywana była przez co najmniej 3 miesiące od daty ostatniej poprzedniej wizyty, pod kątem statusu przeżycia – do zgonu, utraty z obserwacji, wycofania zgody na udział w badaniu lub zakończenia badania.
 - Ocenę jakości życia narzędziami kwestionariuszowymi przeprowadzano w wielu punktach czasowych, poczynając od oceny wyjściowej (1-7 dni przed rozpoczęciem leczenia), w 1. dniu każdego tygodnia przez pierwszych 12 tygodni, a następnie – co 12 tygodni, w dniu wizyty końcowej (EOT – dzień zakończenia leczenia) oraz po 30 dniach od podania ostatniej dawki leku.
- Pierwotnie protokół badania nie zezwalał na zmianę leczenia (*cross-over*) pomiędzy grupami badania, ani na zmianę rodzaju chemioterapii w grupie kontrolnej; w wersji 4 protokołu dodano możliwość zmiany leczenia pacjentów w grupie kontrolnej na interwencję ocenianą (EV) w ramach odrębnego badania *extension* (ang. *crossover extension study*). Zgodnie z protokołem badania EV-301, faza *extension* mogła zostać uruchomiona w przypadku potwierdzenia przewagi EV nad CTH w analizie śródkresowej i związanego z tym przerwania leczenia w ramach badania EV-301. Zgodnie z protokołem zakończenie leczenia EV następowało w momencie progresji lub w przypadku spełnienia innego kryterium wykluczenia; pacjenci w grupie kontrolnej niebiorący udziału w fazie *extension* kontynuowali leczenie zgodnie z procedurami przewidzianymi w protokole dla grupy kontrolnej. Do fazy *extension* mogli zostać zakwalifikowani pacjenci wylosowani w badaniu wyjściowym do grupy kontrolnej (CTH), będący w momencie kwalifikacji w trakcie przypisanego leczenia, lub którzy przerwali leczenie z powodu nietolerancji, zdarzenia niepożądanego lub progresji choroby oraz nie rozpoczęli nowego, systemowego leczenia przeciwnowotworowego i uczestniczą w fazie *follow-up* pierwotnego badania.
- W grupie CTH częściej dochodziło do wycofywania pacjentów z badania (decyzją pacjenta lub lekarza prowadzącego) niż w grupie EV (19,2% vs 8,0%), ogółem z badania wycofano 13,7% (n = 83) pacjentów poddanych randomizacji; niemniej prawie wszyscy pacjenci, poza dwoma chorymi z grupy CTH (0,7% grupy CTH; 0,3% całej badanej próby), byli poddawani dalszej obserwacji.
- W niniejszej tabeli zamieszczono tylko kluczowe wyniki badania. Pełna analiza wyników w zakresie punktów końcowych spełniających przyjęte kryteria włączenia została przedstawiona w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

17.11.1.2 Badanie EV-101

Tabela 135. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EV-101.

EV-101, NCT02091999 (publikacja Rosenberg 2020; doniesienia konferencyjne Rosenberg 2018 [abstrakt + prezentacja] i Rosenberg 2019a [abstrakt + poster]; EPAR Padcev 2022)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, eksperymentalne badanie I fazy, bez grupy kontrolnej		
Ocena jakości	NICE: 7/8	Klasyfikacja AOTMiT	II D
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	Astellas Pharma
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: • bd. [DCO: 09.04.2018] (Rosenberg 2018) • 16,4 miesiąca [DCO: 25.10.2018] (Rosenberg 2020, EPAR Padcev 2022, Rosenberg 2019a)		
Oszacowanie wielkości próby	Brak		
Analiza statystyczna	Mediana OS, mediana PFS, ORR i DCR oraz czas trwania odpowiedzi analizowano przy pomocy metody Clopper-Pearsona lub z użyciem metody Kaplana-Meiera. Ponieważ działanie antynowotworowe było drugorzędowym punktem końcowym w badaniu nie zaplanowano formalnych hipotez statystycznych.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe:		
	• ocena tolerancji/bezpieczeństwa[#] • ocena profilu farmakokinetycznego EV[^]		
	Drugorzędowe punkty końcowe:		
Punkty końcowe	• ocena działania przeciwnowotworowego EV[#]: ○ odsetek pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective Response Rate</i>), częściową lub całkowitą, według kryteriów RECIST 1.1, ocena badacza (część A i C) i ocena centralnej komisji (część C) ○ odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. <i>Disease Control Rate</i>) obejmujący pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (częściową lub całkowitą) oraz chorych osiągających chorobę stabilną, według kryteriów RECIST 1.1, ocena badacza (część A i C) i ocena centralnej komisji (część C) ○ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>), tj. czas od pierwszego wlewu EV do radiologicznej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, ocena badacza (część A i C) i ocena centralnej komisji (część C) ○ przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>), tj. czas od pierwszego wlewu do zgonu z dowolnej przyczyny ○ czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), tj. czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR, CR z następującym potwierdzeniem) do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny • ocena immunogenności^{&}		
	[^] punkty końcowe nieistotne dla niniejszej analizy klinicznej, nieekstrahowane na potrzeby analizy własnej;		
	[#] ekstrahowano wyłącznie dane dla poszukiwanych populacji: pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg i podgrupy chorych, którzy byli wcześniej leczeni ICI;		
^{&} brak wyników dla poszukiwanych populacji (pacjenci z przerzutowym rakiem urotelialnym leczeni EV w dawce 1,25 mg/kg i podgrupa chorych, którzy byli wcześniej leczeni ICI), w związku z czym nie ekstrahowano danych dla tego punktu końcowego.			
Interwencja i komparatory			
• W części A badania enfortumab wedotyny w dawkach zależnych od masy ciała (0,5, 0,75, 1,0 i 1,25 mg/kg) w trakcie 30-minutowego wlewu w dniu 1., 8. i 15. z 28-dniowego cyklu. Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej terapię anty-PD-(L)1 z części C próby otrzymywali EV w dawce 1,25 mg/kg w tym samym schemacie co w części A badania; leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji, jego zakończenia z uwagi na wystąpienie AEs, wycofania zgody przez chorego lub podjęcia decyzji przez badacza			

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

EV-101, NCT02091999 (publikacja *Rosenberg 2020*; doniesienia konferencyjne *Rosenberg 2018* [abstrakt + prezentacja] i *Rosenberg 2019a* [abstrakt + poster]; *EPAR Padcev 2022*)

- W przypadku wystąpienia toksyczności lub określonych kryteriów dla badań laboratoryjnych w dniu podawania kolejnych dawek dozwolone jest pominięcie dawki, ale nie opóźnienie jej podania – dawkowanie może zostać wznowione po ustąpieniu zdarzenia niepożądanego lub powrocie parametrów laboratoryjnych do wartości prawidłowych; w przypadku, kiedy opóźnienie dawki nie jest związane z analizowanym lekiem, kontynuacja terapii musi być omówiona z monitorem medycznym
- Dopuszczalne terapie współtowarzyszące: każde leczenie, które zostało uznane przez badacza za korzystne dla chorego
- Leczenie zabronione:
 - Leki w fazie badań
 - Terapia przeciwciałami monoklonalnymi innymi niż analizowane leczenie (z wyjątkiem denosumabu stosowanego w leczeniu przerzutów do kości)
 - Induktory/inhibitory P-gp lub silne inhibitory CYP3A
 - W cyklu 1: profilaktyczne stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii, w tym G-CSF, pegylowanego G-CSF lub GM-CSF, trombopoetyna lub terapie podobne do niej oraz przetoczenia krwi

Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Potwierdzony histologicznie rak urotelialny (tj. rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej). Dopuszczano pacjentów z płaskonabłonkowym zróżnicowaniem lub mieszanymi typami histologicznymi ▪ Wymagano, aby dostępne były tkanki nowotworowe do oceny ekspresji nektyny-4, ale po zmianie protokołu nie było to konieczne do włączenia do badania (biopsje tkanki nowotworowej utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie zebrano podczas skryningu analizowano centralnie z użyciem Q2 Solutions/Quest Diagnostics oraz immunohistochemii z przeciwciałem przeciw nektynie-4 [M22-321b41.1]; obrazy immunohistochemiczne analizowane były przez patologa metodą H-score – wyniki klasyfikowano jako silne, umiarkowane lub słabe w zależności od intensywności barwienia [zakres: 0-300]) ▪ Chorzy biorący udział w fazie dotyczącej zwiększenia dawki musieli mieć stwierdzone niepowodzenie co najmniej jednego schematu chemioterapii choroby przerzutowej (w przypadku pacjentów z rakiem urotelialnym nie było to wymagane, jeśli uznano, że nie kwalifikują się oni do chemioterapii opartej na cisplatynie) ▪ Pacjenci z rozszerzonej kohorty leczonej anty-PD-(L)1 musieli wcześniej otrzymać terapię anty-PD-L1 lub anty-PD-1 w ramach choroby przerzutowej ▪ Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 ▪ Stopień sprawności ECOG 0 lub 1 ▪ Przewidywana długość życia ≥ 3 miesiące ▪ Ujemny wynik testu ciążowego ▪ Następujące wartości badań laboratoryjnych (przetoczenia czerwonych krwinek oraz płytek nie były dozwolone w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką EV): – Całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$ – Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ – Stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl – Stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN – Stężenie albuminy $\geq 2,5$ g/dl – CrCl ≥ 30 ml/min w ramach dobowej zbiórki moczu lub oszacowana zgodnie z kryteriami Cockcroft-Gaulta (w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek ≥ 15 i < 30 ml/min) – ALT i AST $\leq 3 \times$ GGN (w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek $\leq 1,5 \times$ GGN) – INR $< 1,3$ lub $<$ norma przyjęta w danym ośrodku badawczym ▪ Osoby aktywne seksualnie i płodne oraz ich partnerzy muszą wyrazić zgodę na stosowanie akceptowalnych medycznie metod antykoncepcji z podwójną barierą, w tym prezerwatywy dla

EV-101, NCT02091999 (publikacja Rosenberg 2020; doniesienia konferencyjne Rosenberg 2018 [abstrakt + prezentacja] i Rosenberg 2019a [abstrakt + poster]; EPAR Padcev 2022)

Kryteria wykluczenia	mężczyzn, prezerwatywy dla kobiet, w trakcie badania i co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii - Wiek ≥ 18 lat - Wyrażenie świadomej zgody					
	- Neuropatia czuciowa lub motoryczna w ≥ 2. stopniu nasilenia - Niekontrolowane przerzuty do OUN - Niekontrolowana cukrzyca lub neuropatia cukrzycowa w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku (zdefiniowane jako stężenie HbA1c $> 8\%$ lub $> 7\%$ i $< 8\%$ w przypadku współwystępujących objawów cukrzycy [poliuria lub polidypsja], które nie są inaczej wytłumaczalne - Stosowanie jakiegokolwiek leku w fazie badań jakichkolwiek inhibitorów/induktorów P-gp bądź silnych inhibitorów CYP3A w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku - Jakakolwiek terapia przeciwnowotworowa w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką analizowanego leku, w tym drobnocząsteczkowa, immunoterapia, chemioterapia, przeciwciała monoklonalne, radioterapia lub inne leki stosowane w leczeniu raka (terapia antyhormonalna stosowana jako leczenie adjuwantowe w terapii ER+ raka piersi we wczesnym stadium nie była uznawana za leczenie przeciwnowotworowe) - AEs związane z immunoterapią wymagające dużych dawek steroidów (≥ 40 mg/dobę prednizonu) - Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i/lub schorzenia związane z krwawieniem (bleeding disorders) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką analizowanego leku (np. zakrzepica żył głębokich) - Udokumentowane zdarzenie naczyniowo-mózgowe (udar lub przemijający atak niedokrwienny), niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego lub objawy sercowe (w tym zastoinowa niewydolność serca) klasy III lub IV wg NYHA w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką EV - HIV lub AIDS - Obecność powierzchniowego antygenu wirusa zapalenia wątroby typu B i/lub dodatni wynik testu przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (chorzy z ujemnym wynikiem testu PCR byli dopuszczani do udziału w próbie, jeśli otrzymywali właściwą profilaktykę) lub aktywne zapalenie wątroby typu C, chyba, że chory był leczony i miał trwałą odpowiedź wirusologiczną utrzymującą się ≥ 12 tygodni - Niewyrównana choroba wątroby objawiająca się klinicznie istotnym wodobrzuszem, opornym na leczenie moczopędne, encefalopatią wątrobową lub koagulopatią - Poważna operacja w ciągu 28 dni poprzedzających pierwszą dawkę analizowanego leku - Inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku lub dowody na obecność choroby resztkowej dotyczącej wcześniej zdiagnozowanego nowotworu (dozwolono włączenie chorych z nieczerniakowym rakiem skóry, wczesnym rakiem prostaty bez progresji, leczonym z zamiarem wyleczenia oraz wczesnym rakiem prostaty niskiego lub bardzo niskiego ryzyka [zgodnie ze standardowymi wytycznymi], który znajduje się pod aktywnym nadzorem lub jest poddany bacznej obserwacji bez intencji wyleczenia, a także rakiem in situ dowolnego typu [jeśli wykonano całkowitą resekcję]) - Otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii przeciwdrobnoustrojowej z powodu czynnego zakażenia (wirusowego, bakteryjnego czy grzybiczego) w czasie podania pierwszej dawki EV (dopuszczona była rutynowa profilaktyka lekami przeciwdrobnoustrojowymi) - Znana wrażliwość na którykolwiek składnik EV - Choroby oczu, takie jak aktywne zakażenie lub owrzodzenie rogówki (np. zapalenie rogówki), jednoocznosc, przeszczep rogówki w wywiadzie, konieczność noszenia soczewek kontaktowych, niekontrolowana jaskra (dozwolone były leki miejscowe), niekontrolowana lub rozwijająca się retinopatia, wysiękowe zwyrodnienie plamki żółtej, zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego lub zaburzenie tarczy nerwu wzrokowego					
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Obecność przerzutów	Mediana czasu od diagnozy choroby przerzutowej do włączenia (zakres) [miesiące], N = 124	Rasa biała (%)	Leczenie oparte na platynie (%)
EV-101 (N = 112; chorzy z rakiem)	67 (24-86)	82 (73%)	bd.	bd.	103 (92%)	105 (94%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

EV-101, NCT02091999 (publikacja Rosenberg 2020; doniesienia konferencyjne Rosenberg 2018 [abstrakt + prezentacja] i Rosenberg 2019a [abstrakt + poster]; EPAR Padcev 2022)

urotelialnym, którzy
byli leczeni EV w dawce
1,25 mg/kg)

Przeptyw chorych

Dla najnowszej daty odcięcia danych (28 października 2018 r.) z badania EV-101 informacje o przeptywie pacjentów w publikacji Rosenberg 2020 podano dla wszystkich uwzględnionych chorych z rakiem urotelialnym (N = 155), a nie tylko tych, którzy otrzymali EV w dawce 1,25 mg/kg (N = 112). 8% chorych kontynuowało terapię, a 92% przerwało leczenie przedwcześnie, w tym najczęściej przyczyną zakończenia terapii była progresja choroby wg kryteriów RECIST (61% pacjentów) i zdarzenia niepożądane (16%). Z kolei dla daty odcięcia danych 9 kwietnia 2018 r. w podgrupie pacjentów leczonych odpowiednią dawką EV leczenie przedwcześnie zakończyło 76% chorych, a najczęstszymi przyczynami jego przerwania była podobnie jak w szerszej wspomnianej wyżej populacji progresja choroby wg kryteriów RECIST i zdarzenia niepożądane, odpowiednio u 50% i 11% pacjentów (dane z doniesienia konferencyjnego i prezentacji do niego Rosenberg 2018).

Główne wyniki

OS:

data odcięcia danych: data odcięcia danych: 9 kwietnia 2018 r. (Rosenberg 2018)

chorzy z rakiem urotelialnym, leczeni dawką 1,25 mg/kg EV	13,6 (11,0; 15,4)
pacjenci leczeni wcześniej terapią anty-PD-(L)1	14,0 (11,0; 16,1)
<i>data odcięcia danych: 25 października 2018 r.; mediana okresu obserwacji: 16,4 miesiąca (Rosenberg 2020)</i>	
chorzy z rakiem urotelialnym, leczeni dawką 1,25 mg/kg EV	12,3 (9,33; 15,31); liczba zdarzeń: 72
pacjenci leczeni wcześniej terapią anty-PD-(L)1, ocena badacza	12,3 (9,33; 16,10); liczba zdarzeń: 54
pacjenci leczeni wcześniej terapią anty-PD-(L)1, ocena centralnej komisji	12,2 (8,15; 16,85)

Ogółem mediana PFS w wyróżnionych podgrupach była zbliżona i mieściła się w zakresie 12,3-12,5 miesiąca, podobnie jak w populacji ogólnej leczonej wspomnianą wyżej dawką EV, jedynie w podgrupach pacjentów z lokalizacją guza pierwotnego w górnym odcinku układu moczowego i chorych z przerzutami do wątroby była niższa i wynosiła odpowiednio 9,4 i 10,0 miesiąca

PFS:

data odcięcia danych: 9 kwietnia 2018 r. (Rosenberg 2018)

chorzy z rakiem urotelialnym, leczeni dawką 1,25 mg/kg EV	5,4 (5,1; 6,2)
pacjenci leczeni wcześniej terapią anty-PD-(L)1	5,4 (5,1; 6,2)
<i>data odcięcia danych: 25 października 2018 r.; mediana okresu obserwacji: 16,4 miesiąca (Rosenberg 2020)</i>	
chorzy z rakiem urotelialnym, leczeni dawką 1,25 mg/kg EV	5,4 (5,06; 6,28); liczba zdarzeń: 94
pacjenci leczeni wcześniej terapią anty-PD-(L)1, ocena badacza	5,4 (5,1; 6,6)
pacjenci leczeni wcześniej terapią anty-PD-(L)1; ocena centralnej komisji	6,6 (5,32; 8,15); liczba zdarzeń: 52

Ogółem mediana PFS w wyróżnionych podgrupach była podobna i mieściła się w zakresie 5,2-5,4 miesiąca, jedynie w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat była ona wyraźnie niższa i wyniosła 3,7 miesiąca

Odpowiedź na leczenie:

Rodzaj odpowiedzi	Pacjenci z dawką 1,25 mg/kg EV (N = 112)	Pacjenci z wcześniejszą terapią anty-PD-(L)1	
		Ocena badacza (N = 89) [#]	Ocena centralnej komisji (N = 74) ^{##}
Potwierdzona CR, n (%)	5 (4,5%)	3 (3%)	8 (11%)
Potwierdzona PR, n (%)	43 (38,4%)	35 (39%)	25 (34%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

StD, n (%)	32 (28,6%)	28 (32%)	27 (37%)
Progresja choroby, n (%)	20 (17,9%)	bd.	bd.
Brak oceny, n (%)	12 (10,7%)	bd.	bd.
Potwierdzona ORR [^] (95% CI) [%]	42,9 (33,6; 52,6)	43 (32,3; 53,6)	44,6 (33,02; 56,61) ^{\$}
DCR ^{^^} (95% CI) [%]	71,4 (62,1; 79,6)	74 (63,8; 82,9)	81 (70,3; 89,3)
Mediana DoR (95% CI) [miesiące]	7,4 (5,59; 9,59); liczba zdarzeń: 34	7,3 (4,17; 9,59); liczba zdarzeń: 28	7,5 (5,78; no.); liczba zdarzeń: 19
[^] zdefiniowane jako CR+PR; ^{^^} zdefiniowane jako CR+PR+StD; [#] część A i C analizowanej próby; ^{##} tylko część C analizowanej próby; ^{\$} dane z dokumentu <i>EPAR Padcev 2022</i> .			

Obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowywano u około 33-48% pacjentów. Najmniejszy odsetek pacjentów z ORR dotyczył podgrupy pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią opartą na taksanach, a największy u chorych z lokalizacją guza pierwotnego w górnym odcinku układu moczowego, w tym miedniczce nerkowej, moczowodzie i nerce.

Ocena bezpieczeństwa:

AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, które stwierdzono u $\geq 5\%$ chorych z rakiem urotelialnym leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg, obejmowały: niedokrwistość (8%), hiponatremię (7%), zakażenie dróg moczowych (7%) i hiperglikemię (6%, w tym 3,6% zostało uznanych za ciężkie i związane z prowadzonym leczeniem).

Wśród najczęstszych TRAEs bez względu na stopień nasilenia wyróżnić można zmęczenie, łysienie i zmniejszenie apetytu (odpowiednio 53%, 46% i 42%). W przypadku zdarzeń w ≥ 3 . stopniu nasilenia najczęściej występowały: wysypka plamisto-grudkowa (3%) i zmęczenie (2%).

TRAEs doprowadziły do redukcji dawki 1,25 mg/kg EV u 32/112 (35%) chorych.

W dacie odcięcia danych 25 października 2018 r. stwierdzono 4 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do zgonu pacjentów leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg (niewydolność oddechowa, niedrożność układu moczowego, cukrzycowa kwasica ketonowa i niewydolność wielonarządowa), które jednak były zdarzeniami związanymi z szeregiem różnych czynników współtowarzyszących (*multiple confounding factors*). Poza tym w dacie odcięcia danych 9 kwietnia 2018 r. podano, że AEs niezwiązane z leczeniem, które doprowadziły do śmierci chorego, obejmowały: duszność oraz posocznicę i perforację jelita cienkiego, które stwierdzono u 1 pacjent.

Uwagi

- Badanie *EV-101* było próbą I fazy, do którego włączano pacjentów z progresją po co najmniej jednej linii chemioterapii (lub z przeciwwskazaniami do zastosowania cisplatyny), w której części A analizowano różne dawki EV (0,5, 0,75, 1,0 i 1,25 mg/kg), a następnie wybrano najbardziej optymalną i bezpieczną, przeprowadzając ocenę tolerancji stosowanego leku wśród pacjentów z guzami litymi i ekspresją nektyny-4 oraz opornych na dotychczasową terapię, w tym chorych z rakiem urotelialnym. Po wyborze dawki rekomendowanej (1,25 mg/kg), rozpoczęto włączania pacjentów do części B i części C próby. W pierwszej z nich przeprowadzono ocenę EV w następujących kohortach pacjentów: z rakiem urotelialnym i ciężką niewydolnością nerek, z niedrobnokomórkowym rakiem płuc oraz z rakiem jajnika. Z kolei w ostatniej części próby uwzględniono pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią terapią anty-PD-(L)1, obejmującą m.in. atezolizumab, pembrolizumab, durwalumab, awelumab i niwolumab (obecna była także podgrupa otrzymująca uprzednio dodatkowo chemioterapię opartą na związkach platyny). Badacze w publikacji *Rosenberg 2020* zaznaczyli, że z uwagi na trwającą rekrutację do części B, w opisie wyników skupiono się zwłaszcza na części A i C badania.
- Ocena jakości (NICE): 7/8 (punkt odjęto za brak stwierdzenia, że rekrutacja pacjentów odbywała się w sposób konsekwentny).
- Źródła danych: publikacja *Rosenberg 2020* (publikacja główna, analiza skuteczności i bezpieczeństwa EV [DCO 25.10.2018], dane dotyczące metodyki badania [podstawowe informacje dostępne są w tekście publikacji, dodatkowo w załączniku zamieszczono pełny protokół badania]) doniesienie konferencyjne: *Rosenberg 2018* (abstrakt + prezentacja, analiza skuteczności i bezpieczeństwa EV [DCO 09.04.2018], tam, gdzie występowały rozbieżności pomiędzy abstraktem i prezentacją, wykorzystywano dane z prezentacji) i *Rosenberg 2019a* (abstrakt + poster, dodatkowe dane niezamieszczone w publikacji głównej, dotyczące analizy wykonanej przy DCO 25.10.2018, tam, gdzie występowały rozbieżności pomiędzy abstraktem i posterem, wykorzystywano dane z posteru); *EPAR Padcev 2022* (dodatkowe dane niezamieszczone w publikacji głównej, dla analizy wykonanej przy DCO 25.10.2018).

17.11.1.3 Badanie EV-201

Tabela 136. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EV-201.

Metodyka			
Rodzaj badania	Wielokohortowe, prospektywne, eksperymentalne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej		
Ocena jakości	NICE: 7/8	Klasyfikacja AOTMiT	II D
Liczba ośrodków	51 (USA i Japonia)	Sponsor	Seattle Genetics i Astellas Pharma
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 10,2 mies. (zakres: 0,5-16,5) [DCO: 01.03.2019] (<i>Rosenberg 2019, Petrylak 2019</i>) 22,3 mies. (zakres: 0,5-27,3) [DCO: 15.03.2020] (<i>O'Donnell 2020</i>) Dodatkowo, dostępne były dane dla OS dla dłuższych okresów obserwacji (mediana 28,4 mies., DCO: 08.09.2020 w <i>EPAR Padcev 2022</i> oraz mediana 61,0 miesiąca w rejestrze badań klinicznych <i>clinicaltrials.gov</i>: NCT03219333).		
Oszacowanie wielkości próby	Założono włączenie około 200 pacjentów, by zapewnić wystarczające dane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, w tym 100 osób w opisywanej kohorcie 1 i nieopisywanej w niniejszej analizie kohorcie 2; moc statystyczną przy założeniu około 100 pacjentów w kohorcie 1 określono na 98% do wykrycia wzrostu ORR o 15% z 10% do 25% i na 81% o 10% z 10% do 20%, przy jednostronnym poziomie istotności wynoszącym 0,025		
Analiza statystyczna	Ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie przy pomocy metody Clopper-Pearsona, a ocena punktów czas do zdarzenia oraz OS z użyciem metody Kaplana-Meiera. Pierwszorzędowe punkty końcowe: - Odsetek pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie (częściową lub całkowitą), ocenianą przez zaślepioną niezależną komisję centralną (<i>blinded independent central review</i>) według kryteriów RECIST 1.1 Drugorzędowe punkty końcowe: - Odsetek pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie (częściową lub całkowitą), ocena badacza - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), ocena BICR i ocena badacza. DoR definiowano jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR, CR z następującym potwierdzeniem) do pierwszej udokumentowanej progresji choroby (według kryteriów RECIST 1.1) lub zgonu z dowolnej przyczyny - Odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. <i>Disease Control Rate</i>) obejmujący pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (częściową lub całkowitą) oraz chorych osiągających chorobę stabilną, ocena BICR i ocena badacza (według kryteriów RECIST 1.1) - Odsetek kontroli choroby (DCR), oceniany po 16 tygodniach leczenia (ocena BICR i ocena badacza) - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>), ocena BICR i ocena badacza. PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszej udokumentowanej obiektywnej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. - Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>) definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny - Ocena immunogenności - Ocena bezpieczeństwa - Wybrane parametry farmakokinetyczne[^] - Wybrane nieprawidłowości laboratoryjne[^] Dodatkowe punkty końcowe - Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. <i>Patient Reported Outcomes</i>)		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

EV-201, NCT03219333 (publikacje: *Rosenberg 2019* i *McGregor 2022*, doniesienia konferencyjne: *O'Donnell 2020* [abstrakt + poster], *Petrylak 2019* [abstrakt + prezentacja], *Petrylak 2024* (abstrakt + poster); *EPAR Padcev 2022*, NCT03219333)

- Wybrane parametry dotyczące biologicznej i klinicznej aktywności leku[^]

[^] punkty końcowe nieistotne dla niniejszej analizy klinicznej.

Interwencja i komparatory

- Enfortumab wedotyna** w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie przez około 30 minut 1., 8. i 15. dniu każdego z 28-dniowych cykli; dawkowanie ustalano w zależności od masy ciała, z maksymalną dawką leczenia wynoszącą 125 mg; leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody przez chorego lub podjęcia decyzji przez badacza
- Dawkę należy dostosować u pacjentów, u których nastąpiła zmiana masy ciała o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości wyjściowej lub z poprzedniego cyklu
- Mediana: 4,6 (zakres: 0,5-27,3) miesiąca
- Dopuszczone terapie:
 - Stosowany przewlekłe prednizon (lub jego odpowiednik) w dawce ≤ 20 mg/dobę; wyższe dawki prednizonu (lub jego odpowiednika) są dozwolone przez ograniczony czas w leczeniu ostrych schorzeń, które pojawiają się w okresie badania
 - Leki przeciwwymiotne
 - Premedykacja w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem
 - Leczenie toksyczności związanych ze stosowaniem EV (jak opisano wyżej przy modyfikacjach), w tym czynniki wzrostu oraz przetoczenia
 - Silne induktory CYP3A4 lub inhibitory glikoproteiny P, przy jednoczesnym ścisłym monitorowaniu wystąpienia zdarzeń niepożądanych
 - Rutynowa profilaktyka szczepionkowa; zaleca się, by stosować szczepionki niezawierające żywych mikroorganizmów
 - Radioterapia paliatywna dotycząca zmian niebędących docelowymi jest dozwolona po 3 cyklach leczenia – musi być podawana po wstępnej ocenie odpowiedzi i jej powtórzeniu; nie będzie ona uznawana za kolejną terapię przeciwnowotworową, ale nie może kolidować z oceną docelowych zmian nowotworowych (leczenie EV należy przerwać w okresie radioterapii paliatywnej)
- Leczenie zabronione: terapia eksperymentalna, radioterapia (z wyjątkiem paliatywnej) lub ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe

Populacja

Kryteria włączenia

- Potwierdzony histologicznie rak urotelialny (np. rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu czy cewki moczowej). Dopuszczano pacjentów z płaskonabłonkowym zróżnicowaniem lub mieszanymi typami histologicznymi
- Wcześniejsza terapia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym. Dopuszczano także chorych otrzymujących ICI jako terapię neoadjuwantową i adjuwantową, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby podczas trwania takiego leczenia lub w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu. ICI zdefiniowano jako stosowanie inhibitorów PD-1/PD-L1 (m.in. atezolizumabu, pembrolizumabu, durwalumabu, awelumabu i niwolumabu)
- Wymagano, aby chorzy:
 - Otrzymali terapię opartą na platynie (kohorta 1) – byli to pacjenci, którzy otrzymali wcześniej schemat chemioterapii zawierający platynę w ramach leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego i wystąpiły u nich nawrót lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po jego zakończeniu lub otrzymali leczenie zawierające platynę w ramach terapii schorzenia miejscowo zaawansowanego (zdefiniowanego jako nieresekcyjnego z intencją wyleczenia) lub przerzutowego
 - Lub nie byli wcześniej leczeni platyną i nie kwalifikowali się do terapii cisplatyną (kohorta 2) – byli to pacjenci, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii opartej na platynie lub innej terapii w ramach leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego oraz nie kwalifikowali się do terapii zawierającej cisplatynę w momencie włączenia do badania z uwagi na jeden z następujących powodów: ECOG = 2, uszkodzenie czynności nerek (zdefiniowane jako klirens kreatyniny

EV-201, NCT03219333 (publikacje: *Rosenberg 2019* i *McGregor 2022*, doniesienia konferencyjne: *O'Donnell 2020* [abstrakt + poster], *Petrylak 2019* [abstrakt + prezentacja], *Petrylak 2024* (abstrakt + poster); *EPAR Padcev 2022*, NCT03219333)

[CrCl] ≥ 30 i < 60 ml/min bądź ubytek słuchu w ≥ 2 . stopniu nasilenia (dopuszczani byli chorzy, którzy otrzymywali platynę w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym i nie wystąpiła u nich progresja w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii)^

- Progresja lub nawrót raka urotelialnego podczas lub po otrzymaniu ostatniego leczenia
- Choroba mierzalna wg RECIST 1.1. Za mierzalne uznawano zmiany występujące na wcześniej napromieniowanym obszarze, w których stwierdzono progresję po radioterapii
- Stopień sprawności ECOG ≤ 1 dla kohorty 1 i ≤ 2 dla kohorty 2
- Przewidywana długość życia ≥ 3 miesiące
- Następujące wartości badań laboratoryjnych (przetoczenia krwi nie były dozwolone w ciągu 2 tygodni przed skryningiem):
 - Całkowita liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$
 - Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
 - Stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl
 - Stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN dla pacjentów z zespołem Gilberta
 - CrCl ≥ 30 ml/min w ramach dobowej zbiórki moczu lub oszacowana zgodnie z kryteriami Cockcroft-Gaulta
 - ALT i AST $\leq 3 \times$ GGN
- W przypadku kobiet wymagano:
 - Braku potencjału rozrodczego: kobiety w wieku postmenopauzalnym (zdefiniowanym jako co najmniej 1 rok bez miesiączki; osoby niemające miesiączki z innych powodów musiały spełnić kryteria dotyczące pacjentek mogących zajść w ciążę) przed skryningiem lub udokumentowane przejście następujących operacji – histerektomia, obustronne wycięcie jajowodu, obustronne wycięcie jajników, obustronna niedrożność jajowodów
 - Lub, dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zrezygnowanie z prób zajścia w ciążę podczas trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku, ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w ciągu 7 dni przed 1 dniem badania (kobiety z wynikami fałszywie dodatnimi i udokumentowaną ich ujemną weryfikacją mogły zostać włączone do badania), a w przypadku osób aktywnych heteroseksualnie abstynencja seksualna bądź stosowanie prezerwatyw i 1 dodatkowej wysoce skutecznej metody antykoncepcji, zgodnie z lokalnie przyjętymi standardami, w okresie skryningu, trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku
- Brak możliwości karmienia piersią i oddawania komórek jajowych począwszy od skryningu, przez cały okres trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku
- Seksualnie aktywni mężczyźni, mający partnerki z potencjałem rozrodczym kwalifikowali się do badania, jeśli:
 - Wyrazili zgodę na abstynencję seksualną lub stosowanie męskiej prezerwatywy począwszy od skryningu, przez cały okres badania, aż do przynajmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku. W przypadku partnerek pacjentów, którzy nie mieli wazektomii lub nie byli bezpłodni zgodnie z definicją zamieszczoną poniżej, wymagano stosowania 1 wysoce skutecznej metody antykoncepcji zgodnie z lokalnie przyjętymi standardami, w okresie skryningu, trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku ich partnerom
- Brak możliwości donacji nasienia w okresie skryningu, trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku
- Mężczyźni z partnerkami w ciąży lub karmiącymi piersią musieli wyrazić zgodę na absencję seksualną lub stosowanie prezerwatyw w okresie trwania ciąży lub karmienia piersią przez cały okres badania i przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku (za wysoce skuteczne metody antykoncepcji uznawano: trwałe i właściwe stosowanie przepisanych

EV-201, NCT03219333 (publikacje: *Rosenberg 2019* i *McGregor 2022*, doniesienia konferencyjne: *O'Donnell 2020* [abstrakt + poster], *Petrylak 2019* [abstrakt + prezentacja], *Petrylak 2024* (abstrakt + poster); *EPAR Padcev 2022*, NCT03219333)

Kryteria wykluczenia

- hormonalnych środków antykoncepcyjnych, które hamują owulację; wkładka wewnątrzmaciczna lub wewnątrzmaciczny system uwalniania hormonów; wazektomia [która jest wysoce skuteczną metodą antykoncepcji, jeśli potwierdzono brak plemników – jeśli nie, konieczne są dodatkowe wysoce skuteczne inne metody; pacjenci bezpłodni z powodu obustronnej orchi-dektomii lub radykalnej cystoprostatektomii/usunięcia pęcherzyków nasiennych)
- Dostępność próbek nowotworowych dla sponsora badania przed rozpoczęciem analizowanych terapii
- Osoba pełnoletnia zgodnie z lokalnymi regulacjami w momencie wyrażania świadomej zgody i wiek minimalny wynoszący 18 lat
- Wyrażenie świadomej zgody
- Zaawansowanie miejscowe z możliwością resekcji
- Aktywne przerzuty do OUN. Pacjenci z leczonymi przerzutami mogli zostać włączeni do badania, jeśli:
 - Przerzuty były stabilnie kliniczne przez co najmniej 6 tygodni przed skryningiem i badanie nie wykazały żadnych nowych przerzutów lub powiększenia obecnych
 - Chorzy wymagający terapii sterydami z powodu przerzutów otrzymywali stabilne dawki ≤ 20 mg/dobę prednizonu lub jego równoważnika przez ≥ 2 tygodnie
 - U chorych nie stwierdzono choroby opon mózgowo-rdzeniowych
- Trwająca, istotna klinicznie toksyczność w ≥ 2 . stopniu nasilenia, związana z wcześniejszym leczeniem, w tym terapią ogólnoustrojową, radioterapią czy zabiegiem chirurgicznym; pacjenci z ≤ 2 . stopniem nasilenia niedoczynności tarczycy lub niedoczynności przysadki mogli zostać włączeni; udział w próbie mogli wziąć także chorzy, którzy otrzymywali hormonoterapię zastępczą w stabilnych dawkach; z badania wykluczano natomiast chorych z: niedoczynnością tarczycy ≥ 3 stopnia nasilenia lub niedoborem hormonów przedniego płata przysadki mózgowej, zapaleniem mięśnia sercowego związanym z immunoterapią, zapaleniem okrężnicy, zapaleniem błony naczyniowej oka bądź zapaleniem płuc, a także z innymi AEs związanymi z immunoterapią, które wymagały dużych dawek steroidów (≥ 20 mg/dobę prednizonu lub jego równoważnika)
- Wcześniejsze włączenie do badania z zastosowaniem EV lub wcześniejsza terapia innym koniugatem przeciwciało-lek opartym na monometylo aurystatynie E (MMAE)
- Inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku lub dowody na obecność choroby resztkowej dotyczącej wcześniej zdiagnozowanego nowotworu (dozwolono włączenie chorych z nieczerniakowym rakiem skóry, wczesnym rakiem prostaty bez progresji, leczonym z zamiarem wyleczenia oraz wczesnym rakiem prostaty niskiego lub bardzo niskiego ryzyka [zgodnie ze standardowymi wytycznymi], który znajduje się pod aktywnym nadzorem lub jest poddany bacznej obserwacji bez intencji wyleczenia, a także rakiem *in situ* dowolnego typu [jeśli wykonano całkowitą resekcję])
- Otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii przeciwdrobnoustrojowej z powodu czynnego zakażenia (wirusowego, bakteryjnego czy grzybiczego) w czasie podania pierwszej dawki EV (dopuszczona była rutynowa profilaktyka lekami przeciwdrobnoustrojowymi)
- Obecność powierzchniowego antygenu wirusa zapalenia wątroby typu B i/lub przeciwciał przeciw rdzeniowemu antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu B – chorzy z ujemnym wynikiem testu PCR byli dopuszczani do udziału w próbie, jeśli otrzymywali właściwą profilaktykę
- Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub rozpoznane zakażenie wirusem upośledzenia odporności (HIV) – dopuszczono pacjentów, którzy byli leczeni z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, jeśli mieli udokumentowaną trwałą odpowiedź wirusologiczną trwającą ≥ 12 tygodni
- Udokumentowane zdarzenie naczyniowo-mózgowe (udar lub przemijający napad niedokrwienny), niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego lub objawy sercowe (w tym zastoinowa niewydolność serca) zgodnie z klasą III-IV NYHA w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki EV

EV-201, NCT03219333 (publikacje: *Rosenberg 2019* i *McGregor 2022*, doniesienia konferencyjne: *O'Donnell 2020* [abstrakt + poster], *Petrylak 2019* [abstrakt + prezentacja], *Petrylak 2024* (abstrakt + poster); *EPAR Padcev 2022*, NCT03219333)

- Radioterapia lub poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku
- Chemioterapia, leki biologiczne, leki w fazie badań lub przeciwnowotworowa immunoterapia, które nie zostały zakończone 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku
- Nadwrażliwość na EV lub którąkolwiek jego substancję pomocniczą
- Czynne zapalenie rogówki lub jej owrzodzenie (pacjenci z powierzchownym punktowym zapaleniem rogówki byli dopuszczani, jeśli schorzenie to jest w opinii badacza odpowiednio leczone)
- Inny stan medyczny, który w opinii badacza może uniemożliwić pacjentowi przyjmowanie lub tolerancję planowanej terapii bądź jego obserwację
- Niewyrównana cukrzyca, zdefiniowana jako stężenie HbA1c $\geq 8\%$ lub HbA1c 7- $<8\%$ z towarzyszącymi objawami cukrzycowymi (poliuria lub polidypsja), których nie wyjaśniono inaczej
- Niekontrolowany ból kości związany z nowotworem lub zbliżający się ucisk rdzenia kręgowego (pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego musieli otrzymywać stały schemat terapii w ciągu ≥ 2 tygodni przed włączeniem)

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Obecność przerzutów	Mediana czasu od diagnozy choroby przerzutowej do włączenia (zakres) [miesiące], N = 124	Rasa biała (%)	Leczenie oparte na platynie (%)
EV (N = 125, kohorta 1)	69 (40-84)	88 (70%)	125 (100%)	15,4 (1-85)	106 (85%)	125 (100%)

Przebieg chorych

Do badania EV-201 włączono 128 pacjentów, z czego 3 wycofano przed rozpoczęciem terapii. W dacie odcięcia danych przypadającej na 15 marca 2020 r. (mediana okresu obserwacji: 22,3 miesiąca; informacje z doniesienia konferencyjnego i plakatu do niego *O'Donnell 2020*) leczenie w próbie kontynuowało 4,8% chorych. Z kolei w obserwacji dla oceny progresji/przeżycia całkowitego pozostawało 20% pacjentów. Udział w badaniu zakończyło 75,2% chorych. Najczęstszymi przyczynami przedwczesnego przerwania leczenia była progresja choroby zgodna z kryteriami RECIST (56,8%) i wystąpienie zdarzeń niepożądanych (19,2%).

Główne wyniki

OS:

data odcięcia danych: 1 marca 2019 r.; mediana okresu obserwacji: 10,2 miesiąca 11,7 (9,10; no.); liczba zdarzeń: 54

data odcięcia danych: 15 marca 2020 r.; mediana okresu obserwacji: 22,3 miesiąca 12,4 (9,46; 15,57)^{^^}

data odcięcia danych: 8 września 2020 r. 12,4 (9,46; 15,57)[^]

PFS:

data odcięcia danych: 1 marca 2019 r.; mediana okresu obserwacji: 10,2 miesiąca; ocena badacza 5,8 (4,93; 7,46); liczba zdarzeń: 87

data odcięcia danych: 1 marca 2019 r.; mediana okresu obserwacji: 10,2 miesiąca; ocena BICR 5,8 (4,93; 7,46); liczba zdarzeń: 81

Odpowiedź na leczenie:

Rodzaj odpowiedzi	Rodzaj analizy	
	Ocena badacza (N = 125)	Ocena BICR (N = 125)
CR, n (%)	9 (7%)	15 (12%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

EV-201, NCT03219333 (publikacje: Rosenberg 2019 i McGregor 2022, doniesienia konferencyjne: O'Donnell 2020 [abstrakt + poster], Petrylak 2019 [abstrakt + prezentacja], Petrylak 2024 (abstrakt + poster); EPAR Padcev 2022, NCT03219333)

PR, n (%)	40 (32%)	40 (32%)
StD, n (%)	48 (38%)	35 (28%)
Progresja choroby, n (%)	17 (14%)	23 (18%)
Brak oceny, n (%)	11^ (9%)	12^^ (10%)
ORR; n (%; 95% CI)	49 (39%, 30,6%; 48,3%)	55 (44%, 35,1%; 53,2%)
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres) [miesiące]	bd.	1,84 (1,2-9,2)
Mediana DoR (95% CI, zakres) [miesiące]	7,9 (5,95; no.; zakres: 3,6+-11,3+); liczba zdarzeń: 23	7,6 (6,34; no.; zakres: 0,95-11,30+); liczba zdarzeń: 23

^ w tym 10 chorych, którzy poza wyjściową nie mieli wykonanej oceny w okresie obserwacji oraz 1 pacjent, u którego w ramach oceny w okresie obserwacji choroba stabilna nie spełniła wymogu minimalnego odstępu czasowego;

^^ w tym 10 chorych, którzy poza wyjściową nie mieli wykonanej oceny w okresie obserwacji, 1 pacjent z niemożliwą do interpretacji oceną w okresie obserwacji oraz 1 chory, u którego w ramach oceny w okresie obserwacji choroba stabilna nie spełniła wymogu minimalnego odstępu czasowego.

W zależności wyróżnionej podgrupy ORR stwierdzono u 33-60% chorych. Największy odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie odnotowano w podgrupie chorych ze 0 stopniem sprawności wg ECOG, natomiast najmniejszy w podgrupie pacjentów z punktacją ryzyka Bellmunta wynoszącą ≥ 2 .

Jakość życia:

Ocena ogólnego stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pozostała na podobnym poziomie w ciągu całego okresu obserwacji, począwszy od 63 punktów wyjściowo do 73 w 9. cyklu. Że Przeprowadzone analizy *post-hoc* przy wykorzystaniu mieszanego modelu powtórzonych pomiarów wykazały brak zmian w ogólnej ocenie stanu zdrowia (średnia zmiana na miesiąc wyniosła 0,3 [95% CI: -0,2; 0,8; SE: 0,3], $p = 0,19$).

Funkcjonowanie chorych (fizyczne, dotyczące wypełniania ról społecznych, emocjonalne, poznawcze i społeczne) pozostawało stabilne w okresie obserwacji, choć obserwowano niewielkie zmiany w poszczególnych wymienionych domenach.

Poszczególne objawy, w tym zmęczenie i ból, pozostawały stabilne w okresie obserwacji.

Wyniki dotyczące EQ-5D-3L – tak indeks użyteczności, jak i ocena punktacji VAS wykazywały podobne tendencje, co analiza przy użyciu EORTC QLQ-C30. Indeks użyteczności na początku badania wynosił 0,80 i mieścił się w zakresie 0,77 w 2. cyklu do 0,91 w 10. cyklu leczenia. Z kolei punktacja EQ-5D-3L VAS wyjściowo wynosił 66,9, a później mieścił się w zakresie 65,5 w 2. cyklu do 78,4 w 10. cyklu leczenia.

Ocena immunogenności:

Wyjściowo nie wykryto obecności ADA u 112/114 chorych w grupie EV. Po rozpoczęciu leczenia 97,3% pacjentów w tej podgrupie nadal miała wynik ujemny. U 3 chorych odnotowano natomiast obecność badanych przeciwciał, przy czym u 2 wynik oznaczenia był dodatni przejściowo, a u 1 miał charakter trwały. W przypadku 2 chorych z dostępnymi próbkami wyjściowo wynik oznaczenia ADA był dodatni. U jednego z nich po wdrożeniu terapii EV wykryto przeciwciała (charakter przejściowy), a u drugiego nie.

Ocena bezpieczeństwa:

Do najczęstszych TEAEs bez względu na stopień nasilenia należały: zmęczenie (55%), zmniejszenie apetytu (52%) i łysienie (50%). W przypadku analizy zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 . stopniu nasilenia u największego odsetka pacjentów odnotowano: niedokrwistość (14%), neutropenię (9%) i hiperlikamię (7%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 59/120 (47,2%) chorych – najczęściej były to zakażenia i zarażenia (15,2%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (11,2%) i zaburzenia metabolizmu i odżywiania (8,0%).

Najczęstszymi TRAEs bez względu na stopień nasilenia były: zmęczenie (49,6%), łysienie (49,6%) i zmniejszenie apetytu (44,0%). Biorąc pod uwagę ≥ 3 . stopień nasilenia, najczęściej u pacjentów z tego badania stwierdzano neutropenię (8,0%), niedokrwistość (7,2%) i zmęczenie (6,4%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 19% chorych. Najczęstszym z nich była gorączka neutropeniczna (4%).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

EV-201, NCT03219333 (publikacje: *Rosenberg 2019* i *McGregor 2022*, doniesienia konferencyjne: *O'Donnell 2020* [abstrakt + poster], *Petrylak 2019* [abstrakt + prezentacja], *Petrylak 2024* (abstrakt + poster); *EPAR Padcev 2022, NCT03219333*)

TEAEs spowodowały trwałe przerwanie leczenia u 16,8% chorych, tymczasowe u 65,6% pacjentów, natomiast redukcję dawkowania u 33,6% chorych. Biorąc pod uwagę TEAEs związane z leczeniem odsetki te wyniosły odpowiednio 12,0%, 32% i 49,6%. Obwodowa neuropatia czuciowa była najczęstszym TRAEs, które prowadziły do redukcji dawki i przerwania terapii (odpowiednio 9% i 6%).

Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w ciągu 30 dni okresu oceny bezpieczeństwa. Stwierdzono tylko 1 zgon w wyniku śródmiąższowej choroby płuc, który wystąpił poza tym okresem i został zgłoszony jako związany z prowadzoną terapią. By on spowodowany długotrwałym stosowaniem dużych dawek kortykosteroidów i podejrzanym zapaleniem płuc wywołanym przez *Pneumocystis jirovecii*. U 7/125 (5,6%) chorych stwierdzono TEAEs prowadzące do zgonu.

Uwagi

- W niniejszym raporcie prezentowano dane tylko dla kohorty 1 tego badania, czyli pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą na platynie. Kohorta 2 nie została opisana, gdyż obejmowała chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni platyną i nie kwalifikowali się do terapii cisplatyną
- Ocena jakości (NICE): 7/8 (punkt odjęto za brak stwierdzenia, że rekrutacja pacjentów odbywała się w sposób konsekwentny).
- Źródła danych: publikacja *Rosenberg 2019* (publikacja główna, analiza skuteczności i bezpieczeństwa [DCO 01.03.2019], dane dotyczące metodyki [podstawowe informacje dostępne są w tekście publikacji, dodatkowo w załączniku zamieszczono pełny protokół badania]), publikacja *McGregor 2022* (analiza HRQoL), doniesienia konferencyjne: *O'Donnell 2020* (abstrakt + poster, analiza skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniająca wydłużony okres obserwacji względem analizy głównej [DCO 15.03.2020]), *Petrylak 2019* [abstrakt + prezentacja, dodatkowe dane niezamieszczone w publikacji głównej dla analizy wykonanej przy DCO 01.03.2019], *Petrylak 2024* (abstrakt + poster, dodatkowa analiza zależności odpowiedzi na leczenie EV od ekspozycji na lek); *EPAR Padcev 2022* (dodatkowe dane, często uwzględniające wydłużone okresy obserwacji względem innych analiz, np. DCO 08.09.2020 dla OS), *NCT03219333* (dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov*, dodatkowe dane niedostępne w innych źródłach, np. analiza OS przy medianie okresu obserwacji 61,0 miesiąca, odsetek kontroli choroby oceniany po 16 tygodniach leczenia).

17.11.1.4 Badanie EV-203

Tabela 137. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EV-203.

EV-203, NCT04995419 (publikacja <i>Li 2024</i> ; <i>NCT04995419</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, eksperymentalne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej		
Ocena jakości	NICE: 7/8	Klasyfikacja AOTMIT	II D
Liczba ośrodków	6 (Chiny)	Sponsor	Astellas Pharma Inc., Seagen
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 6,5 mies. (95% CI: 5,3; 6,8) [DCO: 13.05.2022]		
Oszacowanie wielkości próby	Na potrzeby analizy pierwszorzędowej (ocena odsetka pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie, ORR) hipotezę zerową określono jako: odsetek ORR wynoszący nie więcej niż 10% (dane historyczne), a hipotezę alternatywną jako: odsetek ORR wyższy niż 10% (przy jednostronnym poziomie istotności 2,5%). Uznawano, że pierwszorzędowy punkt końcowy został spełniony, jeśli dolna granica 95% przedziału ufności, wyznaczonego metodą Cloppera-Pearsona wynosiła >10%. Zaplanowano włączenie 35-40 pacjentów, co miało zapewnić wystarczającą moc statystyczną (95%-97%) do wykrywania wzrostu odsetka ORR o 25%.		
Analiza statystyczna	W analizie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dowolną ilość leku. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego zaplanowano wykonanie eksploracyjnych analiz w podgrupach, wyróżnionych pod względem następujących czynników: wiek, płeć, stan sprawności według ECOG, ocena ryzyka według Bellmunta, lokalizacja guza pierwotnego, obecność przerzutów do wątroby, liczba		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

EV-203, NCT04995419 (publikacja Li 2024; NCT04995419)

wcześniejszych linii leczenia systemowego (la/mUC) i najlepsza odpowiedź na wcześniej stosowaną terapię inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych.

Przedziały ufności dla odsetka obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyznaczano przy pomocy metody Cloppera-Pearsona dla rozkładu dwumianowego. Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” szacowano z użyciem metody Kaplana-Meiera. Zmniejszenie objętości guza raportowano jako największą procentową zmianę wymiarów zmiany docelowej, względem wartości wyjściowej.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Odsetek pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie (częściową lub całkowitą), ocenianą przez niezależną komisję centralną (*independent review committee*) według kryteriów RECIST 1.1
- Wybrane parametry farmakokinetyczne[^]

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Odsetek pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie (częściową lub całkowitą), ocenianą przez badacza według kryteriów RECIST 1.1
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), ocena niezależnej centralnej komisji i ocena badacza. DoR definiowano jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR, CR z następującym potwierdzeniem) do pierwszej udokumentowanej progresji choroby (według kryteriów RECIST 1.1) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi wcześniej
- Odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. *Disease Control Rate*) obejmujący pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (częściową lub całkowitą) oraz chorych osiągających chorobę stabilną, ocena niezależnej centralnej komisji i ocena badacza (według kryteriów RECIST 1.1)
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), ocena niezależnej centralnej komisji i ocena badacza. PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszej udokumentowanej obiektywnej progresji choroby (np. progresja według kryteriów RECIST 1.1) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi wcześniej.
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny
- Ocena immunogenności
- Ocena bezpieczeństwa

Punkty
końcowe

[^] punkty końcowe nieistotne dla niniejszej analizy klinicznej, nieekstrahowane na potrzeby analizy własnej.

Interwencja i komparatory

- **Enfortumab wedotyna** w dawce 1,25 mg/kg, podawany w około 30-minutowych wlewach dożylnych, w 1., 8. i 15. dniu każdego z 28-dniowych cykli (maksymalna dopuszczalna dawka: 125 mg). Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: decyzja badacza, wycofanie zgody przez chorego, udokumentowana radiologiczna progresja choroby (ocena badacza według kryteriów RECIST 1.1), rozpoczęcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej, nieakceptowalna toksyczność, ciąża, nieprzestrzeganie wymagań protokołu (*noncompliance*), pominięcie 6 lub więcej kolejnych dawek leku.
- Dopuszczano modyfikację dawkowania leku, w zależności od charakterystyki i nasilenia występujących AEs.
- Dawkę należy dostosować do rzeczywistej masy ciała pacjenta, zmierzonej w pierwszym dniu danego cyklu;
- Dopuszczane terapie:
 - Stosowany przewlekłe prednizon w dawce ≤ 20 mg/dobę (lub jego odpowiednik); wyższe dawki prednizonu (lub jego odpowiednika) są dozwolone przez ograniczony czas w leczeniu ostrych schorzeń, które pojawiają się w okresie badania, w zależności od wskazań klinicznych
 - Leki przeciwwymiotne
 - Premedykacja zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem (wskazana w razie reakcji niepożądanych obserwowanych w trakcie poprzednich infuzji)
 - Leczenie toksyczności związanych ze stosowaniem EV (jak opisano wyżej przy modyfikacjach), w tym czynniki wzrostu oraz przetoczenia
 - Pacjenci leczeni silnymi inhibitorami CYP3A4 lub glikoproteiny P, powinni być ściśle monitorowani pod kątem występowania reakcji niepożądanych

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

EV-203, NCT04995419 (publikacja Li 2024; NCT04995419)

- Rutynowe profilaktyczne stosowanie szczepionek jest dozwolone (zaleca się, aby stosować szczepionki niezawierające żywych mikroorganizmów). W trakcie badania dopuszczalna jest rutynowa profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa lub trwające leczenie ustępującego lub dobrze kontrolowanego zakażenia.
- Pacjenci z obecnością HbsAg i/lub przeciwciałami anty-HBc oraz z ujemnym wynikiem badania PCR na obecność DNA HBV powinni otrzymać właściwą profilaktykę przeciwwirusową lub być regularnie monitorowani, zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną
- Radioterapia paliatywna dotycząca nieprogresujących zmian niebędących docelowymi jest dozwolona po 3 cyklach leczenia – musi być podawana po wstępnej ocenie odpowiedzi i jej powtórzeniu; nie będzie ona uznawana za kolejną terapię przeciwnowotworową, ale nie może kolidować z oceną docelowych zmian nowotworowych (leczenie EV należy przerwać w okresie radioterapii paliatywnej)

• Leczenie zabronione:

- Inne terapie eksperymentalne
- Chemioterapia lub inne leczenie przeciwnowotworowe (nie dotyczy pacjentów leczonych hormonoterapią ani chorujących stosujących związki przeznaczone do leczenia przerzutów do kości, w stabilnej dawce przez ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii EV, w tym bisfosfoniany lub inhibitory RANKL)
- Radioterapia (z wyjątkiem paliatywnej radioterapii zmian nieuznawanych za docelowe, po uzyskaniu zgody sponsora). Dopuszczalne są wyjątki w wybranych przypadkach.

Otrzymane leczenie:

- Mediana czasu leczenia EV: 4,6 mies. (zakres: 0,6-9,3)
- Mediana liczby ukończonych cykli: 4,0 (zakres: 1-10)
- Mediana względnej intensywności dawki: 74%

Populacja	
Kryteria włączenia (na podstawie protokołu)	▪ Potwierdzony histologicznie rak urotelialny pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej. Dopuszczano pacjentów z rakiem ze zróżnicowaniem płaskonabłonkowym, rakiem gruczołowym lub mieszanymi typami histologicznymi ▪ Choroba miejscowo zaawansowana lub przerzutowa, nienadająca się do terapii z intencją wyleczenia. Wyściowo, pacjenci muszą mieć chorobę mierzalną wg RECIST 1.1. 1. Zmiany występujące na wcześniej napromienianym obszarze uznawano za mierzalne, jedynie w przypadku stwierdzenia progresji następującej po radioterapii ▪ Wcześniejsza terapia inhibitorem PD-1/PD-L1 na etapie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Dopuszczano także chorych otrzymujących inhibitory PD-1/PD-L1 jako terapię neoadjuwantową lub adjuwantową, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby podczas trwania takiego leczenia lub w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu ▪ Wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Włączano pacjentów, którzy otrzymali schemat chemioterapii zawierający platynę w ramach leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego i wystąpił u nich nawrót lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po jego zakończeniu lub otrzymali leczenie zawierające platynę na etapie choroby miejscowo zaawansowanej (zdefiniowanej jako nieresekcyjna, bez możliwości zastosowania terapii z intencją wyleczenia) lub przerzutowej. Uwaga: jako terapia oparta na pochodnych platyny zaliczane jest także leczenie skojarzone z inhibitorem PD-1/PD-L1 ▪ Progresja lub nawrót choroby następujący w trakcie lub po zakończeniu ostatniej z wcześniejszych linii leczenia ▪ Stopień sprawności ECOG 0 lub 1 ▪ Przewidywana długość życia ≥ 3 miesięcy, według badacza ▪ Następujące wartości badań laboratoryjnych (jeśli pacjent otrzymał transfuzję krwinek czerwonych lub podano mu czynniki wzrostu, testy hematologiczne należy wykonać po upływie ≥ 7 dni po podaniu czynników wzrostu lub po ≥ 28 dniach po przetoczeniu krwi): – Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ – Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ – Stężenie hemoglobiny $\geq 9 g/dl$

EV-203, NCT04995419 (publikacja Li 2024; NCT04995419)

Kryteria
wykluczenia (na
podstawie proto-
kołu)

- Stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub, w przypadku pacjentów z zespołem Gilberta $\leq 3 \times \text{GGN}$
- $\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$ oszacowane według odpowiedniego wzoru (zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku) lub zmierzone w dobowej zbiorce moczu (dopuszczalne jest wykorzystanie wartości GFR zamiast CrCl)
- ALT i $\text{AST} \leq 3 \times \text{GGN}$ (w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek $\leq 1,5 \times \text{GGN}$)
- W przypadku pacjentek płci żeńskiej wymagano spełnienia następujących warunków:
 - Brak ciąży. Pacjentki musiały być kobietami niemającymi potencjału rozrodczego lub kobietami o potencjale rozrodczym, pod warunkiem wyrażenia zgody na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji od momentu wyrażenia świadomej zgody, przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku
 - Zgoda na niekarmienie piersią od momentu skryningu, przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku
 - Niedozwolone jest dawstwo komórek jajowych od momentu rozpoczęcia terapii, przez cały czas trwania badania i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku
- W przypadku pacjentów płci męskiej wymagano spełnienia następujących warunków:
 - Pacjenci, mający partnerki z potencjałem rozrodczym (w tym karmiące piersią) muszą wyrazić zgodę na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji przez cały czas trwania terapii i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku
 - Niedozwolona jest donacja nasienia w trakcie terapii i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku
 - Pacjenci, mający partnerki w ciąży muszą wyrazić zgodę na abstynencję seksualną lub stosowanie prezerwatywy przez cały czas trwania ciąży przypadający na okres badania i okres obejmujący 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku
- Brak udziału w innym eksperymentalnym badaniu klinicznym, w trakcie stosowania badanego leku
- Osoba w wieku ≥ 18 lat (lub osoba pełnoletnia według lokalnych regulacji) w momencie wyrażania świadomej zgody
- Wyrażenie świadomej zgody przed rozpoczęciem badania
- Istniejąca neuropatia czuciowa lub ruchowa w ≥ 2 . stopniu nasilenia
- Aktywne przerzuty do OUN. Pacjenci z leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni do badania, przy spełnieniu następujących warunków:
 - Przerzuty były stabilnie kliniczne przez co najmniej 6 tygodni przed skryningiem
 - Chorzy wymagający steroidoterapii z powodu przerzutów otrzymywali stabilne dawki kortykosteroidów przez ≥ 2 ostatnie tygodnie, wynoszące $\leq 20 \text{ mg}$ prednizonu na dobę lub jego równoważnik
 - W wykonywanych wyjściowo badaniach obrazowych nie stwierdzono dowodów na pojawienie się nowych przerzutów lub powiększenie już istniejących przerzutów
 - Brak zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych
- Trwająca, istotna klinicznie toksyczność w ≥ 2 . stopniu nasilenia (z wyjątkiem alopecji), związana z wcześniejszym leczeniem, w tym terapią ogólnoustrojową, radioterapią czy zabiegiem chirurgicznym
- Wykluczano pacjentów z trwającą, związaną z immunoterapią niedoczynnością tarczycy lub niedoczynnością przysadki (skutkującą uogólnionym niedoborem hormonów przysadkowych) ≥ 3 stopnia. Wykluczano także chorych z trwającym, związanym z immunoterapią zapaleniem jelita grubego, zapaleniem błony naczyniowej oka, zapaleniem mięśnia sercowego lub zapaleniem płuca, lub z innym związanym z immunoterapią AE wymagającym stosowania steroidów w wysokich dawkach ($>20 \text{ mg}$ prednizonu dziennie lub równoważnik). Pacjenci ze

EV-203, NCT04995419 (publikacja Li 2024; NCT04995419)

związaną z immunoterapią niedoczynnością tarczycy lub niedoczynnością przysadki ≤ 2 . stopnia mogli zostać włączeni; pod warunkiem utrzymywania dobrej kontroli choroby, za pomocą hormonalnej terapii zastępczej stosowanej w stabilnej dawce

- Niekontrolowana cukrzyca w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku. Niekontrolowaną cukrzycę definiowano jako stężenie HbA1c $\geq 8\%$ lub HbA1c wynoszące pomiędzy $7\% < 8\%$ w przypadku współwystępujących objawów cukrzycy (poliuria lub polidypsja), które nie są inaczej wytłumaczalne
- Wcześniejsze leczenie EV lub innym koniugatem przeciwciała-lek zawierającym monometylo aurystatynę E (MMAE)
- Inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku lub dowody na obecność choroby resztkowej dotyczącej wcześniej zdiagnozowanego nowotworu. Dozwolono włączenie chorych z nieczerniakowym rakiem skóry, wczesnym rakiem prostaty bez progresji, leczonym z zamiarem wyleczenia, wczesnym rakiem prostaty niskiego lub bardzo niskiego ryzyka [zgodnie ze standardowymi wytycznymi], objętym aktywnym nadzorem, bez intencji wyleczenia, a także rakiem *in situ* dowolnego typu (jeśli wykonano całkowitą resekcję)
- Otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii przeciwdrobnoustrojowej z powodu czynnego zakażenia (wirusowego, bakteryjnego czy grzybiczego) w momencie podania pierwszej dawki EV (dopuszczalna była rutynowa profilaktyka lekami przeciwdrobnoustrojowa)
- Pacjenci z obecnością powierzchniowego antygenu wirusa zapalenia wątroby typu B i/lub przeciwciał przeciw rdzeniowemu antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu B oraz z ujemnym wynikiem testu PCR na obecność DNA HBV powinni otrzymać właściwą profilaktykę przeciwwirusową lub należy ich regularnie monitorować pod kątem zakażenia
- Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub rozpoznane zakażenie HIV. Dopuszczano pacjentów, którzy byli leczeni z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, pod warunkiem stwierdzenia udokumentowanej trwałej odpowiedzi wirusologicznej, utrzymującej się przez ≥ 12 tygodni
- Udokumentowane incydent naczyniowo-mózgowy (udar lub przemijający napad niedokrwienności), niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub objawy sercowe (w tym zastoinowa niewydolność serca) klasy III-IV NYHA w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (EV)
- Poważna operacja w ciągu ostatnich 2 tygodni lub radioterapia, chemioterapia, leczenie biologiczne, leczenie eksperymentalne i/lub immunoterapia przeciwnowotworowa, nieukończona 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku. Wymagano, aby toksyczności związane ze stosowaniem wymienionych terapii ustąpiły lub zostały odpowiednie ustabilizowane przed rozpoczęciem terapii EV
- Znana nadwrażliwość na EV lub jakiegokolwiek składnik wykorzystany przy wytwarzaniu leku (w tym: histydyna, dwuwodnian trehalozy i polisorbate 20) albo znana nadwrażliwość na biofarmaceutyki wytwarzane na komórkach jajnika chomika chińskiego
- Znane aktywne zapalenie lub owrzodzenie rogówki. Pacjenci z powierzchownym punkciowatym zapaleniem rogówki mogą zostać włączeni, jeśli schorzenie jest odpowiednio leczone, według uznania badacza
- Dowolny stan, który w opinii badacza powoduje, że pacjent nie jest odpowiednim kandydatem do udziału w badaniu
- Niekontrolowany ból kości związany z nowotworem lub zbliżający się ucisk rdzenia kręgowego. Pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego musieli otrzymywać stały schemat terapii w ciągu ≥ 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Obecność przerzutów, n (%)	Lokalizacja przerzutów, n (%)	Liczba wcześniej-szych linii leczenia systemowego w stadium m/laUC, n (%)

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

EV-203, NCT04995419 (publikacja Li 2024; NCT04995419)

EV (N = 40)	62 (41-75)	31 (77,5%)	40 (100%)	38 (95,0%)	Narządy trzewne: 31 (77,5%) Wątroba 11 (27,5%) Wyłącznie węzły chłonne: 1 (2,5%)	1-2 linie: 22 (55,0%) ≥3 linie: 18 (45,0%)

Przepływ chorych Do badania włączono 40 pacjentów, wszystkich chorych uwzględniono w analizach skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.

Główne wyniki

OS, DCO: 13.05.2022

Oceniany parametr	N = 40
I. zdarzeń	n = 10
Mediana OS (95% CI) [mies.]	NO (6,74; NDO)
6-mies. OS (95% CI) [%]	78,0% (60,1%; 88,6%)

PFS, DCO: 13.05.2022

Oceniany parametr	N = 40
Mediana PFS, ocena IRC [mies.]	4,7
Mediana PFS, ocena badacza [mies.]	4,2

Odpowiedź na leczenie; DCO: 13.05.2022

Rodzaj odpowiedzi	Rodzaj analizy	
	Ocena IRC (N = 40)	Ocena badacza (N = 40)
CR, n (%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)
PR, n (%)	14 (35,0%)	17 (42,5%)
StD, n (%)	14 (35,0%)	16 (40,0%)
Progresja choroby, n (%)	7 (17,5%)	4 (10,0%)
Nie do oceny, n (%)	4 (10,0%)	3 (7,5%)
ORR; n (%; 95% CI)	15 (37,5%) [22,7%; 54,2%]	17 (42,5%) [27,0%; 59,1%]
DCR; n (%; 95% CI)	29 (72,5%) [56,1%; 85,4%]	33 (82,5%) [67,2%; 92,7%]
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres) [mies.]	1,8 (1,7-3,8)	-
Mediana DoR (95% CI, zakres) [miesiące]	NO (2,04; NA; 1,84-7,49)	NO (2,04; NA; 1,64-7,49)
6-mies. DoR (95% CI) [%]	59,7% (22,2%; 83,8%)	61,1% (26,2%; 83,4%)
12-mies. DoR (95% CI) [%]	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)

Redukcja wielkości zmiany nowotworowej; DCO: 13.05.2022

EV-203, NCT04995419 (publikacja Li 2024; NCT04995419)

Wśród 37 pacjentów, dla których dostępne były wyniki oceny wyjściowej oraz uzyskanej w trakcie leczenia, według IRC redukcja wielkości zmiany nowotworowej wystąpiła u 33 chorych (89,2%), w tym u 24 pacjentów (64,9%) wystąpiło zmniejszenie rozmiarów guza o co najmniej 30%, względem wartości wyjściowej.

Ocena immunogenności, DCO: 18.03.2022

W analizie uwzględniono 38 pacjentów. Do daty odcięcia danych, odsetek pacjentów z przeciwciałami skierowanymi przeciwko EV wynosił 0%.

Ocena bezpieczeństwa:

- Do najczęstszych TEAEs bez względu na stopień nasilenia należały: niedokrwistość (70,0%), spadek apetytu (65,0%) i zwiększenie aktywności AST (65,0%). W przypadku analizy zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 . stopniu nasilenia u największego odsetka pacjentów odnotowano: liczby neutrofilów (20,0%) i niedokrwistość (15,0%).
- Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 18/40 pacjentów (45,0%). Najczęściej obserwowano występowanie następujących: zapalenie płuc (12,5%) i wysypka (7,5%). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u jednego lub dwóch pacjentów (co odpowiadało 2,5% lub 5,0% analizowanej populacji).
- Najczęstszymi TRAEs bez względu na stopień nasilenia były: niedokrwistość (67,5%), zmniejszenie apetytu (62,5%) i zwiększona aktywność AST (62,5%). Przy uwzględnieniu wyłącznie TRAEs w 3 stopniu nasilenia lub wyższym, najczęściej raportowano przypadki zmniejszenia liczby neutrofilów (20,0%) i niedokrwistości (15,0%).
- Ciężkie (*serious*) TRAEs zareportowano dla 40% chorych (16/40). Jako najczęstsze zdarzenia, odnotowane u $\geq 5\%$ osób wskazano: zapalenie płuc, wysypkę, cukrzycę, wysypkę polekową, leukopenię i zmniejszenie liczby neutrofilów.
- TRAEs prowadzące do trwałego zakończenia leczenia EV odnotowano u 5,0% chorych (2 pacjentów), TRAEs prowadzące do zredukowania stosowanej dawki leku u 62,5% chorych (najczęściej: wysypka), TRAEs wymagające tymczasowego przerwania u 55,0% osób (najczęściej: zmęczenie).
- Najczęściej występujące TRAEs specjalnego zainteresowania to reakcje skórne, odnotowane u 77,5% chorych. TRAEs ≥ 3 . stopnia nasilenia stwierdzono u 13 chorych (32,5%), a zakończenia leczenia wymagał jeden pacjent (wysypka 3 stopnia, wymagająca hospitalizacji chorego). Pozostałe zdarzenia to TRAEs 1. lub 2. stopnia nasilenia. W większości przypadków, po modyfikacji dawkowania EV (przerwanie leczenia, redukcja dawki leku) i zastosowaniu postępowania wspomagającego, obserwowano poprawę i ustąpienie objawów skórnych z możliwością wznowienia terapii EV. Z kolei, hiperglikemia związana z leczeniem wystąpiła u 22 pacjentów (55,0%). W większości przypadków były to zdarzenia w 1. lub 2. stopniu nasilenia (zdarzenie 3. stopnia odnotowano u 4 pacjentów, a 4. stopnia u jednego chorego). Jeden pacjent wymagał zakończenia stosowania EV z powodu hiperglikemii. Jednak, ogółem, po przerwaniu leczenia i zastosowaniu terapii wspomagającej obserwowano wycofanie lub poprawę w zakresie ocenianego zdarzenia (hiperglikemia). Kolejnym zdarzeniem niepożądanym szczególnego zainteresowania dla EV jest neuropatia obwodowa. Występowanie wspomnianego TRAE raportowano dla 15 chorych leczonych EV (37,5%), wszystkie zdarzenia miały 1. lub 2. stopień nasilenia i w żadnym przypadku nie było konieczności zakończenia leczenia.
- W trakcie badania jeden pacjent (2,5%) zmarł w wyniku ostrego zespołu wieńcowego, związanego z leczeniem. U dwóch kolejnych pacjentów (5,0%) wystąpiły zgony wskutek progresji choroby nowotworowej, uznane za niezwiązane z terapią EV.

Uwagi

- Ocena jakości (NICE): 7/8 (punkt odjęto za brak stwierdzenia, że rekrutacja pacjentów odbywała się w sposób konsekwentny).
- Źródła danych: publikacja Li 2024 (publikacja główna, analiza skuteczności i bezpieczeństwa [DCO 13.05.2022], dane dotyczące metodyki badania), NCT04995419 (dane z rejestru *clinicaltrials.gov*, dodatkowe dane niezamieszczone w publikacji głównej, np. ocena immunogenności; dodatkowo dostępny był pełny protokół badania EV-203, zawierający bardziej szczegółowe informacje dotyczące metodyki badania niż przedstawiono w publikacji głównej, np. szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia, informacje dotyczące zasad dawkowania leku).

17.11.2 Badania RWE w populacji ogólnej

17.11.2.1 Badanie Adib 2022

Tabela 138. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Adib 2022.

Adib 2022				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	2 (USA)		Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$			
Interwencja i komparatory	Enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie przez 30 minut 1., 8. i 15. dniu każdego z 28-dniowych cykli			
Populacja				
Kryteria włączenia	- Przerzutowy rak urotelialny - Otrzymanie EV w dwóch ośrodkach badawczych (DFCI i MCC) w latach 2017-2021 - Wykonanie panelu sekwencjonowania nowej generacji			
Kryteria wykluczenia	Nie zdefiniowano			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana stosunku neutrofili do limfocytów (zakres)	Obecność zmian genowych w obrębie <i>FGFR2/3</i>
N = 60	70,5 (48-88)	44 (73,3%)	5,6 (0,8-46,7)	13 (21,7%)
Przebieg chorych	Do badania retrospektywnie włączono 60 pacjentów.			
Opis głównych wyników				
Analiza skuteczności	- W podgrupie chorych, którzy jako wcześniejsze terapie otrzymali zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-(L)1, mediana OS wyniosła 12,5 (95% CI: 8,3; 16,7) miesiąca (wartość obliczona metodą Kaplana-Meiera na podstawie dostępnych danych przez autorów niniejszego raportu) - Biorąc pod uwagę populację ogólną tej próby, nie ma istotnych różnic w ocenie OS pomiędzy podgrupami chorych, którzy otrzymywali chemioterapię opartą na platynie, a pacjentami, którzy takiego leczenia nie stosowali (HR = 1,3 [95% CI: 0,5; 4,0], $p = 0,59$), jak i pacjentami, którzy otrzymali wcześniej terapię anty-PD-(L)1, a chorymi bez takiego leczenia (HR = 3,9 [95% CI: 0,4; 35,8], $p = 0,24$) - W podgrupie chorych, którzy jako wcześniejsze terapie otrzymali zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-(L)1, mediana PFS wyniosła 5,1 (95% CI: 4,2; 6,0) miesiąca (wartość obliczona metodą Kaplana-Meiera na podstawie dostępnych danych przez autorów niniejszego raportu) - Biorąc pod uwagę populację ogólną tej próby, nie ma istotnych różnic w ocenie PFS pomiędzy podgrupami chorych, którzy otrzymywali chemioterapię opartą na platynie, a pacjentami, którzy takiego leczenia nie stosowali (HR = 1,2 [95% CI: 0,6; 2,6], $p = 0,59$). Wykazano natomiast istotne różnice między pacjentami, którzy otrzymali wcześniej terapię anty-PD-(L)1, a chorymi bez takiego leczenia (HR = 5,1 [95% CI: 1,2; 20,7], $p = 0,024$)			

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Adib 2022

- W podgrupie chorych, którzy jako wcześniejsze terapie otrzymali zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-(L)1, ORR stwierdzono u 59,5% (25/42) pacjentów (wartość obliczona na podstawie dostępnych danych przez autorów niniejszego raportu)

Uwagi

- Nie przedstawiono szczegółowego przepływu pacjentów
- W ocenie NICE nie przyznano punktu za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny oraz retrospektywny charakter badań
- Na podstawie szczegółowych danych dotyczących poszczególnych pacjentów udało się obliczyć wartości OS, PFS i ORR dla 47 chorych, którzy jako wcześniejsze terapie stosowali zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i leczenie anty-PD-(L)1 – te wyniki przedstawiono jako główne w niniejszym raporcie

17.11.2.2 Badanie UNITE

Tabela 139. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania UNITE

UNITE (publikacja Koshkin 2022 i doniesienia Niziam 2024)				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		Okres obserwacji	mediana (IQR): 7,9 (3,7; 11,6) miesiąca
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	16 (USA)		Sponsor	National Institutes of Health (grant P30 CA016672)
Interwencja i komparatory	Enfortumab wedotyny (w skojarzeniu lub monoterapii) mediana czasu leczenia dla monoterapii:4,1 (IQR: 1,6; 6,9) miesiąca			
Populacja				
Kryteria włączenia	- Potwierdzony histologicznie rak urotelialny (dozwolony były różne typy histologiczne schorzenia) - Rak miejscowo zaawansowany/nieresekcyjny lub przerzutowy - Otrzymanie co najmniej 1 dawki EV - Dostępność danych kliniczno-patologicznych i obrazowych w elektronicznej dokumentacji medycznej - Aby zostać zakwalifikowanym do oceny odpowiedzi, pacjent musiał mieć co najmniej jedną obserwację po rozpoczęciu terapii EV lub dowody na progresję kliniczną choroby w ocenie lekarza prowadzącego			
Kryteria wykluczenia	Nie zdefiniowano			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Obecność zmian genowych w obrębie <i>FGFR2/3</i>	Rasa biała (%)
N = 260	71 (bd.)	205 (79%)	33/160 (21%)	224 (86%)
Przeptyw chorych	Wśród chorych otrzymujących monoterapię i kwalifikujących się do odpowiedzi na leczenie (N = 212) w momencie analizy terapię EV otrzymywało wciąż 50 pacjentów (24%). Natomiast biorąc pod uwagę tylko chorych leczonych monoterapią było to 71/260 pacjentów (27%). Wśród pierwszej wymienionej podgrupy najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia enfortumabem wedotyną była progresja choroby (64%) i nietolerancja terapii (24%)			

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

UNITE (publikacja Koshkin 2022 i doniesienia Niziam 2024)

Opis głównych wyników

Analiza skuteczności

- Mediana OS w podgrupie pacjentów otrzymujących monoterapię EV wyniosła 14,4 (95% CI: 11,8; 16,9) miesiąca
- W poszczególnych podgrupach pacjentów mediana OS mieściła się w przedziale 8,3-15,7 miesiąca. Tylko w przypadku porównania oceniającego obecność lub brak przerzutów do wątroby odnotowano istotne różnice między wyróżnionymi podgrupami na korzyść tej drugiej (8,3 vs 15,7 miesiąca, $p = 0,005$)
- Mediana PFS w podgrupie pacjentów otrzymujących monoterapię EV wyniosła 6,8 (95% CI: 5,6; 7,4) miesiąca
- ORR odnotowano u 52% (111/212) pacjentów otrzymujących monoterapię EV. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,9 miesiąca
- W poszczególnych podgrupach ORR odnotowano u 40-66%, w tym u 115 pacjentów leczonych wcześniej terapią opartą na platynie odsetek ten wynosił 55%. Tylko w przypadku porównania oceniającego obecność lub brak przerzutów do wątroby odnotowano istotne różnice między wyróżnionymi podgrupami na korzyść tej pierwszej (64% vs 47%, $p = 0,04$). Nie stwierdzono różnic w ocenie odpowiedzi na leczenie także między chorymi otrzymującymi wcześniej lub nie terapii opartej na platynie ($p = 0,53$).

Uwagi

- W ocenie NICE nie przyznano punktu za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny oraz retrospektywny charakter badań

17.11.2.3 Badanie Klümper 2023

Tabela 140. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Klümper 2023.

Klümper 2023				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (Niemcy)		Sponsor	różne granty poszczególnych badaczy
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; PFS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia terapii EV do progresji radiologicznej lub zgonu z jakiegokolwiek powodu			
Interwencja i komparatory	Enfortumab wedotyny stosowany w rutynowej praktyce klinicznej			
Populacja				
Kryteria włączenia	- Przerzutowy rak urotelialny - Leczenie EV			
Kryteria wykluczenia	Nie zdefiniowano			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Chemioterapia oparta na platynie (%)	ICI ogółem (%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Klümper 2023

N = 47	bd.	36 (77%)	47 (100%)	46 (97,9%)
Przeptyw chorych				
▪ Do badania retrospektywnie włączono 47 pacjentów.				
Opis głównych wyników				
<u>Analiza skuteczności</u>	▪ brak lub słaba ekspresja białka błonowego nektyny-4 wiąże się z krótszym PFS podczas terapii EV – na podstawie danych odczytanych z wykresu można stwierdzić, że mediana PFS wyniosła u takich pacjentów 3,1 miesiąca w porównaniu do 7,9 miesiąca u pozostałych chorych			
	▪ ORR: 15 (36,6%)			
	▪ StD: 8 (19,5%)			
	▪ progresja choroby: 11 (26,8%)			
	▪ odpowiedź mieszana: 7 (41%)			
Uwagi				
▪ Nie przedstawiono szczegółowego przeptywu pacjentów				
▪ W ocenie NICE nie przyznano punktu za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny oraz retrospektywny charakter badań				
▪ Dane dotyczące skuteczności wymagały odczytania z wykresów prezentowanych w publikacji				
▪ W próbie skupiono się głównie na ocenie ekspresji białka błonowego nektyny-4 u pacjentów z guzami pierwotnymi i u dopasowanych do nich chorych z przerzutami odległymi oraz dodatkowo w kohorcie pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni EV w wielu ośrodkach. W badaniu odnaleziono jednak również informacje na temat skuteczności terapii enfortumabem wedotyną				

17.11.2.4 Badanie Zschäbitz 2023Tabela 141. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Zschäbitz 2023.

Zschäbitz 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie RWE bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana (95% CI): 8,0 (6,11; 9,89) miesięcy
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	23 (Niemcy)	Sponsor	Finansowanie publikacji z programu „Open Access Publikation-skosten” i Heidelberg University
Interwencja i komparator	Enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia co 22 dni, był uznawany za standardowy schemat leczenia; EV został zatwierdzony w maju 2022 r., a dostawy leków w Niemczech zostały ustanowione 1 czerwca 2022 r., jednak większość pacjentów otrzymała leczenie przed zatwierdzeniem EV w ramach zastosowania podyktowane współczuciem (<i>compassionate use</i> , EV-902, program nr 257871, włączenie chorych między sierpniem 2021, a majem 2022) lub na zasadzie importu z aptek międzynarodowych, jeśli zwrot kosztów został zabezpieczony indywidualnie; 30 (24,0%) pacjentów otrzymywało terapię EV ≥ 6 miesięcy		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Zschäbitz 2023				
Populacja				
Kryteria włączenia	- Przerzutowy rak urotelialny - Leczenie EV w 23 ośrodkach niemieckich			
Kryteria wykluczenia	Nie zdefiniowano			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała (%)	Chemioterapia oparta na platynie
N = 125	66,0 (31-89)	87 (69,6%)	bd.	125 (100%)
Opis głównych wyników				
Analiza efektywności	- Mediana OS wyniosła 10,0 (95% CI: 7,201; 12,799) miesięcy; w podgrupie pacjentów z punktacją 0-1 w skali ECOG w momencie rozpoczęcia terapii EV mediana OS był znacznie większa niż wśród chorych z punktacją 2-4 (p < 0,001) - Mediana PFS wyniosła 5,0 (95% CI: 4,335; 5,665) miesięcy; w podgrupie pacjentów z punktacją 0-1 w skali ECOG w momencie rozpoczęcia terapii EV mediana PFS był znacznie większa niż wśród chorych z punktacją 2-4, odpowiednio 5,0 (95% CI: 3,12; 6,88) vs 1,0 (95% CI: 0,01; 1,99), p < 0,001. Ponadto nie stwierdzono różnic w ocenie PFS między kobietami, a mężczyznami (odpowiednio 4 [95% CI: 1,49; 6,51] miesięcy vs 5 [95% CI: 4,36; 5,64]), jak i między leczeniem EV w 2-3 vs ≥ 4 linii (odpowiednio 5,0 [95% CI: 3,54; 6,35] miesięcy vs 4,0 [95% CI: 2,49; 5,51], p = 0,217), a także dla oceny przerzutów do wątroby (tak vs nie), przerzutów do kości (tak vs nie), przerzutów do mózgu (tak vs nie) oraz lokalizacji nowotworu w górnym odcinku (pęcherz vs nieznaną lokalizacją) - Odsetek pacjentów z ORR wyniósł 41,6% (52/125)			
	Ogółem jakiekolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano w nim u 67,2% pacjentów, a w 3-5 stopniu nasilenia u 30,4% chorych. Z powodu toksyczności terapia EV została zakończona u 10,4% chorych. Do najczęstszych AEs należały: obwodowa neuropatia czuciowa (jakiegokolwiek stopień nasilenia: 25,6% i 3-4 stopnia nasilenia: 9,6%) i toksyczność skórna (odpowiednio 24,8% i 3,2%), w tym przypadek zespołu Stevensa-Johnsona. Trzej pacjenci, których zgon został uznany za związany z terapią EV, zmarli na zapalenie płuc wywołane drobnoustrojami (<i>pneumonia</i>) lub nieinfekcyjne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)			
Analiza bezpieczeństwa				
Uwagi				
Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny i retrospektywny charakter badania				

17.11.2.5 Badanie Belkaïd 2025

Tabela 142. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Belkaïd 2025.

Belkaïd 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie RWE bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana (IQR): 15,1 (8,2; 18,6) miesiąca
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	2 (Francja)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Belkaid 2025

Interwencja i komparatory	Enfortumab wedotyny stosowany w 3 linii leczenia w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; u 8 (12,7%) chorych konieczne było zastosowanie dawki początkowej 1,00 mg/kg; dopuszczona była także redukcja dawki podczas trwania terapii w przypadku wystąpienia AEs, przy których można było kontynuować leczenie; mediana czasu trwania terapii EV wyniosła 147 dni – 53 (80,3%) chorych zakończyło terapię, głównie z powodu progresji (40 pacjentów) lub toksyczności (9 chorych)			
	Populacja			
Kryteria włączenia	- Przerzutowy rak urotelialny - Dorośli - Leczenie EV w monoterapii - Okres obserwacji ≥ 3 miesiące			
Kryteria wykluczenia	Nie włączano pacjentów, którzy otrzymywali terapię EV jednocześnie z pembrolizumabem			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała (%)	Chemioterapia oparta na platynie
N = 60	71 (38-86)	42 (66,7%)	bd.	bd.
Opis głównych wyników				
Analiza efektywności	Odsetek chorych z ORR wyniósł 54% (34/63)			
Analiza bezpieczeństwa	Skórne AEs odnotowano u 18 (28,6%) chorych, w tym w 1 stopniu nasilenia u 9 (50,0%) chorych, w stopniu 2 u 8 (44,4%) pacjentów, a w stopniu 3 u 1 (5,6%) chorego. Obejmowały one wysypkę skórną (n = 15) i toksyczność pęcherzową (n = 3), które wystąpiły w medianie 14 (zakres: 5-99) dni od rozpoczęcia terapii EV. Leczenie toksyczności skórnej polegało na stosowaniu wyłącznie środków nawilżających u 5 pacjentów i miejscowych kortykosteroidów u 13 chorych. Podczas okresu obserwacji zmarło 34 pacjentów			
Uwagi				
Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny i retrospektywny charakter badania				

17.11.2.6 Badanie Sikora-Kupis 2023

Tabela 143. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Sikora-Kupis 2023.

Sikora-Kupis 2023

Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie RWE bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana (zakres): 88 (8-315) dni
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Polska)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparatory	Enfortumab wedotyny w dawce początkowej 1,25 mg/kg u wszystkich pacjentów – mogła być ona modyfikowana zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego (redukcja dawki była konieczna u 2 [12,5%] pacjentów, u jednego w ciągu 1-3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia; ominięcie dawki konieczne było u 1 [6,2%] chorego); mediana czasu leczenia EV wyniosła 78 dni (8-245)		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Sikora-Kupis 2023

Populacja				
Kryteria włączenia	- Zaawansowany rak urotelialny - Leczenie EV w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie między 14 października 2022, a 9 listopada 2023			
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała (%)	Chemioterapia oparta na platynie
N = 16	72 (47-82)	14 (87,5%)	16 (100%)	15 (93,75%)
Opis głównych wyników				
<u>Analiza efektywności</u>	ORR wyniósł 44% (4/9)			
<u>Analiza bezpieczeństwa</u>	Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia stwierdzono u 3 (18,75%) chorych, z których u dwóch konieczna była redukcja dawki EV. Wśród odnotowanych zdarzeń niepożądanych u pojedynczych chorych stwierdzono: toksyczność skórną i hiperglikemię (po 6,2%). U pacjenta z toksycznością skórną konieczne było zastosowanie terapii ogólnoustrojowej z udziałem kortykosteroidów oraz leków miejscowych			
Uwagi				
Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny, retrospektywny charakter badania i przeprowadzenie próby w jednym ośrodku				

17.11.2.7 Badanie ARON-2EV

Tabela 144. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ARON-2EV.

ARON-2EV				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie RWE bez grupy kontrolnej (<i>Fiala 2024</i> i <i>Fiala 2025</i>), retrospektywne badanie RWE z grupą kontrolną (<i>Rizzo 2025</i>)		Okres obserwacji	<i>Fiala 2024</i> : mediana (95% CI): 12,0 (5,9; 21,6) miesięcy <i>Fiala 2025</i> : mediana (95% CI): 12,8 (9,0; 65,8) miesięcy <i>Rizzo 2025</i> : mediana (95% CI): 15,8 (8,7; 44,6) miesięcy
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA (<i>Fiala 2024</i> , <i>Fiala 2025</i>) IIID (<i>Rizzo 2025</i>)
Liczba ośrodków	50 (15 krajów, w tym Polska)		Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparatory	Enfortumab wedotyny stosowany w 3 linii leczenia w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub odmowy pacjenta; w publikacji <i>Rizzo 2025</i> , gdzie przedstawiono porównanie EV z chemioterapią, w tym: cisplatyną (1%), karboplatyną (1%), paklitakselem (31%), docetakselem (9%), winfluniną (30%), gemcytabiną (6%), karboplatyną i gemcytabiną (12%), karboplatyną i paklitakselem (7%) oraz MVAC (3%)			

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ARON-2EV				
Populacja				
Kryteria włączenia	- Nawracający lub progresujący zaawansowany rak urotelialny, potwierdzony cytologicznie i/lub histologicznie - Wcześniejsza terapia oparta na platynie - Leczenie pembrolizumabem między 1 stycznia 2016-1 kwietnia 2024 (w publikacji <i>Rizzo 2025</i>); leczenie pembrolizumabem lub awelumabem między 1 stycznia 2022-30 sierpnia 2024 (w publikacji <i>Fiala 2025</i>); leczenie awelumabem między 1 stycznia 2022-30 sierpnia 2024 (w publikacji <i>Fiala 2024</i>)			
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres [lata])	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała (%)	Chemioterapia oparta na platynie i ICI
<i>Fiala 2024</i> (EV, N = 182)	70 (46-88)	141 (77%)	bd.	182 (100%)
<i>Fiala 2025</i> (EV, N = 436)	bd.	328 (75%)	bd.	436 (100%)
<i>Rizzo 2025</i> (EV, N = 88)	67 (bd.)	62 (70%)	bd.	88 (100%)
<i>Rizzo 2025</i> (CTH, N = 159)	69 (bd.)	121 (76%)	bd.	159 (100%)
Opis głównych wyników				
Analiza efektywności	W analizie z publikacji <i>Fiala 2024</i>, czyli takiej, która uwzględniała pacjentów po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i awelumabie jako terapii podtrzymującej, mediana OS wyniosła 12,7 (95% CI: 10,2; 14,1) miesiąca – w momencie analizy zgon wystąpił u 125 (69%) chorych. Z kolei w analizie obejmującej chorych po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i awelumabie lub pembrolizumabie jako terapii podtrzymującej wartość ta wyniosła 13,4 (95% CI: 11,3; 47,3) (publikacja <i>Fiala 2025</i>); odnotowano istotne różnice na korzyść pacjentów z punktacją 0 wg ECOG ($p < 0,001$, publikacja <i>Fiala 2024</i>), jak i chorych niestosujących antybiotyków, jak i kortykosteroidów (odpowiednio $p = 0,001$ i $p < 0,001$, publikacja <i>Fiala 2025</i>). W dodatku w analizie <i>Fiala 2024</i> podano, że mediana OS nie została osiągnięta u pacjentów z CR, wyniosła 15,6 (95% CI: 12,2; 20,1) miesiąca u chorych z PR, 11,3 (95% CI: 8,9; 14,7) miesiąca wśród pacjentów z StD oraz 4,4 (95% CI: 3,4; 13,7) miesiąca u pacjentów z PD ($p < 0,001$). Co więcej, w publikacji <i>Fiala 2025</i> podano także informacje na temat OS w podgrupach pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oszacowanym w oparciu o leki współtwarzające stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV – mediana wyniosła odpowiednio 15,6 (95% CI: 12,7; 20,1) miesiąca, 13,4 (95% CI: 10,2; 47,3) miesiąca i 8,0 (95% CI: 6,6; 9,9) miesiąca, $p = 0,002$			
	W analizie z publikacji <i>Fiala 2024</i>, czyli takiej, która uwzględniała pacjentów po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i awelumabie jako terapii podtrzymującej, mediana OS wyniosła 7,9 (95% CI: 6,4; 9,9) miesiąca (z czego u 83 [46%] chorych wystąpiła progresja podczas EV, a 99 [54%] kontynuowało terapię). Z kolei w analizie obejmującej chorych po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i awelumabie lub pembrolizumabie jako terapii podtrzymującej wartość ta wyniosła 8,0 (95% CI: 6,8; 47,3) (publikacja <i>Fiala 2025</i>); w analizie z publikacji <i>Fiala 2024</i> wykazano, że u pacjentów, którzy podczas terapii podtrzymującej awelumabem osiągnęli PFS > 4 miesiące mediana PFS podczas leczenia EV była istotnie większa niż w podgrupie pacjentów, u których PFS podczas terapii podtrzymującej awelumabem była ≤ 4 miesiące, odpowiednio 10,0 (95% CI: 6,7; 11,3) miesięcy vs 6,3 (95% CI: 5,7; 17,7) miesiąca, $p = 0,019$. Z kolei w analizie <i>Fiala 2025</i> wykazano, u pacjentów niestosujących antybiotyków, jak i kortykosteroidów mediana PFS jest istotnie dłuższa niż u chorych z takim rodzajem terapii, odpowiednio 8,3 (95% CI: 7,1; 47,3) miesiąca vs 5,1 (95% CI: 3,3; 17,7) miesiąca, $p = 0,001$ i 8,9 (95% CI: 7,2; 47,3) miesiąca vs 6,0 (95% CI: 4,6; 7,9) miesięcy, $p = 0,004$. Istotnych różnic			

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ARON-2EV

nie odnotowano w przypadku oceny stosowania: inhibitorów pomp protonowych (tak: 7,1 [95% CI: 6,3; 47,3] miesiąca vs nie: 10,7 [95% CI: 7,1; 11,4] miesiąca, $p = 0,078$), metforminy (tak: 8,9 [95% CI: 4,1; 10,7] miesiąca vs nie: 7,9 [95% CI: 6,7; 47,3], $p = 0,976$), insuliny (tak: 5,9 [95% CI: 4,1; 7,4] miesiąca vs nie: 8,2 [95% CI: 6,9; 47,3] miesiąca, $p = 0,121$) i statyn (tak: 9,5 [95% CI: 6,0; 11,4] miesiąca vs nie: 7,6 [95% CI: 6,4; 47,3] miesiąca, $p = 0,623$). Co więcej, w publikacji *Fiala 2025* podano także informacje na temat PFS w podgrupach pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oszacowanym w oparciu o leki współtowarzyszące stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV – mediana wyniosła odpowiednio 11,0 (95% CI: 7,8; 13,6) miesiąca, 7,2 (95% CI: 6,4; 47,3) miesiąca i 6,0 (95% CI: 4,6; 8,0) miesiąca, $p = 0,015$

- W badaniu ARON-2EV w publikacji *Fiala 2024* wykazano, że ORR odnotowano u 39% (71/182) chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi u 70 pacjentów z PR/CR wyniosła 10,9 (95% CI: 8,1; 11,4) miesiąca. Z kolei w analizie *Fiala 2024* ORR wyniosła ogółem 39%; w badaniu ARON-2EV w analizie *Fiala 2024* podano, że u pacjentów, którzy osiągnęli CR/PR podczas wcześniejszej terapii podtrzymującej awelumabem w ramach terapii EV 9% pacjentów osiągnęło CR, 42% PR, 30% StD, 19% PD i 51% ORR. W podgrupie pacjentów z StD podczas leczenia awelumabem odsetki te wyniosły odpowiednio 2%, 30%, 46%, 22% i 32%, natomiast w podgrupie chorych z PD odpowiednio 5%, 33%, 39%, 23% i 38%. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ORR między chorymi, którzy byli leczeni wcześniej awelumabem > 4 miesiące i ≤ 4 miesiące, odpowiednio 40% vs 37%, $p = 0,771$, a odsetki chorych z CR, PR, StD i PD wyniosły odpowiednio 8%, 32%, 43% i 17% vs 2%, 35%, 36% i 27%. Z kolei w analizie z publikacji *Fiala 2025* podano, że istotne różnice w ocenie ORR odnotowano na korzyść pacjentów nie stosujących insuliny, jak i antybiotykoterapii vs chorzy z takim rodzajem leczenia, odpowiednio $p = 0,023$ i $p = 0,037$. W przypadku oceny innych terapii współtowarzyszących (inhibitory pomp protonowych, metformina, statyny i kortykosteroidy) nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentami je otrzymującymi i tymi bez nich. Dodatkowo w publikacji *Fiala 2025* podano także informacje na temat ORR w podgrupach pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oszacowanym w oparciu o leki współtowarzyszące stosowane w ciągu miesiąca przed wdrożeniem terapii EV – odsetek chorych z taką odpowiedzią nie różnił się istotnie między tymi podgrupami
- Mediana OS wyniosła w analizie *Rizzo 2025* 9,1 (95% CI: 7,2; 10,7) miesiąca. Mediana OS w grupie pacjentów z CTH wyniosła 6,8 (95% CI: 6,0; 8,9), a w grupie EV 13,6 (95% CI: 10,0; 31,0) – różnice były znamienne, $p < 0,001$. 6-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 58% vs 85%, $p < 0,001$, a roczny OS odpowiednio 32% vs 60%, $p < 0,001$; w większości podgrup wnioskowanie było zgodne z wynikami analizy ogólnej – istotnych różnic między EV i CTH nie obserwowano tylko u pacjentów z przerzutami do płuc, wątroby i kości
- Mediana PFS wyniosła w analizie *Rizzo 2025* ogółem 4,9 (95% CI: 3,7; 5,8) miesiąca, w tym mediana PFS dla EV wyniosła 8,8 (95% CI: 6,5; 17,0) miesiąca, a dla chemioterapii 3,0 (95% CI: 2,6; 3,7) miesiące – różnice były znamienne, $p < 0,001$. Podobnie były w ocenie 6-miesięcznego i rocznego PFS, które wyniosły odpowiednio 67% vs 26% ($p < 0,001$) i 36% vs 9% ($p < 0,001$)
- Ogółem w 3 linii leczenia CR odnotowano u 5% pacjentów z analizy *Rizzo 2025*, PR u 30% chorych, StD u 31% pacjentów, a PD u 34% chorych; wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi CR jest blisko 10-krotnie wyższe, a PR około 2-krotnie wyższe podczas terapii EV w porównaniu do chemioterapii, odpowiednio $RB = 9,83$ (95% CI: 2,23; 43,34), $NNT = 10$ (95% CI: 6; 25), $p = 0,0025$ i $RB = 1,99$ (95% CI: 1,37; 2,90), $NNT = 5$ (95% CI: 3; 11), $p = 0,0004$. Podobnie było dla oceny ORR, $RB = 2,48$ (95% CI: 1,76; 3,49), $NNT = 3$ (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. Z kolei ryzyko wystąpienia progresji choroby było znamienne, o 60% niższe podczas leczenia EV, $RR = 0,39$ (95% CI: 0,24; 0,65), $NNT = 4$ (95% CI: 3; 7), $p = 0,0002$. Wśród pacjentów z CR/PR mediana czasu trwania odpowiedzi była istotnie dłuższa w przypadku terapii EV w odniesieniu do CHT, odpowiednio 17,0 (95% CI: 11,9; 17,0) vs 8,0 (95% CI: 4,2; 11,0) miesięcy, $p < 0,001$)

Analiza bezpieczeństwa

- W publikacji *Fiala 2024* wskazano, że zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia stwierdzono u 37 (30%) pacjentów. Częstość neuropatii obwodowej i wysypki skórnej w ≥ 3 stopniu nasilenia wyniosła 9%, biegunki w ≥ 3 stopniu nasilenia 8%, a hiperglikemii w ≥ 3 stopniu

ARON-2EV

nasilenia 4%. Częstość występowania AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia była istotnie wyższa u pacjentów, którzy byli leczeni terapią podtrzymującą awelumabem > 4 miesiące w porównaniu do chorych, którzy otrzymywali ją ≤ 4 miesiące, odpowiednio 30% vs 13%, $p = 0,006$

Uwagi

- Próba ARON-2EV obejmuje różne analizy z bazy ARON. W niniejszym rozdziale przedstawiono z niej ocenę samej terapii EV – albo po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i awelumabie jako terapii podtrzymującej (ocena skuteczności [OS, PFS, ocena odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1] i bezpieczeństwa; publikacja *Fiala 2024*) albo po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i awelumabie lub pembrolizumabie jako terapii podtrzymującej (ocena skuteczności [OS, PFS, ocena odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1]; publikacja *Fiala 2025*) – czy analizy EV w porównaniu z chemioterapią (ocena skuteczności [OS, PFS, ocena odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1]; publikacja *Rizzo 2025*). Analizy przeprowadzono w populacji chorych z nawracającym lub progresującym, zaawansowanym rakiem urotelialnym i obejmowały odpowiednio 182 chorych leczonych EV, 436 pacjentów otrzymujących EV oraz 88 z EV vs 159 z CTH
- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny i retrospektywny charakter badania

17.11.3 Poszerzona ocena bezpieczeństwa

17.11.3.1 Badanie Yoon 2022

Tabela 145. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Yoon 2022.

Yoon 2022				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej		Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	8 (Korea Południowa)		Sponsor	Brak finansowania zewnętrznego
Analiza statystyczna	Związek między charakterystykami wyjściowymi a zmiennymi kategorycznymi i ciągłymi analizowano z udziałem testu t-studenta i testu χ2. Przeżycie całkowite analizowano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera			
Interwencja i komparatory	Zgodnie z protokołami badań EV-201 i EV-301			
Populacja				
Kryteria włączenia	Włączono 18 pacjentów, u których stwierdzono zapalenie płuc spośród 64 CHORYCH, którzy otrzymali EV wśród 98 pacjentów z terenu Korei Południowej, którzy zostali uwzględnieni w badaniach EV-201 i EV-301			
Kryteria wykluczenia	Nie zdefiniowano			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana czasu terapii anty-PD-(L)1 (zakres) [miesiące]	Mediana czasu od ostatniej dawki

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Yoon 2022

immunoterapii do rozpoczęcia terapii EV (zakres) [tygodnie]

N = 18

67 (34-80)

15 (83,3%)

4,2 (0,69-27,0)

5,4 (1,71-79,3)

Przepływ chorych

- Do badania retrospektywnie włączono 18 pacjentów.

Opis głównych wyników

Analiza skuteczności

- Autorzy analizy podali, że odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 nie różniła się między pacjentami, u których doszło do rozwoju zapalenia płuc (10/18, 55,6%), a pacjentami bez tego AE (32/46; 69,6%), $p = 0,463$; także mediana PFS nie różniła się znacząco między tymi podgrupami chorych, odpowiednio 4,83 miesiąca vs 7,10 miesiąca, HR = 0,79 (95% CI: 0,42; 1,49), $p = 0,43$

Analiza bezpieczeństwa

- Wykazano, że najczęstszymi objawami zapalenia płuc były: duszność (50,0%), gorączka (22,2%) i kaszel (16,7%)
- W przypadku 7 (38,9%) chorych nie odnotowano objawów w momencie radiologicznego potwierdzenia zapalenia płuc; stwierdzono 6 przypadków zapalenia płuc w 1. stopniu nasilenia oraz 1 w 2. stopniu nasilenia
- Nasilenie analizowanego AE w przypadku pacjentów objawowych było większe: stopień 1. stwierdzono u 7 (64%) chorych, a stopień 3. oraz 5. miało po 2 (18%) pacjentów
- Mediana czasu od rozpoczęcia terapii EV do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 13,1 tygodnia (zakres: 2,7-51,0), natomiast od momentu zakończenia terapii anty-PD-(L)1 do wystąpienia zapalenia płuc 19,2 tygodnia (zakres: 6,6-94,9)
- Najczęstszym rodzajem analizowanego AE było organizujące się zapalenie płuc (66,7%) i niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (16,7%); nie stwierdzono przypadków ostrej postaci śródmiąższowego zapalenia płuc; wśród 18 chorych z zapaleniem płuc, 4 (22,2%) miało ≥ 3 . stopień nasilenia
- 6 (33,3%) pacjentów wymagało terapii towarzyszącej z wykorzystaniem steroidów. U 4 z 6 (66,7%) pacjentów leczonych steroidami odnotowano ustąpienie zapalenia płuc, a pacjenci nieleczeni spontanicznie powrócili do zdrowia; całkowitą odwracalność zapalenia płuc stwierdzono u 16 (88,9%) chorych; u 4 (22,2%) pacjentów konieczne było całkowite zakończenie leczenia EV
- 2 (11,1%) chorych zmarło z powodu zapalenia płuc związanego z prowadzoną terapią, pomimo stosowania wysokich dawek steroidów i zastosowania respiratora – u tych chorych czas od początku terapii EV do wystąpienia zapalenia płuc wynosił 2,7 i 18,7 tygodnia; patologiczne potwierdzenie zapalenia płuc udokumentowano tylko u jednego z nich – przezoskrzelowa biopsja płuc ujawniła występowanie organizującego się zapalenia płuc

Uwagi

- W okresie od października 2018 roku do stycznia 2020 roku, 98 chorych na terenie Korei Południowej zostało włączonych do badań EV-201 i EV-301 – wśród nich EV otrzymało 64 pacjentów, którzy zostali uwzględnieni w analizie dotyczącej oceny zapalenia płuc; u 18 pacjentów (28,1%) chorych potwierdzono zapalenie płuc
- Z uwagi na kryteria włączenia w wyjściowych badaniach, wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej terapię anty-PD-(L)1

17.11.3.2 Badanie *Guerrois 2022*Tabela 146. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Guerrois 2022*.

Guerrois 2022

Metodyka

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Guerrois 2022

Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	3 (Francja)	Sponsor	Brak finansowania zewnętrznego
Analiza statystyczna	Był to opis przypadków, więc nie zaprezentowano szczegółowych informacji na ten temat		
Interwencja i komparator	EV w ramach programu rozszerzonego dostępu do leku (przerzutowy rak urotelialny)		
Populacja			
Kryteria włączenia	Włączono 6 chorych z poważnym pęcherzowym zgięciowym zapaleniem skóry, którzy zostali przyjęci z powodu wystąpienia reakcji skórnych związanych z EV do 3 referencyjnych oddziałów dermatologicznych w okresie od września do października 2021 roku		
Kryteria wykluczenia	Nie zdefiniowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	
N = 6	67 (63-75)	6 (100%)	
Przeptyw chorych	Do badania retrospektywnie włączono 6 pacjentów.		
Opis głównych wyników			
Analiza skuteczności	Nie przedstawiono		
Analiza bezpieczeństwa	- Zmiany skórne pojawiły się po pierwszym podaniu EV z medianą opóźnienia wynoszącą 12 dni (zakres: 6-44) - Zajęcie skóry były podobne we wszystkich opisywanych przypadkach, charakteryzując się dobrze odgraniczonymi blaszkami rumieniowatymi z centralnym odwarstwieniem skóry i przewagą fałdów dużych (pachowych i pachwinowych); mediana procentowego zajęcia skóry wyniosła 4% (zakres: 0-20%) - U 5 pacjentów stwierdzono krosty (1 chory) lub pęcherze (4 chorych) - U trzech pacjentów zaobserwowano ograniczone zmiany błony śluzowej (przypominające zapalenie spojówek, nadżerkę jamy ustnej i erozję narządów płciowych) - Większość pacjentów miała także pozaskórne objawy, w tym: gorączkę (5/6 chorych) i cytopenię (4/6), niedokrwistość (4/6), trombocytopenię (2/6), neutropenię (5/6), ostrą niewydolność nerek (5/6) i cytolizę wątrobową (2/6). U 5 chorych stwierdzono podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (> 20 mg/l)		
	Przeprowadzone badania histopatologiczne u 5 pacjentów wykazały występowanie dysmaturationi naskórka (4/5 pacjentów) oraz powierzchniowe zapalenie skóry z liczną apoptozą keratynocytów; nacieki zapalne były rzadkie, a istotną cechą obserwowanego AE była obecność nieprawidłowych struktur mitotycznych z wadliwą segregacją chromosomalną, zatrzymaniem mitozy oraz komórkami mitotycznymi przechodzącymi apoptozę (mitonekroza)		
	- Struktury mitotyczne oraz nieprawidłowa regeneracja dystroficzna w gruczołach ekrynowych oraz mieszkach włosów była obecna u większości pacjentów, a u jednego obserwowano wiele powierzchniowych mitoz skórnych we skórze właściwej - W jednym przypadku stwierdzono oderwania się naskórka wraz z zlewającą się martwią, która przypominała toksyczną martwicę naskórka		

Guerrois 2022

- Pacjenci byli leczeni kortykosteroidami albo miejscowo (5 chorych) albo ogólnoustrojowo (1 chory)
- Trzech pacjentów zmarło podczas mediany 4 dni (zakres: 4-6) z powodu niewydolności wielonarządowej; pozostali chorzy zostali wyleczeni, ale terapia EV została u nich zakończona

Uwagi

- Opis przypadków

17.11.3.3 Badanie Hirotsu 2021Tabela 147. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Hirotsu 2021.

Hirotsu 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	Brak finansowania zewnętrznego
Analiza statystyczna	Był to opis przypadków, więc nie zaprezentowano szczegółowych informacji na ten temat		
Interwencja i komparatory	Wszyscy pacjenci byli leczeni EV z powodu przerzutowego raka urotelialnego		
Populacja			
Kryteria włączenia	▪ Stwierdzenie wysypki i otrzymanie EV w okresie od 2017 do 2020 roku		
Kryteria wykluczenia	▪ Nie zdefiniowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza chemioterapia oparta na karboplatynie
N = 8	75 (60-90)	6 (75%)	4 (50%)
Przeptyw chorych	▪ Do badania retrospektywnie włączono 8 pacjentów.		
Opis głównych wyników			
Analiza skuteczności	▪ Nie przedstawiono		
Analiza bezpieczeństwa	▪ Mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 12 dni (zakres: 4-63)		
	▪ Zapalenie skóry charakteryzowało się gładkimi i łuszczącymi grudkami i cienkimi płytkami głównie w obszarach zgięciowych i dystalnych, z rzadko występującymi pęcherzykami/pęcherzami (vesicles/bullae)		
	▪ Zaobserwowano wyraźne przebarwienia i powierzchowne złuszczenie w skórze typu od II do V wg Fitzpatricka		
	▪ Wszyscy pacjenci zgłaszali znaczący świąd, a 4 miało łysienie głowy		

Hirotsu 2021

- W ramach badań histopatologicznych wykazano wakuolarne zapalenie skóry lub stan gąbczasty bądź pęcherzykowy naskórka, a także jego martwicę; w próbkach pochodzących z biopsji 3 chorych stwierdzono wyraźne mitozy pierścieniowe i gwiazdowe oraz dyskeratozę w obrębie naskórka, gruczołów ekrynowych i mieszkach włosowych; w badaniach immunofluorescencyjnych nie odnotowano zmian pęcherzykowo-pęcherzowych
- W badaniu nie stwierdzono poważnych (*severe*) skórnych zdarzeń niepożądanych
- Z powodu toksyczności skóry w postaci wysypki 5 pacjentów przerwało (3 chorych) lub zakończyło (4 chorych) terapię EV
- 3 chorych odpowiedziało na miejscowe leczenie steroidami w postaci pełnego zmniejszenia nasilenia wysypki i świądu zgodnie z kryteriami CTCAE; 4 pacjentów wymagało do uzyskania takiej odpowiedzi krótkiego ogólnoustrojowego leczenia doustnym prednizonem w dawce 0,5-1 mg/kg dziennie

Uwagi

- Opis przypadków
- 7 chorych otrzymało wcześniej terapię anty-PD-(L)1

17.11.3.4 Badanie Nguyen 2021Tabela 148. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Nguyen 2021.

Nguyen 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	Baza FAERS	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Był to opis przypadków zidentyfikowanych w bazie FAERS, więc nie zaprezentowano szczegółowych informacji na ten temat		
Interwencja i komparatory	7 chorych było leczonych EV z powodu raka urotelialnego (u jednego pacjenta bd.) Liczba dawek EV otrzymanych przed wystąpieniem analizowanych AEs: 2 (6 chorych) lub 3 (1 chorych); u jednego pacjenta bd.		
Populacja			
Kryteria włączenia	- Potwierdzone przypadki zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka zdiagnozowane przez dermatologa lub z użyciem biopsji - Identyfikacji tych AEs dokonano w bazie danych FAERS oraz PubMed i EmBase w okresie 18 grudnia 2019 r., czyli daty zatwierdzenia EV przez FDA, do 7 października 2020 r.		
Kryteria wykluczenia	Nie opisywane zdarzeń, jeśli nie było dla nich wystarczających informacji w celu potwierdzenia diagnozy zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka czy związku czasowego ze stosowaniem EV bądź odrzucenia innej prawdopodobnej przyczyny ich wystąpienia		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Potwierdzenie diagnozy
N = 8	75 (72-81)	7 (87,5%)	dotatni wynik biopsji (5 chorych), ocena dermatologa (4 chorych) i przyjęcie na oddział

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nguyen 2021

oparzeń/intensywnej opieki (5 chorych)

Przebieg chorych ■ Do badania retrospektywnie włączono 8 pacjentów.

Opis głównych wyników

Analiza skuteczności

■ Nie przedstawiono

Analiza bezpieczeństwa

- Mediana czasu do pojawienia się zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka u 8 pacjentów zidentyfikowanych w bazie FAERS wyniosła 11 dni (zakres: 9-21) od rozpoczęcia terapii EV
- Wśród metod leczenia przypadków zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej martwicy naskórka wyróżnić można: kortykosteroidy (7 pacjentów), etanercept (1 chorych), dożylnie immunoglobuliny (1 pacjent) oraz niespecyficzne terapie miejscowe (1 pacjent)

Uwagi

- Opis przypadków na podstawie bazy FAERS
- W ramach przeprowadzonej analizy w bazach PubMed i EmBase nie odnaleziono żadnych opisów poszukiwanych AEs

17.11.3.5 Badanie Miyake 2025

Tabela 149. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Miyake 2025.

Miyake 2025				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej		Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	1 (Japonia)		Sponsor	JSPS KAKENHI (grant nr 23K08720)
Interwencja i komparatory	Pacjenci byli leczeni z powodu zaawansowanego raka urotelialnego w okresie od sierpnia 2022 do sierpnia 2023 jedną z analizowanych terapii: EV, GC, GCarbo,DD-MVAC, pembrolizumab, awelumab jako terapia podtrzymująca po 1 linii CTH lub adjuwantowy niwolumab			
Populacja				
Kryteria włączenia	▪ Pacjenci, którzy byli leczeni z powodu zaawansowanego raka urotelialnego w okresie od sierpnia 2022 do sierpnia 2023 jedną z analizowanych terapii: EV, GC, GCarbo,DD-MVAC, pembrolizumab, awelumab jako terapia podtrzymująca po 1 linii CTH lub adjuwantowy niwolumab			
Kryteria wykluczenia	▪ Nie zdefiniowano			
Charakterystyka populacji	Zakres wieku	ECOG 0	ECOG 1	Wcześniejsza CTH z pochodnymi platyny
N = 10	58-82	8 (80%*)	2 (20%*)	10 (100,0%)
Opis głównych wyników				
Analiza bezpieczeństwa	▪ Podano, że wśród 10 pacjentów leczonych EV zaburzenia smaku wywołane terapią stwierdzono u 50% chorych. To AEs wiązało się ze znacznym, negatywnym wpływem na domeny jakości życia związane ze zdrowiem, w szczególności z ogólnym stanem zdrowia i stanem			

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Miyake 2025

psychicznym. Wskazano, że poważne zaburzenia smaku mogą być wywołane stosowaniem EV i że zazwyczaj nie obserwuje się ich w innych terapiach ogólnoustrojowych stosowanych w zaawansowanym raku urotelialnym

Uwagi

- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny, retrospektywny charakter badania i przeprowadzenie próby w 1 ośrodku

17.11.3.6 Badanie Huang 2024Tabela 150. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Huang 2024.

Huang 2024				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej		Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	Baza VigiAccess™		Sponsor	the Applied Basic Research Program Project of Liaoning Province (grant nr 2023JH2/101300124), the 1 + X Clinical Advantage Project (grant nr 2022LCJSYS06) I the Cultivation Program for Innovative Talents in Colleges and Universities, Liaoning Provincial Department of Education (grant nr 507317)
Interwencja i komparatory	Pacjenci byli leczeni z powodu zaawansowanego raka pęcherza moczowego			
Populacja				
Kryteria włączenia	▪ Pacjenci, którzy byli leczeni EV z powodu zaawansowanego raka pęcherza moczowego			
Kryteria wykluczenia	▪ Nie zdefiniowano			
Charakterystyka populacji	Mężczyźni:	Wiek	Kontynent zgłoszenia	Rok zgłoszenia
Liczba raportów: 2257	1665 (73,8%)	○ < 18 lat: 0 (0%)	○ Afryka: 1 (0,1%) ○ Ameryki: 1154 (51,1%) ○ Azja: 70 (3,1%) ○ Europa: 1007 (44,6%) ○ Oceania: 25 (1,1%)	○ 2018: 1 (0,1%)
		○ 18-44 lat: 25 (1,1%)		○ 2019: 1 (0,1%)
		○ 45-64 lat: 353 (15,6%)		○ 2020: 289 (8,4%)
		○ 65-74 lat: 574 (25,4%)		○ 2021: 310 (13,7%)
		○ ≥ 75 lat: 457 (20,2%)		○ 2022: 423 (18,7%)
				○ 2023: 709 (31,4%)
				○ 2024: 624 (27,6%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Huang 2024

Opis głównych wyników

Analiza bezpieczeństwa

- Do najczęstszych ADRs odnotowanych podczas terapii EV u pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego w próbie Huang 2024 należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (20,70% – odsetek analizowanych rekordów), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (14,23%) i zaburzenia układu nerwowego (11,12%)
- Natomiast do najczęstszych poszczególnych ADRs odnotowanych podczas terapii EV na podstawie bazy VigiAccess™ należały: neuropatia obwodowa (5,12% – odsetek analizowanych rekordów), wysypka (5,12%) i zmęczenie (2,69%)
- Podczas terapii EV nie odnotowano przypadku hospitalizacji, a ciężkie (*serious*) ADRs stwierdzono w przypadku 3,56% rekordów

Uwagi

- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny, retrospektywny charakter badania i przeprowadzenie próby w 1 ośrodku

17.11.3.7 Badanie Yu 2024

Tabela 151. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Yu 2024.

Yu 2024				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej		Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	Baza FAERS		Sponsor	the Applied Basic Research Program Project of Liaoning Province (grant nr 2023JH2/101300124), the 1 + X Clinical Advantage Project (grant nr 2022LCJSYS06) and the Cultivation Program for Innovative Talents in Colleges and Universities, Liaoning Provincial Department of Education (grant nr 507317)
Interwencja i komparatory	Wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego			
Populacja				
Kryteria włączenia	▪ Pacjenci, którzy byli leczeni EV z powodu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego			
Kryteria wykluczenia	▪ Nie zdefiniowano			
Charakterystyka populacji	Mężczyźni:	Wiek	Kontynent zgłoszenia	Rok zgłoszenia
Liczba raportów: 2257	1655 (74,68%)	o < 45 lat: 21 (0,95%)	o Japonia: 975 (44,00%)	o 2020: 208 (9,39%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Yu 2024

o 45-64 lat: 291 (13,13%)	o Ameryka: 827 (37,32%)	o 2021: 302 (13,63%)
o 65-74 lat: 590 (26,62%)	o Francja: 99 (4,47%)	o 2022: 854 (38,54%)
o ≥ 75 lat: 691 (31,18%)		o 2023: 852 (38,45%)

Opis głównych wyników

Analiza bezpieczeństwa

- Podano, że silniejszy sygnał dla EV stwierdzono w przypadku poważnych (*severe*) skórnych zdarzeń niepożądanych, włóknienia zaotrzewnowego oraz neuropatii obwodowej
- Analiza dysproporcjonalności ogółem wykryła 116 zdarzeń niepożądanych w obrębie 14 klas układów i narządów, które spełniły wszystkie założone 4 algorytmy określające pozytywny sygnał podczas terapii EV, przy czym 49 z nich nie zostało wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego EV. Najczęstszymi były: wysypka, neuropatia obwodowa, zmniejszony apetyt, łysienie i świąd
- Średni czas do wystąpienia tych zdarzeń ogółem wyniósł 42,94 (SD: 67,47) dni, a mediana 14 (IQR: 7; 49) dni. Najczęściej AEs związane z EV ogółem stwierdzano między 7-15 dniem od podania leku (22,55%), a większość z nich zaobserwowano w ciągu 30 dni (66,05%)

Uwagi

- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny, retrospektywny charakter badania i przeprowadzenie próby w 1 ośrodku

17.11.4 Badania RWE w populacji japońskiej

17.11.4.1 Badanie *Endo* 2024Tabela 152. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Endo* 2024.

Endo 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana (zakres): 11,2 (2,7-22,5)
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparatory	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli • Redukcja dawki była dopuszczalna w przypadku nietolerancji na podstawie decyzji lekarza		
Populacja			
Kryteria włączenia	• Przerzutowy rak urotelialny, potwierdzony patologicznie • Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI • Leczenie EV między styczniem 2021, a październikiem 2023 (co najmniej 1 dawka)		
Kryteria wykluczenia	▪ Nie sprecyzowano		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Endo 2024

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 20	73 (61-85)	14 (70,0%)	Pembrolizumab: 10 (50%) Awelumab: 10 (50%)
Opis głównych wyników			
Efektywność	- Mediana OS [miesiące]: 12,9 - Mediana PFS [miesiące]: 10,5 - Mediana NFS: 4,1 miesiące - ORR: 11/20 (55%) - DCR: 19*/20 (95%) - CR: 2/20 (10,0%) - PR: 9/20 (45,0%) - StD: 8/20 (40,0%) - PD: 1/20 (5,0%)		
	- Jakiegokolwiek AEs: 20/20 (100%) - AEs ≥ 3 stopnia nasilenia: 7/20 (35%) - AEs prowadzące do modyfikacji dawki: 7/20 (35%) (redukcja dawki lub czasowe przerwanie) 5 najczęstszych AEs: - Dermatoza: 17/20 (85%) - Obwodowa neuropatia czuciowa: 16/20 (80%) - Zaburzenia smaku: 13/20 (65%) - Utrata apetytu: 11/20 (55%) - Zmęczenie: 11/20 (55%)		
Uwagi			
- Badanie RWE w populacji japońskiej - Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny, retrospektywny charakter badania i przeprowadzenie próby w 1 ośrodku			

17.11.4.2 Badanie Furubayashi 2025

Tabela 153. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Furubayashi 2025.

Furubayashi 2025 (Furubayashi 2025, Furubayashi 2025a)			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana: 6,5 (IQR: 3,7; 12,7) Mediana: 7,1 (IQR: 3,7; 12,7) w dłuższej analizie
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Furubayashi 2025 (Furubayashi 2025, Furubayashi 2025a)

Interwencja i komparatory	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli, stosowany do momentu wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności • Redukcja dawki, przesunięcie podania, jak i czasowe przerwanie były dopuszczalne w przypadku nietolerancji na podstawie decyzji lekarza

Populacja

Kryteria włączenia	• Zaawansowany (przerzutowy lub lokalnie zaawansowany) rak urotelialny • Progresja radiologiczna po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI • Leczenie EV między grudniem 2021, a czerwcem 2024 (listopadem 2024 w <i>Furubayashi 2025a</i>)

Kryteria wykluczenia	▪ Nie sprecyzowano

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 26	72 (67; 77)	15 (57,7%)	Anty-PD-1: 14 (53,8%) Anty-PD-L1: 12 (46,2%)
N = 28 (<i>Furubayashi 2025a</i>)	71 (67; 77)	16 (57,1%)	Anty-PD-1: 15 (53,6%) Anty-PD-L1: 13 (46,4%)

Opis głównych wyników

Efektywność	▪ OS: ○ RDI $\geq$ 80%: mediana (95% CI) [miesiące]: 10,4 (5,9; 16,0) ○ RDI $\geq$ 50% i $<$ 80%: mediana (95% CI) [miesiące]: 12,4 (1,2; 16,4) ○ RDI $<$ 50%: mediana (95% CI) [miesiące]: no. (3,2; no.) ▪ PFS: ○ RDI $\geq$ 80%: mediana (95% CI) [miesiące]: 5,6 (3,9; 7,4) ○ RDI $\geq$ 50% i $<$ 80%: mediana (95% CI) [miesiące]: 2,6 (1,2; 4,1) ○ RDI $<$ 50%: mediana (95% CI) [miesiące]: 5,9 (2,3; 23,3) ○ Premedykacja steroidami: mediana (95% CI) [miesiące]: NO (2,4; NO) ○ Brak premedykacji steroidami: mediana (95% CI) [miesiące]: 4,3 (2,6; 6,4) ▪ ORR: 9*/26 (34,6%), w dłuższym okresie 11*/28 (39,3%) ▪ DCR: 17*/26 (65,4%), w dłuższym okresie: 19*/28 (67,9%) ▪ CR: w dłuższym okresie 0/28 (0%) ▪ PR: w dłuższym okresie 11/28 (39,3%) ▪ StD: w dłuższym okresie 8/28 (28,6%) ▪ PD: w dłuższym okresie 9/28 (32,1%)

Bezpieczeństwo	▪ Jakiegokolwiek AEs: ○ RDI $\geq$ 80%: 69,2% ○ RDI $\geq$ 50% i $<$ 80%: 71,4% ○ RDI $<$ 50%: 100% ▪ AEs $\geq$ 3 stopnia nasilenia: ○ RDI $\geq$ 80%: 15,4% ○ RDI $\geq$ 50% i $<$ 80%: 28,6% ○ RDI $<$ 50%: 83,3% ▪ AEs skórne $\geq$ 3 stopnia nasilenia: ○ Premedykacja steroidami: 2 (33,3%), w stopniu 3-4: 16,7%

Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Furubayashi 2025 (Furubayashi 2025, Furubayashi 2025a)

o Brak premedykacji steroidami: 10 (45,5%), w stopniu 3-4: 36,4%

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za retrospektywny charakter badania i przeprowadzenie próby w 1 ośrodku
- W publikacji *Furubayashi 2025a* przedstawiono analizę w zależności od premedykacji steroidami, w dłuższym okresie obserwacji (do listopada 2024), obejmującą 2 pacjentów więcej niż populacja wcześniejszej analizy

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

17.11.4.3 Badanie Hara 2024Tabela 154. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Hara 2024.

Hara 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana (zakres): 6,5 (1,1-20,3)
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	3 (Japonia)	Sponsor	bd.
Interwencja i komparatory	- Nie przedstawiono szczegółowych informacji – przyjęto, że pacjenci byli leczeni w ramach rutynowej praktyki klinicznej, a więc zgodnie z ChPL - Mediana czasu leczenia (zakres) [miesiące]: 4,2 (0,2-12,2)		
Populacja			
Kryteria włączenia	- Zaawansowany rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI - Leczenie EV między grudniem 2021, a lipcem 2023		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 78	73 (41-86)	59 (75,6%)	Pembrolizumab: 58 (74,4%) Awelumab jako leczenie podtrzymujące: 19 (24,4%) Adjuwantowy niwolumab: 1 (1,3%)
Opis głównych wyników			
Efektywność	- Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 9,7 (6,8; 14,1) - Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 4,2 (3,5; 5,8) - ORR: 39/78 (50%)* - DCR: 59/78 (75,6%)* - CR: 3/78 (3,8%) - PR: 36/78 (46,2%)		

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Hara 2024

- StD: 20/78 (25,6%)
- PD: 15/78 (19,2%)

Bezpieczeństwo

- Jakiegokolwiek AEs: 74*/78 (94,5%)
- AEs ≥ 3 stopnia nasilenia: 17*/78 (21,8%)
- Wysypka skórna: 26/78 (33,3%)

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za retrospektywny charakter badania i brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny

17.11.4.4 Badanie Hara 2025Tabela 155. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Hara 2025.

Hara 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana: 8,5 (IQR: 4,5; 16,2)
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	Sponsor	bd.
Interwencja i komparatory	● EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli		
Populacja			
Kryteria włączenia	● Nieoperacyjny lub przerzutowy rak urotelialny ● Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI ● Leczenie EV między grudniem 2021, a lipcem 2023		
Kryteria wykluczenia	▪ Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 41	73 (67; 78)	30 (73,2%)	Pembrolizumab: 25 (61,0%) Awelumab jako leczenie podtrzymujące: 12 (29,3%) Adjuwantowy niwolumab: 4 (9,8%)
Opis głównych wyników			
Efektywność	▪ Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 14,8 (7,4; 20,0)		
	▪ Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 4,6 (3,5; 10,8)		
	▪ Mediana do najlepszej odpowiedzi: 1,7 (IQR: 1,4; 2,7) miesiąca		
	▪ ORR: 22/41 (53,7%)*		
	▪ DCR: 34/41 (82,9%)*		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Hara 2025

- CR: 2/41 (4,9%*)
- PR: 20/41 (48,8%*)
- StD: 12/41 (29,3%*)
- PD: 7/41 (17,1%*)

Bezpieczeństwo

- Jakiegokolwiek AEs: 37/41 (90,2%)
- AEs ≥ 3 stopnia nasilenia: 6/41 (14,6%)
- 5 najczęstszych AEs:
 - Łysienie: 22/41 (53,7%)
 - Zaburzenia smaku: 19/41 (46,3%)
 - Obwodowa neuropatia czuciowa: 17/41 (41,5%)
 - Toksyczność skórna: 13/41 (31,7%)
 - Utrata apetytu: 11/41 (26,8%)

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny, retrospektywny charakter badania i przeprowadzenie próby w 1 ośrodku

17.11.4.5 Badanie Hayakawa 2024Tabela 156. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Hayakawa 2024.

Hayakawa 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana (zakres): 7,0 (1,4-16,0)
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	5 (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparator	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli • Mediana czasu leczenia (zakres) [miesiące]: 4,2 (0,2-14,6)		
Populacja			
Kryteria włączenia	• Przerzutowy rak urotelialny • Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI • Leczenie EV między grudniem 2021, a marcem 2023		
Kryteria wykluczenia	▪ Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 97	71 (29-85)	68 (70,1%)	Chemioterapia oparta na platynie: 96 (99,0%)* Pembrolizumab: 66 (68,0%) Awelumab: 26 (26,8%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Hayakawa 2024

Niwolumab: 4 (4,1%)
Atezolizumab: 1 (1,0%)

Opis głównych wyników

Efektywność

- Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 12,78 (10,98; 14,58)
- Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 7,52 (6,18; 8,87)
- ORR: 42/97 (43,3%)*
- DCR: 73/97 (75,3%)*
- CR: 4/97 (4,1%)
- PR: 38/97 (39,2%)
- StD: 31/97 (32,0%)
- PD: 24/97 (24,7%)

Bezpieczeństwo

- AEs związane z leczeniem: 88/97 (90,7%)
- AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia: 27/97 (27,8%) (redukcja)
- 5 najczęstszych AEs związane z leczeniem:
 - Choroby skórne: 61/97 (62,9%)
 - Zaburzenia smaku: 36/97 (37,1%)
 - Obwodowa neuropatia: 34/97 (35,1%)
 - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 29/97 (29,9%)
 - Hiperglikemia: 18/97 (18,6%)

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny i retrospektywny charakter badania

17.11.4.6 Badanie Hirasawa 2024

Tabela 157. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Hirasawa 2024.

Hirasawa 2024

Metodyka

Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana (zakres): 6,7 (0,4-16,6)
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	5 (Japonia)	Sponsor	Grant-in-Aid nr 22K09512 (Japan Society for the Promotion of Science: JSPS), the Cancer Research Grant z the Tokyo Medical University Cancer Research Foundation, grant the Department of Urology, Tokyo Medical University and Yosuke Hirasawa from BioPhenoma Inc.

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Hirasawa 2024

Interwencja i komparatory	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 4-tygodniowych cykli, podawany w postaci pojedynczego dożylnego wlewu trwającego ponad 30 min		
Populacja			
Kryteria włączenia	- Zaawansowany rak urotelialny (potwierdzony histopatologicznie z radiologicznie potwierdzoną progresją po leczeniu ICI w 2 linii) - Wcześniejsza terapia ICI - Leczenie EV między grudniem 2022, a czerwcem 2023 - Wykluczano chorych bez terapii ICI przed EV oraz bez oceny radiograficznej		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 100	73,6 (8,6)	67 (67%)	Chemioterapia oparta na platynie: 90 (90%)*
Opis głównych wyników			
Efektywność	- Mediana OS [miesiące]: 14,7 - Mediana PFS [miesiące]: 6,5 - ORR: 51/100 (51%) - DCR: 74/100 (74%) - CR: 5/100 (5%) - PR: 46/100 (46%) - StD: 23/100 (23%) - PD: 26/100 (26%)		
Uwagi			
- Badanie RWE w populacji japońskiej - Nie przyznano punktów w skali NICE za retrospektywny charakter badania			

17.11.4.7 Badanie Ikarashi 2024Tabela 158. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Ikarashi 2024.

Ikarashi 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana (zakres): 8,9 (3,7-24,4)
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparatory	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Ikarashi 2024			
Populacja			
Kryteria włączenia	- Nieoperacyjny lub przerzutowy rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI - Leczenie EV między styczniem 2017, a marcem 2024		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 39	69 (41-82)	32 (82%)	Chemioterapia oparta na platynie: 39 (100%)* Pembrolizumab: 22 (56%) Awelumab: 12 (31%) Niwolumab: 4 (10%) Atezolizumab: 1 (3%)
Opis głównych wyników			
Efektywność	- Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 12,6 (8,0; no.) - Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 7,7 (4,8; 17,1) - ORR: 17*/39 (44%) - DCR: 33*/39 (85%) - CR: 2/39 (5%) - PR: 15/39 (39%) - StD: 16/39 (41%) - PD: 6/39 (15%)		
Uwagi			
- Badanie RWE w populacji japońskiej - Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny i retrospektywny charakter badania			

17.11.4.8 Badanie Ishikawa 2024

Tabela 159. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Ishikawa 2024.

Ishikawa 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana: 11,0 (IQR: 3,0; 14,6)
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	7 (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparatory	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Ishikawa 2024

Populacja			
Kryteria włączenia	- Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny - Leczenie EV między grudniem 2021, a marcem 2024		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 59	74 (37-87)	41 (69,5%)	Chemioterapia oparta na cisplatinie: 17 (28,8%)* Chemioterapia oparta na karboplatynie: 46 (78,0%)* Inna chemioterapia: 9 (15,3%) Pembrolizumab: 41 (69,5%) Awelumab: 20 (33,9%) Niwolumab: 6 (10,2%)
Opis głównych wyników			
Efektywność	- Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 16,3 (8,8; 23,8) - Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 7,7 (4,8; 17,1) - ORR: 17*/39 (44%) - DCR: 33*/39 (85%) - CR: 2/39 (5%) - PR: 15/39 (39%) - StD: 16/39 (41%) - PD: 6/39 (15%)		
	- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 11/59 (18,6%) - Najczęstsze AEs: - Reakcje skórne: 28/59 (47,5%) - Obwodowa neuropatia: 23/59 (39,0%) - Hiperglikemia: 2/59 (3,4%)		
Bezpieczeństwo			
Uwagi			
- Badanie RWE w populacji japońskiej - Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny i retrospektywny charakter badania			

17.11.4.9 Badanie *JIKEI-YAYOI*Tabela 160. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *JIKEI-YAYOI*.*JIKEI-YAYOI* (publikacja *Urabe 2025*)

Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana: 10 (IQR:5; 16) mies.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

JIKEI-YAYOI (publikacja Urabe 2025)				
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT		IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Japonia)	Sponsor		nie deklarowano
Interwencja i komparatory	- EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli, do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności - Mediana cykli EV (IQR): 5 (3; 8)			
Populacja				
Kryteria włączenia	- Przerzutowy rak urotelialny - Progresja po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI - Leczenie między styczniem 2022 a sierpniem 2024			
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Linie wcześniejszego leczenia, n (%)	Wcześniejsze leczenie ICI
N = 69	75 (68; 79)	51 (73,9%)	2: 61 (88,4%) ≥3: 8 (11,6%)	Pembrolizumab: 46 (66,7%) Awelumab: 21 (30,4%) Niwolumab 2 (2,9%)
Opis głównych wyników				
Efektywność	- Mediana OS: 18,0 miesięcy - Mediana PFS: 8,3 miesięcy - Odpowiedź na leczenie: - ORR: 37/69 (53,6%) - DCR: 57/69 (82,6%) - CR: 1/69 (1,4%) - PR: 36/69 (52,2%) - StD: 20/69 (29,0%) - PD: 12/69 (17,4%)			
Bezpieczeństwo	- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 7/69 (10,3%) - AEs specjalnego zainteresowania: 46/69 (66,7%) - AEs 3 lub 4 stopnia: 16/69 (23,2%) - Wysypka: 14/69 (20,3%), w stopniu 3-4: 7 (10,1%) - Zaburzenia smaku: 7 (10,1%), w stopniu 3-4: 0 (0%) - Neuropatia obwodowa: 5 (7,2%), w stopniu 3-4: 1 (1,4%) - Zmęczenie: 5 (7,2%) w stopniu 3-4: 0 (0%) - Neutropenia: 3 (4,3%), w stopniu 3-4: 3 (4,3%) - Anemia: 3 (4,3%), w stopniu 3-4: 3 (4,3%) - Zespół ręka-stopą: 3 (4,3%), w stopniu 3-4: 0 (0%) - Hepatotoksyczność: 2 (2,9%), w stopniu 3-4: 1 (1,4%)			
Uwagi				
- Badanie RWE w populacji japońskiej - Nie przyznano punktów w skali NICE za retrospektywny charakter badania oraz brak konsekwentnego włączenia pacjentów				

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

JIKEI-YAYOI (publikacja *Urabe 2025*)

- Liczbę pacjentów z daną kategorią odpowiedzi przeliczono z odsetków podanych w publikacji
- Przedstawiono 5 poszczególnych AEs (bez względu na stopień nasilenia) najczęściej raportowanych w badaniu

17.11.4.10 Badanie *Kobari 2025*Tabela 161. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Kobari 2025*.

Kobari 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana (zakres): 7 (2-20)
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	5 (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparatory	• Nie przedstawiono szczegółowych informacji – przyjęto, że pacjenci byli leczeni w ramach rutynowej praktyki klinicznej, a więc zgodnie z ChPL		
Populacja			
Kryteria włączenia	• Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny • Leczenie EV między grudniem 2021, a marcem 2024		
Kryteria wykluczenia	▪ Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 47	72 (40-85)	36 (77%)	Pembrolizumab: 28 (60%) Awelumab: 14 (30%) Niwolumab: 5 (10%)
Opis głównych wyników			
Efektywność	▪ Mediana OS: ○ ≥ 80 lat: no. (95% CI: 2,0; no.) ○ <80 lat: 11,9 (95% CI: 7,3; 16,1) miesiąca		
	▪ Mediana PFS: ○ ≥ 80 lat: 12,9 (95% CI: 0,42; no.) miesiąca ○ <80 lat: 5,16 (95% CI: 2,9; 8,5) miesiąca		
	▪ Odpowiedź na leczenie ≥ 80 lat: ○ ORR: 5/11 (45%) ○ DCR: 9/11 (82%) ○ CR: 1/11 (9%) ○ PR: 4/11 (36%) ○ StD: 3/11 (28%) ○ PD: 2/11 (18%)		
	▪ Odpowiedź na leczenie < 80 lat:		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Kobari 2025

- ORR: 13/36 (36%)
- DCR: 26/36 (72%)
- CR: 1/36 (3%)
- PR: 12/36 (33%)
- StD: 12/36 (33%)
- PD: 11/36 (31%)

Bezpieczeństwo

- ≥80 lat:
 - AEs związane z leczeniem: 82%
 - AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia: 18%
 - Zmęczenie: 45%
 - Świąd: 27%
 - Obwodowa neuropatia czuciowa: 27%
- < 80 lat
 - AEs związane z leczeniem: 64%
 - AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia: 6%
 - Zmęczenie: 36%
 - Świąd: 25%
 - Wysypka plamisto-grudkowa: 25%

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny i retrospektywny charakter badania

17.11.4.11 Badanie Minato 2023Tabela 162. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Minato 2023.**Minato 2023**

Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana: 7,5 (IQR: 4,9; 10,8)
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	Sponsor	bd.
Interwencja i komparatory	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 4-tygodniowych cykli, stosowany do momentu wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności bądź wycofania zgody		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Minato 2023			
Populacja			
Kryteria włączenia	- Przerzutowy rak pęcherza moczowego lub górnych dróg moczowych, potwierdzony histologicznie - Progresja radiologiczna po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI - Leczenie EV między grudniem 2021, a styczniem 2023		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 26	73 (65; 76)	22 (84,6%)	Pembrolizumab: 19 (73,1%) Awelumab: 7 (26,9%)
Opis głównych wyników			
Efektywność	- Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 10,3 (6,8; 12) - Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 5,4 (4; 7,5) - ORR: 20/26 (57,7%) - DCR: 21*/26 (80,8%) - CR: 2/26 (7,7%) - PR: 13/26 (50,0%) - StD: 6/26 (23,1%) - PD: 5/26 (19,2%) - kwestionariusz EORTC QLQ-C30 wypełniło 21 (80,8%) pacjentów na początku i po 1 cyklu terapii EV; w ocenie stanu ogólnego, jak i funkcjonowania nie odnotowano istotnych zmian, z kolei w domenie oceniającej objawy odnotowano tylko tendencję do poprawy oceny bólu, p = 0,082		
	- AEs prowadzące do redukcji dawki EV: 13/26 (50,0%) - Najczęstsze AEs: - Utrata apetytu: 12/26 (46,2%) - Wysypka: 11/26 (42,3%) - Zmęczenie: 9/26 (34,6%) - Łysienie: 8/26 (30,8%) - Świąd: 8/26 (30,8%)		
Bezpieczeństwo			
Uwagi			
- Badanie RWE w populacji japońskiej - Nie przyznano punktów w skali NICE za przeprowadzenie próby w jednym ośrodku i retrospektywny charakter badania			

17.11.4.12 Badanie Minato 2025

Tabela 163. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Minato 2025.

Minato 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana: 8,3 (IQR: 4,6; 13,3)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Minato 2025

Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	Sponsor	bd.
Interwencja i komparatory	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 4-tygodniowych cykli, stosowany do momentu wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności bądź wycofania zgody, dopuszczona była modyfikacja dawki związana z występowaniem AEs		
Populacja			
Kryteria włączenia	- Przerzutowy rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI - Leczenie między wrześniem 2021, a czerwcem 2024		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
RDI > 80% (N = 16)	66 (61; 74)	11 (68,8%)	Cisplatyna: 11 (68,8%) Anty-PD-1: 13 (81,2%) Anty-PD-L1: 3 (18,8%)
RDI 60-80% (N = 21)	73 (69, 79)	17 (81,0%)	Cisplatyna: 12 (57,1%) Anty-PD-1: 12 (57,1%) Anty-PD-L1: 9 (47,9%)
RDI < 80% (N = 12)	73 (66; 76)	9 (75,0%)	Cisplatyna: 5 (41,7%) Anty-PD-1: 8 (66,7%) Anty-PD-L1: 4 (33,3%)
Opis głównych wyników			
Efektywność	- Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 12,3 (7,3; 14,3)Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 5,4 (4; 7,5) - Mediana czasu trwania ORR wyniosła 9,9 (95% CI: 2,0; no.) miesiąca		
Bezpieczeństwo	- AEs związane z leczeniem: - RDI > 80%: 93,8% - RDI 60%-80%: 100% - RDI < 60%: 83,3% - Najczęstsze AEs RDI > 80%: - Toksyczność skórna: 50,0% - łysienie: 31,1% - Utrata apetytu: 31,3% - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 31,3% - Zaburzenia smaku: 25,0% - Zmęczenie: 25,0% - Najczęstsze AEs 60%-80%: - Toksyczność skórna: 71,4% - Zaburzenia smaku: 38,1% - Utrata apetytu: 28,6% - łysienie: 23,8% - Obwodowa neuropatia czuciowa: 23,8% - Zmęczenie: 23,8%		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Minato 2025

- Najczęstsze AEs < 60%:
 - Toksyczność skórna: 58,3%
 - Zmęczenie: 50,0%
 - Łysienie: 33,3%
 - Obwodowa neuropatia czuciowa: 33,3%
 - Utrata apetytu: 33,3%

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za przeprowadzenie próby w jednym ośrodku i retrospektywny charakter badania

17.11.4.13 Badanie Miyake 2024Tabela 164. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Miyake 2024.

Miyake 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	18 (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparatory	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli • Mediana cykli EV (IQR): 5 (3; 7)		
Populacja			
Kryteria włączenia	• Przerzutowy rak urotelialny • Wcześniejsza chemioterapia i ICI • Diagnoza między styczniem 2008, a lipcem 2023		
Kryteria wykluczenia	▪ Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 34	76 (64; 86)	25 (74%)	Chemioterapia z cisplatyną: 20 (59%*) Chemioterapia z karboplatiną: 14 (41%) Pembrolizumab: 20 (59%) Awelumab jako terapia podtrzymująca: 14 (41%)
Opis głównych wyników			
Efektywność	▪ Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 16 (9; no.) ▪ Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 9 (6; 11) ▪ Mediana EVS: 6 (95% CI: 2; 7) miesięcy		

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Miyake 2024

- ORR: 19/34 (56%)
- DCR: 24/34 (71%)
- CR: 0/34 (0%)
- PR: 19/34 (56%)
- StD: 5/34 (15%)
- PD: 10/34 (29%)

Bezpieczeństwo

- AEs związane z leczeniem: 26/34 (76%)
- AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia: 8/34 (24%)
- Najczęstsze AEs związane z leczeniem:
 - Toksyczność skórna: 16/34 (47%)
 - Anoreksja: 12/34 (36%)
 - Zaburzenia smaku: 11/34 (35%)
 - Neuropatia: 8/34 (24%)
 - Niedokrwistość: 9/34 (27%)

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny i retrospektywny charakter badania

17.11.4.14 Badanie Miyake 2025aTabela 165. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Miyake 2025a.

Miyake 2025a			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	11 (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparatory	- EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; możliwa była redukcja dawki do 1,0, 0,75 i 0,5 mg/kg - Mediana cykli EV (IQR): 5 (3; 8)		
Populacja			
Kryteria włączenia	- Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny - Leczenie EV w późniejszych liniach terapii		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Miyake 2025a

N = 68

73 (9,5)

52 (76%)

Chemioterapia z cisplatyną: 29 (43%)

Chemioterapia z karboplatiną: 32 (47%)

Pembrolizumab: 46 (67%)
Awelumab jako terapia podtrzymująca: 26 (38%)**Opis głównych wyników****Efektywność**

- Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 18,2 (11,1; 24,6)
- Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 7,0 (5,6; 9,8)

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny i retrospektywny charakter badania

17.11.4.15 Badanie Morikawa 2024Tabela 166. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Morikawa 2024.

Morikawa 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	11 (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparator	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; redukcja dawki do 1,00 mg/kg była możliwa przy wystąpieniu AEs 3 stopnia • Leczenie EV w ≥ 3 linii • Mediana cykli EV (IQR): 4 (2; 8)		
Populacja			
Kryteria włączenia	• Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak pęcherza moczowego lub górnych dróg moczowych, potwierdzony histologicznie • Wcześniejszej chemioterapia w 1 linii (≥ 1 cykl) • Zastosowanie ulepszonej TK w ocenie zaawansowania zmian lub standardowej TK, gdy nowoczesna nie była dostępna • Obecność pierwotnych zmian, które zostały poddane biopsji lub usunięte chirurgicznie • Terapia EV w ≥ 3 linii leczenia po nieskuteczności terapii podtrzymującej awelumabem, leczenia chemioterapią w 2 linii lub pembrolizumabem • Leczenie między styczniem 2016, a marcem 2023		
Kryteria wykluczenia	▪ Nie sprecyzowano		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Morikawa 2024

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 61	74 (68-79)	38 (62,3%)	Chemioterapia z cisplatyną: 44 (72,1%) Chemioterapia z karboplatiną: 17 (27,9%) Pembrolizumab: 35 (63,6%) Awelumab jako terapia podtrzymująca: 11 (20,0%) Zarówno pembrolizumab, jak i awelumab: 9 (16,4%)

Opis głównych wyników

<u>Efektywność</u>	Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 17,1 (10,0; no.)
<u>Bezpieczeństwo</u>	- Toksyczność skórna: 37/61 (61%)* - Świąd: 22/61 (36%)* - Neuropatia: 12/61 (20%)* - Zaburzenia smaku: 11/61 (18%)* - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 7/61 (11%)* - Neutropenia: 7/61 (11%)*

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny, retrospektywny charakter badania i przeprowadzenie próby w 1 ośrodku

17.11.4.16 Badanie Nagata 2024Tabela 167. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Nagata 2024.

Nagata 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana: 9 (IQR: 6; 17) miesięcy
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	Sponsor	JSPS KAKENHI (grant nr JP23K15773)
Interwencja i komparator	- Nie przedstawiono szczegółowych informacji – przyjęto, że pacjenci byli leczeni w ramach rutynowej praktyki klinicznej, a więc zgodnie z ChPL - Mediana cykli EV (IQR): 5 (4; 8)		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nagata 2024				
Populacja				
Kryteria włączenia	- Przerzutowy rak urotelialny - Leczenie EV			
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)	
N = 28	74 (66-79)	25 (89,3%)	Chemioterapia z cisplatyną: 13 (46,4%) Chemioterapia z karboplatiną: 12 (42,9%) Pembrolizumab: 17 (60,7%) Awelumab: 11 (39,3%)	
Opis głównych wyników				
Efektywność	- Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 12,6 (7,3; 20,0) - ORR: 18/28 (64%)* - DCR: 24/28 (86%)* - CR: 3/28 (11%)* - PR: 15/28 (54%)* - StD: 6/28 (21%)* - PD: 4/28 (14%)*			
	Uwagi			
	- Badanie RWE w populacji japońskiej - Nie przyznano punktów w skali NICE za retrospektywny charakter badania i przeprowadzenie próby w 1 ośrodku			

17.11.4.17 Badanie Ozaki 2025

Tabela 168. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Ozaki 2025.

Ozaki 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Japonia)	Sponsor	bd.
Interwencja i komparator	EV stosowany w dawce dopasowanej decyzją badacza; u pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi z 1,25 mg/m² do 0,75-1,00 mg/m²		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Ozaki 2025			
Populacja			
Kryteria włączenia	- Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia i ICI (w opisie interwencji podano szczegółowo, że chodziło o CTH z udziałem pochodnych platyn i ICI) - Leczenie EV po 1 linii terapii CTH i ICI między grudniem 2021, a majem 2024		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 115	74 (23; 89)	83 (72%)	Chemioterapia oparta na platynie: 74 (64%) Awelumab: 24 (21%)
Opis głównych wyników			
<u>Efektywność</u>	- Mediana OS [miesiące]: 14,5 - Mediana PFS [miesiące]: 8,1 - ORR: 44*/115 (38,2%)		
<u>Bezpieczeństwo</u>	- Toksyczność skórna: 69/115 (60%) - U 53/69 (77%) pacjentów toksyczność skórna rozwinęła się w ciągu 1 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez zdarzeń skórnych wyniosła 1,7 miesiąca		
Uwagi			
- Badanie RWE w populacji japońskiej - Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny i retrospektywny charakter badania			

17.11.4.18 Badanie Shindo 2025

Tabela 169. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Shindo 2025.

Shindo 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	12 (Japonia)	Sponsor	bd.
Interwencja i komparator	EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; redukcja dawki była możliwa i zależała od decyzji badacza na podstawie stanu ogólnego pacjenta i AEs		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Shindo 2025

Populacja			
Kryteria włączenia	- Przerzutowy lub rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia i ICI - Leczenie EV między kwietniem 2019, a lutym 2023		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
≥ 75 lat (N = 20)	79,2 (77,3; 81,5)	15 (75,0%)	Pembrolizumab: 15 (75,0%) Inne (awelumab lub niwolumab): 5 (25,0%)
< 75 lat (N = 37)	67,6 (63,3; 68,8)	26 (70,3%)	Pembrolizumab: 22 (40,5%) Inne (awelumab lub niwolumab): 15 (59,5%)
Opis głównych wyników			
<u>Efektywność</u>	- Mediana OS [miesiące]: 13,4* - Mediana PFS [miesiące]: 7,36* ≥ 75 lat: - ORR: 12*/20 (60,0%) - DCR: 17*/20 (85,0%) - CR: 1/20 (5,0%) - PR: 11/20 (55,0%) - StD: 5/20 (25,0%) - PD: 2/20 (10%*) < 75 lat: - ORR: 20*/37 (54,0%) - DCR: 30*/37 (81,0%) - CR: 3/37 (8,1%) - PR: 17/37 (45,9%) - StD: 10/67 (27,0%) - PD: 7/67 (18,9%)		
	≥ 75 lat - AEs ogółem: 16/21 (76,2%) - Wysypka plamisto-grudkowa: 7/20 (35,0%) - Zaburzenia nerwów obwodowych: 5/20 (25,0%) - Łysienie: 3/20 (15,0%) - Zaburzenia smaku: 4/20 (20,0%) - Niedokrwistość: 3/20 (15,0%) < 75 lat - AEs ogółem: 31/37 (83,8%) - Wysypka plamisto-grudkowa: 18/37 (48,6%) - Zaburzenia nerwów obwodowych: 14/37 (37,8%) - Łysienie: 9/37 (24,3%)		
<u>Bezpieczeństwo</u>			

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Shindo 2025

- Zaburzenia smaku: 7/37 (38,9%)
- Zaburzenia wątroby: 9/37 (24,3%)

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny i retrospektywny charakter badania

17.11.4.19 Badanie Taguchi 2023

Tabela 170. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Taguchi 2023.

Taguchi 2023 (publikacje Taguchi 2023 i Taguchi 2025)			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (Taguchi 2025), retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Taguchi 2023)	Okres obserwacji	Taguchi 2025: mediana: 5 (IQR: 2; 11) miesięcy Taguchi 2023: mediana: 8 (IQR: 5; 12) miesięcy
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	Taguchi 2025: IVA Taguchi 2023: IIID
Liczba ośrodków	Taguchi 2025: 10 (Japonia) Taguchi 2023: wieloośrodkowe (Japonia)	Sponsor	Taguchi 2025: Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych Taguchi 2023: Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparator	• Taguchi 2025: ○ EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; możliwa była redukcja dawki decyzją badacza na podstawie stanu pacjenta ○ Mediana cykli EV (IQR): 4 (2; 7) • Taguchi 2023: ○ EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli ○ CTH w postaci: GC, GCarbo i ddMVAC		
Populacja			
Kryteria włączenia	• Taguchi 2025: ○ Zaawansowany rak urotelialny ○ Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i pembrolizumab • Taguchi 2025: ○ Zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak urotelialny ○ Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i pembrolizumab		
Kryteria wykluczenia	▪ Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Taguchi 2023 (publikacje Taguchi 2023 i Taguchi 2025)

			Chemioterapia oparta na cisplatinie: 62 (58%)* Chemioterapia oparta na karboplatinie: 42 (40%)* Pembrolizumab: 72 (67,9%) Awelumab: 24 (22,6%) Awelumab+pembrolizumab: 6 (5,7%) Niwolumab: 4 (3,8%)
Taguchi 2025: N = 106	72 (63, 77)	75 (70,8%)	
Taguchi 2023, EV: N = 18	70 (65; 73)	15 (83%)	bd.
Taguchi 2023, CTH: N = 18	70 (63; 73)	14 (78%)	bd.

Opis głównych wyników

Efektywność	- Taguchi 2025: - Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 13 (8; 20) - Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 5 (4; 12) - ORR: 47*/106 (44,3%) - DCR: 76*/106 (71,7%) - CR: 5/106 (4,7%) - PR: 42/106 (39,6%) - StD: 29/106 (27,4%) - PD: 30/106 (28,3%) - Taguchi 2023: - Mediana OS [miesiące], EV vs CTH: no. (IQR: 5; no.) vs 11 (IQR: 8; 27) miesięcy, p = 0,98 - Mediana PFS [miesiące], EV vs CTH: no. (IQR: 2; no.) vs 8 (IQR: 4; 11) miesięcy, p = 0,99 - ORR, EV vs CTH: 9/18 (50%) vs 6/18 (33%), p = 0,31 - DCR, EV vs CTH: 14/18 (78%) vs 13/18 (72%), p = 0,70

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny i retrospektywny charakter badania
- W analizie z grupą kontrolną zaprezentowano wyniki po PSM

17.11.4.20 Badanie Taoka 2024

Tabela 171. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Taoka 2024.

Taoka 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana: 8,6 (IQR: 5,3; 11,8) miesięcy
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Taoka 2024

Liczba ośrodków	8 (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparator	● EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli		
Populacja			
Kryteria włączenia	● Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny ● Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i progresja choroby podczas ICI ● Rozpoczęcie terapii EV między grudniem 2021, a kwietniem 2023		
Kryteria wykluczenia	■ Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 34	71 (65; 78)	25 (73,5%)	bd.
Opis głównych wyników			
Efektywność	■ Mediana OS [miesiące]: 13,5 ■ Mediana PFS [miesiące]: 6,95 ■ Mediana czasu trwania odpowiedzi: 6,5 miesiąca ■ ORR: 18/34 (52,9%)* ■ DCR: 25/34 (73,5%)* ■ CR: 1/34 (2,9%) ■ PR: 17/34 (50,0%) ■ StD: 7/34 (20,6%) ■ PD: 7/34 (20,6%)		
Bezpieczeństwo	■ AEs związane z leczeniem: 26/34 (76,5%) ■ AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia: 3/34 (8,8%) ■ Najczęstsze AEs związane z leczeniem: ○ Wysypka: 20/34 (58,8%) ○ Obwodowa neuropatia czuciowa: 12/34 (35,3%) ○ Biegunka: 8/34 (23,5%) ○ Spadek liczby neutrofili: 6/34 (17,6%) ○ Obwodowa neuropatia ruchowa: 6/34 (17,6%)		
Uwagi			
■ Badanie RWE w populacji japońskiej ■ Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny			

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

17.11.4.21 Badanie Uemura 2024

Tabela 172. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Uemura 2024.

Uemura 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	Sponsor	bd.
Interwencja i komparator	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; podawany do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności		
Populacja			
Kryteria włączenia	• Przerzutowy rak urotelialny, potwierdzony histologicznie • Progresja po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i pembrolizumabie		
Kryteria wykluczenia	▪ Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 25	73 (60-81)	19 (72,0%)	Chemioterapia oparta na cisplatinie i gemcytabinie: 18 (72,0%) Chemioterapia oparta na karboplatinie i gemcytabinie: 5 (20,0%) Pembrolizumab: 25 (100,0%)
Opis głównych wyników			
Efektywność	▪ Mediana OS [miesiące]: no. ▪ Mediana PFS [miesiące]: 9,1 ▪ ORR: 14*/25 (54,9%)		
Bezpieczeństwo	▪ AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia: 5/25 (20,0%*) ▪ Najczęstsze AEs związane z leczeniem: ◦ Wysypka plamisto-grudkowa: 13/25 (52,0%) ◦ Obwodowa neuropatia czuciowa: 6/25 (24,0%) ◦ Zaburzenia smaku: 5/25 (20,0%) ◦ Hiperglikemia: 4/25 (16,0%) ◦ Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej: 4/25 (16,0%)		
Uwagi			
▪ Badanie RWE w populacji japońskiej ▪ Z uwagi na to, że w grupie non-EV z tej próby większość pacjentów otrzymała BSC, a nie chemioterapię, opisano go jako badanie bez grupy kontrolnej ▪ Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny, retrospektywny charakter badania i przeprowadzenie próby w 1 ośrodku			

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

17.11.4.22 Badanie ULTRA

Tabela 173. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ULTRA.

ULTRA (publikacje <i>Uchimoto 2024</i> , <i>Uchimoto 2024a</i> , <i>Uchimoto 2025</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (<i>Uchimoto 2024</i> , <i>Uchimoto 2024a</i> , <i>Uchimoto 2025</i>), retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (<i>Taguchi 2023</i>)		<i>Uchimoto 2024</i> : 6,4 miesiąca <i>Uchimoto 2024</i> : 10 miesięcy <i>Uchimoto 2025</i> : 8 miesięcy <i>Uchimoto 2024a</i> (badanie z grupą kontrolną): 6,4 miesiąca
Okres obserwacji			
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	<i>Uchimoto 2024</i> , <i>Uchimoto 2024a</i> , <i>Uchimoto 2025</i> : IVA <i>Uchimoto 2024a</i> : IIID
Liczba ośrodków	<i>Uchimoto 2024</i> , <i>Uchimoto 2024a</i> , <i>Uchimoto 2025</i> : 5 (Japonia) <i>Uchimoto 2024a</i> (badanie z grupą kontrolną): 5 (Japonia)		<i>Uchimoto 2024</i> , <i>Uchimoto 2024a</i> , <i>Uchimoto 2025</i> : bd. <i>Uchimoto 2024a</i> (badanie z grupą kontrolną): bd.
Interwencja i komparatory	<i>Uchimoto 2024</i>, <i>Uchimoto 2024a</i>, <i>Uchimoto 2025</i>: - EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli, podawany w postaci pojedynczego dożylnego wlewu trwającego ponad 30 min <i>Uchimoto 2024a</i> (badanie z grupą kontrolną): - EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli, podawany w postaci pojedynczego dożylnego wlewu trwającego ponad 30 min - CTH w postaci m.in.: GC (2 pacjentów), GCP (13), MVAC (1) i MCAVI (1)		
Populacja			
Kryteria włączenia	- Badanie bez grupy kontrolnej: - Przerzutowy rak urotelialny - Progresja po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI - Między styczniem 2018, a lipcem 2023 (<i>Uchimoto 2024</i>) lub grudniem 2021, a czerwcem 2024 (<i>Uchimoto 2025</i>) - Badanie z grupą kontrolną: - Przerzutowy rak urotelialny, potwierdzony histologicznie - Progresja po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI - Między styczniem 2018, a lipcem 2023		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
<i>Uchimoto 2024</i> : N = 109	74 (69; 79)	73 (67,0%)	Pembrolizumab: 84 (79,2%) Awelumab: 22 (20,8%) bd.: 3
<i>Uchimoto 2024a</i> , EV: N = 81	74 (69; 79)	58 (71,6%)	bd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ULTRA (publikacje Uchimoto 2024, Uchimoto 2024a, Uchimoto 2025)

Uchimoto 2024a, CTH: N = 23	67 (57; 73)	20 (87,0%)	bd.

Opis głównych wyników

Efektywność	- Badanie bez grupy kontrolnej: - Mediana OS: - Uchimoto 2024: mediana [miesiące]: 11,9 - Uchimoto 2024a: mediana [miesiące]: 14,7 - Uchimoto 2025: mediana [miesiące]: 10 - Mediana PFS: - Uchimoto 2024: mediana [miesiące]: 5,9 - Uchimoto 2024a: mediana [miesiące]: 6,5 - Uchimoto 2025: mediana [miesiące]: 6 - ORR, Uchimoto 2024, Uchimoto 2024a: - ORR: 52*/109 (48%) - DCR: 76*/109 (70%) - CR: 5/109 (5%) - PR: 47/109 (43%) - StD: 24/109 (22%) - PD: 33/109 (30%) - ORR, Uchimoto 2025: - ORR: 57/123 (46%) - DCR: 84*/123 (68%) - CR: 5/123 (4%) - PR: 52/123 (42%) - StD: 27/123 (22%) - PD: 39/123 (32%)
	- Badanie z grupą kontrolną: - Mediana OS [miesiące], EV vs CTH: 14,7 vs 9,2 miesiąca, HR = 0,58 (95% CI: 0,29; 1,17), p = 0,128 - Mediana PFS [miesiące], EV vs CTH: 5,3 vs 4,6 miesiąca, HR = 0,98 (95% CI: 0,53; 1,79), p = 0,937 - ORR, EV vs CTH: 38/81 (46,8%) vs 10/23 (43,5%), p = 0,816 - DCR, EV vs CTH: 58/81 (71,6%) vs 17/23 (73,9%), p = 1,00 - Mediana DOR [miesiące], EV vs CTH: 10,9 vs 4,8 miesiąca, HR = 0,29 (95% CI: 0,08; 0,99), p = 0,049 - Uchimoto 2024a (N = 109): - AEs w ≥ 3 stopnia nasilenia: 9/109 (8,3%) - Najczęstsze AEs: - Wysypka: 9/109 (8,3%) - Zmęczenie: 8/109 (7,3%) - Obwodowa neuropatia czuciowa: 7/109 (6,4%) - Zaburzenia smaku: 6/109 (5,5%)
Bezpieczeństwo	

ULTRA (publikacje Uchimoto 2024, Uchimoto 2024a, Uchimoto 2025)

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny i retrospektywny charakter badania
- Odnosnie badania bez grupy kontrolnej przedstawiono charakterystyki jedynie z publikacji *Uchimoto 2024*, gdzie podano charakterystyki dla całej analizowanej populacji

17.11.4.23 Badanie UROKYU

Tabela 174. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania UROKYU.

UROKYU (publikacje Furubayashi 2024, Furubayashi 2024a, Minato 2024, Minato 2024a)

Metodyka

Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Furubayashi 2024: 7,2 (IQR: 3,6; 11,6) Furubayashi 2024a: 7,1 (IQR: 3,9 lub 4,0; 11,8)
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	6 (Japonia)	Sponsor	bd.

Interwencja i komparatory

- EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli, podawany w postaci pojedynczego dożylnego wlewu trwającego ponad 30 min; do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności
- Mediana cykli EV (IQR): 4 (3; 7) (*Minato 2024a*)

Populacja

Kryteria włączenia	• Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny • Progresja po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI • Między grudniem 2021, a lipcem 2023 (<i>Furubayashi 2024, Minato 2024a</i>) lub między grudniem 2021, a sierpniem 2023 (<i>Furubayashi 2024a, Minato 2024</i>)		
Kryteria wykluczenia	▪ Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
<i>Furubayashi 2024a, Minato 2024</i> (N = 62)	73 (68; 78)	46 (74,2%)	Anty-PD-1: 39 (62,9%) Anty-PD-L1: 20 (37,1%)

Opis głównych wyników

<u>Efektywność</u>	▪ Badanie bez grupy kontrolnej: ○ Mediana OS: ▪ <i>Furubayashi 2024</i>: z toksycznością skórną vs bez – mediana [miesiące]: 11,8 vs 8,9 ▪ <i>Furubayashi 2024a</i>: mediana (95% CI) [miesiące]: 11,3 (7,3; 16,4) ○ Mediana PFS:		

UROKYU (publikacje Furubayashi 2024, Furubayashi 2024a, Minato 2024, Minato 2024a)

- Furubayashi 2024: z toksycznością skórną vs bez – mediana [miesiące]: 5,4 vs 5,6
- Furubayashi 2024a: mediana (95% CI) [miesiące]: 5,3 (3,9; 7,4)
- ORR, Furubayashi 2024, Minato 2024a:
 - ORR: 31/58 (53,5%)
 - DCR: 43/58 (74,1%)
 - CR: 3/58 (5,2%)
 - PR: 28/58 (48,3)
 - StD: 12/58 (20,6%)
 - PD: 15/58 (25,9%)
- ORR, Furubayashi 2024a:
 - ORR: 33/62 (53,2%)
 - DCR: 46/62 (74,2%)
- ORR, Minato 2024:
 - CR: 3/62 (4,8%)*
 - PR: 30/62 (48,4%)*
 - StD: 13/62 (21,0%)*
 - PD: 16/62 (25,8%)*

Bezpieczeństwo

- Furubayashi 2024a (N = 62):
 - AEs związane z leczeniem: 53/62 (85,5%)
 - AEs związane z leczeniem w ≥ 3 stopnia nasilenia: 16/62 (25,8%)
 - Toksyczność skórna związana z leczeniem: 26/58 (44,8%)

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za retrospektywny charakter badania
- W charakterystykach wyjściowych zaprezentowano dane dla największej analizowanej populacji (N = 62)

17.11.4.24 Badanie YUSHIMATabela 175. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania YUSHIMA.**YUSHIMA (publikacja Nakamura 2025)**

Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	Mediana (zakres) [miesiące]: 7,1 (0-22)
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	13 (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparatory	• EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany dożylnie 1., 8. i 15. dnia każdego z 28-dniowych cykli; dawki i odstępy między nimi były dostosowane przez lekarza do stanu pacjenta • Mediana cykli EV (zakres): 4 (1-19)		

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

YUSHIMA (publikacja Nakamura 2025)

Populacja			
Kryteria włączenia	- Przerzutowy rak urotelialny - Progresja po wcześniejszej chemioterapii i ICI - Leczenie EV między grudniem 2021, a grudniem 2023		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
N = 115	74 (34-85)	85 (74%)	Pembrolizumab: 86 (75%) Awelumab jako terapia podtrzymująca: 25 (22%) Adjuwantowy niwolumab: 4 (3%)
Opis głównych wyników			
Efektywność	- Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 12,9 (11,3; no.) - Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 6,7 (5,1; 8,8) - ORR: 56/115 (49%) - DCR: 79/115 (69%) - CR: 6/115 (5%) - PR: 50/115 (43%) - StD: 23/115 (20%) - PD: 24/115 (21%) - bd.: 12/115 (10%)		
	- AEs związane z leczeniem: 88/115 (77%) - AEs związane z leczeniem w ≥ 3 stopnia nasilenia: 29/115 (25%) - Najczęstsze AEs związane z leczeniem: - Wysypka: 50/115 (43%) - Świąd: 34/115 (30%) - Obwodowa neuropatia czuciowa: 29/115 (25%) - Zmęczenie: 26/115 (23%) - Łysienie: 22/115 (19%)		
Uwagi			
- Badanie RWE w populacji japońskiej - Nie przyznano punktów w skali NICE za retrospektywny charakter badania			

17.11.4.25 Badanie Kawahara 2023

Tabela 176. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kawahara 2023.

Kawahara 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	Okres obserwacji	bd.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Kawahara 2023

Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTMiT	IIID
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Japonia)		Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparatory	- Nie przedstawiono szczegółowych informacji – przyjęto, że pacjenci byli leczeni EV w ramach rutynowej praktyki klinicznej, a więc zgodnie z ChPL - CTH: 97 pacjentów otrzymało docetaksel, a 346 paklitaksel			
Populacja				
Kryteria włączenia	- Przerzutowy rak urotelialny - Terapia pembrolizumabem w 2 linii leczenia - Wykluczano pacjentów, którzy otrzymali oceniane interwencje przed pembrolizumabem			
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)	
EV (N = 563)	73 (bd.)	434 (77,1%)	CTH z udziałem cisplatyny: 354 (62,9%) CTH z udziałem karbolatyny: 234 (41,5%) Pembrolizumab: 563 (100,0%)	
CTH (N = 443)	73 (bd.)	350 (79,0%)	CTH z udziałem cisplatyny: 217 (48,9%) CTH z udziałem karbolatyny: 235 (53,0%) Pembrolizumab: 443 (100,0%)	
Opis głównych wyników				
Efektywność	- Mediana OS [miesiące], EV vs CTH: HR dla OS: 0,71, p = 0,013 - Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie CSS: HR = 0,83, p = 0,294			
Uwagi				
- Badanie RWE w populacji japońskiej - Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny i retrospektywny charakter badania				

17.11.4.26 Badanie Nakagawa 2025

Tabela 177. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Nakagawa 2025.

Nakagawa 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	Okres obserwacji	EV: mediana 6,3 (bd.) miesiąca CTH: mediana 8,1 (bd.) miesiąca
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IIID

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nakagawa 2025

Liczba ośrodków	1 (Japonia)		Sponsor	bd.
Interwencja i komparatory	- Nie przedstawiono szczegółowych informacji – przyjęto, że pacjenci byli leczeni EV w ramach rutynowej praktyki klinicznej, a więc zgodnie z ChPL - CTH: w postaci paklitaksel + karboplatyna			
Populacja				
Kryteria włączenia	- Przerzutowy rak urotelialny - Progresja po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie i ICI - Leczenie w okresie od 2007 do 2023			
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)	
EV (N = 35)	72 (58-89)	20 (57,1%)	Pembrolizumab: 26 (74,3%) Awelumab: 8 (22,9%) Niwolumab: 1 (2,8%)	
CTH (N = 20)	73 (54-76)	13 (65,0%)	Pembrolizumab: 20 (100,0%) Awelumab: 0 (0%) Niwolumab: 0 (0%)	
Opis głównych wyników				
Efektywność (EV vs CTH)	- Mediana OS [miesiące]: 14,8 miesiąca vs 6,3 miesiąca, HR = 0,47 (95% CI: 0,22; 0,99)*, p = 0,0279 - Mediana PFS [miesiące]: 8,1 miesiąca vs 6,3 miesiąca, HR = 0,38 (95% CI: 0,18; 0,77)*, p = 0,0013			
Bezpieczeństwo (EV vs CTH)	- Najczęstsze AEs związane z leczeniem: - Neutropenia: 2/35 (5,7%) vs 14/20 (70,0%), RR = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,32), p = 0,0004* - Gorączka neutropeniczna: 0/35 (0%) vs 4/20 (20,0%), RR = 0,06 (95% CI: 0,00; 1,15), p = 0,0618* - Niedokrwistość: 4/35 (11,4%) vs 3/20 (15,0%), RR = 0,76 (95% CI: 0,19; 3,07), p = 0,7019* - Trombocytopenia: 1/35 (2,8%) vs 3/20 (15,0%), RR = 0,19 (95% CI: 0,02; 1,71), p = 0,1388* - Obwodowa neuropatia: 6/35 (17,1%) vs 4/20 (20,0%), RR = 0,86 (95% CI: 0,27; 2,68), p = 0,7909* - Świąd: 16/35 (45,7%) vs 1/20 (5,0%), RR = 9,14 (95% CI: 1,31; 63,89), p = 0,0257* - Wysypka grudkowo-plamista: 13/35 (37,1%) vs 1/20 (5,0%), RR = 7,43 (1,05; 52,65), p = 0,0448* - Spadek apetytu: 5/35 (14,3%) vs 0/20 (0%), RR = 6,42 (95% CI: 0,37; 110,33), p = 0,2003*			
Uwagi				
- Badanie RWE w populacji japońskiej - Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekwentny, retrospektywny charakter badania i przeprowadzenie próby w 1 ośrodku				

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

17.11.4.27 Badanie Nakane 2024

Tabela 178. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Nakane 2024.

Nakane 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	Okres obserwacji	EV: mediana 6,0 (IQR: 3,0; 11,25) CTH: mediana 5,0 (IQR: 2,5; 14,0)
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IIID
Liczba ośrodków	10 (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparatorzy	- EV stosowany w dawce 1,25 mg/kg, podawany 1., 8. i 15. dnia każdego z 4-tygodniowych cykli, stosowany do momentu wystąpienia PD, wycofania zgody przez pacjenta lub nieakceptowalnej toksyczności - CTH: w postaci: gemcytabina+paklitaksel (16 chorych), gemcytabina+cisplatyna (3) i gemcytabina+karboplatyna (3) oraz po jednym pacjencie leczonym: irynotekaniem+cisplatyną, docetakselem, paklitakselem, tegafurem+uracylem i gemcytabiną		
Populacja			
Kryteria włączenia	- Zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI - Okres między grudniem 2017, a majem 2023 - Wykluczano pacjentów bez oceny odpowiedzi po podaniu EV, z brakującymi danymi lub, u których nie stwierdzono progresji po terapii ICI		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
EV (N = 64)	72,0 (66,0-77,0)	48 (75,0%)	bd.
CTH (N = 27)	72,0 (68,0-77,0)	22 (81,5%)	bd.
Opis głównych wyników			
<u>Efektywność (EV vs CTH)</u>	- Mediana OS [miesiące]: 13 (95% CI: 9; 16) miesięcy vs 9 (95% CI: 3; 14) miesięcy, p = 0,036 1-roczyzny OS: 53,8% (95% CI: 36,9%; 68,0%) vs 43,3% (95% CI: 23,2%; 61,8%)		
<u>Bezpieczeństwo</u>	- Najczęstsze AEs podczas terapii EB: - Obwodowa neuropatia: 28/64 (43,8%) - Wysypka: 25/64 (39,1%) - Niedokrwistość: 22/64 (34,4%) - Zaburzenia smaku: 20/64 (31,2%) - Zmęczenie: 20/64 (31,2%)		
Uwagi			
- Badanie RWE w populacji japońskiej - Nie przyznano punktów w skali NICE za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny i retrospektywny charakter badania			

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

17.11.4.28 Badanie Nishimura 2025

Tabela 179. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Nishimura 2025.

Nishimura 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IIID
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Interwencja i komparatory	- Nie przedstawiono szczegółowych informacji – przyjęto, że pacjenci byli leczeni EV w ramach rutynowej praktyki klinicznej, a więc zgodnie z ChPL - CTH: w postaci Awelumab-CTH: GC (50%), GCarbo (50%), Pembrolizumab-CTH: GC (19,0%), GCarbo (23,8%), TC (9,5%), MVAC (9,5%), MEC (4,8%), NP (4,8%)		
Populacja			
Kryteria włączenia	- Zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak urotelialny - Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie i ICI		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsza terapia, w tym ICI (%)
Awelumab-CTH (N = 8)	78 (76-79)	7 (87,5%)	GC: 3 (37,5%) GCarbo: 4 (50,0%) TC: 0 (0%) MVAC: 1 (12,5%) Awelumab: 8 (100,0%)
Awelumab-EV (N = 11)	76 (74-83)	9 (81,8%)	GC: 4 (36,4%) GCarbo: 7 (63,6%) TC: 0 (0%) MVAC: 0 (0%) Awelumab: 11 (100,0%)
Pembrolizumab-CTH (N = 15)	75 (66-77)	12 (80,0%)	GC: 10 (66,7%) GCarbo: 4 (26,7%) TC: 1 (6,7%) MVAC: 0 (0%) Pembrolizumab: 15 (100,0%)
Pembrolizumab-EV (N = 21)	77 (73-84)	12 (57,1%)	GC: 13 (61,9%) GCarbo: 8 (38,1%) TC: 0 (0%) MVAC: 0 (0%) Pembrolizumab: 21 (100,0%)
Opis głównych wyników			
Efektywność (EV vs CTH)	- Mediana OS [miesiące]: awelumab-EV vs awelumab-CTH: no. vs no., p = 0,58; pembrolizumab-EV vs pembrolizumab-CTH: 10 vs 9 miesięcy, p = 0,77 - Mediana PFS [miesiące]: awelumab-EV vs awelumab-CTH: no. vs 5 miesięcy, p = 0,094; pembrolizumab-EV vs pembrolizumab-CTH: 15 vs 7 miesięcy, p = 0,37		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nishimura 2025

- ORR: awelumab-EV vs awelumab-CTH: 63,6% vs 25,0%, $p = 0,092$; pembrolizumab-EV vs pembrolizumab-CTH: 52,4% vs 33,3%, $p = 0,13$

Uwagi

- Badanie RWE w populacji japońskiej
- Nie przyznano punktów w skali NICE za retrospektywny charakter badania

17.12 Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration (RoB2)* – dane szczegółowe

Tabela 180. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV 301, przeżycie całkowite (OS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EV-301	
Oceniane porównanie	EV vs CTH	
Oceniany punkt końcowy	OS	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89) w analizie głównej i 0,704 (95% CI: 0,581; 0,852) w analizie zaktualizowanej po dodatkowych 12 mies.	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <i>ClinicalTrials.gov</i>), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (EPAR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją na: stan sprawności – ocena ECOG (0 vs 1); region geograficzny (kraje zachodnie Unii Europejskiej, USA, reszta świata); przerzuty w wątrobie (tak vs nie).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzano komputerowo (system IRT; ang. <i>Interactive Response Technology</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Większość raportowanych charakterystyk wyjściowych było dobrze zbalansowanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV odnotowano wyjściowo niższy niż w grupie CTH udział pacjentów z przerzutami trzewnymi (77,7% vs 81,7%), a wyższy – z przerzutami ograniczonymi do węzłów chłonnych (11,3% vs 9,2%).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały z przyczyn typowych dla badania klinicznego, np. wystąpienia AEs.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT, uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Obserwacja pacjentów w badaniu była w wysokim stopniu kompletna: w grupie EV z obserwacji nie utracono żadnego chorego, a w grupie CTH – dwóch chorych (0,7% grupy CTH; 0,3% populacji pod-danej randomizacji). W analizie OS uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru tego punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Zespół przeprowadzający analizę statystyczną wyników nie miał dostępu do informacji o przypisaniu pacjentów do grup przed zamknięciem bazy danych do analizy pierwszorzędnego punktu końcowego (OS).
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Obiektywny punkt końcowy (zgon, bez względu na jego przyczynę).
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Nie dotyczy - ocena zgonów bez względu na przyczynę.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Główny wynik pochodzi z analizy śródkresowej zaplanowanej w protokole, która spełniła predefiniowane w protokole warunki uznania wyników za końcowe (ang. <i>final</i>) na podstawie wykazanej przewagi EV nad CTH. Analizę zaktualizowaną przeprowadzono zgodnie z predefiniowanym protokołem warunkami przeprowadzenia analizy końcowej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 181. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV 301, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EV-301
Oceniane porównanie		EV vs CTH
Oceniany punkt końcowy		PFS
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75) w analizie głównej i 0,632 (95% CI: 0,525; 0,762) w analizie zaktualizowanej po dodatkowych 12 mies.	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <i>ClinicalTrials.gov</i>), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (EPAR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją na: stan sprawności – ocena ECOG (0 vs 1); region geograficzny (kraje zachodnie Unii Europejskiej, USA, reszta świata); przerzuty w wątrobie (tak vs nie).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzano komputerowo (system IRT; ang. <i>Interactive Response Technology</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Większość raportowanych charakterystyk wyjściowych było dobrze zbalansowanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV odnotowano wyjściowo niższy niż w grupie CTH udział pacjentów z przerzutami trzewnymi (77,7% vs 81,7%), a wyższy – z przerzutami ograniczonymi do węzłów chłonnych (11,3% vs 9,2%).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały z przyczyn typowych dla badania klinicznego, np. wystąpienia AEs.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT, uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Obserwacja pacjentów w badaniu była w wysokim stopniu kompletna: w grupie EV z obserwacji nie utracono żadnego chorego, a w grupie CTH – dwóch chorych (0,7% grupy CTH; 0,3% populacji poddanej randomizacji). W analizie PFS uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Zespół przeprowadzający analizę statystyczną wyników nie miał dostępu do informacji o przypisaniu pacjentów do grup przed zamknięciem bazy danych do analizy pierwszorzędnego punktu końcowego (OS).
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Prawdopodobieństwo, by wiedza o interwencji mogła znacząco wpływać na ocenę punktu końcowego, jest niewielkie.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Główny wynik pochodzi z analizy śródkresowej zaplanowanej w protokole, która spełniła predefiniowane w protokole warunki uznania wyników za końcowe (ang. <i>final</i>) na podstawie wykazanej przewagi EV nad CTH. Analizę zaktualizowaną przeprowadzono zgodnie z predefiniowanym protokołem warunkami przeprowadzenia analizy końcowej.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 182. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV 301, odpowiedź na leczenie ogółem (ORR).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nazwa badania		EV-301
Oceniane porównanie		EV vs CTH
Oceniany punkt końcowy		ORR
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		RR = 2,27 (95% CI: 1,71; 3,01), NNT = 5 (95% CI: 4; 7) w analizie głównej i RR = 2,22 (1,69; 2,93), NNT = 6 (95% CI: 4; 9) w analizie zaktualizowanej po dodatkowych 12 mies.
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <i>ClinicalTrials.gov</i>), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (EPAR)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją na: stan sprawności – ocena ECOG (0 vs 1); region geograficzny (kraje zachodnie Unii Europejskiej, USA, reszta świata); przerzuty w wątrobie (tak vs nie).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzano komputerowo (system IRT; ang. <i>Interactive Response Technology</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	W populacji ITT większość raportowanych charakterystyk wyjściowych było dobrze zbalansowanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV odnotowano wyjściowo niższy niż w grupie CTH udział pacjentów z przerzutami trzewnymi (77,7% vs 81,7%), a wyższy – z przerzutami ograniczonymi do węzłów chłonnych (11,3% vs 9,2%). Nie podano charakterystyki wyjściowej populacji chorych, w której możliwa była ocena odpowiedzi (RES), niemniej w populacji RES uwzględniono > 95% pacjentów rozlosowanych do obu porównywanych grup (95,7% vs 96,4%, odpowiednio w grupach EV vs CTH).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały z przyczyn typowych dla badania klinicznego, np. wystąpienia AEs.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji RES, zgodna z regułą ITT (pacjenci, u których możliwa była ocena odpowiedzi, analizowani zgodnie z wyjściowym przypisaniem do grup)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Obserwacja pacjentów w badaniu była w wysokim stopniu kompletna: w grupie EV z obserwacji nie utracono żadnego chorego, a w grupie CTH – dwóch chorych (0,7% grupy CTH; 0,3% populacji poddanej randomizacji). W analizie PFS uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny odpowiedzi na leczenie użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Zespół przeprowadzający analizę statystyczną wyników nie miał dostępu do informacji o przypisaniu pacjentów do grup przed zamknięciem bazy danych do analizy pierwszorzędnego punktu końcowego (OS).
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Prawdopodobieństwo, by wiedza o interwencji mogła znacząco wpływać na ocenę punktu końcowego, jest niewielkie.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny odpowiedzi na leczenie użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Główny wynik pochodzi z analizy śródkresowej zaplanowanej w protokole, która spełniała predefiniowane w protokole warunki uznania wyników za końcowe (ang. <i>final</i>) na podstawie wykazanej przewagi EV nad CTH. Analizę zaktualizowaną przeprowadzono zgodnie z predefiniowanym protokołem warunkami przeprowadzenia analizy końcowej.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 183. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV 301, jakość życia (QoL).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Ogólne		
Nazwa badania	EV-301	
Oceniane porównanie	EV vs CTH	
Oceniany punkt końcowy	QoL - potwierdzona, istotna klinicznie poprawa ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 w okresie leczenia.	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	RR = 1,48 (95% CI: 1,11; 1,97); NNT = 11 (95% CI: 7; 37)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <i>ClinicalTrials.gov</i>), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (EPAR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją na: stan sprawności – ocena ECOG (0 vs 1); region geograficzny (kraje zachodnie Unii Europejskiej, USA, reszta świata); przerzuty w wątrobie (tak vs nie).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzano komputerowo (system IRT; ang. <i>Interactive Response Technology</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Brak danych	Odsetki pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz w populacji poddanej randomizacji odpowiednio w grupach EV i CTH wyniosły 60% i 43% w dniu 8, a w 12 tygodniu obserwacji – odpowiednio 44% i 34%. Nie zaprezentowano charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów, u których była możliwa ocena QoL, wobec czego nie było możliwości potwierdzenia, że zbalansowanie grup w populacji ITT jest utrzymane w tej grupie chorych.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały z przyczyn typowych dla badania klinicznego, np. wystąpienia AEs.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji pacjentów, którzy wypełnili odpowiednio kwestionariusze, zgodna z regułą ITT (pacjenci analizowani zgodnie z wyjściowym przypisaniem do grup)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Odsetki pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz w populacji poddanej randomizacji odpowiednio w grupach EV i CTH wyniosły 60% i 43% w dniu 8, a w 12 tygodniu obserwacji – odpowiednio 44% i 34%. Wśród pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze, wyjściowo około 90% chorych w obu grupach odpowiedziało na pytania co najmniej jednej skali/domeny w sposób kompletny; w okresie obserwacji odsetki chorych, którzy oddali poprawnie wypełnione kwestionariusze wynosiły średnio 70,2% w grupie EV i 66,9% w grupie CTH.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Częściowo nie	Wartość OR (95% CI) oszacowana przez autorów badania metodą regresji logistycznej (umożliwiającej korektę wyjściowych różnic pomiędzy grupami) wskazuje na istotną korzyść w grupie EV vs CTH - co jest spójne z wynikami oceny własnej (RR i RD), w której nie korygowano wyjściowych różnic. Niemniej nie wskazano, jakie różnice wyjściowe wystąpiły i jakie zostały skorygowane.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Tak	Tak - pacjenci w gorszym stanie zdrowia mogli z większym prawdopodobieństwem nie wypełnić kwestionariusza.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Zależność pomiędzy wartością wyniku a brakiem danych jest prawdopodobna, niemniej powinna ona występować w obu porównywanych grupach.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny analizowanego parametru QoL użyto powszechnie stosowanego, walidowanego narzędzia ERTC-QLQ-C30.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Zespół przeprowadzający analizę statystyczną wyników nie miał dostępu do informacji o przypisaniu pacjentów do grup przed zamknięciem bazy danych do analizy pierwszorzędowego punktu końcowego (OS).
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego, niemniej wyniki całościowej oceny QoL (z uwzględnieniem innych skal i inaczej zdefiniowanych parametrów, oraz oceny w skali VAS EQ-5D-5L są generalnie spójne z analizowanym wynikiem).
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odsłepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny odpowiedzi ocenianego parametru QoL użyto powszechnie stosowanego, walidowanego narzędzia ERTC-QLQ-C30. Dostępne są wyniki oceny innych skal tego narzędzia, jak i oceny innym narzędziem (VAS EQ-5D-5L).

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

Ocenę QoL przeprowadzono jednorazowo.

Ogółem
Wysokie

Tabela 184. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV 301, zdarzenia niepożądane (AEs).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EV-301	
Oceniane porównanie	EV vs CTH	
Oceniany punkt końcowy	AEs	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	TEAE - RR = 0,99 (95% CI: 0,97; 1,01); ciężkie TEAE (SAE) - RR = 1,06 (95% CI: 0,89; 1,27); TEAE w ≥3 stopniu nasilenia - RR = 1,07 (95% CI: 0,96; 1,19); TEAE prowadzące do wycofania leczenia - RR = 0,98 (95% CI: 0,69; 1,40); TEAE prowadzące do zgonu - RR = 1,29 (95% CI: 0,69; 2,42); TRAE - RR = 1,02 (95% CI: 0,98; 1,07); TRAE w ≥3 stopniu nasilenia - RR = 1,03 (95% CI: 0,88; 1,21); TRAE prowadzące do zgonu - RR = 2,29 (95% CI: 0,60; 8,79)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	PP	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <i>ClinicalTrials.gov</i>), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (EPAR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją na: stan sprawności – ocena ECOG (0 vs 1); region geograficzny (kraje zachodnie Unii Europejskiej, USA, reszta świata); przerzuty w wątrobie (tak vs nie).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzano komputerowo (system IRT; ang. <i>Interactive Response Technology</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	W populacji ITT większość raportowanych charakterystyk wyjściowych było dobrze zbalansowanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV odnotowano wyjściowo niższy niż w grupie CTH udział pacjentów z przerzutami trzewnymi (77,7% vs 81,7%), a wyższy – z przerzutami ograniczonymi do węzłów chłonnych (11,3% vs 9,2%). Nie podano charakterystyki wyjściowej populacji chorych, w której przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa (SAF - pacjenci, którzy przyjęli jakąkolwiek ilość leku w badaniu), niemniej w populacji SAF uwzględniono ≥ 95% pacjentów rozlosowanych do obu porównywanych grup (98,3% vs 94,8%, odpowiednio w grupach EV vs CTH).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia.

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia.
2.3. Czy stosowanie istotnych, nieuwzględnionych w protokole badania interwencji było zbalansowane między grupami?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały z przyczyn typowych dla badania klinicznego, np. wystąpienia AEs.
2.4. Czy występowały niepowodzenia związane ze stosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy występowało zjawisko niestosowania się pacjentów do przydzielonych interwencji (ang. non-adherence), które mogło wpłynąć na wyniki u takich pacjentów?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu stosowania się do przydzielonej interwencji?	Tak	Analiza w populacji pacjentów, którzy przyjęli jakąkolwiek ilość leku w badaniu, w grupach zgodnych z rzeczywiście otrzymanym leczeniem.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W populacji SAF uwzględniono ≥ 95% pacjentów rozlosowanych do obu porównywanych grup (98,3% vs 94,8%, odpowiednio w grupach EV vs CTH)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Częściowo nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny bezpieczeństwa użyto powszechnie uznanych kryteriów <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wersja 4.03).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Zespół przeprowadzający analizę statystyczną wyników nie miał dostępu do informacji o przypisaniu pacjentów do grup przed zamknięciem bazy danych do analizy pierwszorzędnego punktu końcowego (OS).
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Subiektywny punkt końcowy (z wyłączeniem zmian w wynikach badań laboratoryjnych).
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wiedza o interwencji mogła w pewnym stopniu wpłynąć na ocenę punktu końcowego.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów	Nie	brak

punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Częściowo
nie

Główny wynik pochodzi z analizy śródkresowej zaplanowanej w protokole, która spełniła predefiniowane w protokole warunki uznania wyników za końcowe (ang. *final*) na podstawie wykazanej przewagi EV nad CTH. Analizę zaktualizowaną przeprowadzono zgodnie z predefiniowanym protokołem warunkami przeprowadzenia analizy końcowej. Z uwagi na formę publikacji analizy zaktualizowanej (doniesienia konferencyjne) dane dotyczące poszczególnych AEs są mniej szczegółowe, niż w przypadku wyników analizy głównej (publikacja pełnotekstowa z obszernym suplementem), konieczne było więc dokonanie wyboru danych do publikacji; niemniej zaktualizowane wyniki dla wszystkich kluczowych kategorii AEs były dostępne.

Ogółem

Średnie

17.13 Opis skal wykorzystanych we włączonych badaniach klinicznych

17.13.1 Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskalę objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (Dancey 2004).

17.13.2 Kwestionariusz EQ-5D-5L

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, przyjmującej wartości 0-100, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (HUI, z ang. *Health utility index*) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (QoL).

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (Brooks 1996).

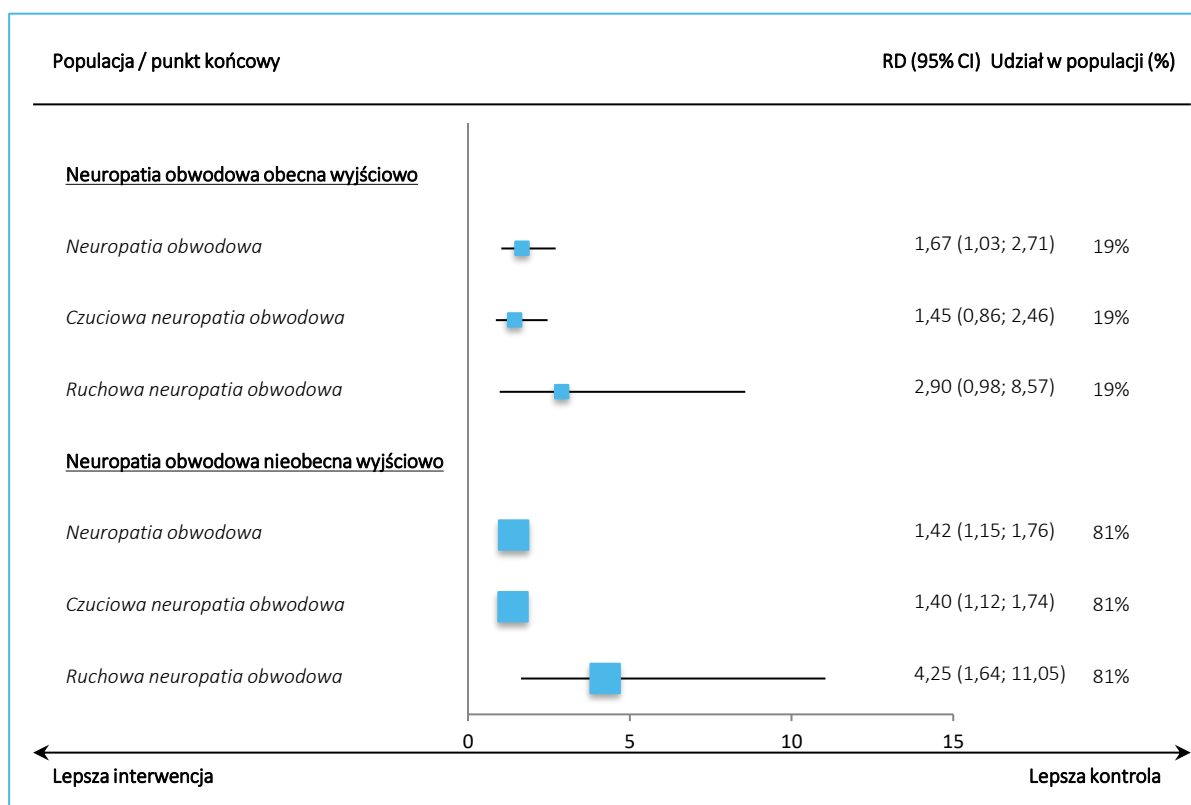
17.14 Kryteria MCID dla zmian w EORTC-QLQ-C30 przyjęte w badaniu EV-301

Tabela 185. Progowe wartości zmian istotnych klinicznie (MCID), zdefiniowane dla oceny QoL w badaniu EV-301 (Mamtani 2021).

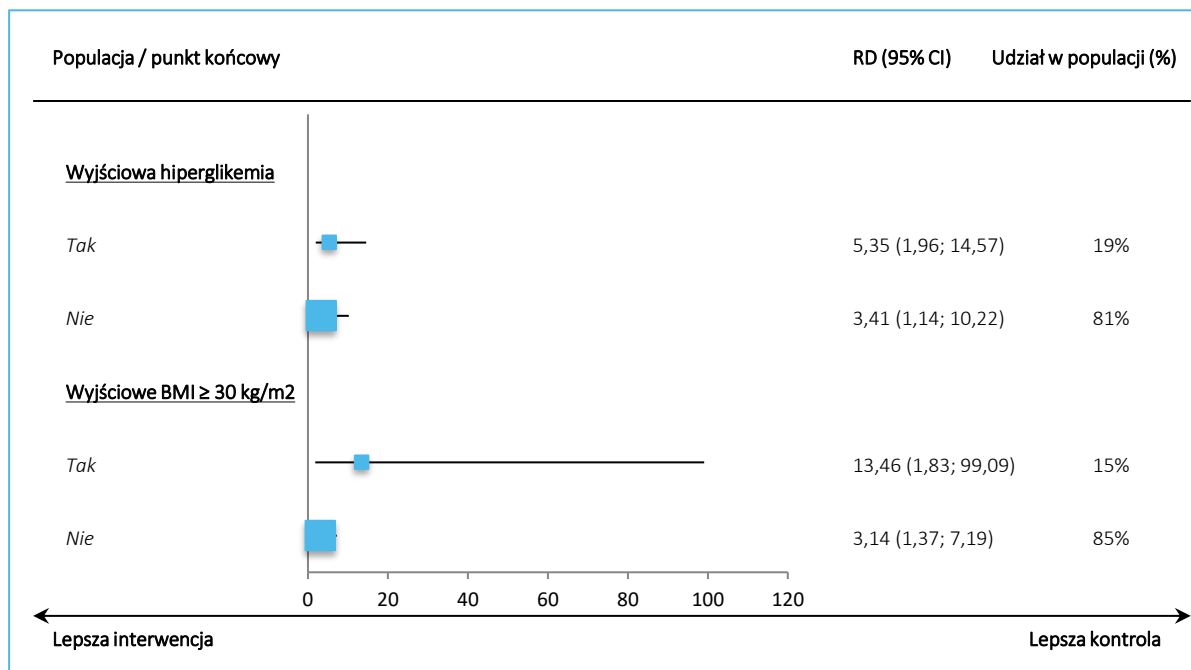
Domena/skala	Pogorszenie	Stabilizacja	Poprawa
Wyższa punktacja oznacza lepszy wynik			
Ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia	<-10	od -10 do +8	> +8
Funkcjonowanie fizyczne	<-10	od -10 do +7	> +7
Pełnienie ról społecznych	<-14	od -14 do +12	> +12
Funkcjonowanie emocjonalne	<-12	od -12 do +9	> +9
Funkcjonowanie poznawcze	<-7	od -7 do +7	> +7
Funkcjonowanie społeczne	<-11	od -11 do +8	> +8
Niższa punktacja oznacza lepszy wynik			
Zmęczenie	> +10	od +10 do -9	<-9
Ból	> +11	od +11 do -9	<-9
Nudności i wymioty	> +11	od +11 do -9	<-9
Duszności	> +11	od +11 do -9	<-9
Bezsenna	> +9	od +9 do -9	<-9
Utrata apetytu	> +14	od +14 do -13	<-13
Zaparcia	> +15	od +15 do -10	<-10
Biegunka	> +15	od +15 do -11	<-11
Trudności finansowe	> +10	od +10 do -3	<-3

17.15 Analizy bezpieczeństwa w podgrupach, badanie EV-301 – wykresy dla wartości RD

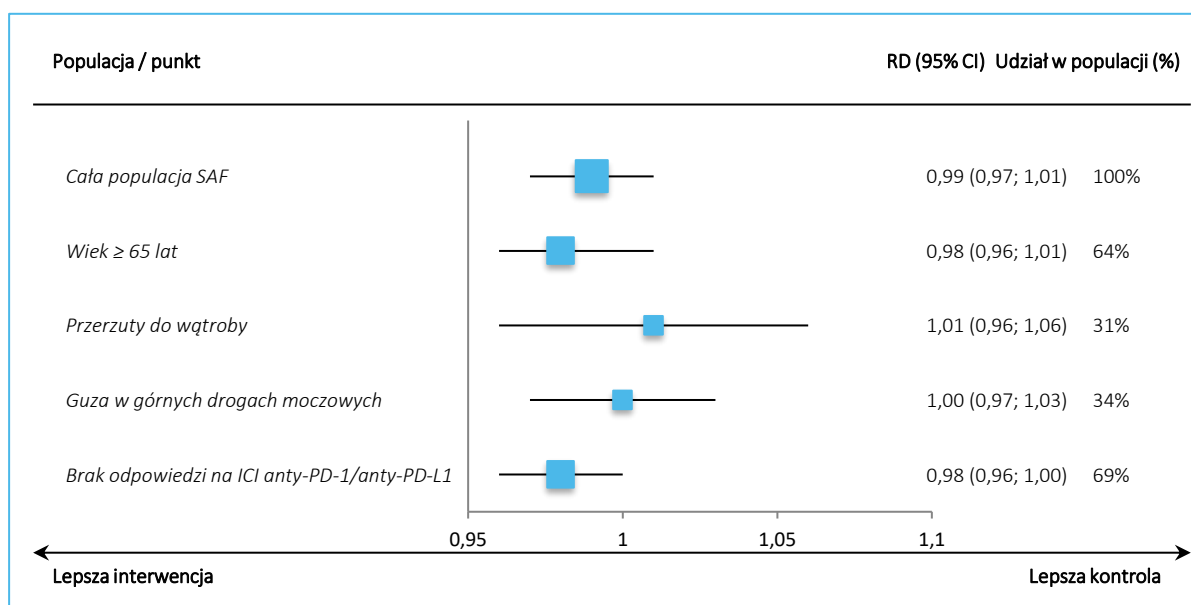
Wykres 18. Neuropatia obwodowa zaistniała w trakcie leczenia – analiza w podgrupach wg wyjściowej obecności neuropatii obwodowej, populacja SAF, bezwzględna różnica ryzyka (RD); EV vs CTH; badanie EV-301 (Powles 2021).



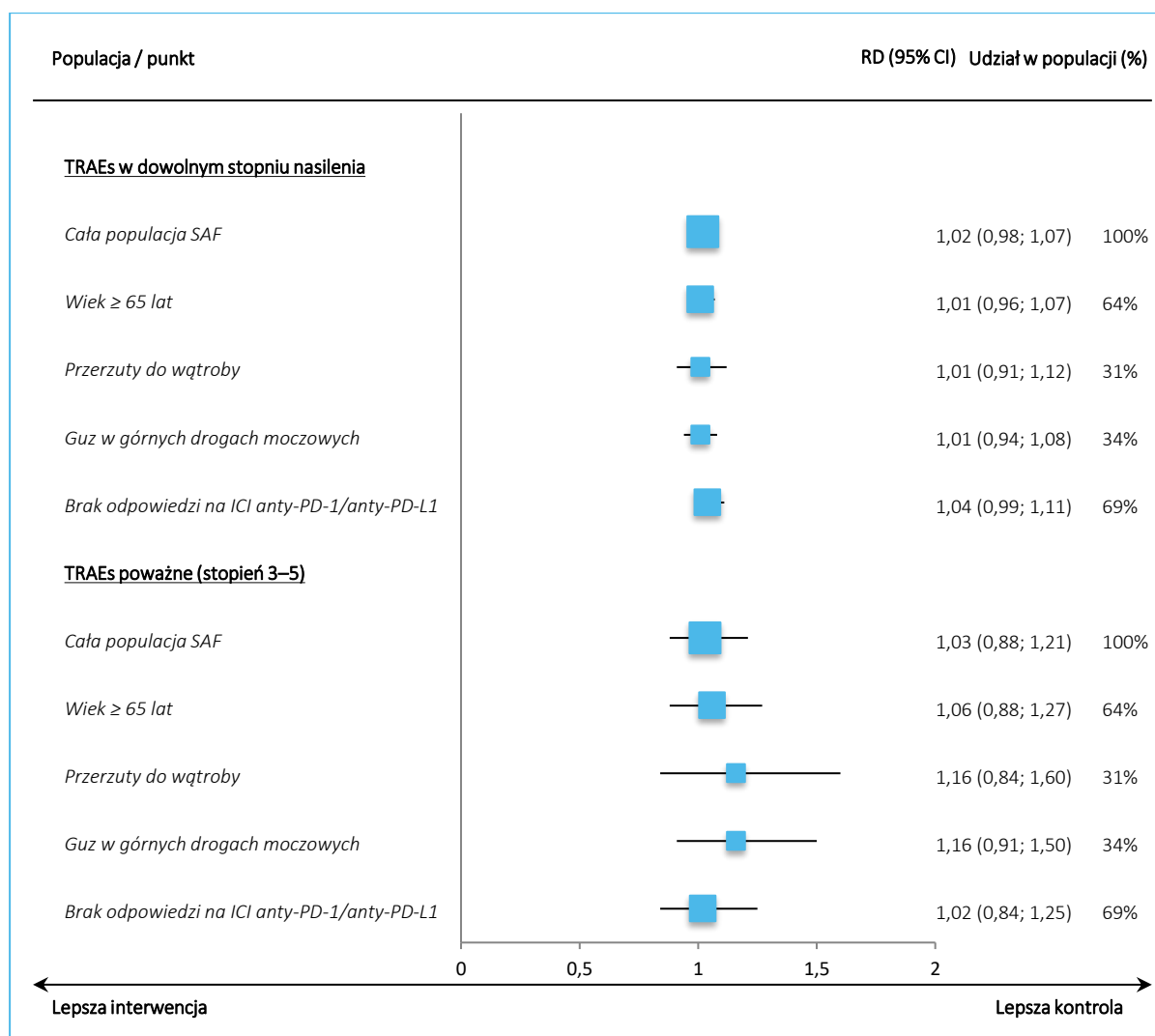
Wykres 19. Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia – analiza w podgrupach wg wyjściowej obecności hiperglikemii i wartości BMI, populacja SAF, bezwzględna różnica ryzyka (RD); EV vs CTH; badanie EV-301 (Powles 2021).



Wykres 20. TEAEs – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF, bezwzględna różnica ryzyka (RD); EV vs CTH; badanie EV-301 (Rosenberg 2021a).



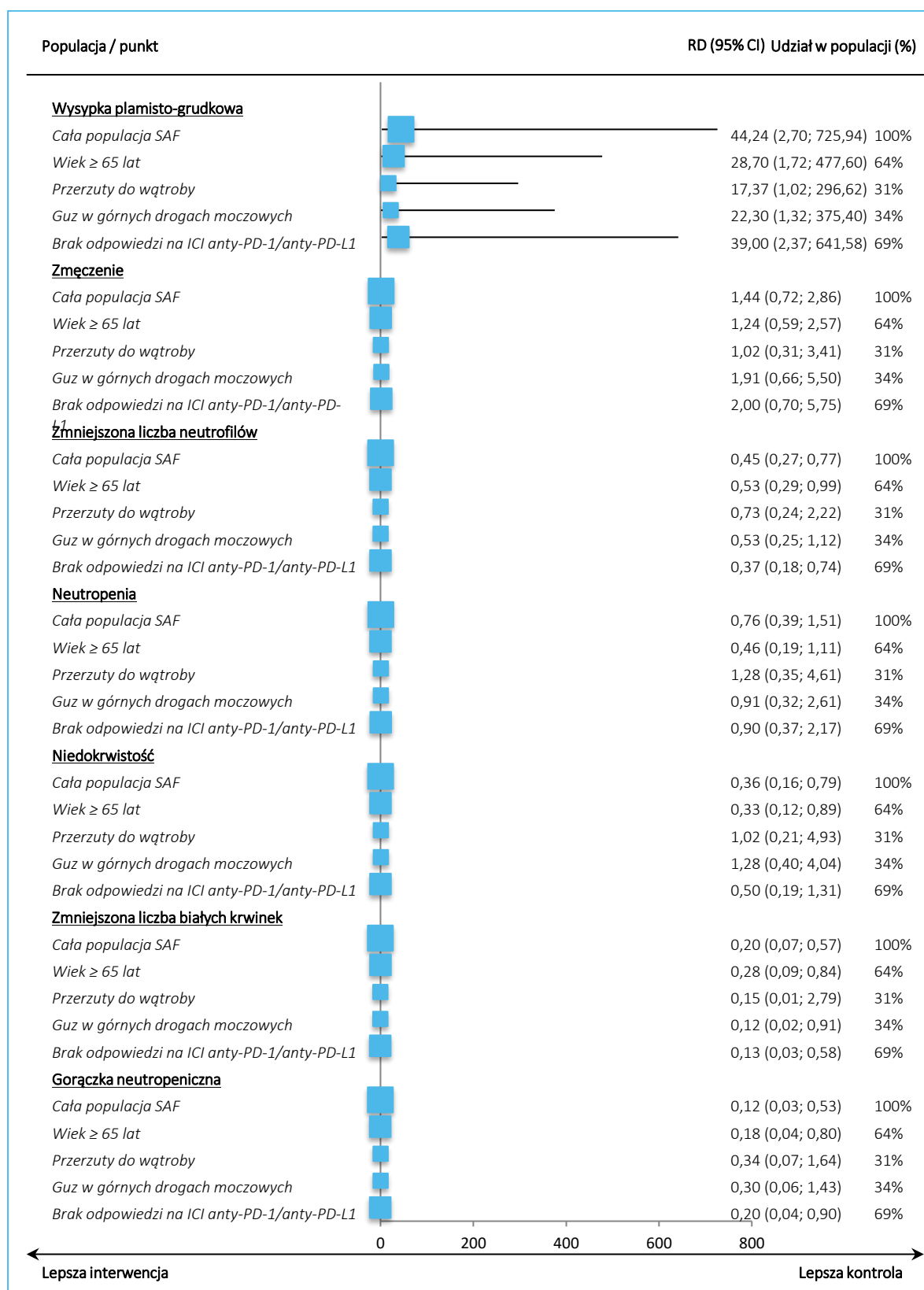
Wykres 21. TRAEs – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF, bezwzględna różnica ryzyka (RD); EV vs CTH; badanie EV-301 (Rosenberg 2021a).



Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wykres 22. TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF; EV vs CTH, bezwzględna różnica ryzyka (RD); badanie EV-301 (Rosenberg 2021a).



Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTA]	przyczyny wykluczenia, a także opis wyszukiwania, badania RWE w populacji ogólnej, badanie RWE w populacji japońskiej, badanie poszerzonej oceny bezpieczeństwa, dyskusja i ograniczenia
[REDAKTA]	opis badań wtórnych, badanie kliniczne z grupą kontrolną, dyskusja i ograniczenia, wnioski
[REDAKTA]	przegląd systematyczny oraz przyczyny wykluczenia
[REDAKTA]	przegląd systematyczny oraz przyczyny wykluczenia, a także opis wyszukiwania
[REDAKTA]	badania kliniczne bez randomizacji, dodatkowa ocena bezpieczeństwa, badania w toku, dyskusja i ograniczenia
[REDAKTA]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	47
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	47
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	48
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	48
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie domen uznanych za kluczowe)†.....	55
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania enfortumabu wedotyny w terapii chorych z Ia/mUC po wcześniejszym leczeniu chemioterapią z udziałem pochodnej platyny oraz ICI anty-PD-1/PD-L1.....	56
Tabela 7. Badania z randomizacją – uwzględnione źródła danych, EV vs CTH: EV-301.....	78
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją, EV vs CTH: EV-301.....	80
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją, EV vs CTH: EV-301.....	82
Tabela 10. Ocena jakości badań z randomizacją w skali Jadad, EV vs CTH: EV-301.....	84
Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> , EV vs CTH: EV-301.....	84
Tabela 12. Kryteria selekcji pacjentów do badań z randomizacją, EV vs CTH: EV-301.....	87
Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach z randomizacją (populacje ITT), EV vs CTH: EV-301.....	89
Tabela 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w proponowanym programie lekowym oraz w badaniach RCT włączonych do przeglądu.....	92
Tabela 15. Charakterystyka interwencji w badaniach z randomizacją, EV vs CTH: EV-301.....	100
Tabela 16. Definicje punktów końcowych skuteczności w badaniach z randomizacją, EV vs CTH: EV-301.....	104
Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS) – populacja ITT; EV vs CTH; badanie EV-301.....	106
Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS) – analiza podgrup; EV vs CTH; badanie EV-301.....	108
Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – populacja ITT; EV vs CTH; badanie EV-301.....	115
Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – analiza podgrup; EV vs CTH; badanie EV-301.....	116
Tabela 21. Ocena odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo uzyskania poszczególnych kategorii odpowiedzi (ORR, DCR, BOR) – populacja RES; EV vs CTH; badanie EV-301.....	120
Tabela 22. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – analiza podgrup; EV vs CTH; badanie EV-301.....	122
Tabela 23. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) – populacja RES, pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie; EV vs CTH; badanie EV-301.....	127
Tabela 24. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) – analiza podgrup; EV vs CTH; badanie EV-301.....	128

Tabela 25. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) – populacja RES, pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie; EV vs CTH; badanie <i>EV-301</i> .	128
Tabela 26. Potwierdzona, istotna klinicznie poprawa jakości życia (QoL) w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 – populacja pacjentów, dla których były dostępne wyniki; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2024)</i> .	130
Tabela 27. Czas do poprawy QoL (EORTC-QLQ-C30) – populacja ITT; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2024)</i> .	132
Tabela 28. Czas do pogorszenia QoL (EORTC-QLQ-C30) – populacja pacjentów, dla których były dostępne dane; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2024)</i> .	135
Tabela 29. Średnie zmiany wyniku w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych po 12 tygodniach leczenia – populacja pacjentów, dla których były dostępne dane; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2024, Mamtani 2021)</i> .	138
Tabela 30. Średnie zmiany wyniku w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w kolejnych tygodniach obserwacji, w okresie od 2 do 12 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – populacja pacjentów, dla których były dostępne dane; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2024)</i> .	139
Tabela 31. Poprawa jakości życia (QoL) w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L VAS (potwierdzona) – populacja pacjentów, dla których były dostępne wyniki; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2024)</i> .	150
Tabela 32. Czas do poprawy QoL (EQ-5D-5L VAS) – populacja ITT; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2024)</i> .	150
Tabela 33. Czas do pogorszenia QoL (EQ-5D-5L VAS) – populacja ITT; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2024)</i> .	151
Tabela 34. Średnia zmiana wyniku w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości wyjściowej po 12 tygodniach leczenia – populacja pacjentów, dla których były dostępne dane; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2024)</i> .	151
Tabela 35. PFS w kolejnej linii leczenia – populacja ITT; EV vs CTH; badanie <i>EV-301</i> .	152
Tabela 36. Kategorie zdarzeń niepożądanych ocenianych w badaniach z randomizacją, EV vs CTH: <i>EV-301</i> .	153
Tabela 37. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) wg ciężkości, nasilenia, konsekwencji i związku z leczeniem – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Powles 2021)</i> .	154
Tabela 38. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs), odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów w którejkolwiek z porównywanych grup – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Powles 2021)</i> .	156
Tabela 39. Ciężkie TEAEs (SAEs), odnotowane u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie EV – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (EPAR Padcev 2022)</i> .	157
Tabela 40. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) dowolnego stopnia nasilenia, obserwowane u $\geq 20\%$ chorych lub u $\geq 5\%$ chorych w ≥ 3 stopniu nasilenia – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Powles 2021)</i> .	160

Tabela 41. TEAEs i TRAEs, analiza częstości zdarzeń z uwzględnieniem czasu trwania leczenia – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Powles 2021)</i>	163
Tabela 42. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) prowadzące do modyfikacji leczenia, obserwowane u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z porównywanych grup – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Powles 2021)</i>	165
Tabela 43. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs) – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Powles 2021)</i>	167
Tabela 44. Czas do wystąpienia AESIs związanych z leczeniem – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Powles 2021)</i>	172
Tabela 45. Toksyczność płucna związana z leczeniem – analiza główna, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Petrylak 2021)</i>	173
Tabela 46. Neuropatia obwodowa zaistniała w trakcie leczenia – analiza w podgrupach wg wyjściowej obecności neuropatii obwodowej, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Powles 2021)</i>	174
Tabela 47. Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia – analiza w podgrupach wg wyjściowej obecności hiperglikemii i wartości BMI, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Powles 2021)</i>	176
Tabela 48. TEAEs i TRAEs – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2021a)</i>	178
Tabela 49. TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnej z grup – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2021a)</i>	181
Tabela 50. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) – analiza zaktualizowana, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2023)</i>	186
Tabela 51. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs) – analiza zaktualizowana, populacja SAF; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2023, Rosenberg 2021b)</i>	190
Tabela 52. Czas do wystąpienia AESI – populacja SAF, pacjenci u których wystąpiło dane AESI ^A ; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (Rosenberg 2023)</i>	193
Tabela 53. Ocena stanu sprawności wg ECOG w momencie zakończenia leczenia – populacja SAF, pacjenci, dla których były dostępne dane; EV vs CTH; badanie <i>EV-301 (NCT03474107, 2017-003344-21)</i>	195
Tabela 54. Immunogenność EV, obecność przeciwciał przeciwciekowych (ADA) w grupie EV – analiza główna, populacja SAF, pacjenci z dostępnymi próbkami; badanie <i>EV-301 (EPAR Padcev 2022)</i>	195
Tabela 55. Charakterystyka metodyki badań klinicznych bez grupy kontrolnej; EV; <i>EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2020, Rosenberg 2019, Li 2024, O'Donnell 2020)</i>	198
Tabela 56. Przeływ pacjentów; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; <i>EV-101, EV-201 (Rosenberg 2018, Rosenberg 2020, O'Donnell 2020)</i>	200
Tabela 57. Kryteria selekcji pacjentów do badań klinicznych bez grupy kontrolnej; EV; <i>EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2020, Rosenberg 2019, NCT04995419)</i>	205

Tabela 58. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów włączonych do badań klinicznych bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2018, Rosenberg 2019, Li 2024).....	213
Tabela 59. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego i do włączonych badań klinicznych bez grupy kontrolnej (EV-101, EV-201 i EV-203).....	220
Tabela 60. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2020, Rosenberg 2019, Li 2024, NCT04995419, O'Donnell 2020).	231
Tabela 61. Przeżycie całkowite (OS), badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2018, Rosenberg 2020, EPAR Padcev 2022, Rosenberg 2019, O'Donnell 2020, NCT03219333, Li 2024).	240
Tabela 62. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101 (Rosenberg 2020).	242
Tabela 63. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2018, Rosenberg 2020, Rosenberg 2019a, Rosenberg 2019, NCT04995419).....	243
Tabela 64. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101 (Rosenberg 2020).	244
Tabela 65. Odpowiedź na leczenie, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101 (Rosenberg 2020, EPAR Padcev 2022).	245
Tabela 66. Odpowiedź na leczenie, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (Rosenberg 2019).	246
Tabela 67. Odpowiedź na leczenie, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-203 (Li 2024).	247
Tabela 68. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101 (Rosenberg 2020).	249
Tabela 69. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (Rosenberg 2019).	251
Tabela 70. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-203 (Li 2024).	253
Tabela 71. Odpowiedź na leczenie – analiza zależności skuteczności EV od ekspozycji, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-203 (Petrylak 2024).	255
Tabela 72. Ocena jakości życia – EORTC QLQ-C30; ogólny stan zdrowia; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (McGregor 2022).	256
Tabela 73. Ocena jakości życia – EORTC QLQ-C30; domeny oceniające funkcjonowanie chorego; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (McGregor 2022).	257
Tabela 74. Ocena jakości życia – EORTC QLQ-C30; domeny oceniające objawy; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (McGregor 2022).....	258
Tabela 75. Ocena jakości życia – EORTC QLQ-C30; domen oceniająca ból; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (McGregor 2022).	258

Tabela 76. Ocena jakości życia – EQ-5D-3L; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (McGregor 2022).	259
Tabela 77. Ocena jakości życia po wystąpieniu obiektywnej odpowiedzi; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (McGregor 2022).	260
Tabela 78. Ocena immunogenności EV – obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA); badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (EPAR Padcev 2022, NCT04995419).	260
Tabela 79. Ekspozycja na leczenie; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2018, Rosenberg 2019, O'Donnell 2020, EPAR Padcev 2022, Li 2024).	262
Tabela 80. Poszczególne TEAEs; badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 i EV-203 (EPAR Padcev 2022, Li 2024).	263
Tabela 81. SAEs, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 i EV-203 (EPAR Padcev 2022, NCT04995419).	265
Tabela 82. TRAEs, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (Rosenberg 2020, EPAR Padcev 2022, Li 2024).	269
Tabela 83. Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawkowania EV, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101, EV-201 i EV-203 (EPAR Padcev 2022, Li 2024).	273
Tabela 84. TRAEs specjalnego zainteresowania, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (Rosenberg 2019).	275
Tabela 85. TRAEs specjalnego zainteresowania, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-203 (Li 2024).	276
Tabela 86. Charakterystyka metodyki badań RWE w populacji ogólnej.	280
Tabela 87. Kryteria selekcji pacjentów do badań RWE w populacji ogólnej.	282
Tabela 88. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach RWE w populacji ogólnej.	285
Tabela 89. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach RWE w populacji ogólnej.	292
Tabela 90. OS – analiza w podgrupach, badania ARON-2EV i Zschäbitz 2023.	294
Tabela 91. Odpowiedź na leczenie, badania ARON-2EV, Adib 2022, Belkaïd 2025, Klümper 2023, Sikora-Kupis 2023, UNITE i Zschäbitz 2023.	301
Tabela 92. OS – analiza w podgrupach; EV vs CTH; badanie ARON-2EV (publikacja Rizzo 2025).	303
Tabela 93. Ocena odpowiedzi na leczenie; EV vs CTH; badanie ARON-2EV (publikacja Rizzo 2025).	304
Tabela 94. Ocena bezpieczeństwa, badanie Zschäbitz 2023.	307
Tabela 95. Charakterystyka metodyki, populacji i interwencji badań włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa.	310
Tabela 96. Ocena zapalenia płuc; badanie Yoon 2022.	314
Tabela 97. Częstość występowania poszczególnych zaburzeń; badanie Huang 2024.	317
Tabela 98. Częstość występowania poszczególnych ADRs; badanie Huang 2024.	318

Tabela 99. Wyniki analizy dysproporcjonalności w obrębie zdarzeń specjalnego zainteresowania wg MedDRA; badanie Yu 2024.	319
Tabela 100. Wyniki analizy dysproporcjonalności dotycząca poszczególnych AEs w obrębie klas układów i narządów; badanie Yu 2024.	320
Tabela 101. Częstość poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych z pozytywnym sygnałem na liczbę raportów, jak i pacjentów; badanie Yu 2024.	325
Tabela 102. Średni czas do wystąpienia poszczególnych AEs związanych z EV; badanie Yu 2024.	325
Tabela 103. Kryteria PICOS.	327
Tabela 104. Działania niepożądane u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w monoterapii (<i>ChPL Padcev 2024</i>).	332
Tabela 105. Identyfikacja badań w toku w rejestrach badań klinicznych – kwerendy i liczby trafień.	340
Tabela 106. Badania w toku oceniające EV w populacji pacjentów z Ia/mUC, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie inhibitorem PD-1/PD-L1 i chemioterapię opartą na pochodnej platyny.	340
Tabela 107. Charakterystyka metodyki badań RWE bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej.	396
Tabela 108. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w badaniach RWE bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej.	407
Tabela 109. Najważniejsze wyniki oceny skuteczności badań RWE bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej.	415
Tabela 110. Najważniejsze wyniki oceny bezpieczeństwa badań RWE bez grupy kontrolnej w populacji japońskiej.	423
Tabela 111. Charakterystyka metodyki badań RWE z grupą kontrolną w populacji japońskiej.	439
Tabela 112. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w badaniach RWE z grupą kontrolną w populacji japońskiej.	443
Tabela 113. Ocena skuteczności badań RWE z grupą kontrolną w populacji japońskiej.	448
Tabela 114. Ocena bezpieczeństwa badań RWE z grupą kontrolną w populacji japońskiej.	451
Tabela 115. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	453
Tabela 116. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	455
Tabela 117. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	455
Tabela 118. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	456
Tabela 119. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	457
Tabela 120. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	457

Tabela 121. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	457
Tabela 122. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	458
Tabela 123. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	458
Tabela 124. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	460
Tabela 125. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	463
Tabela 126. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	466
Tabela 127. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	471
Tabela 128. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	471
Tabela 129. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	471
Tabela 130. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	472
Tabela 131. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	472
Tabela 132. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	472
Tabela 133. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w analizie klinicznej, w skali AMSTAR 2.	494
Tabela 134. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EV-301.	500
Tabela 135. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EV-101.	509
Tabela 136. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EV-201.	514
Tabela 137. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EV-203.	520
Tabela 138. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Adib 2022.	527
Tabela 139. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania UNITE.	528
Tabela 140. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Klümper 2023.	529
Tabela 141. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Zschäbitz 2023.	530
Tabela 142. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Belkaïd 2025.	531
Tabela 143. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Sikora-Kupis 2023.	532
Tabela 144. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania ARON-2EV.	533
Tabela 145. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Yoon 2022.	536
Tabela 146. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Guerros 2022.	537
Tabela 147. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Hirotsu 2021.	539
Tabela 148. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Nguyen 2021.	540
Tabela 149. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Miyake 2025.	541
Tabela 150. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Huang 2024.	542

Tabela 151. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Yu 2024.	543
Tabela 152. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Endo 2024.	544
Tabela 153. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Furubayashi 2025.	545
Tabela 154. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Hara 2024.	547
Tabela 155. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Hara 2025.	548
Tabela 156. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Hayakawa 2024.	549
Tabela 157. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Hirasawa 2024.	550
Tabela 158. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Ikarashi 2024.	551
Tabela 159. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Ishikawa 2024.	552
Tabela 160. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania JIKEI-YAYOI.	553
Tabela 161. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Kobari 2025.	555
Tabela 162. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Minato 2023.	556
Tabela 163. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Minato 2025.	557
Tabela 164. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Miyake 2024.	559
Tabela 165. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Miyake 2025a.	560
Tabela 166. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Morikawa 2024.	561
Tabela 167. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Nagata 2024.	562
Tabela 168. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Ozaki 2025.	563
Tabela 169. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Shindo 2025.	564
Tabela 170. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Taguchi 2023.	566
Tabela 171. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Taoka 2024.	567
Tabela 172. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Uemura 2024.	569
Tabela 173. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania ULTRA.	570
Tabela 174. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania UROKYU.	572
Tabela 175. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania YUSHIMA.	573
Tabela 176. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Kawahara 2023.	574
Tabela 177. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Nakagawa 2025.	575
Tabela 178. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Nakane 2024.	577
Tabela 179. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Nishimura 2025.	578
Tabela 180. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV 301, przeżycie całkowite (OS).	580
Tabela 181. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV 301, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).	582
Tabela 182. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV 301, odpowiedź na leczenie ogółem (ORR).	583
Tabela 183. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV 301, jakość życia (QoL).	585
Tabela 184. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV 301, zdarzenia niepożądane (AEs).	588
Tabela 185. Progowe wartości zmian istotnych klinicznie (MCID), zdefiniowane dla oceny QoL w badaniu EV-301 (Mamtani 2021).	592

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	75
Wykres 2. Graficzne podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach z randomizacją przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> , EV vs CTH: EV-301.	86
Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS) – analiza podgrup w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. (analiza śródkresowa – główna); EV vs CTH; badanie EV-301.	113
Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) – analiza podgrup w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. (analiza śródkresowa – główna); EV vs CTH; badanie EV-301.	114
Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – analiza podgrup w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. (analiza śródkresowa – główna); EV vs CTH; badanie EV-301.	119
Wykres 6. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – analiza podgrup w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. (analiza śródkresowa – główna), korzyść względna (RR); EV vs CTH; badanie EV-301.	125
Wykres 7. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – analiza podgrup w okresie obserwacji o medianie 11,1 mies. (analiza śródkresowa – główna), bezwzględna różnica korzyści (RD); EV vs CTH; badanie EV-301.	126
Wykres 8. Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia w EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w kolejnych tygodniach obserwacji, w okresie od 2 do 12 tygodnia od rozpoczęcia leczenia; EV vs CTH; badanie EV-301 (<i>Rosenberg 2024</i>).....	149
Wykres 9. Neuropatia obwodowa zaistniała w trakcie leczenia – analiza w podgrupach wg wyjściowej obecności neuropatii obwodowej, populacja SAF, ryzyko względne (RR); EV vs CTH; badanie EV-301.	175
Wykres 10. Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia – analiza w podgrupach wg wyjściowej obecności hiperglikemii i wartości BMI, populacja SAF, ryzyko względne (RR); EV vs CTH; badanie EV-301.	177
Wykres 11. TEAEs – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF, ryzyko względne (RR); EV vs CTH; badanie EV-301.....	179
Wykres 12. TRAEs – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF, ryzyko względne (RR); EV vs CTH; badanie EV-301.....	180
Wykres 13. TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF; EV vs CTH, ryzyko względne (RR); badanie EV-301.	184
Wykres 14. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-101 (<i>Rosenberg 2019</i>).	250
Wykres 15. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-201 (<i>Li 2024</i>).	252
Wykres 16. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, badania kliniczne bez grupy kontrolnej; EV; EV-203.	254
Wykres 17. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.	329

Wykres 18. Neuropatia obwodowa zaistniała w trakcie leczenia – analiza w podgrupach wg wyjściowej obecności neuropatii obwodowej, populacja SAF, bezwzględna różnica ryzyka (RD); EV vs CTH; badanie EV-301 (Powles 2021).	593
Wykres 19. Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia – analiza w podgrupach wg wyjściowej obecności hiperglikemii i wartości BMI, populacja SAF, bezwzględna różnica ryzyka (RD); EV vs CTH; badanie EV-301 (Powles 2021).	594
Wykres 20. TEAEs – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF, bezwzględna różnica ryzyka (RD); EV vs CTH; badanie EV-301 (Rosenberg 2021a).....	594
Wykres 21. TRAEs – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF, bezwzględna różnica ryzyka (RD); EV vs CTH; badanie EV-301 (Rosenberg 2021a).....	594
Wykres 22. TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – analiza w podgrupach trudnych do leczenia, populacja SAF; EV vs CTH, bezwzględna różnica ryzyka (RD); badanie EV-301 (Rosenberg 2021a).	596

Piśmiennictwo

- 2017-003344-21** European Union Clinical Trials Register. Clinical Trial Results: An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). Results version number: v3(current). This version publication date: 05 Sep 2021. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003344-21/results>. Ostatni dostęp w dniu 16.01.2023 r.
- Adib 2022** Adib E, El Zarif T, Jain RK, Skelton WP 4th, Freeman D, Curran C, Akl E, Nassar AH, Ravi P, Mantia C, Kwiatkowski DJ, Choueiri TK, Sonpavde . FGFR2/3 genomic alterations and response to Enfortumab Vedotin in metastatic urothelial carcinoma. BJUI Compass 2022; 3(2):169-172
- Adib 2022** Adib E, El Zarif T, Jain RK, Skelton WP 4th, Freeman D, Curran C, Akl E, Nassar AH, Ravi P, Mantia C, Kwiatkowski DJ, Choueiri TK, Sonpavde . FGFR2/3 genomic alterations and response to Enfortumab Vedotin in metastatic urothelial carcinoma. BJUI Compass 2022; 3(2):169-172
- APD Padcev 2025** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1. Kraków 2025
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- AOTMiT 2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Padcev (enfortumab wedotyny) we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1. Opracowanie analityczne. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023. Nr: 19/2023. Data ukończenia: 10.03.2023.
- Astellas Pharma 2023** Serwis internetowy firmy Astellas Pharma. News: Astellas and Seagen Announce China's National Medical Products Administration Accepts Biologics License Application for Enfortumab Vedotin in Certain Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. Mar 10, 2023. Dostęp online: <https://www.astellas.com/en/news/27441>
Data ostatniego dostępu: 05.04.2023 r.
- Belkaïd 2025** Belkaïd S, Ribereau-Gayon E, Chabaud S, Anriot J, Chalas T, Fléchon A, Boyle H, Vinceneux A, Bérard F, You B, Freyer G, Darnis S, Tartas S, Amini-Adle M. Association between drug-related cutaneous adverse events and survival outcomes in patients treated with enfortumab vedotin. Eur J Cancer 2025; 222:115427. DOI:10.1016/j.ejca.2025.115427
- Black 2020** Black PC, Alimohamed NS, Berman D, Blais N, Eigl B, Karakiewicz PI, Kassouf W, Kulkarni GS, Ong M, Spatz A, Sridhar SS, Stockley T, Van der Kwast T, Hew H, Park-Wyllie L, North S. Optimizing management of advanced urothelial carcinoma: A review of emerging therapies and biomarker-driven patient selection. Can Urol Assoc J 2020; 14(8):E373-E382.
- Boulefour 2022** Boulefour W, Guillot A, Magne. The Anti-Nectin 4: A Promising Tumor Cells Target. A Systematic Review. Mol Cancer Ther 2022; 21(4):493-501.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.

- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.
- Cheng 2025** Cheng R, Boparai M, Zhu X, Wu S. Increased Risk of Hyperglycemia in Advanced Urothelial Cancer Patients Treated with Enfortumab Vedotin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Invest* 2025; 43(5):293-304. DOI:10.1080/07357907.2025.2502992
- ChPL Padcev 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Padcev z dnia 5 grudnia 2024 r., opublikowano na portalu EMA 17 stycznia 2025 r.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev>
Data ostatniego dostępu: 20.05.2025 r.
- Cocks 2012** Cocks K, King MT, Velikova G, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer* 2012;48:1713–21.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Costa de Padua 2022** Costa de Padua T, Moschini M, Martini A, Pederzoli F, Nocera L, Marandino L, Raggi D, Briganti A, Montorsi F. Efficacy and toxicity of antibody-drug conjugates in the treatment of metastatic urothelial cancer: A scoping review. *Urol Oncol* 2022; 40(10):413-423.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004;43(2):183-194.
- de Liaño Lista 2020** Gómez de Liaño Lista A, van Dijk N, de Velasco Oria de Rueda G, Necchi A, Lavaud P, Morales-Barrera R, Alonso Gordoa T, Maroto P, Ravaud A, Durán I, Szabados B, Castellano D, Giannatempo P, Lorient Y, Carles J, Anguera Palacios G, Lefort F, Raggi D, Gross Goupil M, Powles T, Van der Heijden MS. Clinical outcome after progressing to frontline and second-line Anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer. *Eur Urol*. 2020 Feb;77(2):269-276.
- Deininger 2021** Deininger S, Törzsök P, Oswald D, Lusuadi. Current Systemic Treatment Options in Metastatic Urothelial Carcinoma after Progression on Checkpoint Inhibition Therapy-A Systemic Review Combined with Single-Group Meta-Analysis of Three Studies Testing Enfortumab Vedotin. *Cancers (Basel)* 2021; 13(13).
- Domb 2024** Domb C, Garcia JA, Barata PC, Mendiratta P, Rao S, Brown JR. Systematic review of recent advancements in antibody-drug and bicyclic toxin conjugates for the treatment of urothelial cancer. *Ther Adv Urol* 2024; 16:17562872241249073. DOI:10.1177/17562872241249073
- EMA 2025** European Medicines Agency (EMA). Padcev (enfortumab vedotin).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
- EMA-PRAC 2022** European Medicines Agency (EMA) – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 26-29 September 2022.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.05.2025 r.
- EMA-PRAC 2023a** European Medicines Agency (EMA) – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 09-12 January 2023.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.05.2025 r.

EMA-PRAC 2023b	European Medicines Agency (EMA) – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 13-16 March 2023. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-march-2023_en.pdf Data ostatniego dostępu: 20.05.2025 r.
EMA-PRAC 2023c	European Medicines Agency (EMA) – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 03-06 July 2023. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2023_en.pdf Data ostatniego dostępu: 20.05.2025 r.
EMA-PRAC 2024a	European Medicines Agency (EMA) – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 08-11 January 2024. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2024_en.pdf Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
EMA-PRAC 2024b	European Medicines Agency (EMA) – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 5-8 February 2024. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2024_en.pdf Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
EMA-PRAC 2024c	European Medicines Agency (EMA) – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 08-11 April 2024. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-april-2024_en.pdf Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
EMA-PRAC 2024d	European Medicines Agency (EMA) – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 8-11 July 2024. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
EMA-PRAC 2025a	European Medicines Agency (EMA) – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 13-16 January 2025. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-13-16-january-2025_en.pdf Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
Endo 2024	Endo Y, Akatsuka J, Takeda H, Hasegawa H, Yanagi M, Toyama Y, Mikami H, Shibasaki M, Kimura G, Kondo Y. Real-World Insights into Efficacy and Safety of Enfortumab Vedotin in Japanese Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma: Findings, Considerations, and Future Directions. <i>Curr Oncol</i> 2024; 31(2):759-768. DOI:10.3390/curroncol31020056
EPAR Padcev 2022	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Padcev. International non-proprietary name: enfortumab vedotin. Procedure No. EMEA/H/C/005392/0000. 24 February 2022, EMA/249357/2022. Dokument dostępny online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev . Ostatni dostęp w dniu 16.01.2023 r.
EudraVigilance 2025	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: https://www.adrreports.eu/pl/search.html

Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.

- FAERS 2025** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).
Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
- FDA 2019** U. S. Food and Drug Administration (FDA). FDA grants accelerated approval to enfortumab vedotin-ejfv for metastatic urothelial cancer.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-enfortumab-vedotin-ejfv-metastatic-urothelial-cancer>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
- FDA 2020** U. S. Food and Drug Administration (FDA). October - December 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
- FDA 2021** U. S. Food and Drug Administration (FDA). April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
- FDA 2023** U. S. Food and Drug Administration (FDA). April - June 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
- FDA Label- Padcev 2025** FDA Label. PADCEV® (enfortumab vedotin-ejfv) for injection, for intravenous use. Revised: 02/2025.
Dostęp on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761137s029lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
- Fiala 2024** Fiala O, Massari F, Basso U, Giannatempo P, Grande E, Buti S, Myint ZW, De Giorgi U, Pichler R, Grillone F, Ürün Y, Calabrò F, Bourlon MT, Galli L, Kanesvaran R, Roviello G, Kucharz J, Rizzo M, Park SH, Cerbone L, Seront E, Messina C, Molina-Cerrillo J, Santini D, Yano A, Incorvaia L, Catalano M, Pinto A, Formisano L, Soares A, Facchini G, Fornarini G, Poprach A, Rebuzzi SE, Nasso C, Spinelli GP, Angel M, Stellato M, Tural D, Aurilio G, Epstein I, Carrozza F, Monteiro FSM, Benedetti G, Büchler T, Ortega C, Zakopoulou R, Battelli N, Porta C, Bellmunt J, Gupta S, Santoni M. Enfortumab Vedotin Following Platinum Chemotherapy and Avelumab Maintenance in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma: A Retrospective Data from the ARON-2(EV) Study. Target Oncol 2024; 19(6):905-915. DOI:10.1007/s11523-024-01099-0

- Fiala 2025** Fiala O, Buti S, Fujita K, de Liaño AG, Fukuokaya W, Kimura T, Yanagisawa T, Giannatempo P, Angel M, Mennitto A, Molina-Cerrillo J, Bourlon MT, Soares A, Takeshita H, Calabrò F, Ortega C, Kucharz J, Milella M, Seront E, Park SH, Tural D, Benedetti G, Ürün Y, Battelli N, Melichar B, Poprach A, Buchler T, Kopecký J, Conteduca V, Monteiro FSM, Massari F, Gupta S, Santoni M. Concomitant medications in patients with metastatic urothelial carcinoma receiving enfortumab vedotin: real-world data from the ARON-2(EV) study. *Clin Exp Metastasis* 2025; 42(2):18. DOI:10.1007/s10585-025-10335-4
- Furubayashi 2024** Furubayashi N, Minato A, Tomoda T, Masaoka H, Hori Y, Kiyoshima K, Negishi T, Haraguchi Y, Koga T, Song Y, Harada K, Kuroiwa K, Seki N, Fujimoto N, Nakamura M. Cutaneous and Renal Toxicities of Enfortumab Vedotin for Advanced Urothelial Carcinoma: The UROKYU Study. *Anticancer Res* 2024; 44(7):3025-3032. DOI:10.21873/anticancer.17115
- Furubayashi 2024a** Furubayashi N, Minato A, Tomoda T, Masaoka H, Hori Y, Kiyoshima K, Negishi T, Haraguchi Y, Koga T, Song Y, Harada K, Kuroiwa K, Seki N, Fujimoto N, Nakamura M. Enfortumab Vedotin for Elderly Advanced Urothelial Carcinoma Patients or Those With a Poor Performance Status. *Anticancer Res* 2024; 44(8):3409-3417. DOI:10.21873/anticancer.17161
- Furubayashi 2025** Furubayashi N, Negishi T, Mochida M, Kijima A, Katsuki H, Nakamura M. Impact of Relative Dose Intensity of Enfortumab Vedotin for Advanced Urothelial Carcinoma. *In Vivo* 2025; 39(1):411-418. DOI:10.21873/invivo.13843
- Furubayashi 2025a** Furubayashi N, Mochida M, Kijima A, Fujimoto Y, Nakamura M, Negishi T. Steroid Premedication Impact on Efficacy and Cutaneous Toxicity of Enfortumab Vedotin for Advanced Urothelial Carcinoma. *In Vivo* 2025; 39(3):1607-1614. DOI:10.21873/invivo.13961
- Globocan 2020** GLOBOCAN. Dostęp online: <https://gco.iarc.fr/today/home>; 2020. Ostatni dostęp w dniu 06.04.2021 r.
- Grant 2024** Grant MJ, Stockhammer P, Austin MR, Nemeth Z, Petrylak DP. Efficacy of Antibody Drug Conjugates Alone and in Combination with other Agents in Metastatic Urothelial Carcinoma: A Scoping Review. *Bladder Cancer* 2024; 10(1):9-23. DOI:10.3233/BLC-230070
- Guerrois 2022** Guerois F, Thibault C, Lheure C, Sohler P, Bensaid B, Ingen-Housz-Oro S, Dupin N, Diaz E, Garel B, Oules B, Ouedraogo E, Le Bellour A, Régnier E, Franck N, Sbidian E, Oudard S, Le Beller C, Preta L-H, Chouchana L, Badrignans M, Aractingi . Life-threatening skin reaction with Enfortumab Vedotin: Six cases. *Eur J Cancer* 2022; 167:168-171
- Halford 2021** Halford Z, Anderson MK, Clark M. Enfortumab Vedotin-ejfv: A First-in-Class Anti-Nectin-4 Antibody-Drug Conjugate for the Management of Urothelial Carcinoma. *Ann Pharmacother* 2021; 55(6):772-782.
- Hara 2024** Hara T, Matsushita Y, Harada K, Fujimoto N, Fujisawa M, Miyake H. Clinical outcomes in patients with advanced urothelial carcinoma treated with enfortumab vedotin: A retrospective multicenter study in Japan. *Int J Urol* 2024; 31(6):696-698. DOI:10.1111/iju.15435
- Hara 2025** Hara T, Suzuki K, Tobe T, Ueki H, Wakita N, Okamura Y, Bando Y, Terakawa T, Hyodo Y, Chiba K, Teishima J, Yao A, Miyake H. Efficacy and safety of routine corticosteroid premedication in enfortumab vedotin therapy for advanced urothelial carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2025. DOI:10.1007/s11255-025-04462-w
- Hayakawa 2024** Hayakawa N, Kikuchi E, Kaneko G, Yamashita R, Ikarashi D, Endo Y, Usui K, Obara W, Oyama M, Kondo Y. Association between response to enfortumab vedotin and peripheral neuropathy in urothelial carcinoma patients: a multicenter retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2024; 54(11):1194-1200. DOI:10.1093/jjco/hyae082
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Hirasawa 2024** Hirasawa Y, Adachi T, Hashimoto T, Fukuokaya W, Koike Y, Yata Y, Komura K, Uchimoto T, Tsujino T, Nishimura K, Takahara K, Saruta M, Fujita K, Hashimoto M, Uemura H, Shiroki R,

- Azuma T, Kimura T, Ohno Y. Comparison of the efficacy of enfortumab vedotin between patients with metastatic urothelial carcinoma who were treated with avelumab or pembrolizumab: real-world data from a multi-institutional study in Japan. *J Cancer Res Clin Oncol* 2024; 150(4):182. DOI:10.1007/s00432-024-05717-2
- Hirotsu 2021** Hirotsu KE, Rana J, Wang JY, Raghavan SS, Rieger KE, Srinivas S, Fan AC, Kwong BY, Novoa RA, Zaba L. Clinicopathologic characterization of enfortumab vedotin-associated cutaneous toxicity in patients with urothelial carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85(6):1610-1611
- Huang 2024** Huang Y, Xu M, Ma X, Wang W, Shen C, Liu F, Chen Z, Wang J, Guo Q, Li X. Characterizing ADRs of Enfortumab vedotin and Erdafitinib in bladder cancer treatment: a descriptive analysis from WHO-VigiAccess. *Front Pharmacol* 2024; 15. DOI:10.3389/fphar.2024.1503154
- Ikarashi 2024** Ikarashi D, Kawamura T, Ogasawara K, Arakawa Y, Machida A, Ito A, Shiomi E, Maekawa S, Kato R, Kanehira M, Sugimura J, Obara W. Tumor-shrinking effects of enfortumab vedotin between primary urothelial carcinoma and metastatic organs. *Front Oncol* 2024; 14:1493922. DOI:10.3389/fonc.2024.1493922
- Ishikawa 2024** Ishikawa G, Matsushita Y, Kitagawa Y, Uchiyama A, Oishi Y, Tanaka H, Watanabe S, Suzuki E, Watanabe S, Watanabe K, Watanabe H, Tamura K, Motoyama D, Matsumoto R, Ito T, Nagata M, Unno T, Furuse H, Mizuno T, Otsuka A. Risk Classification of Patients With Advanced Urothelial Carcinoma Treated With Enfortumab Vedotin. *Cancer Diagn Progn* 2024; 4(6):783-788. DOI:10.21873/cdp.10396
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kawahara 2023** Kawahara T, Hasizume A, Uemura K, Yamaguchi K, Ito H, Takeshima T, Hasumi H, Teranishi JI, Ousaka K, Makiyama K, Uemura H. Administration of Enfortumab Vedotin after Immune-Checkpoint Inhibitor and the Prognosis in Japanese Metastatic Urothelial Carcinoma: A Large Database Study on Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2023; 15(17). DOI:10.3390/cancers15174227
- KE Padcev 2022** DECYZIA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 13.4.2022 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Padcev - enfortumab wedotyny". Bruksela, dnia 13.4.2022 C(2022)2527 (final). Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220413154561/dec_154561_pl.pdf
- Data ostatniego dostępu: 20.05.2025 r.
- Klümper 2023** Klümper N, Ralser DJ, Ellinger J, Roghmann F, Albrecht J, Below E, Alajati A, Sikic D, Breyer J, Bolenz C, Zengerling F, Erben P, Schwamborn K, Wirtz RM, Horn T, Nagy D, Toma M, Kristiansen G, Büttner T, Hahn O, Grünwald V, Darr C, Erne E, Rausch S, Bedke J, Schlack K, Abbas M, Zschäbitz S, Schwab C, Mustea A, Adam P, Manseck A, Wullich B, Ritter M, Hartmann A, Gschwend J, Weichert W, Erlmeier F, Hölzel M, Eckstein M. Membranous NECTIN-4 Expression Frequently Decreases during Metastatic Spread of Urothelial Carcinoma and Is Associated with Enfortumab Vedotin Resistance. *Clin Cancer Res* 2023; 29(8):1496-1505. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-1764
- Kobari 2025** Kobari Y, Iizuka J, Kondo H, Ichioka M, Watanabe S, Nakamura K, Horiuchi T, Mizoguchi S, Yoshida K, Shimmura H, Hashimoto Y, Kondo T, Kobayashi H, Takagi T. Safety and efficacy of enfortumab vedotin for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in patients aged 80 years and older: A multicenter retrospective study in Japan. *J Geriatr Oncol* 2025; 16(3):102216. DOI:10.1016/j.jgo.2025.102216
- Koshkin 2022** Koshkin VS, Henderson N, James M, Natesan D, Freeman D, Nizam A, Su CT, Khaki AR, Osterman CK, Glover MJ, Chiang R, Makrakis D, Talukder R, Lemke E, Olsen TA, Jain J, Jang A,

- Ali A, Jindal T, Chou J, Friedlander TW, Hoimes C, Basu A, Zakharia Y, Barata PC, Bilen MA, Enamekhoo H, Davis NB, Shah SA, Milowsky MI, Gupta S, Campbell MT, Grivas P, Sonpavde GP, Kilari D, Alva A. Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer: Analysis from the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) study. *Cancer* 2022; 128(6):1194-1205
- Li 2023** Li S, Shi Y, Dong H, et al. EV-203: phase 2 trial of enfortumab vedotin in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma in China. *J Clin Oncol*. 2023;41(16 suppl):e16574. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16574
- Li 2024** Li S, Shi Y, Dong H, Guo H, Xie Y, Sun Z, Zhang X, Kim E, Zhang J, Li Y, Xu C, Kadeerbai H, Lee S, Gorla S, Guo J, Sheng X. Phase 2 Trial of Enfortumab Vedotin in Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in China. *Cancer Med* 2024; 13(21):e70368. DOI:10.1002/cam4.70368
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Mamtani 2021** Mamtani R, Rosenberg JE, Powles T, et al. Quality of life, functioning, and symptoms in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from EV-301: A randomized phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39 (suppl 15): 4539-4539 [abstrakt i poster].
- McGregor 2019** McGregor BA, O'Donnell PH, Balar A, Petrylak DP, Rosenberg JE, Yu E, Quinn DI, Shah SN, Pinelli J, Hepp Z, Galsky M. Quality of life of metastatic urothelial cancer (mUC) patients treated with enfortumab vedotin (EV) following platinum-containing chemotherapy and a checkpoint inhibitor (CPI): Data from EV-201 cohort 1. *Ann Oncol* 2019; 30:v367-v368.
- McGregor 2022** McGregor B, O'Donnell PH, Balar A, Petrylak D, Rosenberg J, Yu EY, Quinn DI, Heath EI, Campbell M, Hepp Z, McKay C, Steinberg J, Regnault A, Mazerolle F, Galsky M. Health-related Quality of Life of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Treated with Enfortumab Vedotin after Platinum and PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy: Results from Cohort 1 of the Phase 2 EV-201 Clinical Trial. *Eur Urol* 2022; 81(5):515-522
- Minato 2023** Minato A, Kimuro R, Ohno D, Tanigawa K, Kuretake K, Matsukawa T, Takaba T, Jojima K, Harada M, Higashijima K, Nagata Y, Tomisaki I, Harada K, Fujimoto N, Miyamoto H. Efficacy and Tolerability of Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma: Early Experience in the Real World. *Anticancer Res* 2023; 43(9):4055-4060. DOI:10.21873/anticancer.16594
- Minato 2024** Minato A, Furubayashi N, Nagata Y, Tomoda T, Masaoka H, Song Y, Hori Y, Kiyoshima K, Negishi T, Kuroiwa K, Seki N, Tomisaki I, Harada K, Nakamura M, Fujimoto N. Prognostic Impact of Histologic Subtype and Divergent Differentiation in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Treated with Enfortumab Vedotin: A Multicenter Retrospective Study. *Curr Oncol* 2024; 31(2):862-871. DOI:10.3390/currenol31020064
- Minato 2024a** Minato A, Furubayashi N, Tomoda T, Masaoka H, Song Y, Hori Y, Kiyoshima K, Negishi T, Kuroiwa K, Seki N, Tomisaki I, Harada K, Nakamura M, Fujimoto N. Organ-Specific Tumor Response to Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Genitourin Cancer* 2024; 22(5):102148. DOI:10.1016/j.clgc.2024.102148
- Minato 2025** Minato A, Takaba T, Sugita Y, Kaneko Y, Hongyo R, Tanaka T, Bando T, Sugi T, Mizushima Y, Matsukawa T, Jojima K, Higashijima K, Nagata Y, Tomisaki I, Kashiwagi E. Clinical significance of the dose modification of enfortumab vedotin monotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2025. DOI:10.1093/jjco/hyaf049
- Miyake 2024** Miyake M, Nishimura N, Oda Y, Miyamoto T, Ohmori C, Takamatsu N, Itami Y, Tachibana A, Matsumoto Y, Kiba K, Tomioka A, Yamamoto H, Okajima E, Masaomi K, Sakamoto K, Tomizawa M, Shimizu T, Ohnishi K, Hori S, Morizawa Y, Gotoh D, Nakai Y, Torimoto K, Tanaka N,

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

- Fujimoto K. Enfortumab vedotin following platinum-based chemotherapy and immune checkpoint inhibitors for advanced urothelial carcinoma: response, survival and safety analysis from a multicentre real-world Japanese cohort. *Jpn J Clin Oncol* 2024; 54(3):329-338. DOI:10.1093/jjco/hyad170
- Miyake 2025** Miyake M, Nishimura N, Oda Y, Miyamoto T, Tomizawa M, Shimizu T, Hori S, Morizawa Y, Gotoh D, Nakai Y, Torimoto K, Fujii T, Tanaka N, Fujimoto K. Dysgeusia in patients with advanced urothelial carcinoma receiving enfortumab vedotin, platinum-based chemotherapy, or immune check point inhibitors: time-course assessment using chemotherapy-induced taste alteration scale. *J Chemother* 2025; 37(2):146-158. DOI:10.1080/1120009X.2024.2340885
- Miyake 2025a** Miyake M, Nishimura N, Iemura Y, Yoshikawa M, Torimoto K, Tomioka A, Sakamoto K, Matsumura Y, Naoi M, Ichii D, Inoue K, Narita K, Oyama N, Tomizawa M, Shimizu T, Ohnishi K, Hori S, Morizawa Y, Gotoh D, Nakai Y, Tanaka N, Fujimoto K. Impact of Initial Relative Dose Intensity on Tumor Response and Survival Outcomes in Enfortumab Vedotin Monotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma: A Real-world Analysis From a Multicenter Study. *Clin Genitourin Cancer* 2025:102326. DOI:10.1016/j.clgc.2025.102326
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Molina 2023** Molina G E, Schwartz B, Srinivas S, Shah S, Zaba L C. In Patients with Advanced Urothelial Carcinoma, Immune Checkpoint Inhibition Prior to Enfortumab Vedotin Is Associated with High-grade Skin Toxicity. *European Urology* 2023; 83(4):377-378.
- Mollica 2020** Mollica V, Rizzo A, Montironi R, Cheng L, Giunchi F, Schiavina R, Santoni M, Fiorentino M, Lopez-Beltran A, Brunocilla E, Brandi G, Massari . Current strategies and novel therapeutic approaches for metastatic urothelial carcinoma. *Cancers* 2020; 12(6).
- Morikawa 2024** Morikawa T, Naiki T, Sugiyama Y, Naiki-Ito A, Nagai T, Etani T, Iida K, Isobe T, Noda Y, Shimizu N, Aoki M, Gonda M, Banno R, Kubota H, Ando R, Umemoto Y, Kawai N, Yasui T. C-Reactive Protein Is a Potential Prognostic Marker in Patient with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Treated with Enfortumab Vedotin: A Multi-Center Retrospective Study. *Cancers (Basel)* 2024; 16(9). DOI:10.3390/cancers16091725
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Nagata 2024** Nagata Y, Minato A, Aono H, Kimuro R, Higashijima K, Tomisaki I, Harada K, Miyamoto H, Fujimoto N. Immunohistochemical Expression of p53 and FGFR3 Predicts Response to Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2024; 25(19). DOI:10.3390/ijms251910348
- Nakagawa 2025** Nakagawa R, Izumi K, Toriumi R, Aoyama S, Kano H, Makino T, Naito R, Kadomoto S, Iwamoto H, Yaegashi H, Kawaguchi S, Nohara T, Shigehara K, Mizokami A. Comparison of the efficacy of enfortumab vedotin and paclitaxel plus carboplatin in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2025; 30(3):524-531. DOI:10.1007/s10147-024-02678-x
- Nakamura 2025** Nakamura Y, Tanaka H, Numao N, Inoue M, Yoshinaga A, Kawamura N, Tanabe K, Izumi K, Yamamoto T, Uehara S, Maezawa Y, Soma T, Toide M, Takazawa R, Araki S, Yoshida S, Fujii Y. Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma: Comprehensive Treatment Outcomes and Prognostic Insights From a Multicenter Real-World Study (YUSHIMA Study). *Clin Genitourin Cancer* 2025; 23(2):102301. DOI:10.1016/j.clgc.2025.102301

- Nakane 2024** Nakane K, Taniguchi K, Nezasa M, Enomoto T, Yamada T, Tomioka-Inagawa R, Niwa K, Tomioka M, Ishida T, Nagai S, Yokoi S, Taniguchi T, Kawase M, Kawase K, Iinuma K, Tobisawa Y, Koie T. Oncologic Outcomes of Patients with Immune Checkpoint Inhibitor Resistant Urothelial Carcinoma Treated with Enfortumab Vedotin and the Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Dysgeusia on Overall Survival: A Retrospective Multicenter Cohort Study in Japan. *Cancers (Basel)* 2024; 16(15). DOI:10.3390/cancers16152648
- NCI 2021** National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. Dostęp online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>. Ostatni dostęp w dniu 06.04.2021 r.
- NCT03219333** ClinicalTrials.gov. A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (EV-201). Study Results. Last Update Posted: 27.08.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03219333?term=NCT03219333&rank=1&tab=results>. Ostatni dostęp w dniu 15.05.2025 r.
- NCT03474107** ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). Study Results. Last Update Posted: December 22, 2022. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03474107?term=EV-301&draw=2&rank=1&view=results>. Ostatni dostęp w dniu 16.01.2023 r.
- NCT04995419** ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Who Previously Received Platinum-containing Chemotherapy and Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1) / (Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor Therapy. Study Results. Last Update Posted: 13.04.2025.. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04995419?term=NCT04995419&rank=1&tab=results>
- Nguyen 2021** Nguyen MN, Reyes M, Jones SC. Postmarketing Cases of Enfortumab Vedotin–Associated Skin Reactions Reported as Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatology*. 2021;157(10):1237-1239. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3450
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Nishimura 2025** Nishimura N, Miyake M, Takamatsu N, Mieda K, Inoue K, Tachibana A, Sakamoto K, Onishi M, Maesaka F, Yoshikawa T, Tomizawa M, Shimizu T, Onishi K, Hori S, Morizawa Y, Gotoh D, Nakai Y, Tanaka N, Fujimoto K. Platinum-based chemotherapy rechallenge or enfortumab vedotin after maintenance avelumab or pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Bladder Cancer* 2025; 11(1):23523735251317423. DOI:10.1177/23523735251317423
- Niziam 2024** Nizam A, Jindal T, Jiang CY, Alhalabi O, Bakaloudi DR, Talukder R, Davidsohn MP, Nguyen CB, Oh E, Taylor AK, Lemke E, Kilari D, Hoimes CJ, Enamekhoo H, Gupta S, Bellmunt J, Grivas P, Campbell MT, Alva AS, Koshkin VS. Outcomes in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (aUC) treated with enfortumab vedotin (EV) after switch maintenance avelumab (MAv) in the UNITE study. *J Clin Oncol* 2024; 42(4).
- O'Donnell 2020** O'Donnell PH, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. 746P EV-201: Long-term results of enfortumab vedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and PD-1/PD-L1 inhibitors. *Annals of Oncology* 2020; 31 (suppl 4): S579-S580 [abstrakt i poster].
- Ozaki 2025** Ozaki K, Yamamoto H, Sekine Y, Horiguchi H, Hosogoe S, Mikami J, Fujita N, Tokui N, Okita K, Okamoto T, Mori K, Kobayashi M, Numakura K, Yoneyama T, Tabata R, Sato S, Habuchi T,

- Ohyama C, Hatakeyama S. Impact of Skin Adverse Events on Prognosis in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Treated With Enfortumab Vedotin: A Real-World Multicenter Study. *Int J Urol* 2025. DOI:10.1111/iju.70030
- Petrylak 2017** Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, Drakaki A, Sternberg CN, Nishiyama H, et al.; RANGE study investigators. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Nov 18;390(10109):2266-2277.
- Petrylak 2019** Petrylak DP, Balar AV, O'Donnell PH, et al. EV-201: Results of Enfortumab Vedotin Monotherapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Previously Treated with Platinum and Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(suppl 18): 4505-4505 [abstrakt i prezentacja].
- Petrylak 2020** Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, Drakaki A, Sternberg CN, Nishiyama H, et al.; RANGE study investigators. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jan;21(1):105-120.
- Petrylak 2021** Petrylak DP, Powles T, Rosenberg J. Enfortumab Vedotin in Advanced Urothelial Carcinoma. Reply. *N Engl J Med* 2021; 385(1):93-94.
- Petrylak 2024** Petrylak DP, Chia YL, Yu EY, Powles T, Flaig TW, Loriot Y, O'Donnell PH, Heath EI, Kojima T, Park SH, Sonpavde GP, Picus J, Matsubara N, Obara W, Chudasama V, Poondru S, Harrison M, Kim E, Brancato SJ, Rosenberg JE. Impact of exposure on outcomes with enfortumab vedotin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2024; 42(16) [abstrakt i poster].
- Powles 2021** Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Wu C, Campbell M, Matsangou M, Petrylak D. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(12):1125-1135.
- Rizzo 2025** Rizzo M, Morelli F, Ürün Y, Buti S, Park SH, Bourlon MT, Grande E, Massari F, Landmesser J, Poprach A, Takeshita H, Roviello G, Myint ZW, Popovic L, Soares A, Abahssain H, Giannatempo P, Molina-Cerrillo J, Incorvaia L, Salah S, Zeppellini A, Monteiro FSM, Porta C, Gupta S, Santoni M. Real-Life Impact of Enfortumab Vedotin or Chemotherapy in the Sequential Treatment of Advanced Urothelial Carcinoma: The ARON-2 Retrospective Experience. *Cancer Med* 2025; 14(4):e70479. DOI:10.1002/cam4.70479
- Rosenberg 2018** Rosenberg JE, Sridhar SS, Zhang J, et al. Updated results from the enfortumab vedotin phase 1 (EV-101) study in patients with metastatic urothelial cancer (mUC). *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36 (suppl 15): 4504-4504 [abstrakt i prezentacja].
- Rosenberg 2019** Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, McGregor BA, Heath EI, Yu EY, Galsky MD, Hahn NM, Gartner EM, Pinelli JM, Liang SY, Melhem-Bertrandt A, Petrylak D. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2019; 37(29):2592-2600
- Rosenberg 2019a** Rosenberg JE, Sridhar SS, Zhang J, et al. Mature results from EV-101: A phase I study of enfortumab vedotin in patients with metastatic urothelial cancer (mUC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(suppl 7): 377-377 [abstrakt i poster].
- Rosenberg 2020** Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, Smith D, Ruether D, Flaig TW, Baranda J, Lang J, Plimack ER, Sangha R, Heath EI, Merchan J, Quinn DI, Srinivas S, Milowsky M, Wu C, Gartner EM, Zuo P, Melhem-Bertrandt A, Petrylak D. EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol* 2020; 38(10):1041-1049 [abstrakt i prezentacja].
- Rosenberg 2021a** Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, et al. 698P Analysis of hard-to-treat subgroups from EV-301: A phase III trial of enfortumab vedotin (EV) vs chemotherapy for previously treated

- advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology* 2021; 32 (suppl 5): S710-S711 [abstrakt i poster].
- Rosenberg 2022** Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, *et al.* Long-term outcomes in EV-301: 24-month findings from the phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2022; 40(Suppl. 16): 4516
- Rosenberg 2023** Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Lorient Y, Duran I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Mamtani R, Wu C, Matsangou M, Campbell M, Petrylak DP. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2023; 34(11):1047-1054. DOI:10.1016/j.annonc.2023.08.016
- Rosenberg 2024** Rosenberg JE, Mamtani R, Sonpavde GP, Lorient Y, Duran I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Sridhar SS, Pappot H, Gurney H, Bedke J, van der Heijden MS, Galli L, Keam B, Masumori N, Meran J, O'Donnell PH, Park SH, Grande E, Sengeløv L, Uemura H, Skaltsa K, Campbell M, Matsangou M, Wu C, Hepp Z, McKay C, Powles T, Petrylak DP. Health-related Quality of Life in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma from EV-301: A Phase 3 Trial of Enfortumab Vedotin Versus Chemotherapy. *Eur Urol* 2024; 85(6):574-585. DOI:10.1016/j.eururo.2024.01.007
- Rosenberg 2021a** Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, *et al.* 698P Analysis of hard-to-treat subgroups from EV-301: A phase III trial of enfortumab vedotin (EV) vs chemotherapy for previously treated advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology* 2021; 32 (suppl 5): S710-S711 [abstrakt i poster].
- Rosenberg 2021b** Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, *et al.* Long-term outcomes in EV-301: 24-month findings from the phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40 (suppl 16): 4516-4516 [abstrakt i prezentacja].
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Shindo 2025** Shindo T, Hashimoto K, Kenuka T, Miyamoto S, Hiyama Y, Fukuta F, Kunishima Y, Okada M, Matsukawa M, Kato R, Senda M, Wanifuchi A, Sato S, Kobayashi K, Tanaka T, Masumori N. Efficacy and safety of enfortumab vedotin in older patients with metastatic urothelial carcinoma: A multicenter retrospective study. *J Geriatr Oncol* 2025; 16(2):102183. DOI:10.1016/j.jgo.2024.102183
- Sikora-Kupis 2023** Sikora-Kupis B, Domański P, Fortuniak W, Kruczyk B, Staneta S, Piętak M, Mydlak A, Demkow T, Dumnicka P, Kucharz J. First experience in treating advanced urothelial cancer with enfortumab vedotin. Single-centre retrospective study of patients qualified for a rescue access procedure. *Contemp Oncol (Pozn)* 2023; 27(4):224-229. DOI:10.5114/wo.2023.134751
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Taguchi 2023** Taguchi S, Kawai T, Ambe Y, Kishitani K, Sugimoto K, Miyakawa J, Nakamura Y, Noda M, Kaneko T, Kamei J, Obinata D, Yamaguchi K, Kakutani S, Furuya Y, Sato Y, Uemura Y, Akiyama Y, Yamada Y, Sato Y, Yamada D, Enomoto Y, Nishimatsu H, Fujimura T, Fukuhara H, Nakagawa T, Takahashi S, Kume H. Enfortumab vedotin versus platinum rechallenge in post-

- platinum, post-pembrolizumab advanced urothelial carcinoma: A multicenter propensity score-matched study. *Int J Urol* 2023; 30(12):1180-1186. DOI:10.1111/iju.15300
- Taguchi 2025** Taguchi S, Kawai T, Ambe Y, Kishitani K, Noda M, Kaneko T, Miyakawa J, Nakamura Y, Hos-hina H, Obinata D, Yamaguchi K, Kakutani S, Furuya Y, Sato Y, Adachi Y, Sugimoto K, Sato K, Tabata M, Tanaka T, Nara K, Uemura Y, Kamei J, Akiyama Y, Sato Y, Yamada Y, Niimi A, Yamada D, Takada T, Takahashi S, Yamada Y, Miyazaki H, Enomoto Y, Nishimatsu H, Fujimura T, Fukuhara H, Nakagawa T, Takahashi S, Kume H. Physical, but not laboratory, treatment-related adverse events are associated with favorable outcomes of enfortumab vedotin for advanced urothelial carcinoma: A landmark analysis. *Int J Urol* 2025; 32(3):270-276. DOI:10.1111/iju.15640
- Tai 2021** Tai TA, Latimer NR, Benedict Á, Kiss Z, Nikolaou A. Prevalence of Immature Survival Data for Anti-Cancer Drugs Presented to the National Institute for Health and Care Excellence and Impact on Decision Making. *Value Health*. 2021 Apr;24(4):505-512.
- Takahashi 2019** Takahashi S, Uemura M, Kimura T, Kawasaki Y, Takamoto A, Yamaguchi A, Melhem-Bertrandt A, Gartner EM, Inoue T, Akazawa R, Kadokura T, Tanikawa . A phase I study of enfortumab vedotin in Japanese patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs* 2020; 38(4):1056-1066.
- Talukder 2023** Talukder R, Makrakis D, Grivas P, Khaki AR. The Evolving Therapeutic Landscape and Role of Enfortumab Vedotin in Advanced Urothelial Carcinoma: A Systematic Review. *US Oncol Hematol Rev* 2023; 19(1):27-34. DOI:10.17925/OHR.2023.19.1.27
- Taoka 2024** Taoka R, Kamada M, Izumi K, Tanimoto R, Daizumoto K, Hayashida Y, Uematsu K, Arai H, Sano T, Saito R, Hirama H, Kobayashi T, Honda T, Osaki Y, Abe Y, Naito H, Tohi Y, Matsuoka Y, Kato T, Okazoe H, Ueda N, Sugimoto M. Peripheral neuropathy and nerve electrophysiological changes with enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial carcinoma: a prospective multicenter cohort study. *Int J Clin Oncol* 2024; 29(5):602-611. DOI:10.1007/s10147-024-02481-8
- Uchimoto 2024** Uchimoto T, Matsuda T, Komura K, Fukuokaya W, Adachi T, Hirasawa Y, Hashimoto T, Yoshizawa A, Saruta M, Hashimoto M, Higashio T, Tsuchida S, Nishimura K, Tsujino T, Nakamura K, Fukushima T, Nishio K, Yamamoto S, Iwatani K, Urabe F, Mori K, Yanagisawa T, Tsuduki S, Takahara K, Inamoto T, Miki J, Fujita K, Kimura T, Ohno Y, Shiroki R, Uemura H, Azuma H. C-Reactive Protein-Albumin Ratio Predicts Objective Response to Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Carcinoma. *Target Oncol* 2024; 19(4):635-644. DOI:10.1007/s11523-024-01068-7
- Uchimoto 2024a** Uchimoto T, Tsuchida S, Komura K, Fukuokaya W, Adachi T, Hirasawa Y, Hashimoto T, Yoshizawa A, Saruta M, Hashimoto M, Higashio T, Matsuda T, Nishimura K, Tsujino T, Nakamura K, Fukushima T, Nishio K, Yamamoto S, Iwatani K, Urabe F, Mori K, Yanagisawa T, Tsuduki S, Takahara K, Inamoto T, Miki J, Fujita K, Kimura T, Ohno Y, Shiroki R, Uemura H, Azuma H. Durable Response to Enfortumab Vedotin Compared to Re-challenging Chemotherapy in Metastatic Urothelial Carcinoma After Checkpoint Inhibitors. *Target Oncol* 2024; 19(3):401-410. DOI:10.1007/s11523-024-01047-y
- Uchimoto 2025** Uchimoto T, Iwatsuki K, Komura K, Fukuokaya W, Adachi T, Hirasawa Y, Hashimoto T, Yoshizawa A, Saruta M, Hashimoto M, Minami T, Yamamoto Y, Yamazaki S, Takai T, Sakamoto M, Nakajima Y, Nishimura K, Maenosono R, Tsujino T, Nakamura K, Fukushima T, Nishio K, Yoshikawa Y, Yamamoto S, Iwatani K, Urabe F, Mori K, Yanagisawa T, Tsuduki S, Takahara K, Fujita K, Kimura T, Ohno Y, Shiroki R, Azuma H. Association of body mass index and tumor response in metastatic urothelial carcinoma treated with enfortumab vedotin: data from the ULTRA-Japan consortium. *Int J Clin Oncol* 2025; 30(4):761-769. DOI:10.1007/s10147-025-02709-1
- Uemura 2024** Uemura K, Ito H, Jikuya R, Kondo T, Tatenuma T, Kawahara T, Ito Y, Komeya M, Muraoka K, Hasumi H, Uemura H, Makiyama K. Enfortumab vedotin prolongs overall survival in

- metastatic urothelial carcinoma following pembrolizumab therapy in real-world data. *Int J Urol* 2024; 31(6):678-684. DOI:10.1111/iju.15437
- Urabe 2025** Urabe F, Taneda Y, Uchida N, Kagawa H, Muramoto K, Goto Y, Koike Y, Hara S, Ohtsuka T, Nakazono M, Ishikawa M, Imai Y, Iwatani K, Kayano S, Atsuta M, Aikawa K, Tashiro K, Sasaki T, Miki J, Kimura T. Organ-specific tumor response to enfortumab vedotin in metastatic urothelial carcinoma: a multicenter retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2025. DOI:10.1093/jjco/hyaf060
- URPL 2025** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. Komunikaty dot. produktów leczniczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
- URPL 2025a** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowane do 31.12.2023 r.
Dostęp on-line pod adresem: <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <https://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2025 r.
- Vlachou 2023** Vlachou E, Matoso A, McConkey D, Jing Y, Johnson B A, Hahn N M, Hoffman-Censits J. Enfortumab Vedotin-related Cutaneous Toxicity and Radiographic Response in Patients with Urothelial Cancer: A Single-center Experience and Review of the Literature. *European Urology Open Science* 2023; 49:100-103.
- Wang 2023** Wang L, Shi G, Zhao G, He W, Cen Z, Xu F. Efficacy and safety of enfortumab vedotin in the treatment of advanced urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Anti-cancer Drugs* 2023; 34(4):473-478.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Wysocki 2022** Wysocki PJ, Chłosta P, Antoniewicz A, Chrzan R, Czech AK, Dudek P, Gronostaj K, Krzakowski M, Kwinta Ł, Kucharz J, Małecki K, Okoń K, Przydacz M, Skoneczna I, Wiechno P. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego. *Onkol Prakt Klin Edu* 2022;8(4):229-291.
- Yajima 2025** Yajima S, Hirose K, Masuda H. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 2025; 8(3):e250250. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2025.0250
- Yoon 2022** Yoon S, Shin SJ, Kim HC, Kim YS, Lee HJ, Keam B, Choi YJ, Kim YJ, Park I, Park SH, Lee J. Enfortumab vedotin-related pneumonitis is more common than expected and could lead to acute respiratory failure. *Eur J Cancer* 2022; 174:81-89
- Yu 2021** Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, Lee JL, van der Heijden MS, Loriot Y, Stein MN, Necchi A, Kojima T, Harrison MR, Hoon Park S, Quinn DI, Heath EI, Rosenberg JE, Steinberg J, Liang SY, Trowbridge J, Campbell M, McGregor B, Balar A. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(6):872-882.

- Yu 2024** Yu M, Zhou L, Cao M, Ji C, Zheng Y. Post-marketing drug safety surveillance of enfortumab vedotin: an observational pharmacovigilance study based on a real-world database. *Front Immunol* 2024; 15:1397692. DOI:10.3389/fimmu.2024.1397692
- Zhou 2019** Zhou J, Yang C, Lu Z, Zhang L, Yin Y, Tai S, Liang C. Primary urothelial carcinoma of the prostate: A rare case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(3):e14155.
- Zschäbitz 2023** Zschäbitz S, Biernath N, Hilser T, Höllein A, Zengerling F, Cascucelli J, Paffenholz P, Seidl D, Lutz C, Schlack K, Kingreen D, Klümper N, Ivanyi P, von Amsberg G, Heers H, Roghmann F, Tauber RL, Cathomas R, Hofer L, Niegisch G, Klee M, Ehrenberg R, Hassler A, Hadaschik BA, Grünwald V, Darr C. Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Carcinoma: Survival and Safety in a European Multicenter Real-world Patient Cohort. *Eur Urol Open Sci* 2023; 53:31-37. DOI:10.1016/j.euros.2023.04.018