

Analiza Kliniczna

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 20 stycznia 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	11
ANALIZA KLINICZNA	23
1 Cel opracowania.....	24
2 Metodyka	24
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	24
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	24
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	25
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	27
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	29
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	29
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	30
2.2 Ocena bezpieczeństwa	30
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	30
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	30
2.5 Analiza statystyczna	31
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	32
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	44
5 Erdafitynib versus chemioterapia standardowa – badanie kliniczne z randomizacją <i>THOR</i>	47
5.1 Opis metodyki włączonych badań	47
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	57
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	57
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	61
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	66
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	75
5.3.1 Zużycie leku	79
5.3.2 Wcześniej otrzymane leczenie	80
5.3.3 Kolejne linie leczenia	84
5.4 Skuteczność kliniczna.....	86
5.4.1 Przeżycie całkowite (OS).....	87

5.4.1.1	Analiza wrażliwości	88
5.4.1.2	Analiza w podgrupach.....	89
5.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	95
5.4.2.1	Analiza w podgrupach.....	95
5.4.3	Odpowiedź na leczenie	99
5.4.3.1	Analiza w podgrupach.....	101
5.4.4	Czas trwania odpowiedzi (DoR)	104
5.5	Bezpieczeństwo	104
5.5.1	Ogólne kategorie AEs	105
5.5.2	Poszczególne TEAEs	108
5.5.3	TRAEs.....	112
5.5.4	SAEs.....	117
5.5.5	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)	119
6	Erdafinityb <i>versus</i> enfortumab wedotyny – zakotwiczone porównanie pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC	124
6.1	Metodyka.....	124
6.2	Populacja	128
6.3	Interwencja.....	132
6.4	Skuteczność kliniczna.....	133
6.4.1	Przeżycie całkowite	134
6.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	136
6.4.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie	138
6.4.4	Całkowita odpowiedź na leczenie	139
6.5	Bezpieczeństwo	141
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	145
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	150
9	Badania w toku.....	155
10	Wyniki	156
11	Dyskusja	168
12	Ograniczenia	174
13	Wnioski końcowe	179
14	Załączniki.....	180
14.1	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	180

14.1	Przeglądy systematyczne włączone do przeglądu badań wtórnych	182
14.2	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	182
14.3	Pełna ocena opublikowanych przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....	186
14.1	Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.....	190
14.2	Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	191
14.3	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do przeglądu systematycznego	196
14.4	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych.....	217
14.5	Dodatkowe dane dotyczące badania wykorzystanego w porównaniu pośrednim	222
14.5.1	Charakterystyka badania <i>EV-301</i>	222
14.5.2	Ocena jakości (RoB) badania <i>EV-301</i>	230
14.6	Skale wykorzystane w analizie własnej.....	239
14.6.1	Skala AMSTAR 2	239
14.6.2	Narzędzie <i>Cochrane Risk of Bias 2</i> (ROB2)	245
14.6.3	Skala Jadad.....	250
14.7	Skale wykorzystane we włączonych badaniach	251
14.7.1	RECIST v1.1	251
14.7.2	EQ-5D-5L.....	252
14.7.3	Kwestionariusz <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS)	253
14.7.4	Kwestionariusz <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder</i> (FACT-BI).....	253
	Wkład autorów w opracowanie raportu	255
	Spis Tabel	256
	Spis Wykresów	259
	Piśmiennictwo	260

Wykaz skrótów

AACR	Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Rakiem (z ang. <i>American Association for Cancer Research</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ALP	Fosfataza zasadowa (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AlAT, ALAT, AlAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
aMAIC	Zakotwiczone porównanie pośrednie korygowane charakterystykami populacji (z ang. <i>anchored Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofili (z ang. <i>Absolute Neutrophile Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASCO-GU	Symposium Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej odnośnie leczenia nowotworów układu moczowo-płciowego (z ang. <i>ASCO Genitourinary Cancers Symposium</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa, AST, AspAT (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
AUA	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (z ang. <i>American Urological Association</i>)
bd.	Brak danych
BSA	Powierzchnia ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CLIA	<i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i>
CPS	Łączny wynik pozytywny (z ang. <i>Combined Positive Score</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>Complete Response</i>)
CrCl	Klirens kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i>)
CrI	Przedział wiarygodności (z ang. <i>Credible Interval</i>)
CSR	Centralna surowicza retinopatia (z ang. <i>Central Serous Retinopathy</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Chemioterapia
CYP	Enzymy cytochromu P450
DCO	Data odcięcia danych (<i>Data Cut-Off</i>)
DCR	Kontrola choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DOC	Docetaksel
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EAP	Wczesny dostęp (z ang. <i>Early Access Program</i>)

EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (z ang. <i>European Association of Urology</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (z ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
eGFR	Oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30	Kwestionariusz <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Core 30</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz <i>EuroQol 5-Dimension 5-level</i>
ERDA	Erdafitynib
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
EV	Enfortumab wedotyny (z ang. <i>Enfortumab Vedotin</i>)
FACT-BI	Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej, specyficzny dla raka pęcherza moczowego (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder</i>)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FGFR	Receptor dla czynników wzrostu fibroblastów (z ang. <i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>)
GGN	Górna Granica Normy
HGB	Stężenie hemoglobiny
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HRU	Zużycie zasobów systemu opieki zdrowotnej (z ang. <i>Healthcare Resources Utilization</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	10. wersja Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems, 10th revision</i>)
ICI	Inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitor</i>)
IDMC	Niezależny komitet monitorujący dane (z ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IPD	Dane indywidualnych pacjentów (z ang. <i>Individual Patient Data, Individual Participant Data</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IWRS	Interaktywny system odpowiedzi sieciowych (z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
LTE	Faza wydłużonej obserwacji (z ang. <i>Long-Term Extension</i>)
MAIC	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>

MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAE	Monometyloaurystatyna E
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRI	Rezonans magnetyczny
mRNA	Informacyjny kwas rybonukleinowy (z ang. <i>messenger Ribonucleic Acid</i>)
mUC	Przerzutowy rak urotelialny (z ang. <i>metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
MVAC	Schemat leczenia: metotreksat, doksorubicyna, cisplatyna, winblastyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	Nie dotyczy
NDO	Nieemożliwe do oceny
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (z ang. <i>Next-Generation Sequencing</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NICE DSU	<i>National Institute for Health Care and Excellence Decision Support Unit</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</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
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OCT	Optyczna koherentna tomografia (z ang. <i>Optical Coherence Tomography</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective Response</i>)
OS	Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PAC	Paklitaksel (z ang. <i>Paclitaxel</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death Ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PGIS	Skala ogólnego wrażenia klinicznego według pacjenta (z ang. <i>Patient Global Impression of Severity</i>)
PICO	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)

PICOS	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PLT	Trombocyty, płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PP	Analiza <i>per protocol</i> , analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (z ang. <i>Per Protocol</i>)
PPES	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (z ang. <i>Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrome</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (PR, z ang. <i>Partial Response</i>)
PRES	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (z ang. <i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSM	<i>Propensity Score Matching, Propensity Score Weighting</i>
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>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RES	Populacja, w której możliwa była ocena odpowiedzi
ROB2	Narzędzie opracowane przez <i>Cochrane</i> , do oceny ryzyka błędu systematycznego (z ang. <i>Cochrane Risk of Bias 2</i>)
ROBINS-I	<i>Risk of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions</i>
RPE	Nabłonek barwnikowy siatkówki (z ang. <i>Retinal Pigment Epithelium</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Badanie rentgenowskie
RT-PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (z ang. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SAF	Populacja uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa, obejmująca chorych, którzy przyjęli jakąkolwiek ilość leku w badaniu
SAP	Plan analizy statystycznej (z ang. <i>Statistical Analysis Plan</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SIGN	<i>the Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SOC	Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (z ang. <i>MedDRA System Organ Class</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
TK	Tomografia komputerowa

TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, który określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe (z ang. T – <i>primary tumor</i> , N – <i>nearby [regional] lymph nodes</i> , M – <i>distant metastasis</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTR	Czas do odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Time To Response</i>)
UC	Rak urotelialny (z ang. <i>Urothelial Carcinoma</i>)
UE	Unia Europejska
UK	Wielka Brytania (z ang. <i>United Kingdom</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone (z ang. <i>United States of America</i>)
VIN	Winflunina (z ang. <i>Vinflunine</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
WZW	Wirusowe Zapalenie Wątroby
B-hCG	Podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (z ang. <i>B-subunit of human Chorionic Gonadotropin</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Balversa® (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium, w ramach programu lekowego.

Metodyka

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

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz). Do analizy skuteczności klinicznej erdafitynibu włączano badania pierwotne według schematu PICOS:

Populacja (P, z ang. *population*):

- wiek 18 lat i powyżej
- stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG
- 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
- obecność podatnych zmian genetycznych *FGFR3*
- progresja radiologiczna choroby podczas lub po terapii z inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) stosowanej w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia (pacjenci, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały ogólnoustrojową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w leczeniu przerzutów)
- obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1

Interwencja (I, z ang. *Intervention*): erdafitynib w monoterapii, dawkowany zgodnie z ChPL Balversa® (ERDA)

Komparatory (C, z ang. *Comparison*):

- enfortumab wedotyny, dawkowany zgodnie z ChPL Padcev® (EV)
- chemioterapia standardowa (CTH)

Z uwagi na brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ERDA vs EV uwzględniono publikacje umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego:

- badania z randomizacją porównujące EV vs CTH
- skorygowane porównania pośrednie ERDA vs EV

Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):

- 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)
 - jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs)
- bezpieczeństwo

Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):

- ERDA: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną
- ERDA: badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów)
- w przypadku braku pierwotnych badań porównujących EV z wybranymi komparatorami: badania RCT oceniające komparator, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego, skorygowane porównania pośrednie z komparatorem
 - 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

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

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego, systematycznego wyszukiwania, odnaleziono jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z jednym z predefiniowanych komparatorów: RCT *THOR* porównujące erdafitynib z chemioterapią. Nie odnaleziono żadnego badania z bezpośrednim porównaniem erdafitynibu z komparatorem głównym – enfortumabem wedotyny, w związku z czym do analizy klinicznej włączono także opublikowane zakotwiczone porównanie pośrednie korygowane charakterystykami populacji *anchored* MAIC (aMAIC *Van Sanden 2024*) oraz 1 badanie z randomizacją *EV-301*, bezpośrednio porównujące enfortumab wedotyny z chemioterapią (wykorzystane w aMAIC).

W analizie klinicznej uwzględniono również 6 opublikowanych przeglądów systematycznych odpowiadających analizowanemu problemowi decyzyjnemu: *Cersosimo 2024, Daher 2024, Deininger 2021, Kardoust Parizi 2021, Koshkin 2021* i *Li 2024*. Uwzględniana we włączonych przeglądach pula dowodów naukowych, oceniających stosowanie erdafitynib

w docelowej populacji pacjentów z rakiem urotelialnym i zmianą genetyczną *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1, była zróżnicowana, odpowiednio do przyjmowanych przez autorów badań kryteriów włączenia oraz dat wyszukiwania. Wszystkie badania pierwotne oceniające erdafitynib w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego, uwzględnione w odnalezionych przeglądach systematycznych, zidentyfikowano i poddano selekcji także w toku wyszukiwania własnego, co potwierdza odpowiednią czułość przyjętej strategii wyszukiwania. W żadnej z włączonych prac wtórnych nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników w odniesieniu do analizowanego problemu decyzyjnego. Najwyższy poziom dostępnych dowodów naukowych reprezentowało badanie kliniczne III fazy z randomizacją *THOR*, włączone również do własnego przeglądu systematycznego badań pierwotnych.

Erdaftyynib *versus* chemioterapia standardowa – badanie kliniczne z randomizacją *THOR*

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano badanie kliniczne z randomizacją, w którym prowadzono ocenę erdafitynibu w poszukiwanej populacji, tj. u dorosłych pacjentów z niereseekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w niereseekcyjnym lub przerzutowym stadium – badanie *THOR*. Badanie *THOR* to wieloośrodkowa, międzynarodowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją, w której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo erdafitynibu względem wybranych jednolekowych schematów chemioterapii (docetaksel lub winflunina w monoterapii).

Do badania *THOR* kwalifikowano dorosłych pacjentów z histologicznym potwierdzeniem raka urotelialnego, w stadium niereseekcyjnym lub przerzutowym, ze stanem sprawności wg ECOG równym 0, 1 lub 2. Wymagano stwierdzenia w guzie nowotworowym ≥ 1 spośród poszukiwanych translokacji lub mutacji *FGFR*. Kryterium włączenia stanowiła odnotowana przed randomizacją progresja, przebyta podczas lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. Dopuszczano wcześniejsze otrzymanie maksymalnie dwóch linii leczenia ogólnoustrojowego, do których zaliczano terapie stosowane na etapie choroby przerzutowej, a także chemioterapię lub immunoterapię neoadiuwantową lub adiuwantową, jeśli w ciągu 12 miesięcy od otrzymania ostatniej dawki leku wystąpiła progresja. Wymagano, aby wcześniejsze leczenie obejmowało przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1 stosowane w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego.

Liczebność porównywanych grup wyniosła 136 chorych włączonych do grupy interwencji vs 130 chorych włączonych do grupy kontrolnej. W grupie ERDA mediana wieku była równa 66 lat, a w grupie CTH – 69 lat. Zgodnie z kryteriami włączenia do badania, wszyscy pacjenci mieli stan sprawności równy 0, 1 lub 2 wg ECOG, stwierdzony kolejno u 46,3%, 44,9% oraz 8,8% chorych w grupie interwencji oraz u 39,2%, 50,8% oraz 10,0% chorych w grupie kontrolnej. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej jedną (33,1% w grupie ERDA vs 25,4% w grupie CTH) lub dwie (66,2% w grupie ERDA 74,6% w grupie CTH) linie leczenia, tylko jeden chory w grupie ERDA był wcześniej leczony trzema liniami leczenia.

Skuteczność kliniczna

W analizie skuteczności klinicznej uwzględniono populację ITT, obejmującą wszystkich

pacjentów poddanych randomizacji, liczebność porównywanych grup (ERDA vs CTH) wyniosła: 136 vs 130 chorych. Do daty odcięcia danych (15.01.2023), mediana obserwacji pod kątem przeżycia wyniosła 15,9 miesiąca.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *THOR* było **przeżycie całkowite (OS)**. Do daty odcięcia danych odnotowano 155 zgonów, w tym 77 zgonów w grupie ERDA oraz 78 zgonów w grupie CTH (stanowiło to 75% całkowitej wymaganej liczby zdarzeń). W przeprowadzonej analizie, ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny było istotnie niższe w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,64 (95% CI: 0,46; 0,88), $p = 0,005$. W niniejszej analizie jako granicę pozwalającą na wykazanie istotności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, wyznaczono wartość p równą 0,019. Warunek ten został spełniony ($p = 0,005$), co pozwoliło na potwierdzenie wyższości ERDA nad komparatorem w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (OS). W analizie w podgrupach, w większości ocenianych podgrup zaobserwowano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego podczas leczenia ERDA w porównaniu do CTH, odnotowane różnice osiągnęły istotność statystyczną jedynie w części przeprowadzonych analiz.

W analizie **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH) odnotowano istotnie niższe ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w analizowanym okresie, HR = 0,58 (95% CI: 0,44; 0,78), $p < 0,001$. W analizie w podgrupach, w prawie wszystkich ocenianych podgrupach zaobserwowano przewagę erdafitynibu nad chemioterapią w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (PFS), a w większości analiz wykazano również istotność statystyczną obserwowanych różnic.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 45,6% chorych w grupie ERDA oraz u 11,5% w grupie CTH. Przy porównaniu analizowanych interwencji zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, RB = 3,95 (95% CI: 2,37; 6,58), $p < 0,0001$, RD = 0,34 (95% CI: 0,24; 0,44), NNT = 3, $p < 0,0001$. Istotną przewagę erdafitynibu nad chemioterapią w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie odnotowano również w analizach uwzględniających poszczególne składowe ORR; RB = 8,60 (95% CI: 1,11; 66,96), $p = 0,0398$; RD = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,10), NNT = 18, $p = 0,0098$ dla odpowiedzi całkowitej (CR) oraz RB = 3,62 (95% CI: 2,11; 6,20), $p < 0,0001$; RD = 0,28 (95% CI: 0,18; 0,38), NNT = 4, $p < 0,0001$ dla odpowiedzi częściowej (PR).

W ocenie pozostałych parametrów uwzględnionych w ocenie odpowiedzi na leczenie odnotowano następujące zależności (ERDA vs CTH):

- istotnie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w grupie ERDA vs CTH; RB = 4,17 (95% CI: 2,27; 7,67), $p < 0,0001$; RD = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,36), NNT = 4, $p < 0,0001$;
- brak istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka osiągnięcia choroby stabilnej jako najlepszej odpowiedzi; RB = 1,17 (95% CI: 0,83; 1,63), $p = 0,3707$; RD = 0,05 (95% CI: -0,06; 0,17), $p = 0,3680$;
- istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej podczas terapii erdafitynibem w porównaniu do chemioterapii; RB = 1,91 (95% CI: 1,55; 2,36), $p < 0,0001$; RD = 0,39 (95% CI: 0,29; 0,50), NNT = 3, $p < 0,0001$.

Wyniki analizy ORR w podgrupach były zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badania – we wszystkich podgrupach

uwzględnionych w analizie obserwowano wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia CR lub PR w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, a dla większości ocenianych podgrup różnice na korzyść erdafitynibu osiągnęły istotność statystyczną.

Wśród 62 pacjentów z odpowiedzią na leczenie erdafitynibem, mediana **czasu trwania odpowiedzi (DoR)** wynosiła 4,9 miesiąca, a w grupie 15 pacjentów otrzymujących chemioterapię, u których wystąpiła odpowiedź na stosowane leczenie, mediana DoR była równa 5,6 miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie potwierdzonej w co najmniej dwóch kolejnych badaniach wyniosła 5,55 miesiąca dla grupy interwencji (n=48) oraz 5,75 miesiąca dla grupy kontrolnej (n=11).

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Liczebność porównywanych grup wyniosła 135 chorych w grupie ERDA vs 112 chorych w grupie CTH. Dla daty odcięcia danych (15.01.2023), mediana ekspozycji na leczenie była dłuższa w grupie interwencji (4,8 miesięcy) niż w grupie kontrolnej (1,4 miesiąca).

Ogólne kategorie AEs. Odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania następujących ogólnych kategorii AEs w grupie interwencji (ERDA) niż w grupie kontrolnej (CTH):

- TRAEs: RR = 1,12 (95% CI: 1,04; 1,21), p = 0,0046; RD = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,17), NNH = 10, p = 0,0032,
- AEs prowadzące do redukcji dawki: RR = 2,86 (95% CI: 2,02; 4,05), p < 0,0001, RD = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,56), NNH = 3, p < 0,0001,

- TRAEs prowadzące do redukcji dawki: RR = 3,08 (95% CI: 2,11; 4,48), p < 0,0001, RD = 0,44 (95% CI: 0,33; 0,56), NNH = 3, p < 0,0001,
- AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: RR = 2,30 (95% CI: 1,71; 3,09), p < 0,0001, RD = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,52), NNH = 3, p < 0,0001,
- TRAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: RR = 3,36 (95% CI: 2,26; 4,98), p < 0,0001, RD = 0,46 (95% CI: 0,35; 0,57), NNH = 3, p < 0,0001.

Istotnie niższe ryzyko występowania ogólnych kategorii AEs w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH) odnotowano dla następujących zdarzeń:

- SAEs związane z leczeniem: RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,95), p = 0,0320; RD = -0,11 (95% CI: -0,21; -0,01), NNT = 10, p = 0,0308.

Dla następujących ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania: AEs ogółem, AEs 3-4 stopnia, AEs ≥ 3 stopnia, TRAEs 3-4 stopnia, TRAEs ≥ 3 stopnia, SAEs, SAEs 3-4 stopnia, SAEs 3-4 stopnia związane z leczeniem, AEs prowadzące do zakończenia stosowanego leczenia, TRAEs prowadzące do zakończenia stosowanego leczenia, AEs prowadzące do zgonu, TRAEs prowadzące do zgonu, AEs związane z chorobą Covid-19, SAEs związane z chorobą Covid-19.

Poszczególne TEAEs (bez względu na stopień nasilenia). Dla następujących TEAEs, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- hiperfosfatemia: RR = 180,30 (95% CI: 11,33; 2868,64), p = 0,0002, RD = 0,80

- (95% CI: 0,73; 0,87), NNH = 2, $p < 0,0001$,
- biegunka: RR = 3,67 (95% CI: 2,39; 5,64), $p < 0,0001$, RD = 0,45 (95% CI: 0,35; 0,56), NNH = 3, $p < 0,0001$,
 - zapalenie jamy ustnej: RR = 3,85 (95% CI: 2,29; 6,48), $p < 0,0001$, RD = 0,36 (95% CI: 0,25; 0,46), NNH = 3, $p < 0,0001$,
 - suchość jamy ustnej: RR = 10,99 (95% CI: 4,11; 29,43), $p < 0,0001$, RD = 0,36 (95% CI: 0,27; 0,45), NNH = 3, $p < 0,0001$,
 - erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa: RR = 34,01 (95% CI: 4,75; 243,38), $p = 0,0004$, RD = 0,29 (95% CI: 0,22; 0,37), NNH = 4, $p < 0,0001$,
 - dysgeuzja: RR = 3,84 (95% CI: 1,86; 7,90), $p = 0,0003$, RD = 0,20 (95% CI: 0,11; 0,29), NNH = 5, $p < 0,0001$,
 - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej: RR = 7,67 (95% CI: 2,82; 20,88), $p < 0,0001$, RD = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,32), NNH = 5 (4; 7), $p < 0,0001$,
 - suchość skóry: 5,14 (95% CI: 2,07; 12,79), $p = 0,0004$, RD = 0,18 (95% CI: 0,10; 0,27), NNH = 6, $p < 0,0001$,
 - onycholiza: RR = 25,72 (95% CI: 3,57; 185,44), $p = 0,0013$, RD = 0,22 (0,15; 0,29), NNH = 5, $p < 0,0001$,
 - spadek masy ciała: RR = 8,30 (95% CI: 2,60; 26,47), $p = 0,0004$, RD = 0,20 (95% CI: 0,12; 0,27), NNH = 6, $p < 0,0001$,
 - zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej: RR = 8,02 (95% CI: 2,51; 25,63), $p = 0,0004$, RD = 0,19 (95% CI: 0,11; 0,26), NNH = 6, $p < 0,0001$,
 - onychomadeza: RR = 11,61 (95% CI: 2,83; 47,69), $p = 0,0007$, RD = 0,19 (95% CI: 0,12; 0,26), NNH = 6, $p < 0,0001$,

- odbarwienia płytki paznokciowej: RR = 9,96 (95% CI: 2,41; 41,21), $p = 0,0015$, RD = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,23), NNH = 7, $p < 0,0001$,
- suchość oczu: RR = 9,54 (95% CI: 2,30; 39,59), $p = 0,0019$, RD = 0,15 (95% CI: 0,08; 0,22), NNH = 7, $p < 0,0001$.

Dla następujących TEAEs, odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- astenia: RR = 0,59 (95% CI: 0,35; 0,99), $p = 0,0470$, RD = -0,10 (95% CI: -0,20; 0,00), NNT = 10, $p = 0,0461$,
- neutropenia: RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,30), $p = 0,0051$, RD = -0,20 (-0,27; -0,12), NNT = 6, $p < 0,0001$.

Dla pozostałych analizowanych TEAEs dowolnego stopnia nasilenia (zaparcia, spadek apetytu, niedokrwistość, alopecja, nudności, zmęczenie) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia. W większości przypadków nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ERDA vs CTH) – dotyczy to ryzyka występowania: hiperfosfatemii, biegunki, suchości jamy ustnej, dysgeuzji, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zaparc, spadku apetytu, niedokrwistości, alopecji, suchości skóry, onycholizy, spadku masy ciała, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, onychomadezy, odbarwień płytki paznokciowej, suchości oczu, astenii, nudności i zmęczenia.

Dla następujących TEAEs ≥ 3 stopnia, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- zapalenie jamy ustnej: RR = 4,56 (95% CI: 1,03; 20,16), p = 0,0452, RD = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,12), NNH = 16, p = 0,0170,
- erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa: RR = 22,43 (95% CI: 1,35; 373,23), p = 0,0301, RD = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,15), NNH = 11, p = 0,0003.

Dla następujących TEAEs ≥ 3 stopnia, odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) niż w grupie kontrolnej (CTH):

- neutropenia: RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,42), p = 0,0100, RD = -0,14 (95% CI: -0,21; -0,08), NNT = 7, p < 0,0001.

TRAEs (bez względu na stopień nasilenia). Dla następujących TRAEs, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- hiperfosfatemia: RR = 176,98 (95% CI: 11,12; 2816,10), p = 0,0002, RD = 0,79 (95% CI: 0,71; 0,86), NNH = 2, p < 0,0001,
- biegunka: RR = 5,12 (95% CI: 2,93; 8,92), p < 0,0001, RD = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,54), NNH = 3, p < 0,0001,
- zapalenie jamy ustnej: RR = 3,96 (95% CI: 2,30; 6,81), p < 0,0001, RD = 0,34 (95% CI: 0,24; 0,45), NNH = 3, p < 0,0001,
- suchość jamy ustnej: RR = 14,38 (95% CI: 4,62; 44,81), p < 0,0001, RD = 0,36 (95% CI: 0,27; 0,45), NNH = 3, p < 0,0001,
- erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa: RR = 34,01 (95% CI: 4,75; 243,38), p = 0,0004, RD = 0,29 (95% CI: 0,22; 0,37), NNH = 4, p < 0,0001,

- dysgeuzja: RR = 4,03 (95% CI: 1,86; 8,74), p = 0,0004, RD = 0,19 (95% CI: 0,10; 0,28), NNH = 6, p < 0,0001,
- onycholiza: RR = 25,72 (95% CI: 3,57; 185,44), p = 0,0013, RD = 0,22 (0,15; 0,29), NNH = 5, p < 0,0001,
- Suchość skóry: 6,22 (95% CI: 2,26; 17,13), p = 0,0004, RD = 0,19 (95% CI: 0,11; 0,26), NNH = 6, p < 0,0001,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej: RR = 8,02 (95% CI: 2,51; 25,63), p = 0,0004, RD = 0,19 (95% CI: 0,11; 0,26), NNH = 6, p < 0,0001,
- onychomadeza: RR = 11,20 (95% CI: 2,72; 46,07), p = 0,0008, RD = 0,18 (95% CI: 0,11; 0,25), NNH = 6, p < 0,0001,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej: RR = 20,74 (95% CI: 2,86; 150,67), p = 0,0027, RD = 0,18 (95% CI: 0,11; 0,24), NNH = 6, p < 0,0001,
- odbarwienia płytki paznokciowej: RR = 9,96 (95% CI: 2,41; 41,21), p = 0,0015, RD = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,23), NNH = 7, p < 0,0001,
- suchość oczu: RR = 9,13 (95% CI: 2,19; 37,97), p = 0,0024, RD = 0,15 (95% CI: 0,08; 0,21), NNH = 7, p < 0,0001.

Dla następujących TRAEs, odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- niedokrwistość: RR = 0,43 (95% CI: 0,25; 0,74), p = 0,0025, RD = -0,16 (95% CI: -0,26; -0,06), NNT = 7, p = 0,0018,
- nudności: RR = 0,53 (95% CI: 0,28; 0,98), p = 0,0440, RD = -0,09 (95% CI: -0,18; 0,00), NNT = 11, p = 0,0429,
- astenia: RR = 0,43 (95% CI: 0,22; 0,86), p = 0,0171, RD = -0,11 (95% CI: -0,19; -0,02), NNT = 10, p = 0,0154,

- zaparcia: RR = 0,47 (95% CI: 0,24; 0,92), p = 0,0275, RD = -0,10 (95% CI: -0,19; -0,01), NNT = 11, p = 0,0259,
- neutropenia: RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,32), p = 0,0056, RD = -0,19 (-0,26; -0,11), NNT = 6, p < 0,0001.

Dla pozostałych analizowanych TRAEs dowolnego stopnia nasilenia (alopecia, spadek apetytu, zmęczenie) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia. W większości przypadków nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ERDA vs CTH) – dotyczy to ryzyka występowania: hiperfosfatemii, biegunki, suchości jamy ustnej, dysgeuzji, alopecji, onycholizy, suchości skóry, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, spadku apetytu, onychomadezy, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, odbarwień płytki paznokciowej, suchości oczu, niedokrwistości, nudności, astenii, zaparć i zmęczenia.

Dla następujących TRAEs ≥ 3 stopnia, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- zapalenie jamy ustnej: RR = 4,56 (95% CI: 1,03; 20,16), p = 0,0452, RD = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,12), NNH = 16, p = 0,0170,
- erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: RR = 22,43 (95% CI: 1,35; 373,23), p = 0,0301, RD = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,15), NNH = 11, p = 0,0003.

Dla następujących TRAEs ≥ 3 stopnia, odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) niż w grupie kontrolnej (CTH):

- neutropenia: RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,44), p = 0,0114, RD = -0,13 (95% CI: -0,20; -0,07), NNT = 8, p < 0,0001.

Poszczególne SAEs. Dla wszystkich zdarzeń uwzględnionych w analizie (zakażenie dróg moczowych, krwimocz, ostre uszkodzenie nerek, hiponatremia) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, AESI (bez względu na stopień nasilenia). Dla następujących AEs, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- zaburzenia w obrębie paznokci: RR = 12,44 (95% CI: 5,66; 27,35), p < 0,0001, RD = 0,61 (95% CI: 0,52; 0,70), NNH = 2, p < 0,0001,
- zaburzenia skóry: RR = 4,39 (95% CI: 2,62; 7,33), p < 0,0001, RD = 0,42 (95% CI: 0,32; 0,53), NNH = 3, p < 0,0001,
- zaburzenia oczu, z wykluczeniem centralnej surowiczej retinopatii: RR = 7,88 (95% CI: 3,53; 17,59), p < 0,0001, RD = 0,37 (95% CI: 0,28; 0,46), NNH = 3, p < 0,0001,
- centralna surowicza retinopatia: RR = 39,05 (95% CI: 2,40; 635,80), p = 0,0100, RD = 0,17 (95% CI: 0,11; 0,24), NNH = 6, p < 0,0001.

Przy uwzględnieniu poszczególnych manifestacji klinicznych CSR, kodowanych zgodnie z preferowaną terminologią MedDRA (chorioretinopatia, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, płyn podsiatkówkowy, odwarstwienie siatkówki w obrębie plamki żółtej, retinopatia, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w obrębie plamki żółtej), nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, AESI ≥ 3 stopnia. Dla następujących AEs, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- zaburzenia w obrębie paznokci: RR = 25,76 (95% CI: 1,56; 425,73), p = 0,0232, RD = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,17), NNH = 9, p < 0,0001,
- zaburzenia skóry: RR = 27,42 (95% CI: 1,66; 451,98), p = 0,0206, RD = 0,12 (95% CI: 0,06; 0,17), NNH = 9, p < 0,0001.

Dla pozostałych analizowanych kategorii zdarzeń (zaburzenia oczu, z wykluczeniem CSR oraz centralna surowicza retinopatia) oraz poszczególnych manifestacji CSR (odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w obrębie plamki żółtej) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Erdafinityb versus enfortumab wedotyny – zakotwiczone porównanie pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC

Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących skuteczność lub bezpieczeństwo erdafinitybu (ERDA) do enfortumabu wedotyny (EV) w docelowej populacji chorych. Porównawczą analizę efektywności klinicznej ERDA w porównaniu z EV przeprowadzono na podstawie zidentyfikowanej w wyszukiwaniu systematycznym publikacji *Van Sanden 2024*, stanowiącej zakotwiczone porównanie pośrednie korygowane charakterystykami populacji (ang. *anchored Matching-Adjusted Indirect Comparison* [aMAIC]), z uwzględnieniem wspólnego komparatora (CTH) i dopasowaniem kohort ERDA i EV metodą skłonności do

partycypacji w grupie interwencji *propensity score weighting* (PSM), zgodnie z wytycznymi *National Institute for Health Care and Excellence Decision Support Unit*.

Porównanie pośrednie *Van Sanden 2024* przeprowadzono z uwzględnieniem indywidualnych danych pacjentów z RCT *THOR* (ERDA vs CTH) oraz zagregowanych, opublikowanych danych z RCT *EV-301* (EV vs CTH). Oceniono istotne kliniczne punkty końcowe skuteczności (OS, PFS, ORR i CR), jak i bezpieczeństwa (AE, ciężkie AE, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu, AE ≥ 3 stopnia, TRAE, TRAE ≥ 3 stopnia). Populację badania *THOR* została dopasowana do populacji próby *EV-301* pod względem wyjściowej ocena ryzyka w skali Bellmunta, stanu sprawności ECOG, obecności przerzutów w wątrobie, obecności przerzutów trzewnych, pierwotnego umiejscowienia nowotworu, statusu palenia tytoniu, wywiadu cukrzycy lub hiperglikemii, regionu geograficznego, wieku i płci. Względne efekty ERDA vs EV oszacowano przy użyciu metody sieciowej meta-analizy bayesowskiej.

Skuteczność kliniczna

W porównaniu pośrednim wykonanym metodą aMAIC **przeżycie całkowite** chorych leczonych erdafinitybem było porównywalne do OS pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny: HR = 0,92 (95% CrI: 0,54; 1,57). Prawdopodobieństwo przewagi erdafinitybu nad enfortumabem wedotyny w redukcji ryzyka zgonu oszacowano na 62,1%. Bardzo zbliżony wynik, wynik wskazujący na brak istotnych różnic w OS pomiędzy erdafinitybem a enfortumabem wedotyny, uzyskano również w analizie przeprowadzonej bez dopasowania: HR = 0,91 (95% CrI: 0,62; 1,35); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 68,0%. W analizie wrażliwości uzyskano wyniki potwierdzające

odporność rezultatów analizy podstawowej na przyjęte założenia.

W porównaniu pośrednim wykonanym metodą aMAIC **przeżycie wolne od progresji choroby** chorych leczonych erdafitynibem było porównywalne do PFS pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny: HR = 0,93 (95% CrI: 0,55; 1,56). Prawdopodobieństwo przewagi erdafitynibu nad enfortumabem wedotyny w redukcji ryzyka zgonu oszacowano na 60,5%. Bardzo zbliżony wynik, wynik wskazujący na brak istotnych różnic w PFS pomiędzy erdafitynibem a enfortumabem wedotyny, uzyskano również w analizie przeprowadzonej bez dopasowania: HR = 0,94 (95% CrI: 0,67; 1,33); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 63,9%. W analizie wrażliwości uzyskano wyniki potwierdzające odporność rezultatów analizy podstawowej na przyjęte założenia.

W porównaniu pośrednim wykonanym metodą aMAIC **prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi** u chorych leczonych erdafitynibem było liczbowo wyższe od ORR pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny, niemniej wynik ten nie spełniał kryterium istotności statystycznej: OR = 1,43 (95% CrI: 0,44; 4,56); RR = 1,49 (95% CrI: 0,56; 3,90). Prawdopodobieństwo przewagi erdafitynibu nad enfortumabem wedotyny w zwiększeniu prawdopodobieństwa odpowiedzi oszacowano na 72,6%. Wyniki uzyskane w analizie bez dopasowania były zbliżone: OR = 1,27 (95% CrI: 0,55; 2,91); RR = 1,32 (95% CrI: 0,68; 2,54); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 71,0%. Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy podstawowej.

W porównaniu pośrednim wykonanym metodą aMAIC **prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi** u chorych leczonych erdafitynibem było liczbowo wyższe od prawdopodobieństwa CR u pacjentów leczonych

enfortumabem wedotyny, niemniej wynik ten nie spełniał kryterium istotności statystycznej: OR = 2,91 (95% CrI: 0,27; 30,57); RR = 2,89 (95% CrI: 0,27; 30,33). Prawdopodobieństwo przewagi erdafitynibu nad enfortumabem wedotyny w zwiększeniu prawdopodobieństwa odpowiedzi oszacowano na 81,3%. Wyniki uzyskane w analizie bez dopasowania wskazywały na nieco mniejszą przewagę liczbową ERDA nad EV, niż w analizie z dopasowaniem, wynik nieistotny statystycznie: OR = 1,62 (95% CrI: 0,15; 17,24); RR = 1,62 (95% CrI: 0,15; 16,66); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 65,4%. Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy podstawowej.

Bezpieczeństwo

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator wykonanym metodą aMAIC, z dopasowaniem populacji metodą PSM, nie stwierdzono istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia **jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego** u chorych leczonych erdafitynibem, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi enfortumab wedotyny: OR = 3,83 (95% CrI: 0,37; 39,69); RR = 1,02 (95% CrI: 0,98; 1,06); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 13,0%. Terapie erdafitynibem i enfortumabem wedotyny związane były ponadto z wysoce zbliżonym ryzykiem wystąpienia **ciężkiego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zakończenia leczenia** (OR = 0,94 [95% CrI: 0,32; 2,78]; RR = 0,95 [95% CrI: 0,38; 2,37]), **zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu** (OR = 1,11 [95% CrI: 0,21; 5,69]; RR = 1,10 [95% CrI: 0,23; 5,19]) oraz **zdarzenia niepożądanego w ≥ 3 stopniu nasilenia** (OR = 0,98 [95% CrI: 0,43; 2,22]; RR = 1,00 [95% CrI: 0,75; 1,34]); szacowane prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV wyniosły, w przypadku wymienionych punktów

końcowych, odpowiednio 36,0%, 54,2%, 44,9% i 51,5%.

W ocenie ryzyka **zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem** (bez względu na ciężkość i nasilenie), w porównaniu pośrednim przez wspólny komparator wykonanym metodą aMAIC, z dopasowaniem populacji metodą PSM, stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie szansy wystąpienia ocenianego zdarzenia u chorych leczonych erdafitynibem, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi enfortumab wedotyny (OR = 8,59 [95% CrI: 1,49; 48,52]; oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 0,8%), przy wartości ryzyka względnego wskazującej na porównywalność ERDA i EV (RR = 1,09 [95% CrI: 0,99; 1,21]). Z kolei szansa, jak i ryzyko wystąpienia **zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia** było u leczonych erdafitynibem liczbowo niższe, niż u leczonych enfortumabem wedotyny, różnica nieistotna statystycznie: OR = 0,74 (95% CrI: 0,34; 1,60); RR = 0,86 (95% CrI: 0,57; 1,28); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 77,9%.

W analizie wrażliwości uzyskano wyniki potwierdzające odporność rezultatów podstawowej analizy bezpieczeństwa na przyjęte założenia. Ponadto, w dodatkowo ocenionych w analizie wrażliwości kategoriach TRAEs (raportowanych z badania EV-301 wyłącznie w wydłużonej obserwacji), pacjenci przyjmujący ERDA mieli liczbowo niższą (brak statystycznej istotności) szansę, w porównaniu z chorymi leczonymi EV, wystąpienia **ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem** (OR = 0,56 [95% CrI: 0,21; 1,47]; prawdopodobieństwo przewagi ERDA = 88,0%), **zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem prowadzącego do zakończenia leczenia** (OR = 0,55 [95% CrI: 0,16; 1,86]; prawdopodobieństwo przewagi ERDA = 83,0%) oraz **zdarzenia niepożądanego związanego**

z leczeniem prowadzącego do zgonu (OR = 0,27 [95% CrI: 0,02; 3,70]; prawdopodobieństwo przewagi ERDA = 83,8%); oszacowane dla wymienionych punktów końcowych wartości RR były zbliżone do wartości OR.

Wnioski

Rak urotelialny to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego. Prognoza w chorobie zlokalizowanej, ograniczonej do pęcherza moczowego jest dobra, jednak w wyższych stopniach zaawansowania obserwuje się zdecydowane pogorszenie rokowania, a 5-letnie przeżycie w chorobie przerzutowej to jedynie 8%. Standardowym leczeniem pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego, refundowanym w Polsce, jest chemioterapia skojarzona oparta o związki platyny. W przypadku braku progresji możliwe jest zastosowanie leczenia podtrzymującego przeciwciałem PD-L1 – awelumabem. Jedyne terapie dostępne dla polskich pacjentów, możliwe do zastosowania jako druga i/lub kolejne linie leczenia mUC to enfortumab wedotyny oraz wybrane jednolekowe schematy chemioterapii

Wnioskowany program lekowy adresowany jest do dorosłych chorych na raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia radykalnego lub w stadium uogólnienia, z dodatnimi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium (przy czym neoadiuwantowa lub adiuwantowa terapia inhibitorem PD-1 lub PD-L1, z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy, uznawana jest za terapię stosowaną na etapie choroby przerzutowej). W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano badanie kliniczne z randomizacją, w którym wykazano istotnie wyższą

skuteczność erdafitynibu w porównaniu ze standardową chemioterapią stosowaną w tej linii leczenia. W skorygowanym porównaniu pośrednim przeprowadzonym metodą MAIC, odnotowano również, że terapia erdafitynibem wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo do leczenia enfortumabem wedotyny, stosowanym w warunkach polskich w drugiej linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, bez względu na obecność aberracji genetycznych.

Erdafitynib to pierwsza zarejestrowana terapia celowana raka urotelialnego, dedykowana pacjentom ze zmianami genetycznymi *FGFR3*. Objęcie refundacją erdafitynibu we wnioskowanej populacji stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy otrzymali już

standardowe leczenie I linii i immunoterapię inhibitorami PD-1 lub PD-L1, przez zwiększenie dostępności terapii o wykazanej skuteczności. Ze względu na różniące się od pozostałych dostępnych terapii, specyficzne dla erdafitynibu mechanizm działania i profil działań niepożądanych, udostępnienie tego leku poprawiłoby możliwości wyboru leczenia dopasowanego do danego pacjenta. Co więcej, terapie stosowane obecnie we wnioskowanej populacji wymagają podania dożylnego, a erdafitynib jest lekiem przyjmowanym doustnie, możliwym do stosowania w warunkach domowych, co stanowi dodatkową korzyść dla pacjentów.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Balversa® (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium, w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

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

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 ([REDACTED]) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza ([REDACTED]) 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,

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).*

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych z ostatnich 5 lat, do 15.01.2025 r.:

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

2.1.2 Strategia wyszukiwania 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. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa), jak również skorygowane porównania pośrednie. Strategia umożliwiała także wyszukiwanie badań dla komparatora (enfortumab wedotyny) celem oceny możliwości wykonania własnego porównania pośredniego (w tym przypadku zastosowano dodatkowo filtry na badania z randomizacją). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

Nr	Kwerendy
#1	erdafitinib[nm] OR erdafitinib[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
#8	enfortumab vedotin[nm] OR enfortumab vedotin[all]
#9	#8 AND #6
#10	randomized controlled trial[pt]
#11	random allocation[mh]
#12	random*[tiab]
#13	controlled[tiab]
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13
#15	#9 AND #14
#16	#7 OR #15

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

Nr	Kwerendy
#1	('erdafitinib'/exp OR 'erdafitinib') AND [embase]/lim
#2	'transitional cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim
#3	('transitional cell' OR urothelial) AND [embase]/lim
#4	(cancer OR carcinoma OR tumor) AND [embase]/lim
#5	#3 AND #4
#6	#2 OR #5
#7	#1 AND #6
#8	('enfortumab vedotin'/exp OR 'enfortumab vedotin') AND [embase]/lim
#9	#6 AND #8
#10	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
#11	randomization:de AND [embase]/lim
#12	random*:ab,ti AND [embase]/lim
#13	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13

Nr	Kwerendy
#15	#9 AND #14
#16	#7 OR #15

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

Nr	Kwerendy
#1	erdafitinib
#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
#8	'enfortumab vedotin'
#9	#8 in Trials
#10	#7 OR #9

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13 stycznia 2025 roku.

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 Balversa* 2025). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla leku Balversa® – schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej - stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG - 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	- rak urotelialny we wcześniejszych stadiach zaawansowania klinicznego, z możliwością leczenia radykalnego - brak wcześniejszego leczenia inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia lub na etapie leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego, o ile wykazano progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- obecność podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> - progresja radiologiczna choroby podczas lub po terapii z inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) stosowanej w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia (pacjenci, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały ogólnoustrojową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w leczeniu przerzutów) - obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1	- dawki lub brak informacji o takim leczeniu - brak odpowiednich zmian genetycznych <i>FGFR3</i> - obecność przeciwwskazań określonych w ChPL
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	erdafitynib w monoterapii, dawkowany zgodnie z ChPL Balversa® (ERDA)	- erdafitynib dawkowany niezgodnie z ChPL - erdafitynib w skojarzeniu z chemioterapią, immunoterapią lub innym leczeniem przeciwnowotworowym
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	- enfortumab wedotyny, dawkowany zgodnie z ChPL Padcev® (EV) - chemioterapia standardowa (CTH) Z uwagi na brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ERDA vs EV uwzględniono publikacje umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego: - badania z randomizacją porównujące EV vs CTH - skorygowane porównania pośrednie ERDA vs EV	- inhibitory PD-1/PD-L1 - terapię eksperymentalne
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)	- 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)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	- o jakość życia i inne PROs • bezpieczeństwo	
	• ERDA: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną • ERDA: badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) • w przypadku braku pierwotnych badań porównujących EV z wybranymi komparatorami: badania RCT oceniające komparator, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego, skorygowane porównania pośrednie z komparatorem - 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 • opisy przypadków, serie przypadków • analizy ścieżek terapii w praktyce klinicznej, nie prezentujące wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej • opracowania wtórne

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) zawierające wyniki oceny skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa erdafitynibu w docelowej populacji pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami w genie *FGFR3*, po wcześniejszym leczeniu immunoterapią anty-PD-1/anty-PD-L1, pod warunkiem, że ich autorzy opisali metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz przeprowadzili krytyczną ocenę wyników i syntezę włączonych badań pierwotnych (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. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, poszukiwano także badań obserwacyjnych, w tym opartych na rejestrach pacjentów i analiz postmarketingowych, które oceniały bezpieczeństwo erdafitynibu w docelowej populacji pacjentów z rakiem urotelialnym. 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.

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

2.5 Analiza statystyczna

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

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

Zidentyfikowane przeglądy systematyczne

W wyniku systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego 13 stycznia 2025 roku zidentyfikowano 319 opracowań wtórnych, które były następnie analizowane w postaci tytułów i streszczeń w celu odnalezienia przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania erdafitynibu w monoterapii, u pacjentów z rozpoznaniem nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium.

Do przeglądu własnego kwalifikowano przeglądy systematyczne, których celem była ocena erdafitynibu w docelowej populacji, jak i przeglądy o szerzej zdefiniowanej populacji lub interwencji, o ile możliwe było wyodrębnienie danych odnoszących się do populacji i interwencji określonych na wstępie. W pierwszym etapie selekcji wybrano 35 prac, które poddano analizie na podstawie pełnotekstowych artykułów. Kryteria włączenia spełniło 6 przeglądów systematycznych: *Cersosimo 2024*, *Daher 2024*, *Deininger 2021*, *Kardoust Parizi 2021*, *Koshkin 2021* i *Li 2024*. W żadnym z omawianych przeglądów nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników włączonych badań pierwotnych.

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

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki oceny jakości analizowanych opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2, z uwzględnieniem kluczowych domen.

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>Cersosimo 2024</i>	–	–	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Daher 2024</i>	–	+/-	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Deininger 2021</i>	–	–	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Kardoust Parizi 2021</i>	+	+/-	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Koshkin 2021</i>	–	–	–	–	nd.	–	nd.	krytycznie niska
<i>Li 2024</i>	–	–	–	–	nd.	–	nd.	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 wszystkie analizowane przeglądy systematyczne otrzymały ocenę „krytycznie niskiej wiarygodności”. Pełną ocenę w skali AMSTAR 2 przedstawiono w załączniku.

W kolejnej tabeli zestawiono szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów systematycznych.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania erdafitynibu w terapii chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami *FGFR3*, po wcześniejszym leczeniu inhibitorem PD-1 lub PD-L1.

Nazwa badania, cel, źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy systematyczne bez metaanalizy				
Cersosimo 2024 <u>Cel:</u> przegląd badań dotyczących aktywności terapii ukierunkowanej molekularnie i immunoterapii w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> bd.	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy, narracyjny - przeszukane bazy danych: PubMed; doniesienia konferencyjne ASCO <i>annual</i> i <i>genitourinary meetings</i> (2019–2023), referencje włączonych artykułów; rejestr ClinicalTrials.gov, serwis internetowy FDA, rekomendacje NCCN - zakres czasowy wyszukiwania: 01.01.2005–31.08.2023 <u>Oceniana interwencja:</u> leki zatwierdzone przez FDA w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (pembrolizumab, niwolumab, awelumab, erdafitynib, enfortumab wedotyny, sacytuzumab gowitekan) <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym <u>Rodzaj badań:</u> nie określono <u>Punkty końcowe:</u> „aktywność” terapii <u>Inne kryteria:</u> badania opublikowane w języku angielskim <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska	Badania pierwotne oceniające ERDA: - prospektywne badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji, w populacji mUC ze zmianą <i>FGFR2/3</i> po ≥ 1 CTH w stadium przerzutowym lub w progresji w ciągu roku od ukończenia neoadiuwantowej lub adiuwantowej CTH (lub niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną): <i>BLC2001</i> (Loriot 2019, Siefker-Radtke 2022) - RCT III fazy <i>THOR</i> [kohorta 1] (Loriot 2023b)	<u>Wyniki RCT <i>THOR</i>, ERDA vs CTH (DOC lub VIN), mediana okresu obserwacji 15,9 mies.:</u> - OS, mediana [mies.]: 12,1 vs 7,8; HR = 0,64 (95% CI: 0,47; 0,88), p = 0,0050 - PFS, mediana [mies.]: 5,6 vs 2,7; HR = 0,58 (95% CI: 0,44; 0,78), p = 0,0002 - ORR: 46% vs 12%; RR = 3,94 (95% CI: 2,37; 6,57), p < 0,001 - brak nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa <u>Wyniki badania <i>BLC2001</i> – ocena skuteczności w populacji ITT, ERDA (8→9 mg), mediana okresu obserwacji 11,0 mies.:</u> - OS, mediana [mies.]: 13,8 (95% CI: 9,8; NO) 12-mies. OS: 55% - PFS, mediana [mies.]: 5,5 (95% CI: 4,2; 6,0) - ORR: 40% (95% CI: 31%; 50%) - CR: 3,0% - DoR, mediana [mies.]: 5,6 (95% CI: 4,2; 7,2) 12-mies. DoR: 30% - najczęstsze AEs w ≥ 3 st. nasilenia: - hiponatremia: 11% - zapalenie jamy ustnej: 10% - astenia: 7% <u>Wyniki badania <i>BLC2001</i> – ocena skuteczności w populacji ITT, ERDA (8→9 mg) w wydłużonej obserwacji (mediana: 24 mies.):</u> - OS, mediana [mies.]: 11,3 (95% CI: 9,7; 15,2) 12-mies. OS: 49% (95% CI: 39%; 59%) 24-mies. OS: 31% (95% CI: 22%; 40%) - PFS, mediana [mies.]: 5,5 (95% CI: 4,3; 6,0) - ORR: 40% (95% CI: 30%; 49%)	Wszystkie 6 terapii celowanych i immunoterapii zatwierdzonych przez FDA w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego wykazało aktywność w leczeniu pacjentów, u których doszło do progresji w trakcie lub po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnej platyny. Pembrolizumab, z lub bez skojarzenia z enfortumabem wedotyny, wykazał aktywność w I linii leczenia, a awelumab stanowi kluczowe leczenie podtrzymujące po leczeniu I linii. Wyniki kolejnych badań klinicznych powinny dostarczyć danych, które pozwolą dookreślić rolę każdego z ocenianych leków w terapii pacjentów z zaawansowanym nowotworem.

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Nazwa badania, cel, źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Daher 2024 <u>Cel:</u> eksploracyjna ocena dermatologicznych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem nowych terapii u chorych z nowotworami złośliwymi układu moczowo-płciowego <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów <u>Źródło finansowania:</u> autorzy zadeklarowali brak zewnętrznych źródeł finansowania	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy, narracyjny - przeszukane bazy danych: PubMed, Embase; referencje odnalezionych publikacji - zakres czasowy wyszukiwania: bd. <u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory punktów kontrolnych (ICIs), terapie antyangiogenne, enfortumab wędotyny (EV), erdafitynib (ERDA), antagoniści receptora androgenowego <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> pacjenci z nowotworami złośliwymi układu moczowo-płciowego (rak nerki, rak urotelialny, rak prostaty) <u>Rodzaj badań:</u> nie określono <u>Punkty końcowe:</u> dermatologiczne działania niepożądane (ale raportowano również inne punkty końcowe z włączonych badań) <u>Inne kryteria:</u> nie podano <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska	Badania pierwotne oceniające ERDA: RCT THOR (Loriot 2023b); ponadto powoływano się na badania wtórne	- DoR, mediana [mies.]: 6,0 (95% CI: 4,2; 7,5) - tolerancja zbliżona do obserwowanej w krótszym okresie obserwacji <u>Wyniki RCT THOR, ERDA vs CTH (DOC lub VIN):</u> - OS, mediana [mies.]: 12,1 vs 7,8 - PFS, mediana [mies.]: 5,6 vs 2,7 - ORR: 45,6% vs 11,5% - CR: 6,6% vs 0,8% - PR: 39% vs 10,8% <u>Profil dermatologicznych AEs erdafitynibu, opisany na podstawie publikacji wtórnych:</u> - Terapia erdafitynibem jest związana z różnorodnymi dermatologicznymi AEs, obejmującymi zapalenie jamy ustnej (u ok. 58% pacjentów), suchość w ustach (ok. 47%), suchość skóry (ok. 32%), łysienie (ok. 29%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ok. 23%; poważna [ang. severe] – ok. 5%) oraz zmiany w obrębie paznokci (ok. 50–60%; zanokcica – 17%; onycholiza – 18%; dystrofia paznokci – 16%). - W porównaniu do profilu AEs innych terapii stosowanych w leczeniu raka urotelialnego erdafitynib związany jest z występowaniem innego rodzaju dermatologicznych AEs niż ICIs lub EV: z mniejszą częstością w leczeniu ERDA występują wysypka i świąd, a z wyższą – zapalenie jamy ustnej, suchość skóry i podrażnienie jamy ustnej, mające wpływ na zdrowie jamy ustnej, odżywianie i dobrostan pacjenta. Pacjenci leczeni ERDA mogą również częściej, niż leczeniu ICIs lub EV, zgłaszać występowanie erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej oraz zmian w obrębie paznokci. łysienie jest częstym dermatologicznym AE związanym ze wszystkimi wymienionymi opcjami terapii, częściej zgłaszanym w leczeniu ERDA i EV, w porównaniu do ICIs. - Do występowania dermatologicznych AEs u leczonych ERDA mogą predysponować: zaawansowany wiek, płeć (żeńską), wcześniejsze uszkodzenia skóry, osobisty lub rodzinny wywiad chorób dermatologicznych, reakcje	Rozwój nowych terapii stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych układu moczowo-płciowego spowodował istotny postęp w zakresie dostępności leczenia oraz dał obietnicę poprawy wyników terapii. Niemniej, eksploracja dermatologicznych AEs związanych ze stosowaniem nowych leków wskazuje na istotność edukacji świadczeniodawców i pacjentów oraz utrzymywania bardzo wysokiej czułości w praktyce klinicznej. Dermatologiczne AEs mogą wpływać na jakość życia pacjentów, nasilać tendencję redukcji dawek, wstrzymywania lub przerywania terapii ratujących życie – co uwydatnia potrzebę czujnego monitorowania, wczesnego rozpoznawania oraz współpracy onkologów z farmaceutami, dermatologami oraz specjalistami w innych dziedzinach medycyny.

Nazwa badania, cel, źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Deininger 2021 <u>Cel:</u> ocena terapii systemowych przebadanych u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (nieresekcyjnym) lub przerzutowym rakiem urotelialnym, po wcześniejszym leczeniu ICI <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> autorzy zadeklarowali brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy^a - przeszukane bazy danych: PubMed/MEDLINE, listy referencyjne włączonych 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> pacjenci z miejscowo-zaawansowanym (nieresekcyjnym) lub przerzutowym rakiem urotelialnym, po wcześniejszym leczeniu 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	Badania pierwotne oceniające ERDA: - prospektywne badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji, w populacji mUC ze zmianą <i>FGFR2/3</i> po ≥ 1 CTH w stadium przerzutowym lub w progresji w ciągu roku od ukończenia neoadiuwantowej lub adiuwantowej CTH: <i>BLC2001</i> (Loriot 2019) - RCT III fazy <i>THOR</i> w toku (brak wyników)	alergiczne oraz uszkodzenie nerek lub wątroby, występowanie skórnych reakcji niepożądanych na wcześniejsze leczenie (np. ICI); w przypadku kobiet przyjmowanie wyższej dawki ERDA w stosunku do masy i powierzchni ciała, w porównaniu do mężczyzn, może skutkować wyższym ryzykiem erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej. <u>Wyniki badania <i>BLC2001</i> – ocena skuteczności w populacji ITT, ERDA (8→9 mg):</u> - OS, mediana [mies.]: 13,8 (95% CI: 9,8; NO) - PFS, mediana [mies.]: 5,5 (95% CI, 4,2; 6,0) - ORR: 40,4% (95% CI: 31,0; 50,0) - CR: 3,0% - PR: 37,4% - DoR, mediana [mies.]: 5,6 (95% CI: 4,2; 7,2) <u>Wyniki badania <i>BLC2001</i> – podgrupa po ICI, ERDA (8→9 mg):</u> - ORR: 59% <u>Wyniki badania <i>BLC2001</i> – ocena bezpieczeństwa w populacji ITT, ERDA (8→9 mg):</u> - najczęstsze AEs: - hiperfosfatemia: 76,8% - zapalenie jamy ustnej: 57,6% - biegunka: 50,5% - najczęstsze AEs w ≥ 3 st. nasilenia: - hiponatremia: 11,1% - zapalenie jamy ustnej: 10,1% - astenia: 7,1% - AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 13%	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, 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, źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Kardoust Parizi 2021 <u>Cel:</u> ocena onkologicznej wartości prognozy stanowiącej receptora FGFR oraz ocena bezpieczeństwa i skuteczności inhibitorów FGFR u pacjentów z urotelialnym rakiem pęcherza moczowego <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> autorzy zadeklarowali brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy† - przeszukane bazy danych: PubMed, Scopus, <i>Cochrane Library</i>; listy referencyjne - zakres czasowy wyszukiwania: do 06.2020 <u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory FGFR <u>Komparator:</u> pacjenci z urotelialnym rakiem pęcherza moczowego bez mutacji genu <i>FGFR</i> i nadekspresji FGFR, leczeni inhibitorami FGFR <u>Populacja:</u> pacjenci z urotelialnym rakiem pęcherza moczowego z mutacją genu <i>FGFR</i> lub nadekspresją FGFR, leczeni inhibitorami FGFR <u>Rodzaj badań:</u> kontrolowane badania z randomizacją lub obserwacyjne badania bez randomizacji, w których uwzględniono ocenę mutacji <i>FGFR</i> lub nadekspresji FGFR w próbkach guza <u>Punkty końcowe:</u> wznowa, progresja, przeżycie związane z chorobą nowotworową, OS, odpowiedź na leczenie <u>Inne kryteria:</u> publikacje w języku angielskim; wykluczano abstrakty konferencyjne, opisy przypadków, przeglądy, odpowiedzi na listy, opinie ekspertów oraz listy z komentarzami <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska	Badania pierwotne oceniające ERDA: - prospektywne badanie kliniczne I fazy, bez randomizacji, w populacji pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi: <i>NCT01703481</i> (Tabernero 2015, Bahleda 2019) - prospektywne badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji, w populacji mUC ze zmianą <i>FGFR2/3</i> po ≥ 1 CTH w stadium przerzutowym lub w progresji w ciągu roku od ukończenia neoadiuwantowej lub adiuwantowej CTH: <i>BLC2001</i> (Loriot 2019)	<u>Wyniki badania <i>NCT01703481</i>, publikacja Tabernero 2015 – podgrupa pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym i zmianami w <i>FGFR2/3</i>:</u> - ORR: 3/8 (wszystkie PR) <u>Wyniki badania <i>NCT01703481</i>, publikacja Bahleda 2019 – podgrupa pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym:</u> - ORR: 12/26 (46,2%; u wszystkich pacjentów z odpowiedzią obecne mutacje lub fuzje <i>FGFR</i>) <u>Wyniki badania <i>BLC2001</i> – populacja ITT, ERDA (8→9 mg):</u> - ORR: 40% - CR: 3% - PR: 37% - AEs w ≥ 3 st. nasilenia: 46% - AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 13% <u>Wyniki badania <i>BLC2001</i> – podgrupa po ICI, ERDA (8→9 mg):</u> - ORR: 59%	Ograniczona pula dowodów naukowych, obejmujących badania kliniczne I i II fazy, sugeruje, że inhibitory FGFR mogą stać się opcją w terapii chorych na zaawansowanego i przerzutowego raka urotelialnego. Niemniej, konieczne będą dalsze badania, które pozwolą na właściwą identyfikację podgrup pacjentów mogących odnieść korzyści z tych nowych terapii w ramach spersonalizowanej strategii leczenia.

Nazwa badania, cel, źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Koshkin 2021 <u>Cel:</u> opis nowych terapii zaawansowanego/przerzutowego raka urotelialnego, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów po progresji w trakcie/po CTH i ICI <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów <u>Źródło finansowania:</u> autorzy zadeklarowali brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy, narracyjny - przeszukane bazy danych: PubMed, <i>ClinicalTrials.gov</i>, doniesienia konferencyjne ASCO i ESMO - zakres czasowy wyszukiwania: „ostatnie 10 lat”, nie podano dat <u>Oceniana interwencja:</u> nowe opcje leczenia <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> pacjenci z terapii zaawansowanym/przerzutowym rakiem urotelialnym, ze szczególnym uwzględnieniem chorych po progresji w trakcie/po CTH i ICI <u>Rodzaj badań:</u> nie określono <u>Punkty końcowe:</u> nie określono <u>Inne kryteria:</u> publikacje w języku angielskim <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska	Badania pierwotne oceniające ERDA: - prospektywne badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji, w populacji mUC ze zmianą <i>FGFR2/3</i> po ≥ 1 CTH w stadium przerzutowym lub w progresji w ciągu roku od ukończenia neoadiuwantowej lub adiuwantowej CTH (lub niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną): <i>BLC2001</i> (Loriot 2019) - RCT III fazy <i>THOR</i> w toku (brak wyników)	<u>Wyniki badania <i>BLC2001</i> – ocena skuteczności w populacji ITT, ERDA (8→9 mg):</u> - ORR: 40% - CR: 3,0% - PR: 37% <u>Wyniki badania <i>BLC2001</i> – podgrupa po ICI, ERDA (8→9 mg):</u> - ORR: 59% (13/22)	Pula terapii dla pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem urotelialnym uległa w ostatnich latach znaczącym zmianom. Obecnie większość pacjentów jest poddawanych CTH opartej na pochodnej platyny, a następnie immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1, w leczeniu podtrzymującym lub leczeniu choroby odpornej na platynę. W ostatnim czasie pojawiły się nowe opcje leczenia na etapie progresji po ICI. W przypadku pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem urotelialnym, z guzami posiadającymi aktywujące mutacje lub fuzje <i>FGFR2/3</i>, w sytuacji oporności na platynę możliwość leczenia daje erdafitynib; terapia erdafitynibem wydaje się być również skuteczna u chorych w progresji po ICI. Dla pacjentów nieselekcjonowanych na podstawie cech molekularnych guza, w progresji po platynie i ICI, doskonałymi opcjami leczenia są EV i sacytuzumab gowitekan. Ponadto bardzo obiecujące rezultaty dają liczne terapie eksperymentalne, opracowywane wskazaniami post-ICI.

Nazwa badania, cel, źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Li 2024 <u>Cel:</u> podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej własności i funkcji genu <i>FGFR3</i>, prognozytycznej roli mutacji <i>FGFR3</i>, zróżnicowanych strategii terapii celowanych i wyników badań klinicznych w leczeniu raka urotelialnego, jak również mechanizmów oporności na inhibitory FGFR <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów <u>Źródło finansowania:</u> autorzy zadeklarowali brak zewnętrznych źródeł finansowania	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy, narracyjny - przeszukane bazy danych: PubMed i MEDLINE; listy referencji włączonych badań - zakres czasowy wyszukiwania: 1995–2024 <u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory FGFR <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> pacjenci z rakiem urotelialnym <u>Rodzaj badań:</u> badania pierwotne, przeglądy, meta-analizy <u>Punkty końcowe:</u> nie określono <u>Inne kryteria:</u> publikacje w języku angielskim; wykluczano opisy przypadków i publikacje nierecenzowane <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska	Badania pierwotne oceniające ERDA: - prospektywne badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji, w populacji mUC ze zmianą FGFR2/3 po ≥ 1 CTH w stadium przerzutowym lub w progresji w ciągu roku od ukończenia neoadiuwantowej lub adiuwantowej CTH (lub niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną): <i>BLC2001</i> (Loriot 2019) - RCT III fazy <i>THOR</i> [kohorta 1] (Loriot 2023a)	<u>Wyniki RCT THOR, ERDA vs CTH (DOC lub VIN):</u> - OS, mediana [mies.]: 12,1 (95% CI: 10,3; 16,4) vs 7,8; HR = 0,64, $p = 0,005$ - PFS, mediana [mies.]: 5,6 (95% CI: 4,4; 5,7) vs 2,7; HR = 0,58, $p < 0,001$ - ORR: 45,6% (CR: 6,6%; PR: 39%) vs 11,5% - AEs w ≥ 3 st. nasilenia: 45,9% [AEs związane z leczeniem, podano wyłącznie w ramieniu ERDA] - najczęstsze AEs w ≥ 3 st. nasilenia: erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, zapalenie jamy ustnej, onycholiza, hiperfosfatemia <u>Wyniki badania BLC2001 – ocena skuteczności w populacji ITT, ERDA (8→9 mg):</u> - OS, mediana [mies.]: 13,8 (95% CI: 9,8; NO) - PFS, mediana [mies.]: 5,5 (95% CI: 4,2; 6,0) - ORR: 40% - CR: 3% - PR: 37% <u>Wyniki badania BLC2001 – podgrupa po ICI, ERDA (8→9 mg):</u> - ORR: 59%	Terapie inhibitorami FGFR są obecnie zarejestrowane do stosowania w zaawansowanym raku urotelialnym, opornym na chemioterapię. Ich stosowanie może jednak przynieść także istotną korzyść pacjentom z rakiem we wczesnym stadium zaawansowania, nienaciekającym błony mięśniowej pęcherza moczowego (NMIBC). Dzięki coraz lepszemu zrozumieniu molekularnych podstaw onkogenezy napędzanej przez <i>FGFR</i> oraz nowatorskim platformom dostarczania leków, stoimy u progu precyzyjnej onkologii w leczeniu raka pęcherza.

[^] w odniesieniu do oceny erdafitynibu (w przypadku dostępności większej liczby badań przeprowadzano ich metaanalizę, ale taka sytuacja nie wystąpiła w przypadku ERDA);

[†] w odniesieniu do oceny erdafitynibu w docelowej populacji (w przypadku dostępności większej liczby badań przeprowadzano ich metaanalizę, ale taka sytuacja nie wystąpiła w przypadku ERDA w docelowej populacji)

Dowody naukowe zidentyfikowane w opublikowanych przeglądach systematycznych

Uwzględniana we włączonych przeglądach pula dowodów naukowych, oceniających stosowanie erdafitynib w docelowej populacji pacjentów z rakiem urotelialnym i zmianą genetyczną *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub 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 2 badania kliniczne zawierające poszukiwane dane:

- 1 badanie kliniczne III fazy z randomizacją *THOR*, w którym ERDA porównywano bezpośrednio ze standardową chemioterapią docetakselem (monoterapia) lub winfluniną (monoterapia), wybieraną przez lekarza prowadzącego, w populacji zgodnej z docelową (pacjenci z rozpoznaniem nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium). Wyniki tego badania, na podstawie pełnotekstowej publikacji *Loriot 2023a* lub poprzedzającego tę publikację doniesienia konferencyjnego *Loriot 2023b*, raportowano wyłącznie w przeglądach *Cersosimo 2024*, *Daher 2024* i *Li 2024*; w przeglądach *Deininger 2021* i *Koshkin 2021* wspomniano o próbie *THOR* jako o badaniu w toku (bez wyników).
- 1 badanie kliniczne II fazy *BLC2001* – prospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej, oceniające ERDA w populacji z przerzutowym rakiem urotelialnym ze zmianą *FGFR2/3* po ≥ 1 CTH w stadium przerzutowym lub w progresji w ciągu roku od ukończenia neoadiuwantowej lub adiuwantowej CTH (lub niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną). W populacji tego badania wyodrębniono podgrupę pacjentów po wcześniejszym leczeniu inhibitorami PD-1 lub PD-L1; wyniki uzyskane we wspomnianej podgrupie przytoczono w przeglądach *Deininger 2021*, *Kardoust Parizi 2021*, *Koshkin 2021* i *Li 2024*, na podst. publikacji *Loriot 2019*.

Ponadto w pracy *Kardoust Parizi 2021*, w odniesieniu do efektywności klinicznej ERDA, powoływano się na badanie kliniczne I fazy *NCT01703481* – prospektywne, wieloetapowe badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej, przeprowadzone w populacji pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, opisane w publikacjach *Tabernero 2015* i *Bahleda 2019*. W populacji tego badania nie wyodrębniono podgrupy z rakiem urotelialnym po wcześniejszym leczeniu inhibitorami PD-1 lub PD-L1. W tym badaniu subpopulacją najbliższą ocenianej była podgrupa chorych z zaawansowanym rakiem urotelialnym i zmianami w *FGFR2/3*.

Wszystkie wymienione wyżej badania pierwotne zidentyfikowano i poddano selekcji w toku wyszukiwania własnego. Wśród uwzględnionych we włączonych przeglądach systematycznych publikacji źródłowych (artykułów pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych) opisujących pierwotne badania oceniające erdafitynib w docelowej populacji pacjentów nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy, która nie zostałaby odnaleziona i poddana systematycznej selekcji we własnym wyszukiwaniu systematycznym. Przyjęte w analizie własnej kryteria włączenia spełniło badanie z randomizacją *THOR* (przy czym w momencie wyszukiwania własnego dostępne były już publikacje pełnotekstowe z tego badania, wobec czego w analizie własnej nie uwzględniono doniesienia konferencyjnego *Loriot 2023b*), natomiast badania *BLC2001* i *NCT01703481* zostały wykluczone, na podstawie analizy pełnych tekstów publikacji, ze względu na niewłaściwą (szerszą i/lub mieszaną) populację – w obu badaniach uczestniczyli pacjenci z miejscowo zaawansowanym (nieresekcyjnym) bądź przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie systemowe, lecz nie wymagano wcześniejszego leczenia inhibitorem PD-1 lub PD-L1; ponadto do badania *NCT01703481* włączano także pacjentów z nowotworami o innym umiejscowieniu guza pierwotnego i bez względu na cechy molekularne guza. W odniesieniu do analizowanego pytania klinicznego najwyższy dostępny poziom dowodów naukowych reprezentuje obecnie badanie z randomizacją *THOR*.

Wnioski z opublikowanych przeglądów systematycznych

Dane kliniczne uwzględnione w trzech najnowszych przeglądach systematycznych, uwzględniających badanie RCT III fazy *THOR* (*Cersosimo 2024*, *Daher 2024* i *Li 2024*), wskazują, że stosowanie erdafitynibu, w porównaniu z chemioterapią, w populacji pacjentów z rakiem urotelialnym i zmianą genetyczną *FGFR2/3*¹, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1, prowadzi do poprawy przeżycia całkowitego (mediana OS, odpowiednio, 12,1 vs 7,8 mies.; HR = 0,64 [95% CI: 0,47; 0,88], p = 0,005), poprawy przeżycia bez progresji (mediana PFS: 5,6 vs 2,7 mies.; HR = 0,58 [95% CI: 0,44; 0,78], p = 0,0002) oraz wyższych odsetków odpowiedzi na leczenie ogółem (45,6% vs 11,5%; RR = 3,94 [95% CI: 2,37; 6,57]), jak i odpowiedzi całkowitych (6,6% vs 0,8%).

Jak podano w przeglądzie *Li 2024*, w RCT *THOR* zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia (związane z leczeniem) odnotowano u 45,9% pacjentów leczonych erdafitynibem, a do najczęstszych poważnych AEs należały erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie jamy ustnej, onycholiza i hiperfosfatemia. W przeglądzie *Daher 2024*, którego celem była ocena dermatologicznych zdarzeń niepożądanych

¹ Kryteria włączenia do badania *THOR* umożliwiały kwalifikację pacjentów z translokacjami określonymi *FGFR2* lub *FGFR3* lub określonymi mutacjami *FGFR3*, niemniej ostatecznie do badania nie włączono żadnego pacjenta z translokacją *FGFR2* (wszyscy włączeni pacjenci mieli zmiany genetyczne w *FGFR3*; patrz opis badania *THOR* w rozdz. 5)

związanych ze stosowaniem nowych terapii u chorych z nowotworami złośliwymi układu moczowo-płciowego, za najważniejsze dermatologiczne zdarzenia niepożądane erdafitynibu (opis na podstawie opracowań wtórnych), uznano zapalenie jamy ustnej, zmiany w obrębie paznokci, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową oraz suchość skóry (*xerosis*). We wnioskach, odnoszących się do ogółu nowych terapii stosowanych u chorych z nowotworami złośliwymi układu moczowo-płciowego, autorzy przeglądu *Daher 2024* zwracają uwagę, że dermatologiczne zdarzenia niepożądane związane z nowoczesnymi terapiami wspomnianych nowotworów mogą obniżać jakość życia pacjentów oraz powodować ryzyko redukcowania dawek, jak również wstrzymywania lub przerywania terapii ratujących życie – z tego względu należy mieć na uwadze potrzebę czujnego monitorowania i wczesnego rozpoznawania objawów toksyczności dermatologicznej oraz współpracy onkologów z farmaceutami, dermatologami oraz specjalistami w innych dziedzinach medycyny.

Analizując wyniki trzech pozostałych, starszych przeglądów *Deininger 2021*, *Kardoust Parizi 2021* i *Koshkin 2021* należy mieć na uwadze ich ograniczoną aktualność: z uwagi na brak dostępności wyników badania III fazy *THOR* w ocenie erdafitynibu we wspomnianych pracach bazowano na wynikach badania II fazy *BLC2001*, a w pracy *Kardoust Parizi 2021* – także na wynikach badania I fazy *NCT01703481*. Populacje wspomnianych badań pierwotnych, z uwagi na szersze kryteria włączenia, nie odpowiadają w pełni analizowanemu problemowi decyzyjnemu i zostały przeprowadzone w schematach o niższej wiarygodności (brak randomizacji i grup kontrolnych). W populacji ITT badania *BLC2001*, mieszanej pod względem wcześniejszego leczenia inhibitorami PD-1 lub PD-L1, w całości leczonej erdafitynibem, uzyskano medianę OS równą 13,8 miesiąca, medianę PFS – 5,5 miesiąca oraz odsetek odpowiedzi ogółem wynoszący 40 (3% odpowiedzi całkowitych). W podgrupie pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami PD-1 lub PD-L1 odsetek odpowiedzi ogółem był wyższy niż w populacji ITT i wynosił 59% (13 z 22 pacjentów). Bezpieczeństwo leczenia erdafitynibem oceniono wyłącznie w populacji ITT badania *BLC2001*. Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia wystąpiły u 46% leczonych pacjentów, a AEs prowadzące do zakończenia leczenia – u 13%. Bez względu na nasilenie najczęściej zgłaszano hiperfosfatemię, zapalenie jamy ustnej i biegunkę, a w ≥ 3 stopniu nasilenia – hiponatremię, zapalenie jamy ustnej i astenię. W badaniu I fazy *NCT01703481*, w podgrupie pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym (w przypadku których nie wymagano wcześniejszego leczenia immunoterapią) odpowiedź na leczenie odnotowano u 46,2% (12 z 26) chorych, a u wszystkich pacjentów z odpowiedzią wykryto w tkance guza mutacje lub fuzje *FGFR*. Spośród cytowanych przeglądów systematycznych we wnioskach bezpośrednio do erdafitynibu najszerzej odnieśli się autorzy pracy *Koshkin 2021*: na podstawie danych klinicznych dostępnych do 2021 roku włącznie stwierdzili, że w przypadku pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem urotelialnym, z guzami posiadającymi aktywujące mutacje lub fuzje *FGFR2/3*, w sytuacji oporności

na platynę możliwość leczenia daje erdafitynib, a terapia ta wydaje się być również skuteczna u chorych w progresji po immunoterapii inhibitorami PD-1 lub PD-L1. We wnioskach z pracy *Deininger 2021*, na podstawie danych dostępnych w 2021 roku, erdafitynib został wymieniony wśród leków obecnie badanych, w przypadku których potrzebne są dalsze dane kliniczne, dla określenia populacji chorych odnoszących największą korzyść leczenia, a autorzy przeglądu *Kardoust Parizi 2021* na podstawie danych dostępnych w roku 2020 ocenili, że inhibitory FGFR mogą stać się opcją w terapii chorych na zaawansowanego i przerzutowego raka urotelialnego, lecz potrzebne są dalsze badania. Jak wspomniano wyżej, wnioski z przeglądów *Deininger 2021*, *Kardoust Parizi 2021* i *Koshkin 2021* opierają się na wczesnych danych klinicznych (badanie I i II fazy) – obecnie źródłem najbardziej adekwatnych danych klinicznych na temat bezpieczeństwa i skuteczności erdafitynibu w analizowanej populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym po leczeniu inhibitorem PD-1 lub PD-L1 jest włączone do analizy własnej RCT III fazy *THOR*.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 13 stycznia 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 969 trafień: 197 w Pubmed, 627 w Embase i 145 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 266 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 703 pozycje, spośród których 673 wykluczono na tym etapie – 18 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 215 było doniesieniami konferencyjnymi, a 319 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 97 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 16 dotyczyło badań, w których oceniano inną interwencję niż poszukiwana, a 8 – badań przeprowadzonych w niewłaściwej populacji.

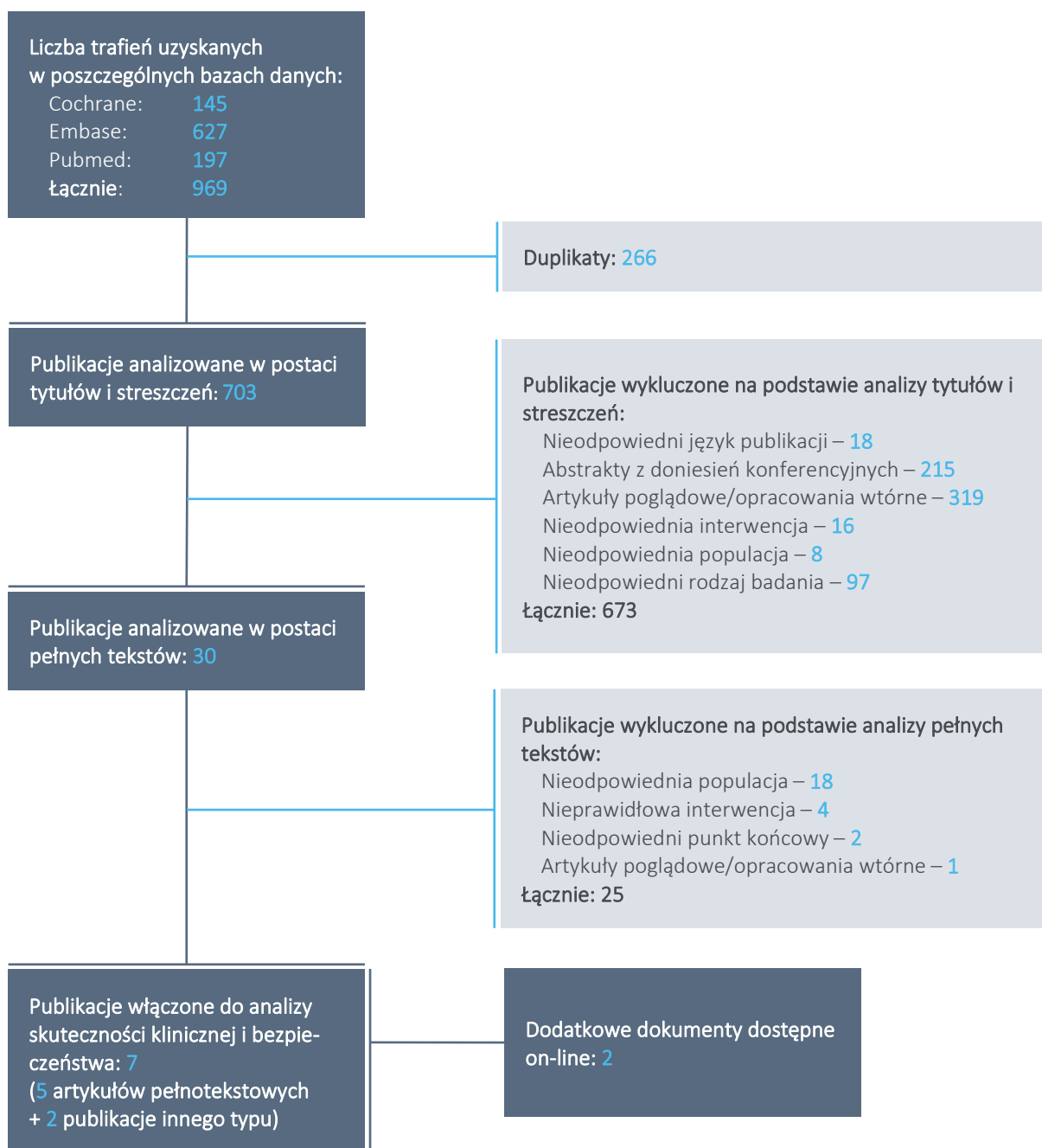
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 30 publikacji, spośród których 25 nie spełniło przyjętych kryteriów selekcji. Wśród wykluczonych publikacji 18 opisywało badania przeprowadzone w nieodpowiedniej populacji pacjentów, w 4 opisano badania oceniające niewłaściwą interwencję, w 2 oceniono punkty końcowe inne niż poszukiwane, a 1 stanowiła opracowanie wtórne.

W wyniku wyżej opisanej selekcji wyłoniono 5 pełnotekstowych artykułów spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Następnie przeprowadzono wyszukiwanie doniesień konferencyjnych do włączonych, opublikowanych badań, jak również innych źródeł (rekordy rejestrów badań klinicznych, dane rejestracyjne) zawierających dodatkowe dane dotyczące metodyki badań lub wyniki dotyczące punktów końcowych predefiniowanych w PICOS, które nie zostały ujęte w pełnotekstowych publikacjach – w ten sposób do przeglądu zakwalifikowano 2 dokumenty rejestracyjne, opublikowane na stronie EMA. W procesie analizy referencji opracowań wtórnych weryfikowanych w pełnych tekstach nie zidentyfikowano żadnej dodatkowej publikacji spełniającej kryteria włączenia. Łącznie do analizy klinicznej włączono zatem 7 publikacji źródłowych, w tym 5 artykułów pełnotekstowych i 2 publikacje innych typów.

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

Wyniki selekcji publikacji na kolejnych etapach analizy przedstawiono na diagramie.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



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

- w zakresie porównania erdafitynibu z chemioterapią: 1 badanie z randomizacją, bezpośrednio porównujące ERDA vs CTH – *THOR* (2 publikacje pełnotekstowe – *Loriot 2023a, Matsubara*

2024; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające dla produktu Balversa® – *EPAR Balversa 2024*);

- w zakresie porównania erdafitynibu z enfortumabem wedotyny:
 - 1 porównanie pośrednie ERDA vs EV wykonane metodą zakotwiczonego (ang. *anchored*) MAIC (1 publikacja pełnotekstowa *Van Sanden 2024*), przy użyciu danych z badań z randomizacją *THOR* (ERDA vs CTH) i *EV-301* (EV vs CTH);
 - 1 badanie z randomizacją, bezpośrednio porównujące EV vs CTH – *EV-301* (2 publikacje pełnotekstowe – *Powles 2021, Rosenberg 2023*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające dla produktu Padcev® – *EPAR Padcev 2022*).

5 Erdafitynib versus chemioterapia standardowa – badanie kliniczne z randomizacją *THOR*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją, w którym prowadzono ocenę erdafitynibu w poszukiwanej populacji, tj. u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium – badanie *THOR*.

Badanie *THOR* to wieloośrodkowa, międzynarodowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją, w której prowadzono ocenę erdafitynibu w dwóch niezależnych kohortach (1 i 2). W kohorcie 1 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo erdafitynibu względem wybranych jednolekowych schematów chemioterapii (docetaksel lub winflunina w monoterapii), a w kohorcie 2 porównywano erdafitynib z pembrolizumabem. Do obu kohort włączano chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego, jednak w kohorcie 1 uwzględniano wyłącznie pacjentów, leczonych wcześniej immunoterapią anty-PD-1/anty-PD-L1; którzy otrzymali maksymalnie dwie linie leczenia, a do kohorty 2 kwalifikowano pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1. Pacjenci włączani do kohorty 2 nie stanowili zatem populacji docelowej dla niniejszej analizy klinicznej i na potrzeby analizy własnej nie ekstrahowano danych dotyczących tej kohorty. Jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie informacje przedstawione w dalszej części rozdziału dotyczą wyłącznie kohorty 1 badania *THOR*.

Badanie było finansowane przez firmę *Janssen Research and Development*.

Szczegóły dotyczące metodyki badania *THOR* zawiera poniższa tabela.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *THOR*; ERDA vs CTH.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>THOR</i> NCT03390504	<i>superiority</i>	II A / 3 (R2;B0;W1)	mediana: 15,9 miesiąca (ERDA: 18,0 mies. vs CTH: 14,9 mies.)	Tak	ERDA: 136 vs CTH: 130	Skuteczność: ITT ¹ Bezpieczeństwo: mITT ²	121 ośrodków w 23 krajach lub terytoriach ³	<i>Janssen Research and Development</i>

1 populacja obejmująca wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;

2 populacja obejmująca wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku;

3 w Ameryce Płn., Ameryce Płd., Europie, Oceanii i Azji.

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Większość danych dotyczących badania *THOR* odnaleziono w publikacji pełnotekstowej *Loriot 2023a*, zawierającej opis metodyki badania oraz wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji, przeprowadzonej dla daty odcięcia danych 15 stycznia 2023 r. Ponadto jako załączniki do wymienionej publikacji zawarto pełny protokół badania oraz plan analizy statystycznej. Tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, informacje prezentowane w niniejszej analizie klinicznej pochodzą z publikacji *Loriot 2023a*. Część przedstawionych poniżej informacji zaczerpnięto z publikacji *Matsubara 2024* oraz z Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla erdafitynibu (produkt leczniczy Balversa®) – *EPAR Balversa 2024*, w których odnaleziono dodatkowe wyniki dla opisywanej analizy (DCO: 15.01.2023).

W poniższej tabeli podsumowano informacje na temat wykorzystanych źródeł danych dla badania *THOR*.

Tabela 8. Źródła danych prezentujące wyniki badania *THOR*; ERDA vs CTH

Źródło	Okres obserwacji	Dane
<i>Loriot 2023a</i>	mediana: 15,9 mies.	publikacja główna; metodyka badania ¹ oraz wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ERDA vs CTH
<i>Matsubara 2024</i>	DCO: 15.01.2023	dodatkowe wyniki, nieuwzględnione w publikacji głównej ²
<i>EPAR Balversa 2024</i>		dodatkowe wyniki, nieuwzględnione w publikacji głównej ²

1 najważniejsze informacje odnośnie metodyki badania przedstawiono w tekście głównym publikacji, jako załącznik zawarto również pełny protokół badania oraz plan analizy statystycznej;
2 z publikacji ekstrahowano dane istotne dla niniejszej analizy klinicznej.

W badaniu analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) leczenia erdafitynibem nad chemioterapią w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego badania, tj. przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*). Ponadto, w badaniu oceniano następujące drugorzędowe punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *Response Duration*) i bezpieczeństwo. Zaplanowano również analizę punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. *Patient-Reported Outcomes*), jednak wyniki oceny PROs nie zostały opublikowane. Po wykazaniu istotnych różnic pomiędzy ERDA oraz CTH w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego – OS, zaplanowano hierarchiczne testowanie drugorzędowych punktów końcowych, w kolejności: PFS, ORR, czas do pogorszenia objawów raka pęcherza moczowego (punkt końcowy oceniany przez pacjenta). W analizie skuteczności uwzględniono populację ITT – wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, a bezpieczeństwo oceniano w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Jak wspomniano powyżej, głównym założeniem badania *THOR* było analizowanie hipotezy wyższości (*superiority*) erdafitynibu nad chemioterapią w odniesieniu do przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy). Badanie zaprojektowano tak, aby zapewnić 85% moc statystyczną w wykrywaniu hazardu względnego dla OS, równego 0,65, odpowiadającego 53% różnicy w medianach przeżycia całkowitego pomiędzy porównywanymi grupami (test dwustronny, poziom istotności statystycznej = 0,05). Oszacowano, że w celu wykrycia zakładanych różnic wystarczające jest włączenia do badania 280 pacjentów. Zaplanowano przeprowadzenie analizy końcowej, po wystąpieniu 208 zgonów oraz jednej analizy *interim*, która powinna być przeprowadzona po odnotowaniu co najmniej 65% całkowitej wymaganej liczby zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego (około 136 spośród 208 zgonów).

Poniżej podsumowano założenia dotyczące mocy statystycznej oraz wymaganej wielkości próby, określonych na potrzeby porównania erdafitynibu z chemioterapią w badaniu *THOR*.

Tabela 9. Ocena mocy w badaniu *THOR*; ERDA vs CTH.

Źródło	Ocena	Opis
Loriot 2023a	Tak	W badaniu testowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) erdafitynibu nad chemioterapią: - ocena pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia całkowitego (OS) - ogólny dwustronny poziom istotności, błąd typu I=0,05 - docelowa wartość HR=0,65 dla OS, odpowiadająca 53% różnicy w medianach przeżycia całkowitego pomiędzy porównywanymi grupami (ERDA vs CTH) - po wykazaniu istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do OS, zaplanowano hierarchiczne testowanie drugorzędowych punktów końcowych. Oszacowano, że włączenie do badania 280 pacjentów jest wystarczające do zapewnienia 85% mocy statystycznej w wykrywaniu zakładanych różnic. Zaplanowano przeprowadzenie analizy końcowej, po wystąpieniu 208 zgonów oraz jednej analizy <i>interim</i>, po odnotowaniu co najmniej 65% całkowitej wymaganej liczby zdarzeń (około 136 spośród 208 zgonów).

We wszystkich dostępnych źródłach odnaleziono wyniki jednej zaplanowanej analizy *interim*, w ramach której oceniano skuteczność erdafitynibu (ang. *efficacy*) i daremność prowadzonej analizy (ang. *futility*). Zgodnie z planem badania, w tej analizie użyto metody granic O'Brien-Fleming, poziomy istotności wyznaczano przy wykorzystaniu funkcji LanDeMets – miało to zapewnić utrzymanie ogólnego błędu typu I na poziomie 0,05. Do daty odcięcia danych (15.01.2023), odnotowano 75% całkowitej wymaganej liczby zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego – 155 zdarzeń. Biorąc pod uwagę zaobserwowaną liczbę zgonów, granicę istotności dla opisywanej analizy, uzasadniającą przedwczesne zakończenie badania z powodu wczesnego wykazania wyższej skuteczności ERDA vs CTH wyznaczono jako $p < 0,019$. Zgodnie z planem badania, dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, testowanych w sposób hierarchiczny, przyjęto ten sam poziom istotności $p < 0,019$. Stwierdzenie daremności (ang. *futility*) prowadzonej analizy nie było wiążące. Po uwzględnieniu wszystkich dostępnych danych, dopuszczano

przedwczesne zakończenie badania przy stwierdzeniu wartości HR dla pierwszorzędowego punktu końcowego przekraczającej 1,0.

W przeprowadzonej analizie *interim* wykazano wyższą skuteczność erdafitynibu względem chemioterapii (wyniki opisano szczegółowo w dalszej części rozdziału) i z tego względu niezależny komitet monitorujący dane (IDMC, *Independent Data Monitoring Committee*) zarekomendował zakończenie badania i zniesienie zaślepienia danych na tym etapie. Przeprowadzona analiza *interim* miała być odtąd traktowana jako analiza końcowa. Zgodnie z rekomendacją IDMC odstąpiono od prowadzenia dalszych analiz formalnych, jednak wprowadzono poprawkę do protokołu, dodając kolejny etap badania – fazę wydłużonej obserwacji (LTE, z ang. *Long-Term Extension*), rozpoczynającą się po dacie odcięcia danych dla analizy końcowej. W fazie LTE kontynuowano stosowanie terapii ocenianych w badaniu u pacjentów odnoszących korzyści ze stosowanego leczenia (wg oceny badacza), do czasu uzyskania komercyjnego dostępu do takiego leczenia w ramach lokalnego systemu opieki zdrowotnej. Na tym etapie badania dopuszczono również – przejście pacjentów otrzymujących chemioterapię do leczenia erdafitynibem (*cross-over*).

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje dotyczące przepływu pacjentów w badaniu *THOR*.

Tabela 10. Przepływ pacjentów w badaniu *THOR*; ERDA vs CTH.

Etap badania	Badanie <i>THOR</i>	
	ERDA	CTH
Ramy czasowe badania	od 06.08.2018 ¹ do 15.01.2023 ²	
Skrining ³		
Skrining pod kątem spełnienia kryteriów molekularnych	8733	
Dostępność próbek tkanki nowotworowej	8396 ⁴	
Próbki nowotworowe ze zwalidowanymi wynikami ⁵	7293	
Wykrycie aberracji <i>FGFR</i> , stwierdzone w laboratorium centralnym	1212	
	824	
Ukończenie pełnego skringu	▪ 207 – niespełnienie kryteriów selekcji ▪ 266 – randomizacja do kohorty 1 ▪ 351 – randomizacja do kohorty 2	
Randomizacja i przebieg leczenia ⁶		
	266 ⁷	
Randomizacja	136 (100%)	130 (100%)
		DOC: 82 VIN: 48
Nieotrzymanie leczenia	1 (0,7%)	18 (13,8%)
– odmowa pacjenta	0 (0,0%)	12 (9,2%)

Etap badania	Badanie THOR	
	ERDA	CTH
– decyzja lekarza	1 (0,7%)	2 (1,5%)
– zgon	0 (0,0%)	1 (0,8%)
– inne przyczyny	0 (0,0%)	3 (2,3%)
Otrzymanie leczenia	135 (99,3%)	112 (86,2%)
		DOC: 69 VIN: 43
progresja choroby	81 (59,6%)	62 (47,7%)
AEs	17 (12,5%)	19 (14,6%) ⁸
zgon	2 (1,5%)	1 (0,8%)
Zakończenie leczenia		
odmowa dalszego leczenia	4 (2,9%)	9 (6,9%)
decyzja lekarza	1 (0,7%)	6 (4,6%)
inne przyczyny	1 (0,7%)	5 (3,8%)
ogółem	106 (77,9%)	102 (78,5%)
Kontynuacja leczenia w momencie daty odcięcia danych	29 (21,3%)	10 (7,7%)
Zakończenie badania (stan na DCO: 15.01.2023)		
Ukończenie badania (zgon) ⁹	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu	2 (1,5%)	15 (11,5%)
– wycofanie z badania przez pacjenta	1 (0,7%)	13 (10,0%)
– utrata z obserwacji	0 (0,0%)	2 (1,5%)
– inne przyczyny	1 (0,7%)	0 (0,0%)
Kontynuacja udziału w badaniu ¹⁰	57 (41,9%)	37 (28,5%)
Analiza statystyczna		
Analiza skuteczności ¹¹	136 (100%)	130 (100%)
Analiza bezpieczeństwa ¹²	135 (99,3%)	112 (86,2%)

1 data włączenia pierwszego pacjenta do badania;

2 data odcięcia danych;

3 skrining pod kątem spełnienia kryteriów selekcji dotyczy pacjentów włączanych do kohorty 1 oraz 2;

4 w 1324 spośród 8396 próbek wykryto poszukiwane aberracje *FGFR*, w tym w 1212 przypadkach obecność zmian genetycznych stwierdzono centralnie, w 108 przypadkach – w lokalnych laboratoriach (pacjenci mogli mieć dodatkowo wyniki potwierdzone centralnie), a w 64 przypadkach – w ramach innych badań sponsorowanych przez *Janssen* (NCT03955913, NCT03473743);

5 centralne potwierdzenie wyników;

6 dane wyłącznie dla kohorty 1;

7 u dwóch pacjentów włączonych do kohorty 1, po przeprowadzeniu randomizacji stwierdzono, że wynik był fałszywie pozytywny; odnotowano nieprawidłowość w konkretnym zestawie laboratoryjnym wykorzystanym w trakcie testowania centralnego, zidentyfikowaną przez producenta zestawu; nie przeprowadzono ponownego badania; aberracje *FGFR* były obecne u pozostałych 264 chorych, w tym u 197 chorych obecność aberracji *FGFR* stwierdzono wyłącznie w laboratorium centralnym (*Qiagen FGFR diagnostic test*: n=193, test *Almac Diagnostics FGFR diagnostic test*: n=4), a u 67 chorych obecność aberracji *FGFR* stwierdzono w lokalnym laboratorium za pomocą NGS (u 22 nie potwierdzono wyników centralnie, ze względu na brak dostępności próbki, a u 45 przeprowadzono dodatkowo testowanie centralne – u 34 chorych retrospektywnie potwierdzono wyniki testu przeprowadzonego w lokalnym laboratorium, a u 11 wyniki nie zostały potwierdzone);

8 w tym jeden pacjent miał zdarzenie niepożądane związane z chorobą Covid-19;

9 pacjenci, którzy osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy (zgon) i tym samym zakończyli udział w badaniu;

10 pacjenci, których obserwację prowadzono w momencie odcięcia danych, bez względu na fakt, czy kontynuowali stosowanie przypisanego leczenia;

11 w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;

12 w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Na etapie skringingu, obie kohorty (1 i 2) uwzględnione w badaniu *THOR* traktowano wspólnie. Ogółem, skringingowi pod kątem spełnienia kryteriów molekularnych poddano 8733 osoby. Dla 8396 z nich dostępne były próbki tkanki nowotworowej, a 7293 osób miało próbki ze zwalidowanymi wynikami (potwierdzone w laboratorium centralnym). Co najmniej jedną aberrację *FGFR* wykryto w 1324 próbkach, w tym w 1212 przypadkach obecność poszukiwanych zmian genetycznych stwierdzono centralnie, w 108 przypadkach – w lokalnych laboratoriach, a w 64 przypadkach – w ramach innych badań sponzorowanych przez firmę *Janssen*. Pełny skringing ukończyły 824 osoby. Następnie, 207 chorych zostało wykluczonych ze względu na niespełnienie przyjętych kryteriów selekcji, a pozostałe osoby włączono do jednej z dwóch niezależnych kohort; w tym w kohorcie 1 uwzględniono 266 pacjentów, a w kohorcie 2 – 351 pacjentów. Jak wspomniano powyżej, kohorta 2 nie obejmowała populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej i nie ekstrahowano dla niej danych.

W kohorcie 1 uwzględniono 266 chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy byli wcześniej leczeni przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-PD-L1, w wyniku przeprowadzonej randomizacji 136 osób przypisano do grupy interwencji a 130 osób – do grupy kontrolnej. W grupie kontrolnej, dopuszczano stosowanie jednego z następujących jednolekowych schematów chemioterapii, wybieranych przez badacza: docetakselu lub winfluniny, które otrzymało odpowiednio 82 oraz 48 pacjentów. Ze względu na globalne braki w dostępie do winfluniny u nowych pacjentów, włączanych do grupy chemioterapii od czerwca do grudnia 2022, możliwe było wyłącznie zastosowanie docetakselu. Pacjenci, którzy zostali wcześniej włączeni do grupy chemioterapii i rozpoczęli już leczenie winfluniną, kontynuowali stosowaną terapię. W grupie interwencji, leczenie przypisane w procesie randomizacji otrzymało 99,3% chorych (135/136), od zastosowania badanej terapii (erdafitynibu) odstąpiono u 1 chorego, ze względu na decyzję lekarza. Z kolei, w grupie kontrolnej przypisane leczenie otrzymało 86,2% pacjentów (112/130). Wśród 18 chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii, 12 osób odmówiło przyjmowania przypisanego leczenia, 2 chorych nie otrzymało leczenia z powodu decyzji lekarza, a jeden pacjent zmarł przed podaniem pierwszej dawki leku.

Do daty odcięcia danych (15.01.2023) leczenie zakończyło 106 chorych (77,9%) w grupie interwencji oraz 102 pacjentów (78,5%) w grupie kontrolnej. Do przyczyn zakończenia leczenia należały: progresja choroby (81 chorych w grupie ERDA vs 62 chorych w grupie CTH), zdarzenia niepożądane (17 vs 19), zgon (2 vs 1), odmowa dalszego leczenia (4 vs 9), decyzja lekarza (1 vs 6) i inne.

W analizie skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, liczebność porównywanych grup (ERDA vs CTH) wyniosła 136 vs 130 chorych. Bezpieczeństwo analizowano

w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku: 135 chorych w grupie leczonej erdafitynibem oraz 112 chorych w grupie chemioterapii.

Randomizację blokową do dwóch grup (erdafitynib vs chemioterapia) w stosunku 1:1; przeprowadzona centralnie przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych (IWRS). W procesie randomizacji uwzględniono następujące czynniki stratyfikacji: stan sprawności wg ECOG (0 vs 1 vs 2), dystrybucja zmian nowotworowych (obecność vs brak przerzutów do narządów wewnętrznych [płuco, wątroba, kości]), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa vs pozostałe).

Pacjenci włączeni do badania *THOR* stosowali leczenie przydzielone w wyniku randomizacji (erdafitynib lub chemioterapia) do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji lekarza. Dodatkowo, w protokole badania przewidziano możliwość kontynuacji terapii erdafitynibem, po stwierdzeniu progresji choroby (jeśli badacz uzna, że takie postępowanie jest korzystne dla pacjenta), pod warunkiem utrzymywania się stabilnego stanu klinicznego chorego, po konsultacji z monitorem medycznym. Po pierwszorazowym stwierdzeniu progresji, wymagano wykonania kolejnego badania po co najmniej 4 tygodniach. Jeśli w powtórzonym badaniu dalej spełnione były kryteria dla stwierdzenia progresji choroby, jednak nie towarzyszyło temu klinicznie istotne zwiększenie masy zmian nowotworowych w porównaniu do poprzedniego badania, dopuszczano dalszą kontynuację leczenia i prowadzenie obserwacji, zgodnie z planem badania. Przy potwierdzeniu progresji choroby w powtórzonym badaniu oraz stwierdzeniu istotnego klinicznie zwiększenia masy zmian nowotworowych względem poprzedniego badania konieczne było zakończenie terapii erdafitynibem.

Zgodnie z protokołem badania, ocenę zmian nowotworowych prowadzono zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, na podstawie oceny badacza. Podczas skringingu należy wykonać badanie TK i/lub MRI, a następnie (takie samo) badanie powinno być powtarzane co 6 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy trwania badania, co 12 tygodni przez kolejnych 6 miesięcy, a później w zależności od wskazań klinicznych. Dopuszczano częstsze wykonywanie wymienionych badań, jeśli było to uzasadnione klinicznie. Ocena zmian nowotworowych powinna być prowadzona do czasu stwierdzenia progresji choroby i zakończenia leczenia, a u pacjentów, którzy zakończyli stosowaną terapię, bez stwierdzenia progresji choroby, ocenę należy kontynuować do czasu: rozpoczęcia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, progresji choroby, wycofania zgody na udział w badaniu, zgonu pacjenta lub zakończenia badania. Ocenę pod kątem bezpieczeństwa prowadzono od czasu rozpoczęcia udziału w badaniu, przez cały okres leczenia i do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Występowanie zdarzeń niepożądanych było raportowane przez pacjenta (lub jego opiekuna). Zdarzenia niepożądane kodowano zgodnie z terminologią MedDRA), ich nasilenie oceniano według kryteriów CTCAE, wersja 4.03. Ze względu na fakt, że centralna surowicza

retinopatia oraz inne zaburzenia w obrębie oka stanowią znane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem erdafitynibu, na etapie skringu wymagano wykonania szczegółowego badania okulistycznego, obejmującego m.in. test Amslera i optyczną koherentną tomografię dna oka (OCT, z ang. *Optical Coherence Tomography*). Następnie, test Amslera powtarzano w każdym cyklu leczenia, a kolejne badania OCT wykonywano w zależności od wskazań klinicznych.

W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Takie postępowanie uzasadniono koniecznością wyboru przez badacza schematu leczenia stosowanego w grupie kontrolnej w danym ośrodku oraz różnicami w zakresie drogi podawania porównywanych interwencji (erdafitynib był stosowany doustnie raz dziennie, a docetaksel i winfluninę podawano we wlewach dożylnych, co 3 tygodnie).

Jakość próby *THOR* oceniano w 5-punktowej skali Jadada; punkty przyznano za prawidłowy sposób randomizacji i opis wykluczenia pacjentów, jednak zarówno pacjenci, jak i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, w związku z czym nie przyznano punktów za zastosowanie zaślepienia i badanie oceniono na 3 punkty w skali Jadada.

W tabeli poniżej przedstawiona ocenę jakości badania *THOR* w skali Jadada wraz z komentarzami.

Tabela 11. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *THOR*; ERDA vs CTH.

Źródło	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
Loriot 2023a	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja blokowa do dwóch grup (ERDA vs CTH) w stosunku 1:1; przeprowadzona centralnie przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych (IWRS).	Zaślepienie: brak	Tak
		Czynniki stratyfikacji: - stan sprawności wg ECOG (0 vs 1 vs 2) - lokalizacja zmian nowotworowych (obecność vs brak przerzutów do narządów wewnętrznych [płuco, wątroba, kości]), - region geograficzny (Ameryka Płn. vs Europa vs pozostałe).		

Bardziej szczegółową ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *THOR* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu THOR według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
PFS	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
ORR	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione jako niskie. Proces randomizacji przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację blokową do dwóch grup (ERDA vs CHT) w stosunku 1:1, z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: stan sprawności wg ECOG (0 vs 1 vs 2), dystrybucja zmian nowotworowych (obecność vs brak przerzutów do narządów wewnętrznych [płuco, wątroba, kości]), region geograficzny (Ameryka Płn. vs Europa vs pozostałe). Utajenie alokacji utrzymano dzięki centralnemu przeprowadzeniu randomizacji, przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych (IWRS). Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami.

W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Zaobserwowano, że leczenia przypisanego w wyniku procesu randomizacji nie otrzymał 1 pacjent (0,7%) włączony do grupy interwencji oraz 18 pacjentów (13,8%) w grupie kontrolnej. W znacznym stopniu wynikało z faktu, że 12 chorych (9,2%) przypisanych do grupy kontrolnej (i 0 pacjentów w grupie interwencji) odmówiło stosowania przypisanego leczenia. Odnotowane dysproporcje w tym zakresie mogły wynikać z mniejszej gotowości pacjentów do otrzymania chemioterapii postrzeganej jako leczenie bardziej obciążające w porównaniu do nowych terapii celowanych. Niemniej jednak, w przeprowadzonych przez autorów analizach wrażliwości dla OS i PFS, uwzględniających ryzyko zaktóceń z tym związanych odnotowano wyniki zbliżone do wyników uzyskanych w analizie głównej, co wskazywało, że rzeczywisty wpływ wspomnianych odstępstw od stosowania zaplanowanej interwencji na oszacowanie efektu był niewielki. Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zastosowano prawidłową metodą analityczną – skuteczność oceniano w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, a bezpieczeństwo – w populacji randomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanej interwencji ocenione zostało na średnie dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.

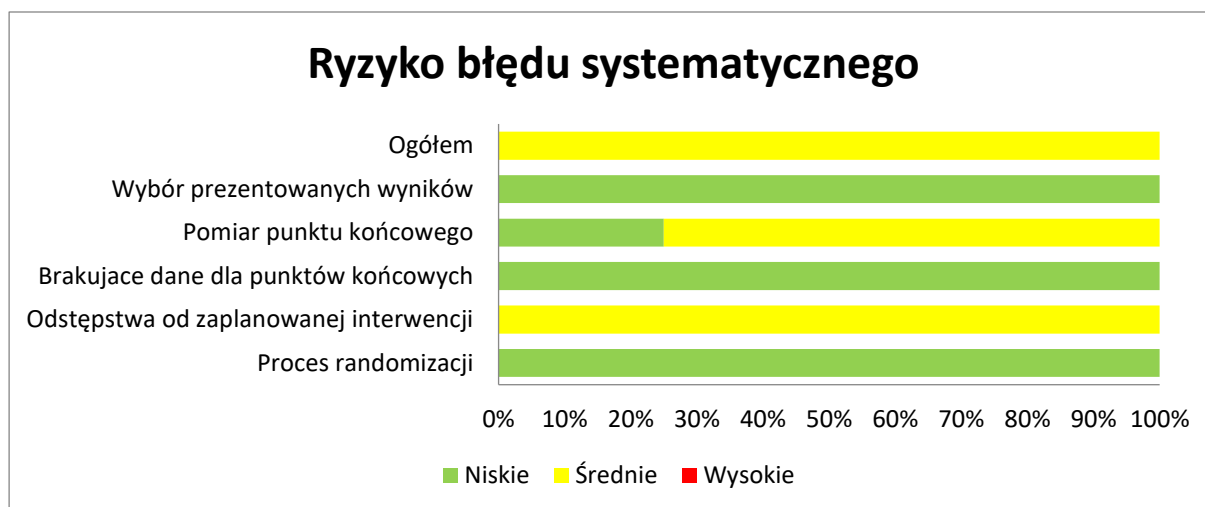
Dla wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w analizie dane były dostępne dla wszystkich lub dla prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Do daty odcięcia danych, ukończenie badania (tj. wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego – zgon) odnotowano u 77 (56,6%) chorych w grupie ERDA i u 78 (60,0%) chorych w grupie CTH, a dla 57 (41,9%) pacjentów w grupie interwencji i 37 (28,5%) pacjentów w grupie kontrolnej kontynuowano obserwację. Przedwcześnie badanie zakończyło 2 pacjentów (1,5%) w grupie interwencji i 15 chorych (11,5%) w grupie kontrolnej, w tym z obserwacji utracono: 0 (0,7%) w grupie ERDA oraz 2 (10,0%) chorych w grupie CTH, a w pozostałych przypadkach nastąpiło wycofanie z badania z powodu decyzji pacjenta (odpowiednio u 1 [0,7%] vs 13 [10,0%] chorych) lub z innego powodu [1 pacjent w grupie interwencji]. W analizie skuteczności uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji (dla niewielkiej grupy chorych, utraconych z obserwacji wykorzystywano ostatnie dostępne dane, przed ucięciem obserwacji). Zgodnie z przyjętymi założeniami, bezpieczeństwo analizowano w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, co stanowiło 99,3% grupy interwencji (135/136) oraz 86,2% grupy kontrolnej (112/130). W związku z powyższym, ryzyko błędu wynikającego z brakujących danych dla punktów końcowych oceniono jako niskie.

Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu *THOR* było przeżycie całkowite. Jest to punkt końcowy oceniany w sposób obiektywny, w związku z czym brak zaślepienia osób oceniających jego występowanie nie miał wpływu na analizę i dla oceny OS ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie. W ocenie pozostałych punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody pomiaru: PFS i ORR oceniano zgodnie z powszechnie stosowanymi i wiarygodnymi kryteriami RECIST v1.1., na podstawie oceny badacza, występowanie zdarzeń niepożądanych było raportowane przez pacjentów, kodowane zgodnie z terminologią MedDRA, a ich nasilenie oceniano według kryteriów CTCAE, wersja 4.03. Ze względu na brak zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji, istniała możliwość wystąpienia zakłóceń w ocenie wymienionych punktów końcowych i ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego zostało ocenione na średnie.

Analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w analizie.

Informacje odnośnie ryzyka błędu systematycznego w badaniu *THOR* podsumowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu THOR.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania THOR włączano dorosłych pacjentów z histologicznym potwierdzeniem raka wywodzącego się z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych. Wymagano stwierdzenia w guzie nowotworowym ≥ 1 z następujących translokacji: *FGFR2-BICC1*, *FGFR2-CASP7*, *FGFR3-TACC34*, *FGFR3-BAIAP2L1*; lub ≥ 1 z następujących mutacji w obrębie genu *FGFR3*: R248C, S249C, G370C, Y373C, wykrywanych za pomocą jednego z następujących testów: NGS, bezpośrednia analiza pojedynczych nukleotydów metodą cyfrową, RT-PCR (dopuszczano wyniki testów wykonanych w laboratorium centralnym w ramach skringu lub wyniki badań wykonanych wcześniej w lokalnym laboratorium). Do badania kwalifikowano pacjentów z rakiem urotelialnym w stadium nieresekcyjnym lub przerzutowym. Kryterium włączenia do badania stanowiła odnotowana przed randomizacją progresja choroby (wymagająca zmiany stosowanego leczenia), przeżyta podczas lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. Dopuszczano wcześniejsze otrzymanie maksymalnie dwóch linii leczenia ogólnoustrojowego, do których zaliczano terapie stosowane w stadium choroby przerzutowej, a także chemioterapię lub immunoterapię neoadiuwantową lub adiuwantową, jeśli w ciągu 12 miesięcy od otrzymania ostatniej dawki leku wystąpiła progresja choroby. Wymagano, aby wcześniejsze leczenie obejmowało przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1 stosowane w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego. Do kryteriów włączenia pacjentów do badania należały również: stan sprawności wg ECOG równy 0, 1 lub 2, odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek, wyrażona przez prawidłowe wartości wybranych parametrów

laboratoryjnych oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, zgodnie z wymaganiami określonymi w protokole badania.

Do kryteriów wykluczenia z badania *THOR* należały: leczenie innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym o założeniu terapeutycznym w ciągu 30 dni przed randomizacją, wcześniejsze leczenie inhibitorami FGFR oraz znana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja leków ocenianych w badaniu. Do udziału w badaniu nie dopuszczano pacjentów z objawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego lub z utrzymującymi się odwracalnymi działaniami niepożądanymi związanymi z wcześniej stosowaną terapią przeciwnowotworową (z wyjątkiem wybranych toksyczności uznawanych za nieistotne klinicznie). Ponadto, z badania *THOR* wykluczano chorych z aktualnie występującą centralną surowiczą chorioretinopatią lub odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki (dowolnego stopnia). Do kryteriów wyłączenia należały także: aktywna choroba nowotworowa (dopuszczano pewne wyjątki określone w protokole badania), upośledzona zdolność gojenia ran oraz wybrane choroby współistniejące, takie jak: niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa w historii, aktywna choroba AIDS lub zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Jako kryterium wykluczenia wymieniono również dowolny stan kliniczny z powodu, którego (wg badacza) udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie pacjenta lub mógłby uniemożliwić, ograniczyć lub zakłócić przeprowadzenie lub ocenę wymaganych badań, zgodnie z protokołem.

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *THOR* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *THOR*.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów rekrutowanych do badania <i>THOR</i> [na podstawie protokołu badania]	
Kryteria włączenia ¹	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	▪ Histologicznie potwierdzony rak urotelialny, tj. wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych. Dopuszczalne było stwierdzenie niewielkiej komponenty (<50%) innych podtypów histologicznych, takich jak: wariant o zróżnicowaniu gruczołowym lub płaskonabłonkowym, lub transformacja do bardziej agresywnych fenotypów: wariant mikrobroadczakowaty lub rzekomomięsakowy.
	▪ Przerzutowy lub nieresekcyjny rak urotelialny
	▪ Udokumentowana progresja choroby, tj. każdy przypadek progresji choroby wymagający zmiany stosowanego leczenia, odnotowany przed randomizacją
	▪ Wcześniejsze leczenie przeciwciałem anty-PD-1/anty-PD-L1 w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego; dopuszczano otrzymanie maksymalnie 2 linii leczenia ogólnoustrojowego. Wcześniejsza immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 mogła być stosowana jako leczenie neoadiuwantowe, adiuwantowe lub w stadium choroby przerzutowej (leczenie pierwszej linii lub leczenie podtrzymujące); dopuszczano: ○ leczenie skojarzone z chemioterapią lub jako leczenie podtrzymujące, ○ leczenie skojarzone z chemioterapią w stadium choroby przerzutowej, ○ leczenie raka powierzchniowego (choroba wczesna lub inwazyjny rak pęcherza moczowego nienaciekający mięśniówki) lub leczenie neoadiuwantowe lub adiuwantowe. Jeśli u tych pacjentów w ciągu roku od otrzymania ostatniej dawki immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 nie wystąpił nawrót choroby, nie było to zaliczane jako wcześniejsza linia leczenia ogólnoustrojowego³

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów rekrutowanych do badania THOR [na podstawie protokołu badania]

Pacjentów, leczonych neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapią lub immunoterapią, u których w ciągu 12 miesięcy od otrzymania ostatniej dawki leku wystąpiła progresja choroby, uznawano za chorych leczonych w stadium choroby przerzutowej.²

Kryteria demograficzne	- Obecność w guzie nowotworowym ≥ 1 z następujących translokacji: <i>FGFR2-BICC1</i>, <i>FGFR2-CASP7</i>, <i>FGFR3-TACC3</i>, <i>FGFR3-BAIAP2L1</i>; lub ≥ 1 z następujących mutacji w obrębie genu <i>FGFR3</i>: R248C, S249C, G370C, Y373C. Spełnienie wymienionych kryteriów molekularnych powinno być stwierdzone w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach skringingu w laboratorium centralnym lub wcześniejsze wyniki badań (z tkanki nowotworowej lub krwi obwodowej) wykonanych w lokalnym laboratorium, posiadającym certyfikat CLIA lub spełniającym równoważne, obowiązujące regionalnie wymagania. Dopuszczano testowanie za pomocą jednej z następujących metod: sekwencjonowanie nowej generacji (NGS), bezpośrednia analiza pojedynczych nukleotydów metodą cyfrową, reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) (test <i>Qiagen Therascreen FGFR Rotor-Gene</i> [RGQ]) - Wiek ≥ 18 lat (lub wiek wymagany do wyrażenia świadomej zgody, zgodnie z lokalnie obowiązującymi normami prawnymi) - Stan sprawności wg ECOG równy 0, 1 lub 2⁵
	- Odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek: - Czynność szpiku kostnego (bez wspomagania cytokinami lub czynnikami stymulującymi erytropoezę w ciągu ostatnich 2 tygodni): - ANC $>1500/\text{mm}^3$ - PLT $>75000/\text{mm}^3$ (dla pacjentów leczonych w ośrodkach, w których jako stosowany schemat chemioterapii wybrano leczenie winfluniną $\geq 100000/\text{mm}^3$) - stężenie hemoglobiny $>8,0 \text{ g/dl}$ (utrzymujące się bez przetoczeń lub wykazujące stabilność, tj. brak istotnego spadku stężenia hemoglobiny przez 2 tygodnie po przetoczeniu) - Czynność wątroby: - bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, zgodnie z lokalnymi normami lub dla pacjentów z bilirubiną całkowitą $>1,5 \times \text{GGN}$: bilirubina bezpośrednia $\leq \text{GGN}$ (dla pacjentów leczonych w ośrodkach, w których jako stosowany schemat chemioterapii wybrano leczenie docetakselem: $\leq 1 \times \text{GGN}$) - ALT oraz AST $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ zgodnie z lokalnymi normami; dla pacjentów z przerzutami do wątroby: $\leq 5 \times \text{GGN}$ (dla pacjentów leczonych w ośrodkach, w których jako stosowany schemat chemioterapii wybrano leczenie docetakselem: ALT oraz AST $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ oraz stężenie fosfatazy alkalicznej $\leq 2,5 \times \text{GGN}$) - Czynność nerek: klirens kreatyniny $>30 \text{ ml/min}$ zmierzony bezpośrednio w 24-godzinnej zbiórce moczu lub oszacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta - Stężenie fosforanów $< \text{GGN}$ w ciągu 14 dni leczenia oraz przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia (dopuszczano utrzymywanie docelowego poziomu fosforanów wspomagane odpowiednim postępowaniem medycznym)
Inne	- Dla aktywnych seksualnie kobiet o potencjale rozrodczym: w trakcie skringingu wymagano ujemnego wyniku testu ciążowego wykrywającego obecność β-hCG w moczu lub we krwi obwodowej - Stosowanie antykoncepcji powinno być zgodne z lokalnymi regulacjami, dotyczącymi pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. - Dla kobiet o potencjale rozrodczym (tj. płodnych, po przebyciu pierwszej miesiączki, przed osiągnięciem stanu pomenopauzalnego, które nie są trwale bezpłodne [np. po przebyciu histerektomii lub obustronnej salpingektomii i obustronnej ooforektomii]): - stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń $<1\%$ rocznie, przy prawidłowym stosowaniu). Do wysoce skutecznych metod antykoncepcji należą metody niezależne od użytkownika (jednoskładnikowa antykoncepcja hormonalna w postaci implantów, wkładka wewnątrzmaciczna, wewnątrzmaciczny system hormonalny, partner po przebyciu wazektomii, abstynencja seksualna); metody zależne od użytkownika (dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna w postaci doustnej, dopochwowej lub przezskórnej, jednoskładnikowa antykoncepcja hormonalna w postaci doustnej lub w postaci zastrzyków) - zgoda na stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji w trakcie badania oraz przez ≥ 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku - zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych dla celów wspomaganej reprodukcji w trakcie badania oraz przez ≥ 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku - wymagano, aby pacjentki nie karmiły piersią i nie planowały zaiscicia w ciążę w trakcie badania oraz przez ≥ 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku - Dla mężczyzn aktywnych seksualnie, których partnerkami są kobiety o potencjale rozrodczym: - zgoda na stosowanie prezerwatyw z środkami plemnikobójczymi

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów rekrutowanych do badania THOR [na podstawie protokołu badania]	
	– zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia w trakcie badania oraz przez ≥ 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku – wymagano, aby pacjenci nie planowali posiadania dziecka w trakcie badania oraz przez ≥ 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.
	▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu (podpisana przez pacjenta lub odpowiedniego przedstawiciela)
Kryteria wykluczenia ¹	
	▪ Objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego ▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorami FGFR
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	▪ Znana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja erdafitynibu lub innych składników leku ▪ Utrzymywanie się odwracalnych działań niepożądanych związanych z wcześniej stosowaną terapią przeciwnowotworową (z wyjątkiem toksyczności nieistotnych klinicznie, takich jak: alopecia, odbarwienie skóry, neuropatia, utrata słuchu) ▪ Dla pacjentów leczonych w ośrodkach, w których jako stosowany schemat chemioterapii wybrano leczenie docetaksel: poważna reakcja nadwrażliwości w historii (np. uogólniona wysypka/obrzęk, hipotensja, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy lub reakcja anafilaktyczna) na docetaksel, inne leki zawierające polisorbat, lub paklitaksel. W ośrodkach, w których stosowano docetaksel wykluczano pacjentów z cechami śródmiąższowej choroby płuc lub aktywnego nieinfekcyjnego zapalenia płuc²
Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami	▪ Leczenie innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym o założeniu terapeutycznym w ciągu 30 dni przed randomizacją ▪ Przebycie poważnej operacji w ciągu 4 tygodni przed randomizacją
Współistniejące stany lub choroby	▪ Aktywna choroba nowotworowa (tj. wymagająca zmiany leczenia w ciągu ostatnich 24 miesięcy). Dopuszczano następujące wyjątki: rak urotelialny, nowotwór złośliwy skóry leczony w ciągu ostatnich 24 miesięcy, który został całkowicie wyleczony, zlokalizowany rak gruczołu krokowego oceniony na 6 punktów w skali Gleasona (leczony w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub nieleczony, będący w trakcie obserwacji), zlokalizowany rak gruczołu krokowego oceniony na 3+4 w skali Gleasona (leczony >6 miesięcy przed przebyciem skriningu, z bardzo niskim ryzykiem nawrotu) ▪ Aktualnie obecna centralna surowicza chorioretinopatia lub odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki dowolnego stopnia ▪ Niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa w historii: ○ Niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, migotanie komór, <i>torsade de pointes</i>, zatrzymanie akcji serca, znana zastoinowa niewydolność serca III-IV klasy w ciągu ostatnich 3 miesięcy, incydent naczyniowo-mózgowy lub TIA w ciągu ostatnich 3 miesięcy ○ Wydłużenie odcinka QTc potwierdzone trzykrotnie podczas skriningu (wg wzoru Fridericia, QTc >480 ms) ○ Zatorowość płucna lub inny incydent zakrzepowo-zatorowy w żyłach głębokich w ciągu ostatnich 2 miesięcy ▪ Znana, aktywna choroba AIDS (zakażenie wirusem HIV), z wyjątkiem pacjentów stosujących leczenie przeciwretrowirusowe, stabilne przez co najmniej 6 miesięcy, bez zakażeń oportunistycznych w ciągu ostatnich 6 miesięcy, z >350 limfocytami CD4/μl ▪ Znane aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C (z wyjątkiem pacjentów z ujemnym wynikiem testu PCR [zgodnie z lokalnie obowiązującymi normami laboratoryjnymi], utrzymującymi się we wszystkich badaniach wykonanych w ciągu ostatnich 6 miesięcy) ▪ Upośledzona zdolność gojenia ran, na co wskazuje obecność: owrzodzeń skóry, odleżyn, przewlekłych owrzodzeń kończyn dolnych, wrzodów żołądka, niezagojonych miejsc nacięć ▪ Dowolny stan kliniczny z powodu, którego (wg badacza) udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie pacjenta lub mógłby uniemożliwić, ograniczyć lub zakłócić przeprowadzenie lub ocenę wymaganych badań, zgodnie z protokołem (w tym: aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego oraz niekontrolowane schorzenia)

1 tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, przedstawiono ogólne kryteria kwalifikacji pacjentów włączanych do badania THOR (wspólne dla kohorty 1 oraz kohorty 2);

2 takich pacjentów dopuszczano wyłącznie do kohorty 1;

3 pacjenci nadal mogli zostać zakwalifikowani wyłącznie do kohorty 1;

- 4 poszukiwano translokacji *FGFR3-TACC3_V1* i *FGFR3-TACC3_V3*;
5 na 5-punktowej skali, gdzie wyższy wynik wskazuje na większą niesprawność.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W kohorcie 1 badania *THOR* uwzględniono 266 chorych, których poddano randomizacji do dwóch grup: grupa interwencji, w której stosowano leczenie erdafitynibem (ERDA) vs grupa kontrolna, uwzględniająca pacjentów, którym przypisano wybrany jednolekowy schemat chemioterapii – docetaksel lub winfluninę (CTH). W wyniku randomizacji do grupy interwencji włączono 136 chorych, a do grupy kontrolnej – 130 chorych. W grupie leczonej erdafitynibem mediana wieku była równa 66 lat, a w grupie chemioterapii – 69 lat. W obu porównywanych grupach większość pacjentów stanowili mężczyźni (70,6% w grupie ERDA vs 72,3% w grupie CTH) oraz osoby rasy białej lub azjatyckiej (odpowiednio: 59,6% w grupie ERDA vs 48,5% w grupie CTH oraz 27,2% w grupie ERDA vs 30,8% w grupie CTH). Zgodnie z kryteriami włączenia do badania, wszyscy pacjenci mieli stan sprawności równy 0, 1 lub 2 wg ECOG, stwierdzony kolejno u 46,3%, 44,9% oraz 8,8% chorych w grupie interwencji oraz u 39,2%, 50,8% oraz 10,0% chorych w grupie kontrolnej.

Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, najczęstsza lokalizacja guza pierwotnego to dolne drogi moczowe, przede wszystkim pęcherz moczowy (66,2% w grupie ERDA vs 56,9% w grupie CTH), a u niewielkiego odsetka chorych także cewka moczowa (odpowiednio 3,7% vs 6,2%). Ponadto, u 30,1% pacjentów włączonych do grupy leczonej erdafitynibem oraz u 36,9% chorych w grupie otrzymującej chemioterapię guz pierwotny był zlokalizowany w górnych drogach moczowych: w miedniczce nerkowej (14,0% w grupie ERDA vs 15,4% w grupie CTH) lub w moczowodzie (16,2% w grupie ERDA vs 21,5% w grupie CTH). Przerzuty do narządów wewnętrznych (obejmujące następujące lokalizacje: płuco, wątroba i/lub kości) były obecne u 74,3% w grupie ERDA oraz u 74,6% w grupie CTH.

Zgodnie z kryteriami włączenia, prawie wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej jedną (33,1% w grupie ERDA vs 25,4% w grupie CTH) lub dwie (66,2% w grupie ERDA vs 74,6% w grupie CTH) linie leczenia, tylko jeden chory w grupie interwencji był wcześniej leczony trzema liniami leczenia.

Wśród pacjentów włączonych do badania *THOR* najczęściej obserwowano występowanie co najmniej jednej spośród poszukiwanych mutacji *FGFR3*, bez translokacji (79,4% w grupie ERDA vs 82,3% w grupie CTH), translokację *FGFR* (bez mutacji) stwierdzono u 18,4% chorych w grupie ERDA vs 14,6% chorych w grupie CTH, a zarówno translokacja, jak i mutacja była obecna u 1,5% pacjentów w grupie ERDA vs 2,3% pacjentów w grupie CTH. U żadnego pacjenta nie odnotowano aberracji *FGFR2*. U dwóch

chorych (jeden pacjent włączony do grupy interwencji oraz jeden chory w grupie kontrolnej) wynik testu na obecność poszukiwanych zmian genetycznych *FGFR* był fałszywie pozytywny.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje odnośnie charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów włączonych do badania *THOR*, z podziałem na grupę leczoną erdafitynibem i grupę kontrolną.

Tabela 14. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *THOR*; ERDA vs CTH.

Parametr	Badanie <i>THOR</i>	
	ERDA, N = 136	CTH, N = 130
Wiek		
Mediana (zakres) [lata]	66 (32–85)	69 (35–86)
Podgrupa wiekowa, n (%)	<65 lat	59 (43,4%)
	≥65 lat	77 (56,6%)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	96 (70,6%)	94 (72,3%)
Kobiety	40 (29,4%)	36 (27,7%)
Przynależność rasowa¹, n (%)		
Biała	81 (59,6%)	63 (48,5%)
Azjatycka	37 (27,2%)	40 (30,8%)
Czarna	0 (0,0%)	1 (0,8%)
Przynależność do ≥1 jednej rasy	0 (0,0%)	1 (0,8%)
Brak danych	18 (13,2%)	25 (19,2%)
Region geograficzny, n (%)		
Ameryka Północna	8 (5,9%)	5 (3,8%)
Europa	82 (60,3%)	80 (61,5%)
Pozostałe regiony	46 (33,8%)	45 (34,6%)
Przerzuty do narządów wewnętrznych, n (%)		
Przerzuty obecne	101 (74,3%)	97 (74,6%)
– Płuco	71 (52,2%)	67 (51,5%)
– Wątroba	31 (22,8%)	38 (29,2%)
– Kości	36 (26,5%)	39 (30,0%)
Brak ²	35 (25,7%)	33 (25,4%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)		
0	63 (46,3%)	51 (39,2%)
1	61 (44,9%)	66 (50,8%)
2	12 (8,8%)	13 (10,0%)

Parametr	Badanie THOR	
	ERDA, N = 136	CTH, N = 130
Przebieg choroby		
Czas od pierwotnej diagnozy do rozpoczęcia leczenia, mediana (zakres) [mies.]	27,3 (6,4–307,5)	22,2 (1,9–342,3)
Czas od progresji/nawrotu choroby na poprzedniej linii chemioterapii do rozpoczęcia leczenia, mediana (zakres) [mies.]	1,5 (–4,7–41,2)	1,3 (0,4–5,5)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)		
Górne drogi moczowe	41 (30,1%)	48 (36,9%)
– Miedniczka nerkowa	19 (14,0%)	20 (15,4%)
– Moczowód	22 (16,2%)	28 (21,5%)
Dolne drogi moczowe	95 (69,9%)	82 (63,1%)
– Pęcherz moczowy	90 (66,2%)	74 (56,9%)
– Cewka moczowa	5 (3,7%)	8 (6,2%)
– Gruczoł krokowy	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Status PD-1/PD-L1, n/N³ (%)		
CPS ⁴ <10	89/96 (93%)	68/79 (86%)
CPS ⁴ ≥10	7/96 (7%)	11/79 (14%)
Aberracje FGFR, n (%)		
Mutacja	108 (79,4%) ⁵	107 (82,3%) ⁶
Translokacja	25 (18,4%) ⁷	19 (14,6%) ⁸
Mutacja + translokacja	2 (1,5%)	3 (2,3%)
Wynik fałszywie pozytywny	1 (0,7%) ⁹	1 (0,8%) ⁹
Liczba wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego, n (%)		
1	45 (33,1%)	33 (25,4%)
2	90 (66,2%)	97 (74,6%)
3	1 (0,7%)	0 (0,0%)
Podtyp histologiczny, n (%)		
Rak przejściowokomórkowy	128 (94,1%)	124 (95,4%)
Rak przejściowokomórkowy z niewielką komponentą (<50%) innych podtypów histologicznych	8 (5,9%)	6 (4,6%)
Zaawansowanie choroby w momencie pierwotnej diagnozy¹⁰, n (%)		
guz pierwotny (cecha T)		
Tx	3 (2,2%)	10 (7,8%) [N=129]
T0	0 (0,0%)	1 (0,8%) [N=129]
Ta	13 (9,6%)	17 (13,2%) [N=129]
Tis	0 (0,0%)	0 (0,0%) [N=129]
T1	25 (18,4%)	26 (20,2%) [N=129]
T2	45 (33,1%)	23 (17,8%) [N=129]

Parametr	Badanie THOR	
	ERDA, N = 136	CTH, N = 130
T3	37 (27,2%)	32 (24,8%) [N=129]
T4	10 (7,4%)	17 (13,2%) [N=129]
regionalne węzły chłonne (cecha N)		
Nx	38 (27,9%)	32 (24,8%) [N=129]
N0	63 (46,3%)	62 (48,1%) [N=129]
N1	18 (13,2%)	8 (6,2%) [N=129]
N2	11 (8,1%)	19 (14,7%) [N=129]
N3	6 (4,4%)	8 (6,2%) [N=129]
przerzuty odległe (cecha M)		
M0	105 (78,9%) [N=133]	96 (74,4%) [N=129]
M1	28 (21,1%) [N=133]	33 (25,6%) [N=129]
stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM[^]		
Oa	7 (6,9%) [N=102]	8 (7,8%) [N=102]
Ois	2 (2,0%) [N=102]	2 (2,0%) [N=102]
I	14 (13,7%) [N=102]	16 (15,7%) [N=102]
II	19 (18,6%) [N=102]	8 (7,8%) [N=102]
III	32 (31,4%) [N=102]	35 (34,3%) [N=102]
IV	28 (27,5%) [N=102]	33 (32,4%) [N=102]

[^] źródło danych: EPAR Balversa 2024;

- 1 w regionach, w których zgodnie z lokalnie obowiązującym prawem dozwolone było zbieranie informacji na temat przynależności rasowej pacjentów, rasa była raportowana przez pacjenta;
- 2 brak przerzutów w płucach, wątrobie lub kościach;
- 3 N=liczba pacjentów, dla których są dostępne odpowiednie dane;
- 4 CPS, tj. łączny wynik pozytywny (*Combined Positive Score*) dla ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej oznacza liczbę PD-L1+ komórek nowotworowych, limfocytów i makrofagów podzieloną przez całkowitą liczbę zdolnych do życia komórek nowotworowych, pomnożoną przez 100;
- 5 dotyczy pacjentów z mutacją *FGFR*, bez translokacji, najczęstsze mutacje: *FGFR3-S249C*: 47,8% (n=65), *FGFR3-Y373C*: 13,2% (n=18), *FGFR3-R248C*: 12,5% (n=17);
- 6 dotyczy pacjentów z mutacją *FGFR*, bez translokacji, najczęstsze mutacje: *FGFR3-S249C*: 45,4% (n=59), *FGFR3-Y373C*: 20,8% (n=27), *FGFR3-R248C*: 6,2% (n=8), *FGFR3-G370C*: 6,2% (n=8);
- 7 dotyczy pacjentów z translokacją *FGFR*, bez mutacji, najczęściej obserwowano powstanie następujących genów fuzyjnych: *FGFR3-TACC3_V1*: 11,8% (n=16), *FGFR3-TACC3*: 3,7% (n=5), *FGFR3-TACC3_V3*: 2,2% (n=3);
- 8 dotyczy pacjentów z translokacją *FGFR*, bez mutacji, najczęściej obserwowano powstanie następujących genów fuzyjnych: *FGFR3-TACC3_V1*: 7,7% (n=10), *FGFR3-TACC3*: 4,6% (n=6);
- 9 fałszywie pozytywny wynik stwierdzony po przeprowadzeniu randomizacji; odnotowano nieprawidłowość w konkretnym zestawie laboratoryjnym wykorzystanym w trakcie testowania centralnego, zidentyfikowaną przez producenta zestawu; nie przeprowadzono ponownego badania;
- 10 dla jednego pacjenta z grupy chemioterapii brakowało danych dotyczących zaklasyfikowania guza wg TNM.

W kolejnej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące zmian genetycznych odnotowanych u chorych włączonych do badania THOR.

Tabela 15. Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna – zmiany genetyczne odnotowane u osób włączonych do badania THOR; ERDA vs CTH.

Pacjenci z poszukiwaną zmianą genetyczną ¹	Badanie THOR	
	ERDA, N=136	CTH, N=130
Dowolna aberracja <i>FGFR</i> ²	135 (99,3%)	129 (99,2%)
Mutacja <i>FGFR</i> (bez translokacji)		
Mutacje <i>FGFR</i> (bez translokacji) – ogółem	108 (79,4%)	107 (82,3%)
<i>FGFR3</i> -S249C	65 (47,8%)	59 (45,4%)
<i>FGFR3</i> -Y373C	18 (13,2%)	27 (20,8%)
<i>FGFR3</i> -R248C	17 (12,5%)	8 (6,2%)
<i>FGFR3</i> -G370C	5 (3,7%)	8 (6,2%)
<i>FGFR3</i> -R248C oraz <i>FGFR3</i> -Y373C	2 (1,5%)	0 (0,0%)
<i>FGFR3</i> -S249C oraz <i>FGFR3</i> -Y373C	1 (0,7%)	1 (0,8%)
<i>FGFR3</i> -G370C oraz <i>FGFR3</i> -Y373C	0 (0,0%)	1 (0,8%)
<i>FGFR3</i> -R248C oraz <i>FGFR3</i> -S249C	0 (0,0%)	1 (0,8%)
<i>FGFR3</i> -G370C oraz <i>FGFR3</i> -S249C oraz <i>FGFR3</i> -Y373C	0 (0,0%)	1 (0,8%)
<i>FGFR3</i> -R248C oraz <i>FGFR3</i> -S249C oraz <i>FGFR3</i> -Y373C	0 (0,0%)	1 (0,8%)
Translokacja <i>FGFR</i> (bez mutacji)		
Translokacje <i>FGFR</i> (bez mutacji) – ogółem	25 (18,4%)	19 (14,6%)
<i>FGFR3</i> -TACC3_V1	16 (11,8%)	10 (7,7%)
<i>FGFR3</i> -TACC3	5 (3,7%)	6 (4,6%)
<i>FGFR3</i> -TACC3_V3	3 (2,2%)	1 (0,8%)
<i>FGFR</i> -BAIAP2L1	0 (0,0%)	1 (0,8%)
<i>FGFR</i> -BAIAP2L1 oraz <i>FGFR3</i> -TACC3_V1	0 (0,0%)	1 (0,8%)
<i>FGFR3</i> -TACC3_V1 oraz <i>FGFR3</i> -TACC3_V3	1 (0,7%)	0 (0,0%)
Mutacja i translokacja <i>FGFR</i>		
Mutacja i translokacja <i>FGFR</i> – ogółem	2 (1,5%)	3 (2,3%)
<i>FGFR3</i> -S249C oraz <i>FGFR3</i> -TACC3_V1	2 (1,5%)	0 (0,0%)
<i>FGFR3</i> -R248C oraz <i>FGFR3</i> -TACC3_V1	0 (0,0%)	1 (0,8%)
<i>FGFR3</i> -S249C oraz <i>FGFR3</i> -TACC3_V3	0 (0,0%)	1 (0,8%)
<i>FGFR3</i> -Y373C oraz <i>FGFR3</i> -TACC3_V1	0 (0,0%)	1 (0,8%)

1 Obecność poszukiwanych zmian genetycznych definiowano w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach skринingu w laboratorium centralnym lub wcześniejsze wyniki badań wykonanych w lokalnym laboratorium, lub wyniki badań wykonanych w ramach innych badań klinicznych sponsorowanych przez Janssen (ANNAR [NCT03955913], NORSE [NCT03473743]). W laboratorium lokalnym dopuszczano testowanie za pomocą jednej z następujących metod: sekwencjonowanie nowej generacji (NGS), bezpośrednia analiza pojedynczych nukleotydów metodą cyfrową, reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) (test *Qiagen Therascreen FGFR Rotor-Gene* [RGQ])

2 u dwóch pacjentów, których poddano randomizacji, zakwalifikowanych na podstawie wyników testu wykonanego w laboratorium centralnym, następnie zidentyfikowano wspomniany wynik jako fałszywie pozytywny. Było to spowodowane nieprawidłowością w konkretnym zestawie laboratoryjnym wykorzystanym w trakcie testowania centralnego, zidentyfikowaną przez producenta zestawu. Nie przeprowadzono ponownego badania.

Aberrację *FGFR* stwierdzono u 99,3% (135/136) chorych w grupie interwencji oraz u 99,2% (129/130) chorych w grupie kontrolnej (u pozostałych dwóch pacjentów, wynik testu na obecność aberracji *FGFR* był fałszywie pozytywny, co stwierdzono już po przeprowadzeniu randomizacji). Wśród chorych włączonych do badania najczęściej stwierdzano mutacje *FGFR* (bez translokacji), obecne u 79,4% chorych w grupie ERDA i 82,3% w grupie CTH. W grupie chorych leczonych erdafitynibem najczęściej obserwowano następujące, pojedyncze mutacje: *FGFR3-S249C* (47,8%), *FGFR3-Y373C* (13,2%), *FGFR3-R248C* (12,5%). Z kolei, w grupie chemioterapii najczęściej obserwowano występowanie mutacji: *FGFR3-S249C* (45,4%), *FGFR3-Y373C* (20,8%), *FGFR3-R248C* (6,2%), *FGFR3-G370C* (6,2%). Translokacje *FGFR* (bez mutacji) odnotowano u 18,4% chorych włączonych do grupy interwencji oraz u 14,6% chorych włączonych do grupy kontrolnej. Najczęstsze translokacje, prowadzące do powstania genów fuzyjnych w grupie interwencji to: *FGFR3-TACC3_V1* (11,8%), *FGFR3-TACC3* (3,7%), *FGFR3-TACC3_V3* (2,2%); a w grupie kontrolnej: *FGFR3-TACC3_V1* (7,7%), *FGFR3-TACC3* (4,6%). Zarówno translokacja, jak i mutacja *FGFR* była obecna u 1,5% pacjentów w grupie ERDA vs 2,3% pacjentów w grupie CTH. U żadnego pacjenta nie odnotowano aberracji *FGFR2*.

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

Zarówno do proponowanego programu lekowego, jak i do badania *THOR* włączano chorych z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka urotelialnego. W obu przypadkach wymagano stwierdzenia choroby w stadium przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym. Kolejne kryterium, wymagane na etapie kwalifikacji pacjentów do programu lekowego to potwierdzenie obecności podatnych zmian genetycznych *FGFR3* w guzie nowotworowym. Wśród chorych włączanych do badania *THOR* również wymagano spełnienia określonych kryteriów molekularnych: obecność ≥ 1 z następujących translokacji: *FGFR2-BICC1*, *FGFR2-CASP7*, *FGFR3-TACC3*, *FGFR3-BAIAP2L1*; lub ≥ 1 z następujących mutacji w obrębie genu *FGFR3*: R248C, S249C, G370C, Y373C, w guzie nowotworowym. U żadnego pacjenta zakwalifikowanego do badania *THOR* nie odnotowano aberracji *FGFR2*. Wszystkich pacjentów włączonych do badania zakwalifikowano zatem na podstawie obecności zmian genetycznych *FGFR3*, zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego. Wymagania odnośnie stwierdzenia stanu sprawności 0, 1 lub 2 według kryteriów ECOG oraz wiek ≥ 18 lat to kolejne kryteria selekcji, które były wspólne dla programu lekowego i dla badania *THOR*. W obu przypadkach wykluczano również kobiety będące w ciąży lub karmiące piersią.

Zarówno w programie lekowym, jak i w badaniu wymagano, aby wystąpiła progresja choroby, odpowiednio udokumentowana w badaniu radiologicznym, podczas lub po zakończeniu wcześniejszej linii

leczenia. Do proponowanego programu lekowego kwalifikowano chorych, którzy otrzymali ≥ 1 linię leczenia systemowego, a do badania *THOR* – pacjentów, którzy wcześniej otrzymali jedną lub dwie linie leczenia systemowego. W obu przypadkach warunkiem koniecznym było wcześniejsze otrzymanie immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 (w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego). Do programu lekowego kwalifikowano chorych leczonych inhibitorem PD-1/PD-L1 na etapie choroby przerzutowej lub miejscowo zaawansowanej, bez możliwości radykalnego leczenia resekcyjnego (pacjentów, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, uznawano za osoby, które otrzymały ogólnoustrojową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w leczeniu przerzutów). Jako kryterium włączenia do badania wymieniono wcześniejszą terapię inhibitorem PD-1/PD-L1 stosowaną na etapie choroby przerzutowej lub w ramach leczenia adiuwantowego, lub neoadiuwantowego. Pacjentów, którzy otrzymali leczenie neoadiuwantowe lub adiuwantowe z progresją choroby występującą w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki leku, zaliczano jako osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową na etapie choroby przerzutowej. Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania, 263 chorych spośród 266 osób włączonych do analizowanej kohorty otrzymało inhibitor PD-1/PD-L1, a immunoterapię zaliczono do pierwszej lub drugiej linii leczenia systemowego, rozumianego jako leczenie stosowane na etapie choroby przerzutowej lub leczenie stosowane w ramach leczenia adiuwantowego lub neoadiuwantowego, z progresją w ciągu 12 miesięcy. Ogółem, populacja oceniana w badaniu *THOR* bardzo dobrze reprezentuje zatem populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Zarówno z wnioskowanego programu lekowego, jak i z badania *THOR* wykluczano chorych z obecnymi objawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nowotworowego oraz pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, która w ostatnim czasie wymagała zmiany postępowania w celu osiągnięcia kontroli choroby. W obu przypadkach wymagano stwierdzenia braku przeciwwskazań do stosowania erdafitynibu (przede wszystkim: brak nadwrażliwości na substancję czynną lub jakąkolwiek substancję pomocniczą).

Kryteria zakończenia leczenia erdafitynibem, stosowane w programie lekowym oraz w badaniu *THOR*, były w wysokim stopniu zgodne; leczenie przerywano w następujących sytuacjach: wystąpienie progresji choroby ocenionej zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym po ≥ 4 tygodniach, stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności, decyzja badacza, stwierdzenie ciąży u pacjentki i inne.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w uwzględnionym w analizie klinicznej badaniu RCT *THOR* bardzo dobrze reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Kryteria włączenia i wykluczenia chorych do proponowanego programu lekowego oraz do badania THOR, wraz z komentarzem dotyczącym ich zgodności, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wiarygodność zewnętrzna badania THOR.

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania THOR	Wiarygodność zewnętrzna
Kryteria włączenia		
Ogólne kryteria włączenia		
Histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego	<u>Kryteria selekcji:</u> Histologicznie potwierdzony rak urotelialny, tj. wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych. Dopuszczalne było stwierdzenie niewielkiej komponenty (<50%) innych podtypów histologicznych. <u>Charakterystyka wyjściowa:</u> Niewielka komponenta innych podtypów histologicznych była obecna u 5,9% chorych w grupie ERDA i 4,6% chorych w grupie CTH. Lokalizacje guza pierwotnego w grupie ERDA: miedniczka nerkowa: 19 (14,0%), moczowód: 22 (16,2%), pęcherz moczowy: 90 (66,2%), cewka moczowa: 5 (3,7%), gruczoł krokowy: 0 (0,0%) Lokalizacje guza pierwotnego w grupie CTH: miedniczka nerkowa: 20 (15,4%), moczowód: 28 (21,5%), pęcherz moczowy: 74 (56,9%), cewka moczowa: 8 (6,2%), gruczoł krokowy: 0 (0,0%)	ZGODNE Zarówno w programie lekowym, jak i w badaniu kryterium włączenia stanowiło histologiczne potwierdzenie rozpoznania raka urotelialnego. Autorzy badania podali, że dopuszczalne było stwierdzenie niewielkiej komponenty (<50%) innych podtypów histologicznych, która była obecna u niewielkiego odsetka włączonych chorych (5,9% chorych w grupie ERDA i 4,6% chorych w grupie CTH) W obu przypadkach dopuszczano nowotwory wywodzące się z komórek nabłonka przejściowego zlokalizowanych w dowolnym miejscu w obrębie dróg moczowych (miedniczka nerkowa, moczowód, pęcherz moczowy, cewka moczowa, gruczoł krokowy).
Obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej	Nie zastosowano kryteriów włączenia odnośnie obecności zmian mierzalnych.	CZEŚCIOWO ZGODNE W badaniu nie sformułowano kryteriów włączenia odnośnie obecności zmian mierzalnych. Do badania dopuszczano chorych z oraz bez zmian mierzalnych, dla pacjentów włączonych do badania nie podano szczegółowych informacji na ten temat.
Stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG	Stan sprawności wg ECOG równy 0, 1 lub 2	ZGODNE
Wiek 18 lat i powyżej	Wiek ≥18 lat (lub wiek wymagany do wyrażenia świadomej zgody, zgodnie z lokalnie obowiązującymi normami prawnymi)	ZGODNE
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)	Wykluczano pacjentów z objawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego	ZGODNE

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania THOR	Wiarygodność zewnętrzna
Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem	Wykluczano pacjentów z aktywną chorobą nowotworową (tj. wymagającą zmiany leczenia w ciągu ostatnich 24 miesięcy). Dopuszczano następujące wyjątki: rak urotelialny, nowotwór złośliwy skóry leczony w ciągu ostatnich 24 miesięcy, który został całkowicie wyleczony, zlokalizowany rak gruczołu krokowego oceniony na 6 punktów w skali Gleasona (leczony w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub nieleczony, będący w trakcie obserwacji), zlokalizowany rak gruczołu krokowego oceniony na 3+4 w skali Gleasona (leczony >6 miesięcy przed przebyciem skriningu, z bardzo niskim ryzykiem nawrotu).	ZGODNE
Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego	<u>Kryteria wykluczenia:</u> Znana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja erdafitynibu lub innych składników leku. Aktywna choroba nowotworowa (tj. wymagająca zmiany leczenia w ciągu ostatnich 24 miesięcy). Dopuszczano pewne wyjątki¹ Aktualnie obecna centralna surowicza chorioretinopatia lub odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki dowolnego stopnia Niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa w historii² Znana, aktywna choroba AIDS (zakażenie wirusem HIV), z wyjątkiem pacjentów stosujących leczenie przeciwtretowirusowe, stabilne przez co najmniej 6 miesięcy, bez zakażeń oportunistycznych w ciągu ostatnich 6 miesięcy, z >350 limfocytami CD4/μl Znane aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C (z wyjątkiem pacjentów z ujemnym wynikiem testu PCR [zgodnie z lokalnie obowiązującymi normami laboratoryjnymi], utrzymującymi się we wszystkich badaniach wykonanych w ciągu ostatnich 6 miesięcy) Upośledzona zdolność gojenia ran, na co wskazuje obecność: owrzodzeń skóry, odleżyn, przewlekłych owrzodzeń kończyn dolnych, wrzodów żołądka, niezagojonych miejsc nacięć Dowolny stan kliniczny z powodu, którego (wg badacza) udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie pacjenta lub mógłby uniemożliwić, ograniczyć lub zakłócić przeprowadzenie lub ocenę wymaganych badań, zgodnie z protokołem (w tym: aktywne zakażenie wymagające	ZGODNE Zgodnie z aktualną ChPL^A przeciwwskazaniem do stosowania erdafitynibu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą – takich pacjentów wykluczano także z ocenianego badania. W aktualnej ChPL^A oraz w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej[#] dotyczących leczenia raka urotelialnego nie wymieniono innych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii erdafitynibem.

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania THOR	Wiarygodność zewnętrzna
Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego	leczenia ogólnoustrojowego oraz niekontrolowane schorzenia)	
	Odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek Czynność szpiku kostnego (bez wspomagania cytokinami lub czynnikami stymulującymi erytropoezę w ciągu ostatnich 2 tygodni): ANC >1500/mm³ PLT >75000/mm³ (dla pacjentów leczonych w ośrodkach, w których jako stosowany schemat chemioterapii wybrano leczenie winfluniną ≥100000/mm³) stężenie hemoglobiny >8,0 g/dl (utrzymujące się bez przetoczeń lub wykazujące stabilność, tj. brak istotnego spadku stężenia hemoglobiny przez 2 tygodnie po przetoczeniu) Czynność wątroby: bilirubina całkowita ≤1,5 × GGN, zgodnie z lokalnymi normami lub dla pacjentów z bilirubiną całkowitą >1,5 × GGN: bilirubina bezpośrednia ≤ GGN (dla pacjentów leczonych w ośrodkach, w których jako stosowany schemat chemioterapii wybrano leczenie docetakselem: ≤1 × GGN) ALT oraz AST ≤2,5 × GGN zgodnie z lokalnymi normami; dla pacjentów z przerzutami do wątroby: ≤5 × GGN (dla pacjentów leczonych w ośrodkach, w których jako stosowany schemat chemioterapii wybrano leczenie docetakselem: ALT oraz AST ≤1,5 × GGN oraz stężenie fosfatazy alkalicznej ≤2,5 × GGN) Czynność nerek: klirens kreatyniny >30 ml/min zmierzony bezpośrednio w 24-godzinnej zbiórce moczu lub oszacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta Stężenie fosforanów < GGN w ciągu 14 dni leczenia oraz przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia (dopuszczano utrzymywanie docelowego poziomu fosforanów wspomagane odpowiednim postępowaniem medycznym)	ZGODNE Zgodnie z zapisami aktualnej ChPL[^] nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Wskazano, że brakuje danych dotyczących stosowania produktu Balversa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min wg MDRD), a dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) odpowiednie dane są ograniczone – w tych grupach chorych należy rozważyć alternatywne leczenie. Zapisy programu lekowego (na podstawie ChPL[^]) oraz badania, dotyczące wymaganej czynności nerek i wątroby są zatem zasadniczo zgodne – w obu przypadkach do leczenia nie dopuszczano chorych z ciężkimi zaburzeniami wątroby lub nerek. Kryteria włączenia pacjentów do badania dotyczące wymaganej czynności szpiku kostnego zostały przedstawione bardziej szczegółowo względem zapisów ChPL[^] ³. Przedstawione wymagania odpowiadają przyjętym normom określającym adekwatną wydolność szpiku kostnego, pozwalającą na leczenie bez zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjenta i należy je uznać za zgodne z zapisami programu lekowego (na podstawie ChPL[^]).
Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią	Do udziału w badaniu nie dopuszczano kobiet w ciąży ani karmiących piersią. Zgodnie z protokołem badania, leczenie erdafitynibem przerywano w sytuacji zajścia pacjentki w ciążę. U aktywnych seksualnie kobiet o potencjale rozrodczym, wykonywano testy	ZGODNE

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania THOR	Wiarygodność zewnętrzna
	ciężowe, wykrywające β -hCG w moczu lub w surowicy krwi: podczas skriningu (w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku), w pierwszym dniu każdego kolejnego cyklu oraz na wizycie końcowej.	
Brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego	<u>Kryteria włączenia:</u> Wymagano, aby pacjentki nie karmiły piersią i nie planowały zajścia w ciążę w trakcie badania oraz przez ≥ 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Znana alergja, nadwrażliwość lub nietolerancja erdafitynibu lub innych składników leku	ZGODNE W ChPL dla Balversa[®] jako przeciwwskazanie do stosowania erdafitynibu wymieniono nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą – tych pacjentów wykluczano także z ocenianego badania. Ponadto, zgodnie z ChPL[®] erdafitynib nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i karmiących piersią – te grupy chorych także wykluczano z ocenianego badania. W aktualnej ChPL[®] nie wymieniono innych przeciwwskazań do terapii erdafitynibem.
Brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie	Wszyscy pacjenci włączani do badania musieli otrzymać wcześniej przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1, w związku z czym musieli zostać zakwalifikowani do takiego leczenia (w tym: brak znanej nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne).	ZGODNE
Szczegółowe kryteria włączenia		
Rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia	Przerzutowy lub nieresekcyjny rak urotelialny	ZGODNE Zarówno do proponowanego programu lekowego, jak i do analizowanego badania kwalifikowano pacjentów z rakiem urotelialnym w stadium przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, przy braku możliwości przeprowadzenia radykalnej resekcji.
Obecność podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i>	Obecność w guzie nowotworowym ≥ 1 z następujących translokacji: <i>FGFR2-BICC1</i> , <i>FGFR2-CASP7</i> , <i>FGFR3-TACC3</i> , <i>FGFR3-BALP2L1</i> ; lub ≥ 1 z następujących mutacji w obrębie genu <i>FGFR3</i> : R248C, S249C, G370C, Y373C, wykrywana za pomocą jednej z następujących metod: sekwencjonowanie nowej generacji (NGS), bezpośrednia analiza pojedynczych nukleotydów metodą cyfrową, reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) (test <i>Qiagen Therascreen FGFR Rotor-Gene</i> [RGQ]). Dopuszczano wyniki badań wykonywanych w ramach skriningu w laboratorium centralnym lub wcześniejsze wyniki badań wykonanych w lokalnym laboratorium, posiadającym certyfikat CLIA lub spełniającym	ZGODNE Zarówno do proponowanego programu lekowego, jak i do analizowanego badania włączano chorych z obecnością podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> (w kryteriach włączenia do badania wymieniono poszczególne, podatne zmiany genetyczne). Dodatkowo, do badania dopuszczano chorych z translokacjami <i>FGFR2-BICC1</i>, <i>FGFR2-CASP7</i>, jednak u żadnego włączonego pacjenta nie stwierdzono aberracji <i>FGFR2</i>. Wszystkich pacjentów włączonych do badania zakwalifikowano zatem na podstawie obecności aberracji <i>FGFR3</i>, zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego.

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania THOR	Wiarygodność zewnętrzna
	równoważne, obowiązujące regionalnie wymagania.	
Progresja radiologiczna choroby podczas lub po terapii z inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) stosowanej w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia (pacjenci, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały ogólnoustrojową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w leczeniu przerzutów)	<u>Kryteria włączenia:</u> Udokumentowana progresja choroby (tj. każdy przypadek progresji choroby wymagający zmiany stosowanego leczenia, odnotowany przed randomizacją), następująca podczas lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia systemowego. Dopuszczano otrzymanie maksymalnie 2 linii leczenia ogólnoustrojowego⁴. Wymagano wcześniejszego leczenia przeciwciałem anti-PD-1/anti-PD-L1 w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego. Wcześniejsza immunoterapia anti-PD-1/anti-PD-L1 (lub chemioterapia) mogła być stosowana jako leczenie neoadiuwantowe, adiuwantowe lub w stadium choroby przerzutowej (leczenie pierwszej linii lub leczenie podtrzymujące). W przypadku otrzymania neoadiuwantowej lub adiuwantowej chemioterapii lub immunoterapii, jeśli w ciągu 12 miesięcy od otrzymania ostatniej dawki leku wystąpiła progresja choroby, uznawano chorych za leczonych w stadium choroby przerzutowej⁵ <u>Charakterystyka wyjściowa:</u> wcześniejszą immunoterapię anti-PD-1/anti-PD-L1 otrzymało 233 [98,9%] chorych; jedynie 3 pacjentów zakwalifikowano do analizowanej kohorty pomimo braku wcześniejszego leczenia systemowego immunoterapią anti-PD-1/anti-PD-L1; immunoterapię anti-PD-1/anti-PD-L1 w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego otrzymało 75 z 78 chorych, którzy otrzymali jedną linię leczenia systemowego, u wszystkich 187 chorych, którzy otrzymali dwie linie leczenia systemowego zastosowano terapię anti-PD-1/anti-PD-L1 w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego, w tym u 32 – jako leczenie pierwszej linii, u 160 – jako leczenie drugiej linii).	CZĘŚCIOWO ZGODNE Zarówno w programie lekowym, jak i w badaniu wymagano przebycia progresji choroby, odpowiednio udokumentowanej w badaniu radiologicznym, podczas lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia. Do proponowanego programu lekowego kwalifikowano chorych, którzy otrzymali ≥ 1 linię leczenia systemowego, a do badania pacjentów, którzy wcześniej otrzymali 1 lub 2 linie leczenia systemowego. W obu przypadkach warunkiem koniecznym było otrzymanie wcześniejszego leczenia systemowego, uwzględniającego immunoterapię anti-PD-1/anti-PD-L1 (w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego). Do programu lekowego kwalifikowano chorych leczonych inhibitorem PD-1/PD-L1 na etapie choroby przerzutowej lub miejscowo zaawansowanej, bez możliwości radykalnego leczenia resekcyjnego (pacjentów, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, uznawano za osoby, które otrzymały ogólnoustrojową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w leczeniu przerzutów). Jako kryterium włączenia do badania wymieniono wcześniejszą terapię inhibitorem PD-1/PD-L1 stosowaną na etapie choroby przerzutowej lub w ramach leczenia adiuwantowego, lub neoadiuwantowego. Pacjentów, którzy otrzymali leczenie neoadiuwantowe lub adiuwantowe z progresją choroby występującą w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki leku, zaliczano jako osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową na etapie choroby przerzutowej. Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania, 263 chorych spośród 266 osób włączonych do analizowanej kohorty otrzymało inhibitor PD-1/PD-L1, a immunoterapię zaliczono do pierwszej lub drugiej linii leczenia systemowego, rozumiąc jako leczenie stosowane na etapie choroby przerzutowej lub leczenie stosowane w ramach leczenia adiuwantowego lub neoadiuwantowego, z progresją w ciągu 12 miesięcy. Ogółem, zdecydowana większość chorych włączonych

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania THOR	Wiarygodność zewnętrzna
		do analizowanej kohorty spełniała odpowiednie kryteria kwalifikacji do programu lekowego – populacja oceniana w badaniu THOR bardzo dobrze reprezentuje zatem populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.
Kryteria wyłączenia		
Progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni	Zgodnie z protokołem badania, leczenie erdafitynibem było przerywane w sytuacji wystąpienia progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, na podstawie oceny badacza). W protokole badania przewidziano możliwość kontynuacji terapii erdafitynibem, po stwierdzeniu progresji choroby, pod warunkiem spełnienia określonych wymagań (m.in. musi to być postępowanie będące w najlepszym interesie pacjenta, utrzymywanie się stabilnego stanu klinicznego chorego, decyzja badacza podjęta po konsultacji z monitorem medycznym). Po stwierdzeniu progresji, wymagano wykonania kolejnego badania po co najmniej 4 tygodniach i na tej podstawie (dalsze spełnienie kryteriów rozpoznania progresji radiologicznej oraz klinicznie istotne zwiększenie masy zmian nowotworowych w porównaniu do poprzedniego badania), decydowano o dalszej kontynuacji leczenia.	ZGODNE
Wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania	Zgodnie z protokołem badania, leczenie erdafitynibem przerywano w sytuacji wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.	ZGODNE
Utrzymujące się obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według skali ECOG	Zgodnie z protokołem badania, leczenie erdafitynibem kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji lekarza.	CZĘŚCIOWO ZGODNE Obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według skali ECOG nie zostało wymienione jako odrębne kryterium zakończenia leczenia, jednak możliwe było przerwanie leczenia w badaniu, jeżeli stwierdzono, że takie postępowanie jest zasadne (na podstawie decyzji pacjenta lub badacza).
Wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia	Do badania nie włączano pacjentów ze znaną alergią, nadwrażliwością lub nietolerancją erdafitynibu lub innych składników leku. Zgodnie z protokołem badania, leczenie erdafitynibem było przerywane w sytuacji wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.	ZGODNE
Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia	Zgodnie z protokołem badania, leczenie erdafitynibem było przerywane w następujących sytuacjach: wystąpienie progresji choroby, nieakceptowalna	ZGODNE W badaniu leczenie przerywano, jeśli lekarz uznał takie postępowanie za

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania THOR	Wiarygodność zewnętrzna
	toksyczność, wycofanie zgody pacjenta, decyzja lekarza.	zasadne, na podstawie własnej oceny klinicznej,
Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza	Zgodnie z protokołem badania, jednym z kryteriów zakończenia leczenia erdafitynibem była decyzja lekarza. Jeśli, na podstawie własnej oceny klinicznej, lekarz uznał, że zakończenie leczenia leży w najlepszym interesie pacjenta, ze względu na zagrożenie jego bezpieczeństwa, brak tolerancji leczenia lub pogorszenia samopoczucia chorego, przerywano stosowanie erdafitynibu.	ZGODNE
Okres ciąży lub karmienia piersią	Do udziału w badaniu nie dopuszczano kobiet w ciąży ani karmiących piersią. Zgodnie z protokołem badania, leczenie erdafitynibem przerywano w sytuacji zajścia pacjentki w ciążę. U aktywnych seksualnie kobiet o potencjale rozrodczym, wykonywano testy ciążowe, wykrywające β -hCG w moczu lub w surowicy krwi: podczas skriningu (w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku), w pierwszym dniu każdego kolejnego cyklu oraz na wizycie końcowej.	ZGODNE
Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji lekarza.	CZĘŚCIOWO ZGODNE Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich nie zostało wymienione jako odrębne kryterium zakończenia leczenia, jednak możliwe było przerwanie leczenia w badaniu, jeżeli stwierdzono, że takie postępowanie jest zasadne (na podstawie decyzji badacza).

[^] źródło danych: Charakterystyka Produktu Leczniczego Balversa z dnia 22.08.2024 r. (*ChPL Balversa 2024*);

[#] źródło danych: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego (*Wysocki 2022*).

- dopuszczano następujące wyjątki: pacjenci z rakiem urotelialnym lub nowotworem złośliwym skóry leczonym w ciągu ostatnich 24 miesięcy, który został całkowicie wyleczony, zlokalizowany rak gruczołu krokowego oceniony na 6 punktów w skali Gleasona (leczony w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub nieleczony, będący w trakcie obserwacji), zlokalizowany rak gruczołu krokowego oceniony na 3+4 w skali Gleasona (leczony >6 miesięcy przed przebiegiem skriningu, z bardzo niskim ryzykiem nawrotu);
- Niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, migotanie komór, *torsade de pointes*, zatrzymanie akcji serca, znana zastoinowa niewydolność serca III-IV klasy w ciągu ostatnich 3 miesięcy, incydent naczyniowo-mózgowy lub TIA w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub wydłużenie odcinka QTc potwierdzone trzykrotnie podczas skriningu (wg wzoru Fridericia, QTc >480 ms) lub zatorowość płucna lub inny incydent zakrzepowo-zatorowy w żyłach głębokich w ciągu ostatnich 2 miesięcy;
- w aktualnej ChPL nie podano, jakie wartości odpowiednich parametrów hematologicznych były wymagane podczas terapii erdafitynibem (*ChPL Balversa 2024*);
- zaliczano: terapie otrzymane na etapie leczenia choroby przerzutowej, a także leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe, pod warunkiem wystąpienia progresji choroby w ciągu 12 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku;
- zgodnie z protokołem badania, pacjentów, którzy otrzymali immunoterapię anty-PD-1/anty-PD-L1 jedynie na etapie leczenia raka nienajbardziej zaawansowanego lub w ramach leczenia adiuwantowego lub neoadiuwantowego, bez progresji choroby w ciągu 12 miesięcy dopuszczano jedynie do kohorty 1. Jednak wówczas otrzymanej immunoterapii nie wliczano i do całkowitej liczby wcześniejszych linii leczenia systemowego. Nadal wymagano spełnienia przyjętych kryteriów selekcji, tj. zastosowania terapii systemowej na etapie leczenia choroby przerzutowej (jako leczenie systemowe zaliczano także leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe z progresją choroby w ciągu 12 mies.). Niemniej, prawie wszyscy włączeni do badania pacjenci (263/266) otrzymali immunoterapię anty-PD-1/PD-L1 jako leczenie systemowe, tj. na etapie choroby przerzutowej lub jako leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe, z progresją choroby w ciągu 12 mies. Pozostałych trzech pacjentów zakwalifikowano do analizowanej kohorty w wyniku błędu IWRS.

Legenda:

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

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

Interwencję ocenianą w badaniu *THOR* stanowił erdafitynib stosowany doustnie (w postaci tabletek), podawany codziennie w 21-dniowych cyklach. U wszystkich pacjentów włączonych do grupy interwencji terapię erdafitynibem rozpoczynano od dawki 8 mg podawanej raz dziennie. Następnie, możliwe było dostosowanie dawkowania erdafitynibu prowadzone pod kontrolą farmakodynamiki leku – w tym celu zaplanowano pomiar stężenia fosforanów w surowicy w 14. dniu 1. cyklu. Jeśli stężenie fosforanów przekraczało 9,00 mg/dl, wskazane było czasowe wstrzymanie stosowania ERDA i cotygodniowa ocena stężenia fosforanów, powtarzana aż do powrotu wartości do poziomu <7,00 mg/dl z jednoczesnym stosowaniem leku wiążącego fosforany (np. sewelamer). Przy stężeniu fosforanów wynoszącym od 7,00 do <9,00 mg/dl należało zwiększyć dawkę ERDA do 9 mg dziennie i jednocześnie stosować lek wiążący fosforany, a przy stężeniu <7,00 mg/dl wskazane było zwiększenie dawki ERDA do 9 mg dziennie. Ponadto, w dowolnym momencie leczenia, w razie występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem erdafitynibu, dopuszczano następujące modyfikacje dawkowania leku: redukcja dawki ERDA, czasowe wstrzymanie leczenia lub zakończenie leczenia, zgodnie z zasadami opisanymi szczegółowo w protokole badania i podsumowanymi w poniższej tabeli. Dodatkowo, u wszystkich pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych (1-4 stopnia) wskazane było leczenie objawowe, w zależności od wskazań klinicznych.

Pacjenci włączeni do grupy kontrolnej otrzymywali chemioterapię wybraną przez badacza, spośród dopuszczalnych schematów jednolekowych: docetaksel w monoterapii lub winflunina w monoterapii. Oba leki stosowano dożylnie, we wlewach wykonywanych w trzytygodniowych odstępach, przy czym docetaksel stosowano w dawce 75 mg/m² BSA podawanej we wlewie trwającym 1 godzinę, a winfluninę – w dawce 320 mg/m² BSA podawanej we wlewie 20-minutowym. U wszystkich pacjentów przed podaniem docetakselu wskazana była premedykacja doustnymi glikokortykosteroidami. Podano, że pozostałe zasady dotyczące dawkowania, premedykacji i leczenia towarzyszącego powinny być zgodne z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych. W razie występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, dozwolona była modyfikacja dawkowania docetakselu lub winfluniny, zgodnie z zasadami przedstawionymi w protokole badania.

Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji lekarza.

W protokole badania przewidziano również możliwość kontynuacji terapii erdafitynibem, po stwierdzeniu progresji choroby, pod warunkiem spełnienia określonych wymagań (m.in. musi to być postępowanie będące w najlepszym interesie pacjenta, utrzymywanie się stabilnego stanu klinicznego chorego, decyzja badacza podjęta po konsultacji z monitorem medycznym).

Informacje odnośnie dawkowania erdafitynibu, docetakselu i winfluniny oraz zasady dotyczące leczenia towarzyszącego (dozwolonego, niedozwolonego oraz dozwolonego z ograniczeniami) w badaniu *THOR* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Opis interwencji stosowanych w badaniu *THOR*; ERDA vs CTH.

Parametr	Interwencja	Kontrola
Dawkowanie leków	erdafitynib (ERDA) p.o. (w postaci tabletek) podawany w 21-dniowych cyklach, dawka początkowa: 8 mg raz dziennie; w 14. dniu 1. cyklu dostosowywano dawkę w zależności od stężenia fosforanów w surowicy: - stężenie fosforanów >9,00 mg/dl → czasowe wstrzymanie ERDA i cotygodniowa ocena stężenia fosforanów aż do powrotu wartości do <7,00 mg/dl, jednoczesne stosowanie leku wiążącego fosforany, np. sewelameru - stężenie fosforanów od 7,00 do 8.99 mg/dl → zwiększenie dawki ERDA do 9 mg dziennie, jednoczesne stosowanie leku wiążącego fosforany, np. sewelameru - stężenie fosforanów <7,00 mg/dl → zwiększenie dawki ERDA do 9 mg dziennie	chemioterapia (CTH) i.v., wybór badacza³ spośród dopuszczalnych jednolekowych schematów terapii: <u>docetaksel (DOC)</u> w dawce 75 mg/m² BSA podawany w 1-godzinny wlewie dożylnym co 3 tygodnie <u>winflunina (VIN)</u> w dawce 320 mg/m² BSA podawana w 20-minutowym wlewie dożylnym co 3 tygodnie
Czas leczenia	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta, decyzji lekarza⁴ (za zgodą sponsora), ciąży u pacjentki⁵, zakończenia badania przez sponsora. W protokole badania przewidziano możliwość kontynuacji terapii ERDA, po stwierdzeniu progresji choroby (jeśli badacz uzna, że takie postępowanie jest korzystne dla pacjenta), pod warunkiem utrzymywania się stabilnego stanu klinicznego chorego, po konsultacji z monitorem medycznym. Po pierwszorazowym stwierdzeniu progresji, wymagano wykonania kolejnego badania po co najmniej 4 tygodniach. Jeśli w powtórzoną badaniu dalej spełnione były kryteria dla stwierdzenia progresji choroby, jednak nie towarzyszyło temu klinicznie istotne zwiększenie masy zmian nowotworowych w porównaniu do poprzedniego badania, dopuszczano dalszą kontynuację leczenia i prowadzenie obserwacji, zgodnie z planem badania. Jednak przy potwierdzeniu progresji choroby w powtórzoną badaniu oraz stwierdzeniu istotnego klinicznie zwiększenia masy zmian nowotworowych względem poprzedniego badania konieczne było zakończenie terapii ERDA.	
Modyfikacja dawkowania ¹	- zaplanowane dostosowanie dawki leku, w zależności od stężenia fosforanów w surowicy mierzonego w 14. dniu 1. cyklu (na zasadach opisanych powyżej) - dopuszczano modyfikację dawkowania w razie występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem erdafitynibu: - TRAEs 1 stopnia: podjęcie działań nie jest wymagane; po ustąpieniu AEs – kontynuacja leczenia bez zmiany dawki; - TRAEs 2 stopnia: podjęcie działań nie jest wymagane jednak, jeśli zdarzenia niepożądane	Leczenie należy zakończyć, jeśli objawy niepożądane nie ustąpiły do 0-1 stopnia w ciągu 2 tygodni po ostatnim wlewie VIN lub w ciągu 4 tygodni po ostatnim wlewie DOC, po konsultacji ze sponsorem. Pacjenci z AE stanowiącymi nieprawidłowości w zakresie parametrów laboratoryjnych stopnia 2, utrzymującymi się po 4 tygodniach, mogą kontynuować leczenie, tylko jeśli są w stanie stabilnym i nie doświadczają objawów klinicznych, po uzyskaniu zgody badacza oraz sponsora.

Parametr	Interwencja	Kontrola
	są istotne klinicznie, można rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia. W razie przerwania leczenia, po całkowitym ustąpieniu działań niepożądanych i powrocie do stanu wyjściowego należy ponownie włączyć erdafitynib w tej samej dawce. Można rozważyć ponowne włączenie erdafitynibu w dawce o jeden stopień niższej, jeśli AEs zmniejszyły nasilenie do stopnia 1, ale nie ustąpiły całkowicie i nie powróciły do stanu wyjściowego - o AEs 3 stopnia: czasowe wstrzymanie leczenia, po ustąpieniu AEs i powrocie do stanu wyjściowego w ciągu 28 dni (do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego dla toksyczności nie-hematologicznej), należy ponownie włączyć erdafitynib w dawce o jeden poziom niższej. Można rozważyć ponowne włączenie erdafitynibu w dawce o dwa stopnie niższej, jeśli AEs zmniejszyły nasilenie do stopnia 1, ale nie ustąpiły całkowicie i nie powróciły do stanu wyjściowego, w ciągu 28 dni. Jeśli AEs nie ustąpiły w ciągu 28 dni, należy trwale zakończyć leczenie. - o AEs 4 stopnia: zakończenie leczenia ▪ dodatkowo, u wszystkich pacjentów doświadczających AEs (1-4 stopnia) należy zastosować leczenie objawowe, w zależności od wskazań klinicznych ▪ jeśli wymagane było wstrzymanie leczenia na >28 dni (ze względu na brak zmniejszenia nasilenia AEs do stopnia 1 lub brak powrotu do poziomu wyjściowego), należy zakończyć terapię erdafitynibem (dopuszczano wyjątki w sytuacji, gdy pacjent odnosił korzyści z terapii i kontynuacja leczenia była w jego najlepszym interesie, wówczas ponownie włączano erdafitynib w dawce takiej samej lub niższej) ▪ w protokole badania przedstawiono szczegółowe zasady postępowania w sytuacji występowania hiperfosfatemii, kserostomii i zapalenia jamy ustnej, zaburzeń w obrębie skóry i paznokci, zespołu suchotki oka i innych zdarzeń niepożądanych w obrębie narządu wzroku ▪ po ustąpieniu AEs, które wymagały redukcji dawki erdafitynibu, dopuszczano ponowne zwiększenie dawki leku, pod warunkiem, że pacjent odnosił korzyści z terapii i takie postępowanie było w jego najlepszym interesie wg badacza, za zgodą monitora medycznego ▪ w sytuacji klinicznie istotnego upośledzenia gojenia ran, nadchodzącej operacji lub potencjalnego ryzyka występowania powikłań krwotocznych, wskazane jest czasowe wstrzymanie leczenia erdafitynibem, należy jednocześnie monitorować odpowiednie parametry laboratoryjne i stosować postępowanie wspomagające, w zależności od wskazań klinicznych. Po ustąpieniu ryzyka należy	Winflunina (VIN): ▪ zasady dotyczące dawkowania, premedykacji i leczenia towarzyszącego powinny być zgodne z aktualnie obowiązującą ChPL ▪ w wybranych sytuacjach klinicznych (w tym pacjenci: z gorszym stanem sprawności, z umiarkowanym lub poważnym upośledzeniem czynności nerek, z zaburzeniami czynności wątroby, w podeszłym wieku) wskazane jest rozpoczęcie stosowania VIN od niższej dawki, równej 280 mg/m² lub 250 mg/m² ▪ w razie występowania AEs związanych ze stosowanym leczeniem wskazane były następujące modyfikacje dawkowania: - o dawka początkowa: 320 mg/m²: 1. zdarzenie: 320 mg/m² → 280 mg/m²; 2. zdarzenie: 280 mg/m² → 250 mg/m²; 3. zdarzenie: zakończenie leczenia - o dawka początkowa: 280 mg/m²: 1. zdarzenie: 280 mg/m² → 250 mg/m²; 2. zdarzenie: zakończenie leczenia - o dawka początkowa: 250 mg/m²: 1. zdarzenie: 250 mg/m² → 225 mg/m²; 2. zdarzenie: zakończenie leczenia ▪ u pacjentów z objawami neurologicznymi PRES (zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii) wymagano zakończenia leczenia ▪ u pacjentów z neutropenią (wszystkie stopnie nasilenia) trwającą ≤ 7 dni, należy wstrzymać leczenie do czasu powrotu liczby neutrofilów do >1500 komórek/mm³ ▪ u pacjentów z małopłytkowością 1, 2, 3 stopnia, należy wstrzymać leczenie do czasu powrotu liczby płytek krwi do >100 000 komórek/mm³ ▪ u pacjentów z niedokrwistością 1, 2, 3 stopnia, należy wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia AE do 1 stopnia lub powrotu do poziomu wyjściowego Docetaksel (DOC): ▪ zasady dotyczące dawkowania i leczenia towarzyszącego powinny być zgodne z aktualnie obowiązującą ChPL ▪ u wszystkich pacjentów wskazana jest premedykacja doustnymi glikokortykosteroidami (np. deksametazon w dawce dobowej równej 16 mg stosowany przez 3 dni przed rozpoczęciem wlewu); schemat premedykacji powinien być wybrany przez badacza ▪ w razie występowania AEs związanych z leczeniem dopuszczano czasowe wstrzymanie leczenia, modyfikację dawkowania lub zakończenie terapii ▪ U pacjentów z upośledzeniem ostrości wzroku konieczne jest pilne przeprowadzenie szczegółowego badania okulistycznego. U chorych z rozpoznaniem torbielowatego obrzęku siatkówki należy

Parametr	Interwencja	Kontrola
	ponownie włączyć erdafitynib w odpowiedniej dawce, wg badacza ■ zasady redukcji dawki erdafitynibu: ○ pacjenci, u których nie zwiększono dawki leku: – dawka początkowa: 8 mg – 1. redukcja: 8 mg → 6 mg – 2. redukcja: 6 mg → 5 mg – 3. redukcja: 5 mg → 4 mg – u pacjentów stosujących lek w dawce 4 mg, którzy wymagali dalszej redukcji dawki, należało zakończyć leczenie ○ pacjenci po zwiększeniu dawki leku do 9 mg: – dawka początkowa: 8 mg, następnie: zwiększenie dawki do 9 mg – 1. redukcja: 9 mg → 8 mg – 2. redukcja: 8 mg → 6 mg – 3. redukcja: 6 mg → 5 mg – 4. redukcja: 5 mg → 4 mg – u pacjentów stosujących lek w dawce 4 mg, którzy wymagali dalszej redukcji dawki, należało zakończyć leczenie	wskazane jest zakończenie leczenia ocenianego w badaniu oraz rozpoczęcie odpowiedniego postępowania terapeutycznego. ■ Lek nie powinien być stosowany u chorych z bilirubiną $>1 \times \text{GGN}$ lub $\text{AST/ALT} > 1,5 \times \text{GGN}$ z $\text{ALP} > 2,5 \times \text{GGN}$ lub $\text{ANC} < 1500/\text{mm}^3$ ■ u pacjentów z neutropenią (wszystkie stopnie nasilenia) trwającą ≤ 7 dni, należy wstrzymać leczenie do czasu powrotu liczby neutrofilów do >1500 komórek/mm^3 ■ u pacjentów z małopłytkowością 1, 2, 3 stopnia, należy wstrzymać leczenie do czasu powrotu liczby płytek krwi do $>100\,000$ komórek/mm^3 ■ u pacjentów z niedokrwistością 1, 2, 3 stopnia, należy wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia AE do 1 stopnia lub powrotu do poziomu wyjściowego ■ w razie występowania AEs związanych ze stosowanym leczeniem dopuszczalne były następujące modyfikacje dawkowania: 1. zdarzenie: $75 \text{ mg}/\text{m}^2 \rightarrow 60 \text{ mg}/\text{m}^2$; 2. zdarzenie: $60 \text{ mg}/\text{m}^2 \rightarrow 50 \text{ mg}/\text{m}^2$
Leczenie dozwolone ^{1, 2}	leczenie objawowe: terapie wspomagające (w tym: antybiotyki, leki przeciwbólowe, przetoczenia preparatów krwi i produktów krwiopochodnych, dieta), w zależności od wskazań klinicznych należy stosować leczenie objawowe zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, które powinno być zgodne z lokalną standardową praktyką kliniczną); leczenie profilaktyczne (jeśli jest to wskazane klinicznie dopuszcza się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną i obowiązującymi wytycznymi ESMO), przewlekłe leczenie wspomagające (dopuszczalna jest kontynuacja stosowania bisfosfonianów, denosumabu i innych terapii wspomagających), radioterapia paliatywna (dopuszczano zlokalizowaną radioterapię mającą na celu kontrolę występujących objawów klinicznych, bez zamiaru definitywnego wyleczenia zmian docelowych)	
Leczenie niedozwolone ^{1, 2}	leki oceniane w badaniach, terapie przeciwnowotworowe, hormonoterapia przeciwnowotworowa; dla pacjentów leczonych VIN lub DOC: silne inhibitory CYP3A4 (u pacjentów leczonych winfluniną należy unikać także silnych induktorów CYP3A4), szczepionki żywe (w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia, przez cały czas trwania badania i w ciągu 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku; dla pacjentów leczonych VIN: leki wydłużające odstępy QT/QTc	
Leczenie dozwolone z ograniczeniami ^{1, 2}	silne inhibitory CYP3A4 i umiarkowane inhibitory CYP2C9 (należy unikać ich stosowania, a jeśli nie jest to możliwe, wskazane jest ścisłe monitorowanie pod kątem toksyczności terapii i ewentualna modyfikacja dawkowania); substraty glikoproteiny P (należy zachować ostrożność przy ich stosowaniu, w szczególności przy stosowaniu leków o wąskim oknie terapeutycznym); leki zwiększające stężenie fosforanów w surowicy, w tym suplementy potasu, suplementy witaminy D, leki zubożniające kwas solny, leki przeczyszczające wpływające na stężenie fosforanów (wskazane jest ścisłe monitorowanie stężenia fosforanów)	—

1 informacje przedstawione w protokole badania.

2 tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, leczenie towarzyszące (dozwolone, niedozwolone lub dozwolone z ograniczeniami) dotyczy terapii stosowanych podczas skringingu (w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia), przez cały okres badania i do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku;

3 wyboru dokonywano na poziomie ośrodka, przed rekrutacją pacjentów;

- 4 w protokole badania podano, że leczenie przerywano, w sytuacjach, gdy badacz uznał, że takie postępowanie jest w najlepszym interesie pacjenta, ze względu na zagrożenie jego bezpieczeństwa, brak tolerancji leczenia lub pogorszenia samopoczucia chorego;
- 5 u aktywnych seksualnie kobiet o potencjale rozrodczym, wykonywano testy ciążowe, wykrywające β -hCG w moczu lub w surowicy krwi: podczas skriningu (w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku), w pierwszym dniu każdego kolejnego cyklu oraz na wizycie końcowej (30 [+7] dni po zakończeniu leczenia).

5.3.1 Zużycie leku

Informacje odnośnie leczenia otrzymanego przez pacjentów włączonych do badania *THOR* odnaleziono w publikacjach *Loriot 2023a* i *Matsubara 2024* – dostępne dane zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 18. Zużycie leku; badanie *THOR*; ERDA vs CTH.

Oceniany parametr	ERDA, N = 135 ¹	CTH, N = 112 ¹
Czas leczenia		
Czas ekspozycji, mediana (zakres)	4,8 miesiąca (0,2 mies. – 38,2 mies.) 146,0 dni (5 dni – 1162 dni) #	1,4 miesiąca (0,03 mies. – 27,0 mies.) 43,0 dni (1 dzień – 820 dni) #
Modyfikacje dawkowania		
Modyfikacje dawkowania#	– W 14. dniu 1. cyklu próbka krwi pozwalająca na pomiar stężenia fosforanów w surowicy była dostępna dla 128 chorych (94,8%); w tym u 12 z nich (8,9%) stężenie fosforanów zmierzono na 7,0-9,0 mg/dl, u 116 (85,9%) na <7,0 mg/dl, u żadnego pacjenta nie stwierdzono stężenia fosforanów >9,0 mg/dl – dawkę ERDA zwiększono z 8 do 9 mg u 104 chorych (77,0%); następnie 57 z nich (42,4%) nie wymagało redukcji dawki, a u pozostałych zastosowano redukcję dawki: u 25 (18,5%) – 1-krotną, u 11 (8,1%) – 2-krotną, u 10 (7,4%) – 3-krotną, u 1 (0,7%) – >3-krotną – wśród 31 chorych (23,0%), u których nie zwiększono dawki ERDA z 8 do 9 mg; 9 (6,7%) nie wymagało redukcji dawki, a u pozostałych zastosowano redukcję dawki: u 8 (5,9%) – 1-krotną, u 8 (5,9%) – 2-krotną, u 6 (4,4%) – 3-krotną – utrzymanie dawki ≥ 8 mg bez konieczności redukcji dawki było możliwe u 66 chorych (48,9%) – dawkę ERDA zredukowano u 69 chorych (51,1%), w tym u 33 (24,4%) – 1-krotnie, u 19 (14,1%) – 2-krotnie, u 16 (11,9%) – 3-krotnie, u 1 (0,7%) – >3-krotnie	bd.

źródło danych: *Matsubara 2024*;

1 pacjenci uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa, tj. chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Wśród 135 pacjentów włączonych do grupy interwencji, którzy otrzymali przypisane leczenie, mediana czasu ekspozycji była równa 4,8 miesiąca (zakres: 0,2–38,2). W grupie 112 pacjentów leczonych chemioterapią, mediana czasu ekspozycji była krótsza i wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 0,03–27,0).

Zgodnie z planem badania, u pacjentów włączonych do grupy interwencji w 14. dniu 1. cyklu wykonywano pomiar stężenia fosforanów w surowicy krwi i na tej podstawie dostosowywano dawkowanie erdafitynibu. Zaplanowany pomiar wykonano u 128 chorych (94,8%) (u pozostałych pacjentów próbki krwi nie były dostępne); w tym u 12 pacjentów stężenie fosforanów wyniosło 7,0-9,0 mg/dl, u 116 – < 7,0 mg/dl, u żadnego pacjenta nie odnotowano poziomu przekraczającego 9,0 mg/dl. Na podstawie wyników wykonanych pomiarów, u 104 chorych (77,0%) zwiększono dawkę erdafitynibu z 8 do 9 mg, a u pozostałych 31 pacjentów (23,0%) kontynuowano podawanie leku w dawce 8 mg dziennie. Ogółem, przez cały czas trwania badania, redukcji dawki ERDA wymagało 69 chorych (51,1%), w tym u 33 z nich dawkę leku zmniejszono 1-krotnie, u 19 – 2-krotnie, u 16 – 3-krotnie, a u jednego chorego – więcej niż 3 razy. Dawkę erdafitynibu $\geq$ 8 mg, bez konieczności redukcji dawki, utrzymano u 66 chorych (48,9%).

5.3.2 Wcześniej otrzymane leczenie

Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, wszyscy pacjenci kwalifikowani do kohorty 1 badania *THOR* powinni otrzymać wcześniej inhibitor PD-1/PD-L1. Dopuszczano otrzymanie od jednej do dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego (uwzględniano terapie otrzymane na etapie leczenia choroby przerzutowej, a także leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe, pod warunkiem wystąpienia progresji choroby w ciągu 12 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku).

Informacje odnośnie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego otrzymanego przez pacjentów włączonych do badania *THOR*, z podziałem na stosowane linie leczenia przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 19. Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe, z podziałem na linie leczenia; badanie *THOR*; ERDA vs CTH.

liczba pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie		ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)
pacjenci po 1 linii leczenia ogólnoustrojowego			
ogółem		45 (33,1%)	33 (25,4%)
rodzaj otrzymanego leczenia ¹	chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1 [^]	32 (23,5%)	14 (10,8%)
	leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1 [^]	9 (6,6%)	13 (10,0%)
	leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1 + inne [^]	2 (1,5%)	3 (2,3%)
	chemioterapia [^]	1 (0,7%)	2 (1,5%)
	chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1 + inne [^]	1 (0,7%)	1 (0,8%)
pacjenci po 2 liniach leczenia ogólnoustrojowego			
ogółem		90 (66,2%)	97 (74,6%)

liczba pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie		ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)
sekwencja wcześniej otrzymanych linii leczenia			
1) chemioterapia--> 2) leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1^		75 (55,1%)	74 (56,9%)
1) chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1--> 2) chemioterapia^		5 (3,7%)	6 (4,6%)
1) leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1--> 2) chemioterapia^		4 (2,9%)	5 (3,8%)
1) leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1 + inne--> 2) chemioterapia^		1 (0,7%)	3 (2,3%)
1) chemioterapia--> 2) chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1^		2 (1,5%)	1 (0,8%)
1) chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1--> 2) koniugat lek-przeciwciała^		0 (0,0%)	2 (1,5%)
1) leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1--> inne^		2 (1,5%)	0 (0,0%)
1) inne--> 2) leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1^		0 (0,0%)	2 (1,5%)
1) chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1--> 2) chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1^		0 (0,0%)	1 (0,8%)
1) chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1--> 2) chemioterapia + inne^		0 (0,0%)	1 (0,8%)
1) chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1--> 2) leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1 ^		1 (0,7%)	0 (0,0%)
1) chemioterapia--> 2) leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1 + inne^		0 (0,0%)	1 (0,8%)
1) leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1--> 2) chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1 + inne^		0 (0,0%)	1 (0,8%)
wcześniejsze leczenie, z podziałem na linie leczenia			
rodzaj otrzymanego leczenia 1. linii	chemioterapia^	77 (56,6%)	76 (58,5%)
	chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1^	6 (4,4%)	10 (7,7%)
	leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1^	6 (4,4%)	6 (4,6%)
	leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1 + inne^	1 (0,7%)	3 (2,3%)
	inne^	0 (0,0%)	2 (1,5%)
rodzaj otrzymanego leczenia 2. linii	leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1^	76 (55,9%)	76 (58,5%)
	chemioterapia^	10 (7,4%)	14 (10,8%)
	chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1^	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	koniugat lek-przeciwciała^	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	inne^	2 (1,5%)	0 (0,0%)
	chemioterapia + leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1 + inne^	0 (0,0%)	1 (0,8%)
	chemioterapia + inne^	0 (0,0%)	1 (0,8%)
	leczeniem inhibitorem PD-1/PD-L1 + inne^	0 (0,0%)	1 (0,8%)

liczba pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie	ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)
pacjenci po 3 liniach leczenia ogólnoustrojowego		
ogółem	1 (0,7%)	0 (0,0%)

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

1 3 chorych nie otrzymało wcześniejszej immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1; pacjenci zostali nieprawidłowo przypisani do kohorty 1 na etapie randomizacji, z powodu błędu IWRS (1 pacjent w grupie ERDA, 2 pacjentów w grupie CTH).

Przed rozpoczęciem badania, tylko jedną linię leczenia systemowego otrzymało 45 (33,1%) pacjentów w grupie leczonej erdafitynibem oraz 33 (25,4%) pacjentów w grupie otrzymującej chemioterapię. Większość pacjentów włączonych do badania *THOR* otrzymała wcześniej dwie linie leczenia ogólnoustrojowego, było to kolejno 90 (66,2%) chorych w grupie interwencji oraz 97 (74,6%) chorych w grupie kontrolnej. Wśród tych pacjentów, interwencją najczęściej stosowaną w pierwszej linii leczenia była chemioterapia, a w drugiej linii – leczenie inhibitorem PD-1/PD-L1. Jeden pacjent włączony do grupy interwencji otrzymał wcześniej trzy linie leczenia ogólnoustrojowego.

W kolejnej tabeli przedstawiono zaczerpnięte z publikacji *Matsubara 2024* szczegółowe informacje dotyczące rodzaju terapii, które chorzy włączeni do badania *THOR* otrzymali na wcześniejszych etapach leczenia.

Tabela 20. Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe; badanie *THOR*; ERDA vs CHT (*Matsubara 2024*).

liczba pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie		ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)
Radioterapia i leczenie chirurgiczne			
Radioterapia		39 (28,7%)	44 (33,8%)
Operacja urologiczna		122 (89,7%)	116 (89,2%)
Leczenie ogólnoustrojowe			
Wskazanie, w którym otrzymano leczenie ogólnoustrojowe	Rak urotelialny w stadium przerzutowym	128 (94,1%)	122 (93,8%)
	Leczenie adiuwantowe	17 (12,5%)	15 (11,5%)
	Leczenie neoadiuwantowe	11 (8,1%)	14 (10,8%)
Chemioterapia			
<u>chemioterapia – ogółem</u>		123 (90,4%)	114 (87,7%)
Ogółem		122 (89,7%)	111 (85,4%)
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Cisplatyna ¹ :	76 (55,9%)	59 (45,4%)
	– Gemcytabina + cisplatyna	69 (50,7%)	55 (42,3%)
	– MVAC	7 (5,1%)	4 (3,1%)
	Karboplatyna	37 (27,2%)	41 (31,5%)
	– Gemcytabina + karboplatyna	36 (26,5%)	40 (30,8%)
	– Inny schemat terapii z karboplatiną	1 (0,7%)	3 (2,3%)

liczba pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie	ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)
>1 linia chemioterapii opartej na pochodnych platyny	8 (5,9%)	10 (7,7%)
Schemat chemioterapii bez pochodnych platyny	1 (0,7%)	3 (2,3%)
Koniugaty lek-przeciwciała		
<u>Koniugaty lek-przeciwciała – ogółem</u>	0 (0,0%)	2 (1,5%)
Enfortumab wedotyny	0 (0,0%)	2 (1,5%)
Terapia anty-PD-1/PD-L1		
<u>terapia anty-PD-1/PD-L1 – ogółem²</u>	135 (99,3%)	128 (98,5%)
Pembrolizumab	47 (34,6%)	47 (36,2%)
Awelumab	31 (22,8%)	28 (21,5%)
Nie podano	1 (0,7%)	2 (1,5%)
Durwalumab	13 (9,6%)	4 (3,1%)
Niwolumab	11 (8,1%)	13 (10,0%)
Tislelizumab	5 (3,7%)	3 (2,3%)
Cemiplimab	0 (0,0%)	1 (0,8%)
Sintilimab	0 (0,0%)	1 (0,8%)
Inne		
Tocylizumab ³	0 (0,0%)	1 (0,8%)

1 zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej żaden pacjent nie otrzymał schematu leczenia z cisplatiną innego niż gemcytabina + cisplatyna lub MVAC;

2 w publikacji nie podano, jaki rodzaj przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1 stosowali wszyscy pacjenci, którzy ogółem otrzymali takie leczenie;

3 autorzy publikacji *Matsubara 2024* w tabeli zamieszczonej w załączniku do wymienionej publikacji przedstawili odsetek pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni tocylizumabem w części prezentującej odsetki pacjentów, którzy otrzymali wcześniej przeciwciała anty-PD-1 lub anty-PD-L1 (*Matsubara 2024*).

Zdecydowana większość pacjentów włączonych do badania *THOR* otrzymała przynajmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego na etapie leczenia stadium przerzutowego raka urotelialnego (94,1%, n=128 w grupie interwencji oraz 93,8%, n=122 w grupie kontrolnej). Ponadto, u kilku do kilkunastu procent chorych zastosowano leczenie adiuwantowe (12,5% w grupie ERDA vs 11,5% w grupie CHT) lub neoadiuwantowe (8,1% w grupie ERDA vs 10,8% w grupie CTH). Należy zaznaczyć, że w określonych przypadkach chemioterapię lub immunoterapię neoadiuwantową lub adiuwantową zaliczano jako jedną z linii terapii systemowej zastosowanej w leczeniu raka przerzutowego (pod warunkiem wystąpienia progresji choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia).

Wcześniejsze otrzymanie inhibitora PD-1/PD-L1 odnotowano u prawie wszystkich pacjentów włączonych do badania: 99,3% chorych (135/136) w grupie ERDA oraz 98,5% chorych (128/130) w grupie CTH – takie leczenie było kryterium wymaganym na etapie kwalifikacji do badania. Wyjątek stanowiło 3 chorych, którzy z powodu błędu systemu IWRS zostali przypisani do opisywanej kohorty (kohorta 1) na etapie randomizacji, pomimo nieotrzymania wymaganego leczenia (1 pacjent w grupie ERDA, 2 pacjentów

w grupie CTH). Wśród przeciwciał anti-PD-1/anti-PD-L1 otrzymanych przez zakwalifikowanych pacjentów wyróżniono pembrolizumab, awelumab, durwalumab, niwolumab i inne. Wcześniejsze otrzymanie chemioterapii nie było kryterium wymaganym na etapie selekcji pacjentów do badania *THOR*, jednak takie leczenie zastosowano u większości chorych włączonych do grupy interwencji (90,4%, n = 123) lub grupy kontrolnej (87,7%, n = 114). Najczęściej stosowano schematy leczenia oparte na pochodnych platyny (122 chorych w grupie ERDA vs 111 chorych w grupie CTH), takie jak gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, schemat MVAC (metotreksat, doksorubicyna, cisplatyna, winblastyna) lub gemcytabina + karboplatyna.

5.3.3 Kolejne linie leczenia

Autorzy badania *THOR* zbierali informacje odnośnie kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego, stosowanych po zakończeniu leczenia ocenianego w badaniu (erdafitynib, docetaksel lub winflunina).

Dostępne dane dotyczące kolejnych linii leczenia, otrzymanych przez pacjentów włączonych do badania *THOR* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Kolejne linie leczenia przeciwnowotworowego; badanie *THOR*; ERDA vs CTH.

pacjenci, którzy otrzymali kolejną linię leczenia		ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)
dowolne leczenie		44 (32,4%)	48 (36,9%)
Liczba kolejnych linii leczenia	1	33 (24,3%)	40 (30,8%)
	2	9 (6,6%)	8 (6,2%)
	3	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	>3	2 (1,5%)	0 (0,0%)
Chemioterapia			
<u>chemioterapia – ogółem</u>		21 (15,4%)	21 (16,2%)
Karboplatyna		8 (5,9%)	9 (6,9%)
Gemcytabina		6 (4,4%)	10 (7,7%)
Paklitaksel		8 (5,9%)	6 (4,6%)
Docetaksel		4 (2,9%)	2 (1,5%)
Winflunina		4 (2,9%)	0 (0,0%)
Cisplatyna		0 (0,0%)	2 (1,5%)
Metotreksat		0 (0,0%)	2 (1,5%)
Pemetreksed		2 (1,5%)	0 (0,0%)
Doksorubicyna		0 (0,0%)	1 (0,8%)
Winblastyna		0 (0,0%)	1 (0,8%)

pacjenci, którzy otrzymali kolejną linię leczenia	ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)
Immunoterapia		
<u>immunoterapia – ogółem</u>	9 (6,6%)	9 (6,9%)
Pembrolizumab	4 (2,9%)	4 (3,1%)
Atezolizumab	2 (1,5%)	2 (1,5%)
Tislelizumab	1 (0,7%)	2 (1,5%)
Niwolumab	1 (0,7%)	1 (0,8%)
Awelumab	1 (0,7%)	0 (0,0%)
Inhibitory FGFR		
<u>inhibitory FGFR – ogółem</u>	3 (2,2%)	10 (7,7%)
Erdafitynib	0 (0,0%)	6 (4,6%)
Derazantinib	3 (2,2%)	2 (1,5%)
Pemigatynib	0 (0,0%)	2 (1,5%)
Koniugaty lek-przeciwciała		
<u>koniugaty lek-przeciwciała – ogółem</u>	22 (16,2%)	14 (10,8%)
Enfortumab wedotyny	19 (14,0%)	13 (10,0%)
Sacituzumab govitecan	3 (2,2%)	0 (0,0%)
Disitamab Vedotin	0 (0,0%)	1 (0,8%)
Inne terapie ogólnoustrojowe		
<u>inne terapie ogólnoustrojowe – ogółem</u>	2 (1,5%)	1 (0,8%)
Sitravatinib	1 (0,7%)	1 (0,8%)
Lenwatinib	1 (0,7%)	0 (0,0%)
Leki oceniane w badaniach		
<u>leki oceniane w badaniach – ogółem</u>	0 (0,0%)	3 (2,3%)

Ogółem, po zakończeniu terapii ocenianej w badaniu (erdafitynibu, docetakselu lub winfluniny), co najmniej jedną kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego otrzymało 44 (32,4%) chorych w grupie interwencji i 48 (36,9%) chorych w grupie kontrolnej, przy czym otrzymanie jednej linii terapii odnotowano u 33 pacjentów w grupie ERDA i 40 pacjentów w grupie CTH, otrzymanie dwóch linii leczenia, odpowiednio u 9 oraz 8 pacjentów, a dwóch chorych w grupie interwencji otrzymało więcej niż 3 kolejne linie leczenia. Do najczęstszych interwencji stosowanych po zakończeniu terapii ocenianej w badaniu należały: chemioterapia (21 chorych w grupie ERDA vs 21 chorych w grupie CTH) oraz koniugaty lek-przeciwciała (22 chorych w grupie ERDA vs 14 chorych w grupie CTH). Ponadto, u 9 chorych włączonych do grupy interwencji i 9 chorych w grupie kontrolnej zastosowano immunoterapię; a inhibitory FGFR otrzymało odpowiednio 3 oraz 10 pacjentów.

5.4 Skuteczność kliniczna

Zarówno w publikacji *Loriot 2023a*, jak i w dodatkowych źródłach danych (*Matsubara 2024*, *EPAR Balversa 2024*), w których dostępne były wyniki dotyczące skuteczności ERDA vs CTH, prezentowane dane odnosiły się do analizy przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 15 stycznia 2023 r. Jak opisano powyżej, była to zaplanowana przez autorów badania analiza *interim*, w ramach której oceniano skuteczność erdafitynibu (z ang. *efficacy*) oraz daremność prowadzonej analizy (z ang. *futility*). Zgodnie z planem badania, testowano hipotezę wyższej skuteczności ERDA względem CTH w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia całkowitego. Po wykazaniu istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do OS, zaplanowano hierarchiczne testowanie drugorzędowych punktów końcowych, w kolejności: PFS, ORR, czas do istotnego pogorszenia w zakresie objawów raka pęcherza moczowego (punkt końcowy oceniany przez pacjenta, nie opublikowano wyników). W celu utrzymania ogólnego błędu typu I na poziomie istotności równym 0,05, dla opisywanej analizy *interim* (przeprowadzonej po odnotowaniu 75% całkowitej wymaganej liczby zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego) granicę istotności p wyznaczono na dwustronnym poziomie równym 0,019. Ze względu na fakt, że w tej analizie spełnione zostały kryteria wymagane do wykazania wyższej skuteczności ocenianej interwencji względem komparatora, niezależny komitet monitorujący dane (IDMC) zarekomendował zakończenie badania i zniesienie zaślepienia danych na tym etapie, a przeprowadzona analiza miała być odtąd traktowana jako analiza końcowa. Mediana okresu obserwacji pod kątem przeżycia wyniosła 15,9 miesiąca (18,0 mies. dla grupy interwencji i 14,9 mies. dla grupy kontrolnej).

Jak wspomniano powyżej, pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu *THOR* było przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), a do drugorzędowych punktów końcowych należały: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *Response Duration*). Definicje wymienionych punktów końcowych, uwzględnionych w analizie skuteczności, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności; badanie *THOR*; ERDA vs CTH.

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>)	czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)	czas od randomizacji do progresji choroby stwierdzonej przez badacza, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 lub zgonu

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective Response</i>)	odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie, stwierdzoną przez badacza, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. <i>Response Duration</i>)	czas od pierwszego stwierdzenia odpowiedzi na leczenie do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu

W analizie odpowiedzi na leczenie uwzględniono również następujące parametry: odsetek pacjentów osiągających jako najlepszą odpowiedź na leczenie: odpowiedź częściową, odpowiedź całkowitą, chorobę stabilną lub regresję choroby, odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby (tj. pacjenci z odpowiedzią częściową lub całkowitą oraz pacjenci z chorobą stabilną) oraz odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie potwierdzoną w ≥ 2 kolejnych badaniach.

Zgodnie z planem badania, analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, analizowanych zgodnie z przypisanym leczeniem. Liczebność porównywanych grup wyniosła 136 chorych włączonych do grupy interwencji oraz 130 chorych w grupie kontrolnej.

Dla każdej z porównywanych grup (ERDA vs CTH), parametry rozkładu dla punktów końcowych typu „czas do zdarzenia”, w tym mediany z 95% przedziałami ufności, wyznaczano przy wykorzystaniu metody Kaplana-Meiera. Różnice pomiędzy grupami w zakresie krzywych przeżycia porównywano za pomocą testu log-rank; przy szacowaniu wartości hazardu względnego z 95% przedziałem ufności wykorzystano model proporcjonalnych hazardów Coxa, jedyną zmienną niezależną było stosowane leczenie. Przy porównaniu efektu analizowanych interwencji w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wykorzystano stratyfikowany test Cochrań-Mantela-Haenszela.

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)

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny było pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *THOR*.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne wyniki dotyczące oceny przeżycia całkowitego wśród pacjentów włączonych do badania *THOR*.

Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS), badanie THOR; ERDA vs CTH.

Oceniany parametr	ERDA, N = 136	CTH, N = 130
mediana OS (95% CI) [mies.]	12,1 (10,3; 16,4)	7,8 (6,5; 11,1)
liczba zdarzeń, n (%)	77 (56,6%*)	78 (60,0%*)
6-mies. OS (95% CI)	85% (77%; 90%)	66% (56%; 74%)
9-mies. OS (95% CI)	68% (59%; 76%) [^]	47% (37%; 56%) [^]
12-mies. OS (95% CI)	51% (41%; 60%)	38% (28%; 47%)
24-mies. OS (95% CI)	26% (17%; 36%) [^]	20% (11%; 31%) [^]
ERDA vs CTH		
zgon z dowolnej przyczyny, HR (95% CI)	0,64 (0,47; 0,88), p = 0,005¹	

[^] źródło danych: EPAR Balversa 2024.

1 analiza niestratyfikowana; zgodnie z planem badania: ze względu na niewielką liczbę zdarzeń (<10) obserwowaną w podgrupach wyodrębnionych ze względu na czynniki stratyfikacji (region geograficzny, stan sprawności wg ECOG, dystrybucja zmian chorobowych), zastosowano predefiniowany algorytm łączący (*pooling algorithm*), co skutkowało prowadzeniem analizy niestratyfikowanej.

Do daty odcięcia danych odnotowano 155 zgonów, w tym 77 zgonów w grupie leczonej erdafitynibem oraz 78 zgonów w grupie chemioterapii (stanowiło to 75% całkowitej wymaganej liczby zdarzeń). Mediana przeżycia całkowitego była równa 12,1 miesięcy w grupie interwencji i 7,8 miesiąca w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (zgonu) po 6 miesiącach oszacowano na: 85% w grupie ERDA oraz 66% w grupie CTH, a 9-, 12- i 24-miesięczne OS oszacowano kolejno na: 68% vs 47%, 51% vs 38% oraz 26% vs 20%. W przeprowadzonej analizie odnotowano istotnie niższe ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w grupie chorych leczonych erdafitynibem w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię, hazard względny był równy 0,64 (95% CI: 0,46; 0,88), p = 0,005.

Jak wspomniano powyżej, w niniejszej analizie jako granicę pozwalającą na wykazanie istotności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, wyznaczono wartość p równą 0,019. Warunek ten został spełniony (p = 0,005), co pozwoliło na potwierdzenie wyższości erdafitynibu nad komparatorem w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego.

5.4.1.1 Analiza wrażliwości

Zaobserwowano, że leczenia przypisanego w wyniku randomizacji nie otrzymał 1 pacjent (0,7%) włączony do grupy interwencji oraz 18 pacjentów (13,8%) w grupie kontrolnej. W znacznym stopniu wynikało to z faktu, że 12 chorych (9,2%) przypisanych do grupy kontrolnej odmówiło stosowania przypisanego leczenia, tj. wybranego jednolekowego schematu chemioterapii – docetakselu lub winfluniny w monoterapii, a taka sytuacja nie wystąpiła u żadnego pacjenta w grupie leczonej erdafitynibem. W celu oceny wpływu obserwowanych różnic pomiędzy grupami dotyczących liczby pacjentów, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia, autorzy badania przeprowadzili trzy analizy wrażliwości.

Wyniki wspomnianych analiz wrażliwości, zaczerpnięte z Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego, opublikowanego na stronie EMA przy rejestracji erdafitynibu (produkt leczniczy Balversa®) w rozpatrywanym wskazaniu przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS), analiza wrażliwości; badanie THOR; ERDA vs CTH (EPAR Balversa 2024).

Analiza wrażliwości	ERDA vs CTH, HR (95% CI)
Analiza wrażliwości I: analiza uwzględniająca populację bezpieczeństwa ¹	0,68 (0,49; 0,94)
Analiza wrażliwości II: analiza, w której dla 10 pacjentów, którzy wycofali się z badania i nie otrzymali przypisanego leczenia, imputowano następujące dane: 20% najlepszych wyników z rozkładu OS dla chorych włączonych do obu grup badania	0,712 (0,519; 0,977), p = 0,0355;
Analiza wrażliwości III: analiza, w której dla 10 pacjentów, którzy wycofali się z badania i nie otrzymali przypisanego leczenia, imputowano następujące dane: 20% najlepszych wyników z rozkładu OS dla chorych włączonych do grupy chemioterapii	0,706 (0,514; 0,969), p = 0,0310

1 populacja bezpieczeństwa, tj. wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Autorzy badania wykonali trzy analizy wrażliwości OS, w każdej z nich zastosowano odmienną metodę oceny wpływu obserwowanych różnic pomiędzy grupami dotyczących liczby pacjentów, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia. W pierwszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia – erdafitynibu lub chemioterapii (analiza wrażliwości I). W dwóch kolejnych analizach zastosowano wielokrotną imputację brakujących danych: dla 10 pacjentów, którzy wycofali się z badania i nie otrzymali przypisanego leczenia, imputowano następujące dane: 20% najlepszych wyników z rozkładu OS dla chorych włączonych do obu grup badania (analiza wrażliwości II) lub 20% najlepszych wyników z rozkładu OS dla chorych włączonych do grupy chemioterapii (analiza wrażliwości III). Wyniki wspomnianych analiz wrażliwości były równe kolejno: HR = 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94); HR = 0,712 (95% CI: 0,519; 0,977), p = 0,0355; HR = 0,706 (95% CI: 0,514; 0,969), p = 0,0310. We wszystkich analizach wrażliwości odnotowano zatem zbliżone wyniki, które były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej OS.

5.4.1.2 Analiza w podgrupach

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych pod względem wybranych cech klinicznych i demograficznych.

Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach; badanie THOR; ERDA vs CTH.

Podgrupa	ERDA		CTH		ERDA vs CTH, HR (95% CI)
	liczba zdarzeń / liczebność pod- grupy	mediana [mies.]	liczba zdarzeń / liczebność pod- grupy	mediana [mies.]	
Wiek					
<65 lat	36/59	14,0^	25/45	8,7^	0,46 (0,27; 0,79)
≥65 lat	41/77	10,9^	53/85	7,6^	0,71 (0,47; 1,07)
Płeć					
kobiety	24/40	10,6^	24/36	7,3^	0,71 (0,40; 1,26)
mężczyźni	53/96	14,0^	54/94	8,7^	0,61 (0,41; 0,89)
Rasa					
Azjatycka	15/37^	23,3^	18/40^	11,3^	0,53 (0,27; 1,06)^
Biała	55/81^	10,3^	42/63^	7,6^	0,83 (0,55; 1,24)^
Inna	7/18^	29,1^	18/27^	7,5^	0,29 (0,11; 0,73)^
Przynależność etniczna					
Hiszpańska lub Latynoska	1/2^	NO^	2/4^	12,8^	1,22 (0,08; 19,86)^
inna niż Hiszpańska lub Latino- ska	68/114^	11,6^	58/96^	7,6^	0,70 (0,49; 0,99)^
nie raportowano	8/20^	29,1^	18/30^	7,7^	0,32 (0,13; 0,78)^
Region geograficzny					
Ameryka Północna	5/8^	10,3^	4/5^	7,1^	1,00 (0,23; 4,36)^
Europa	50/82^	10,9^	51/80^	7,6^	0,70 (0,47; 1,04)^
Pozostałe kraje	22/46^	19,4^	23/45^	11,3^	0,48 (0,26; 0,88)^
Aberracje FGFR					
translokacja	13/25	16,4^	15/19	8,0^	0,49 (0,23; 1,03)
mutacja	63/108	10,9^	60/107	7,7^	0,67 (0,47; 0,95)
Stan sprawności wg ECOG					
0-1	70/125	12,2^	71/119	8,7^	0,65 (0,46; 0,90)
2	7/11	6,1^	7/11	2,8^	0,47 (0,16; 1,35)
Status ekspresji PD-L1					
CPS ¹ ≥1	22/38^	10,9^	25/38^	10,3^	0,78 (0,44; 1,38)
CPS ¹ <1	36/58^	14,0^	23/41^	9,6^	0,63 (0,37; 1,08)
CPS ¹ ≥10	5/7	10,2^	8/11	19,6^	1,98 (0,57; 6,91)
CPS ¹ <10	53/89	12,1^	40/68	8,8^	0,58 (0,38; 0,89)
Etap leczenia, na którym zastosowano przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1					
pierwsza linia	35/57	14,3^	29/50	8,7^	0,61 (0,37; 1,01)
druga linia	42/78	10,8^	49/80	7,7^	0,71 (0,47; 1,07)

Podgrupa	ERDA		CTH		ERDA vs CTH, HR (95% CI)
	liczba zdarzeń / liczebność pod- grupy	mediana [mies.]	liczba zdarzeń / liczebność pod- grupy	mediana [mies.]	
Liczba wcześniejszych linii leczenia					
jedna linia	27/45	14,0^	21/33	7,8^	0,61 (0,35; 1,09)
dwie linie	49/90	11,6^	57/97	7,7^	0,67 (0,45; 0,98)
Rodzaj wcześniejszego leczenia					
otrzymanie chemioterapii opar- tej na pochodnych platyny	70/122	11,6^	64/111	7,7^	0,67 (0,48; 0,94)
otrzymanie chemioterapii uwzględniającej cisplatynę	44/76^	10,8^	33/59^	8,8^	0,74 (0,47; 1,16)^
otrzymanie chemioterapii uwzględniającej karboplatynę	20/37^	14,7^	24/41^	7,5^	0,64 (0,35; 1,16)^
brak leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny	7/14	20,5^	14/19	8,7^	0,43 (0,17; 1,06)
Przerzuty do narządów wewnętrznych					
obecne	59/103	12,2^	57/101	7,7^	0,65 (0,45; 0,93)
brak	18/33	10,6^	21/29	8,8^	0,61 (0,32; 1,14)
Przerzuty do kości					
obecne	25/36	10,3^	28/39	6,3^	0,57 (0,33; 0,99)
brak	52/100	14,7^	50/91	10,3^	0,68 (0,46; 1,00)
Przerzuty do wątroby					
obecne	24/31	8,5^	26/38	6,5^	0,76 (0,43; 1,32)
brak	53/105	15,7^	52/92	10,6^	0,60 (0,41; 0,89)
Przerzuty do płuca					
obecne	38/71	14,7^	39/67	7,5^	0,59 (0,37; 0,92)
brak	39/65	10,6^	39/63	9,6^	0,73 (0,47; 1,13)
Lokalizacja guza pierwotnego					
górne drogi moczowe	16/41	23,3^	27/48	7,2^	0,34 (0,18; 0,64)
dolne drogi moczowe	61/95	10,5^	51/82	9,6^	0,82 (0,56; 1,18)
Wyściowy klirens kreatyniny					
od 30 do <60 ml/min	30/57	11,6^	47/73	7,3^	0,55 (0,34; 0,87)
≥60 ml/min	46/77	13,2^	31/56	9,6^	0,73 (0,46; 1,15)
Wyściowe stężenie hemoglobiny					
<10 g/dl^	17/24^	8,3^	17/20^	4,4^	0,54 (0,28; 1,07)^
≥10 g/dl^	60/112^	14,6^	61/110^	10,3^	0,66 (0,46; 0,94)^

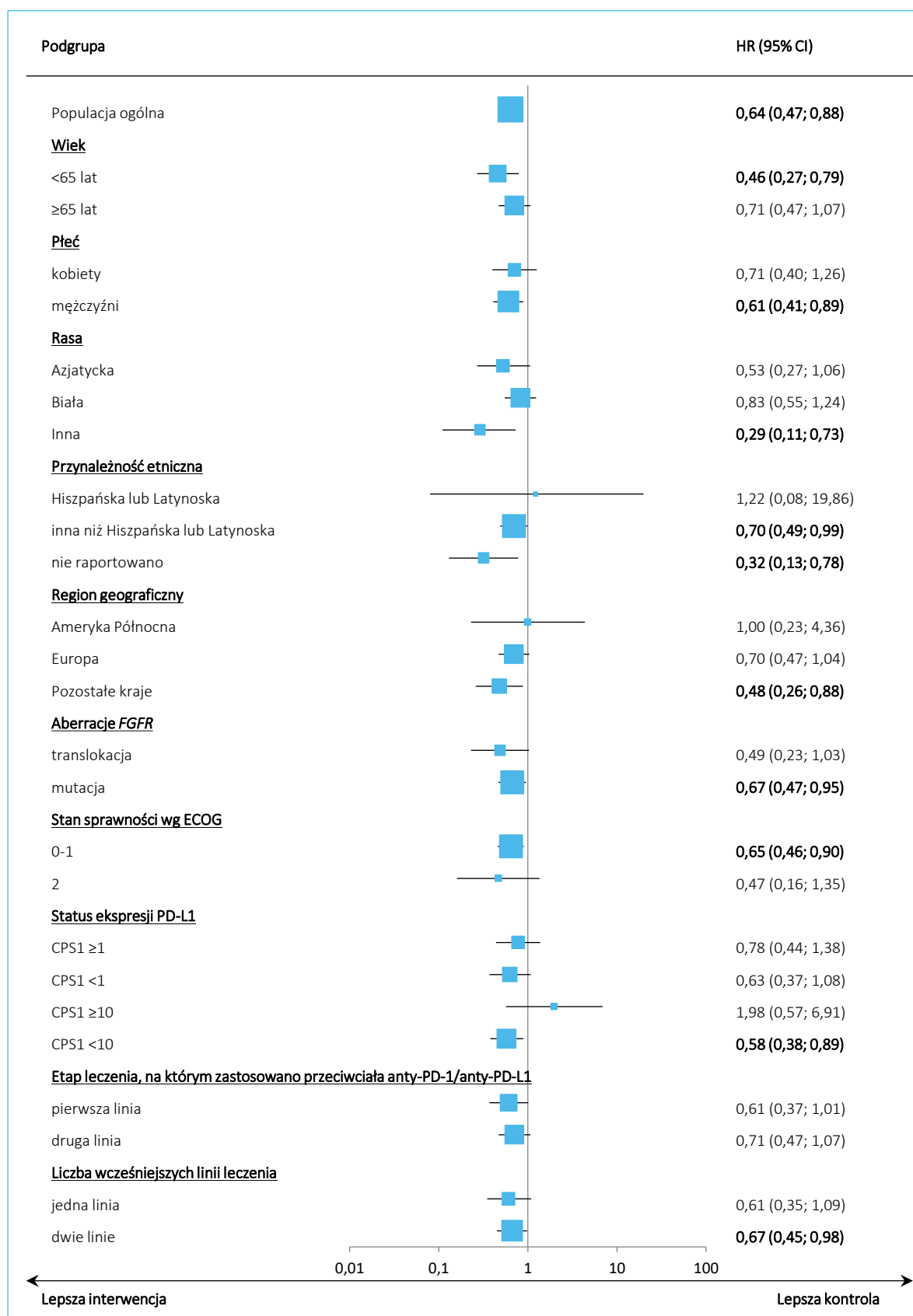
Podgrupa	ERDA		CTH		ERDA vs CTH, HR (95% CI)
	liczba zdarzeń / liczebność pod- grupy	mediana [mies.]	liczba zdarzeń / liczebność pod- grupy	mediana [mies.]	
Schemat chemioterapii stosowanej w grupie kontrolnej					
docetaksel	77/136	12,1^	44/82	8,7^	0,72 (0,49; 1,04)
winflunina	77/136	12,1^	34/48	7,6^	0,54 (0,36; 0,81)

[^] źródło danych: EPAR Balversa 2024;
1 CPS, tj. łączny wynik pozytywny (*Combined Positive Score*) dla ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej oznacza liczbę PD-L1+ komórek nowotworowych, limfocytów i makrofagów podzielonych przez całkowitą liczbę zdolnych do życia komórek nowotworowych, pomnożoną przez 100.

W większości podgrup uwzględnionych w analizie, podobnie jak w populacji ogólnej badania *THOR*, zaobserwowano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego podczas leczenia erdafitynibem w porównaniu do chemioterapii. Kierunek efektu wskazywał na przewagę erdafitynibu nad komparatorem utrzymującą się bez względu na charakterystykę demograficzną pacjenta, rodzaj aberracji *FGFR* w guzie nowotworowym, liczbę wcześniej otrzymanych linii leczenia oraz rodzaj i sekwencję wcześniejszych terapii. Istotność statystyczną obserwowanych różnic wskazujących na korzyść erdafitynib odnotowano jedynie w części przeprowadzonych analiz. Przy interpretacji opisywanych wyników, należy mieć jednak na uwadze niewielką liczebność pewnych podgrup i ryzyko wystąpienia nieznanych czynników zakłócających, ograniczające możliwości wiarygodnego wnioskowania na tej podstawie.

Dodatkowo, wyniki analizy OS w podgrupach podsumowano na poniższych wykresach.

Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach (cechy demograficzne, zmiany molekularne, wcześniejsze leczenie i inne); badanie THOR; ERDA vs CTH.



5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) to jeden z drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu *THOR*. PFS definiowano jako czas od randomizacji do progresji choroby stwierdzonej przez badacza, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Dostępne wyniki dotyczące oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); badanie *THOR*; ERDA vs CTH.

Oceniany parametr	ERDA, N = 136	CTH, N = 130
mediana PFS (95% CI) [mies.]	5,6 (4,4; 5,7)	2,7 (1,8; 3,7)
liczba zdarzeń, n (%)	101 (74,3%) [^]	90 (69,2%) [^]
6-mies. OS (95% CI)	37% (28%; 46%) [^]	27% (19%; 37%) [^]
9-mies. OS (95% CI)	25% (18%; 34%) [^]	12% (6%; 20%) [^]
12-mies. OS (95% CI)	17% (10%; 25%) [^]	8% (3%; 15%) [^]
24-mies. OS (95% CI)	5% (1%; 12%) [^]	4% (0%; 13%) [^]
ERDA vs CTH		
progresja choroby lub zgon, HR (95% CI)	0,58 (0,44; 0,78), p < 0,001^{1,2}	

[^] źródło danych: *EPAR Balversa 2024*

- 1 analiza niestratyfikowana. Zgodnie z planem badania: ze względu na niewielką liczbę zdarzeń (<10) obserwowaną w podgrupach wyodrębnionych ze względu na czynniki stratyfikacji (region geograficzny, stan sprawności wg ECOG, dystrybucja zmian chorobowych), zastosowano predefiniowany algorytm łączący (*pooling algorithm*), co skutkowało prowadzeniem analizy niestratyfikowanej;
- 2 w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym dla Balversa przedstawiono wyniki analizy wrażliwości (*post-hoc*), w której uwzględniono populację bezpieczeństwa – miało to na celu ocenę wpływu różnic pomiędzy grupami w zakresie liczby pacjentów, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia; HR = 0,60 (95% CI: 0,45; 0,81) (*EPAR Balversa 2024*).

W grupie chorych leczonych erdafitynibem odnotowano 101 zdarzeń progresji lub zgonu, a w grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię wystąpiło 90 takich zdarzeń. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 5,6 miesiąca w grupie interwencji oraz 2,7 miesiąca w grupie kontrolnej. Ogółem, ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w analizowanym okresie było istotnie statystycznie niższe w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH), HR = 0,58 (95% CI: 0,44; 0,78), p < 0,001.

5.4.2.1 Analiza w podgrupach

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy PFS w podgrupach, wyróżnionych pod względem wybranych cech klinicznych i demograficznych.

Tabela 27. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach; badanie THOR; ERDA vs CTH.

Podgrupa	ERDA	CTH	ERDA vs CTH, HR (95% CI)
	liczba zdarzeń / liczebność podgrupy	liczba zdarzeń / liczebność podgrupy	
Wiek			
<65 lat	47/59	25/45	0,55 (0,34; 0,90)
≥65 lat	54/77	65/85	0,60 (0,41; 0,86)
Płeć			
kobiety	26/40	28/36	0,44 (0,25; 0,77)
mężczyźni	75/96	62/94	0,64 (0,46; 0,90)
Aberracje <i>FGFR</i>			
translokacja	22/25	14/19	0,81 (0,41; 1,60)
mutacja	78/108	74/107	0,54 (0,39; 0,75)
Status sprawności wg ECOG			
0-1	93/125	83/119	0,57 (0,42; 0,76)
2	8/11	7/11	0,64 (0,22; 1,84)
Stan ekspresji PD-L1			
CPS^ ≥10	5/7	4/11	1,30 (0,35; 4,91)
CPS^ <10	65/89	50/68	0,59 (0,41; 0,86)
Etap leczenia, na którym zastosowano przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1			
pierwsza linia	46/57	30/50	0,77 (0,48; 1,22)
druga linia	54/78	59/80	0,49 (0,33; 0,71)
Liczba wcześniejszych linii leczenia			
jedna linia	37/45	21/33	0,90 (0,52; 1,56)
dwie linie	63/90	69/97	0,49 (0,34; 0,69)
Rodzaj wcześniejszego leczenia			
otrzymanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny	90/122	78/111	0,56 (0,41; 0,77)
brak leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny	11/14	12/19	0,64 (0,28; 1,47)
Przerzuty do narządów wewnętrznych			
obecne	77/103	70/101	0,55 (0,40; 0,77)
brak	24/33	20/29	0,65 (0,36; 1,18)
Przerzuty do kości			
obecne	30/36	30/39	0,43 (0,25; 0,73)
brak	71/100	60/91	0,63 (0,44; 0,89)

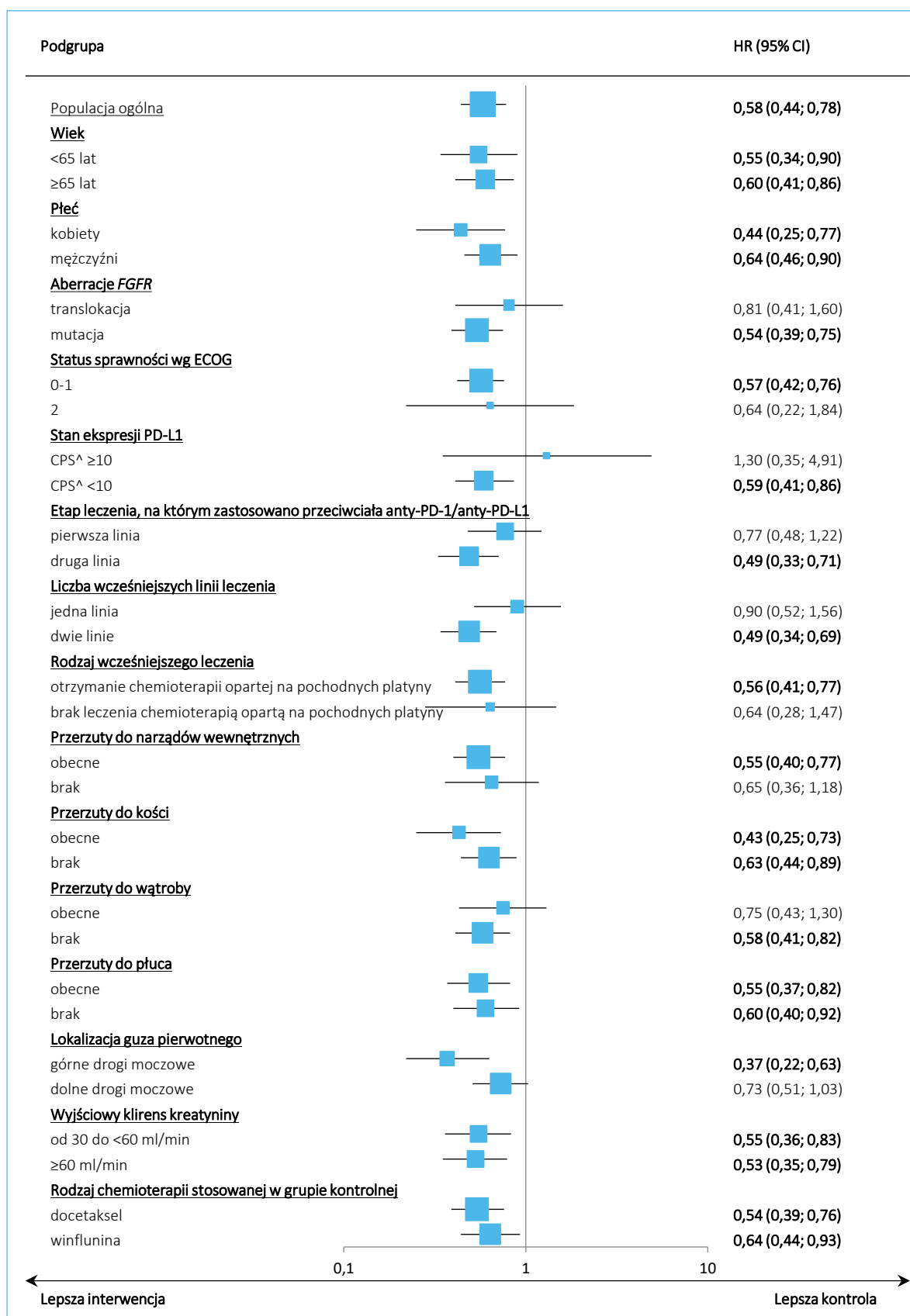
Podgrupa	ERDA	CTH	ERDA vs CTH, HR (95% CI)
	liczba zdarzeń / liczebność podgrupy	liczba zdarzeń / liczebność podgrupy	
Przerzuty do wątroby			
obecne	25/31	30/38	0,75 (0,43; 1,30)
brak	76/105	60/92	0,58 (0,41; 0,82)
Przerzuty do płuca			
obecne	54/71	49/67	0,55 (0,37; 0,82)
brak	47/65	41/63	0,60 (0,40; 0,92)
Lokalizacja guza pierwotnego			
górne drogi moczowe	29/41	33/48	0,37 (0,22; 0,63)
dolne drogi moczowe	72/95	57/82	0,73 (0,51; 1,03)
Wyściowy klirens kreatyniny			
od 30 do <60 ml/min	38/57	52/73	0,55 (0,36; 0,83)
≥60 ml/min	61/77	38/56	0,53 (0,35; 0,79)
Rodzaj chemioterapii stosowanej w grupie kontrolnej			
docetaksel	101/136	52/82	0,54 (0,39; 0,76)
winflunina	101/136	38/48	0,64 (0,44; 0,93)

[^] CPS, tj. łączny wynik pozytywny (*Combined Positive Score*) dla ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej oznacza liczbę PD-L1+ komórek nowotworowych, limfocytów i makrofagów podzielonych przez całkowitą liczbę zdolnych do życia komórek nowotworowych, pomnożoną przez 100.

W prawie wszystkich analizach przeprowadzonych w ocenianych podgrupach, zaobserwowano niższe ryzyko progresji choroby lub zgonu w grupie leczonej erdafitynibem w porównaniu do grupy chemioterapii, a w większości analiz wykazano również istotność statystyczną obserwowanych różnic. Przy interpretacji wyników opisywanej analizy, należy mieć jednak na uwadze niewielką liczebność pewnych podgrup i ryzyko wystąpienia nieznanych czynników zakłócających, ograniczające możliwości wnioskowania na tej podstawie.

Dodatkowo, wyniki analizy PFS w podgrupach podsumowano na poniższym wykresie.

Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach; badanie THOR; ERDA vs CTH.



5.4.3 Odpowiedź na leczenie

Autorzy badania *THOR*, w ramach analizy skuteczności porównywanych interwencji zaplanowali ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*), definiowanej jako odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią, stwierdzoną przez badacza, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Dodatkowo, przedstawiono wyniki dla poszczególnych kategorii odpowiedzi, stanowiących części składowe ORR: odpowiedzi częściowej (PR, z ang. *Partial Response*) i odpowiedzi całkowitej (CR, z ang. *Complete Response*) oraz dla pozostałych, możliwych do uzyskania kategorii odpowiedzi – choroby stabilnej (StD, z ang. *Stable Disease*) i progresji choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*). Oceniano również następujące parametry: odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby (DCR, z ang. *Disease Control Rate*), uwzględniający chorych osiągających odpowiedź częściową lub całkowitą i chorobę stabilną oraz odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie potwierdzoną w ≥ 2 kolejnych badaniach.

W poniższej tabeli podsumowano wyniki oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej wśród włączonych do badania *THOR* pacjentów leczonych erdafitynibem lub chemioterapią.

Tabela 28. Odpowiedź na leczenie; badanie *THOR*; ERDA vs CTH.

Oceniany parametr	ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
ORR	62* (45,6%)	15* (11,5%)	3,94 (2,37; 6,57), p<0,001 ¹ 3,95 (2,37; 6,58) p < 0,0001	0,34 (0,24; 0,44) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001
DCR	112* (82,4%) [#]	56* (43,1%) [#]	1,91 (1,55; 2,35) ² 1,91 (1,55; 2,36) p < 0,0001	0,39 (0,29; 0,50) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
Potwierdzona odpowiedź na leczenie ³	48* (35,3%)	11* (8,5%)	4,16 (95% CI: 2,27; 7,64) ¹ 4,17 (2,27; 7,67) p < 0,0001	0,27 (0,17; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
CR	9 (6,6%)	1 (0,8%)	8,60 (1,11; 66,96) p = 0,0398	0,06 (0,01; 0,10) NNT = 18 (10; 71) p = 0,0098
PR	53 (39,0%)	14 (10,8%)	3,62 (2,11; 6,20) p < 0,0001	0,28 (0,18; 0,38) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
StD ⁴	50 (36,8%) [^]	41 (31,5%) [^]	1,17 (0,83; 1,63) p = 0,3707	0,05 (-0,06; 0,17) p = 0,3680
PD	14 (10,3%) [^]	31 (23,8%) [^]	0,43 (0,24; 0,77) p = 0,0048	-0,14 (-0,22; -0,05) NNT = 8 (5; 22) p = 0,0029

Oceniany parametr	ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niemożliwe do oceny	10 (7,4%) [^]	43 (33,1%) [^]	0,22 (0,12; 0,42) p < 0,0001	-0,26 (-0,35; -0,17) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001

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

[#] źródło danych: *Matsubara 2024*.

1 wartość obliczona przez autorów, przedstawiona w publikacji *Loriot 2023a*.

2 wartość obliczona przez autorów, przedstawiona w publikacji *Matsubara 2024*.

3 odpowiedź na leczenie stwierdzona w ≥ 2 kolejnych badaniach, w ocenie badacza;

4 wymagano, aby czas trwania choroby stabilnej wynosił przynajmniej 6 tygodni, od daty randomizacji. Jako „chorobę stabilną” uwzględniano pacjentów z chorobą nie-mierzalną wyjściowo, dla których najlepszą odpowiedzią była nie-CR/nie-PR (*EPAR Balversa 2024*).

ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. *Objective Response*), DCR – odsetek kontroli choroby (z ang. *Disease Control Rate*), CR – odpowiedź całkowita (z ang. *Complete Response*), PR – odpowiedź częściowa (z ang. *Partial Response*), StD – choroba stabilna (z ang. *Stable Disease*), PD – progresja choroby (z ang. *Progressive Disease*).

Obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 45,6% chorych leczonych erdafitynibem (n = 62) oraz u 11,5% chorych otrzymujących chemioterapię (n=15); w tym odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą był równy odpowiednio 6,6% (n=9) oraz 0,8% (n=1), a odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową odpowiednio: 39,0% (n=53) oraz 10,8% (n=14). Przy porównaniu analizowanych interwencji zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w grupie leczonej erdafitynibem niż w grupie kontrolnej, w obliczeniach własnych wartość RB wyniosła 3,95 (95% CI: 2,37; 6,58), p < 0,0001, a wartość RD: 0,34 (95% CI: 0,24; 0,44), NNT = 3, p < 0,0001. Istotną przewagę erdafitynibu nad chemioterapią w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie odnotowano również w analizach uwzględniających poszczególne składowe ORR; wartości analizowanych parametrów były równe kolejno: RB = 8,60 (95% CI: 1,11; 66,96), p = 0,0398; RD = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,10), NNT = 18, p = 0,0098 dla odpowiedzi całkowitej (CR) oraz RB = 3,62 (95% CI: 2,11; 6,20), p < 0,0001; RD = 0,28 (95% CI: 0,18; 0,38), NNT = 4, p < 0,0001 dla odpowiedzi częściowej (PR). Kolejnym parametrem ocenianym w badaniu *THOR* był odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie, tj. z odpowiedzią na leczenie stwierdzoną w ≥ 2 kolejnych badaniach – w tej analizie również wykazano istotną przewagę erdafitynibu nad komparatorem; RB = 4,17 (95% CI: 2,27; 7,67), p < 0,0001; RD = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,36), NNT = 4, p < 0,0001.

Uzyskanie choroby stabilnej stanowiło najlepszą odpowiedź na leczenie u 36,8% chorych leczonych erdafitynibem oraz u 31,5% pacjentów otrzymujących chemioterapię. Przy porównaniu analizowanych interwencji, nie odnotowano istotnych różnic w zakresie ocenianego punktu końcowego; RB = 1,17 (95% CI: 0,83; 1,63), p = 0,3707; RD = 0,05 (95% CI: -0,06; 0,17), p = 0,3680.

Korzyść kliniczną, obejmującą uzyskanie choroby stabilnej oraz osiągnięcie odpowiedzi na leczenie, odnotowano u 82,4% w grupie interwencji i 43,1% w grupie kontrolnej, co przekładało się na istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej podczas terapii erdafitynibem w porównaniu

do chemioterapii; RB = 1,91 (95% CI: 1,55; 2,36), $p < 0,0001$; RD = 0,39 (95% CI: 0,29; 0,50), NNT = 3, $p < 0,0001$.

5.4.3.1 Analiza w podgrupach

Wyniki analizy ORR w podgrupach, wyróżnionych pod względem wybranych cech klinicznych i demograficznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), analiza w podgrupach; badanie *THOR*; ERDA vs CTH.

Podgrupa	ERDA	CTH	ERDA vs CTH, RB (95% CI)
	CR+PR / liczebność podgrupy	CR+PR / liczebność podgrupy	
Wiek			
<65 lat	28/59	3/45	7,12 (2,31; 21,94)
≥65 lat	34/77	12/85	3,13 (1,75; 5,59)
Płeć			
kobiety	19/40	5/36	3,42 (1,42; 8,21)
mężczyźni	43/96	10/94	4,21 (2,25; 7,88)
Aberracje <i>FGFR</i>			
translokacja	11/25	2/19	4,18 (1,05; 16,67)
mutacja	51/108	13/107	3,89 (2,25; 6,72)
Stan sprawności wg ECOG			
0-1	56/125	15/119	3,55 (2,13; 5,93)
2	6/11	0/11	NDO (NDO; NDO)
Status ekspresji PD-L1			
CPS ≥10	2/7	2/11	1,57 (0,28; 8,74)
CPS <10	41/89	6/68	5,22 (2,35; 11,58)
Etap leczenia, na którym zastosowano przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1			
pierwsza linia	24/57	8/50	2,63 (1,30; 5,32)
druga linia	37/78	7/80	5,42 (2,57; 11,42)
Liczba wcześniejszych linii leczenia			
jedna linia	19/45	6/33	2,32 (1,04; 5,17)
dwie linie	43/90	9/97	5,15 (2,66; 9,95)
Rodzaj wcześniejszego leczenia			
otrzymanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny	56/122	12/111	4,25 (2,41; 7,49)
brak leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny	6/14	3/19	2,71 (0,82; 9,03)

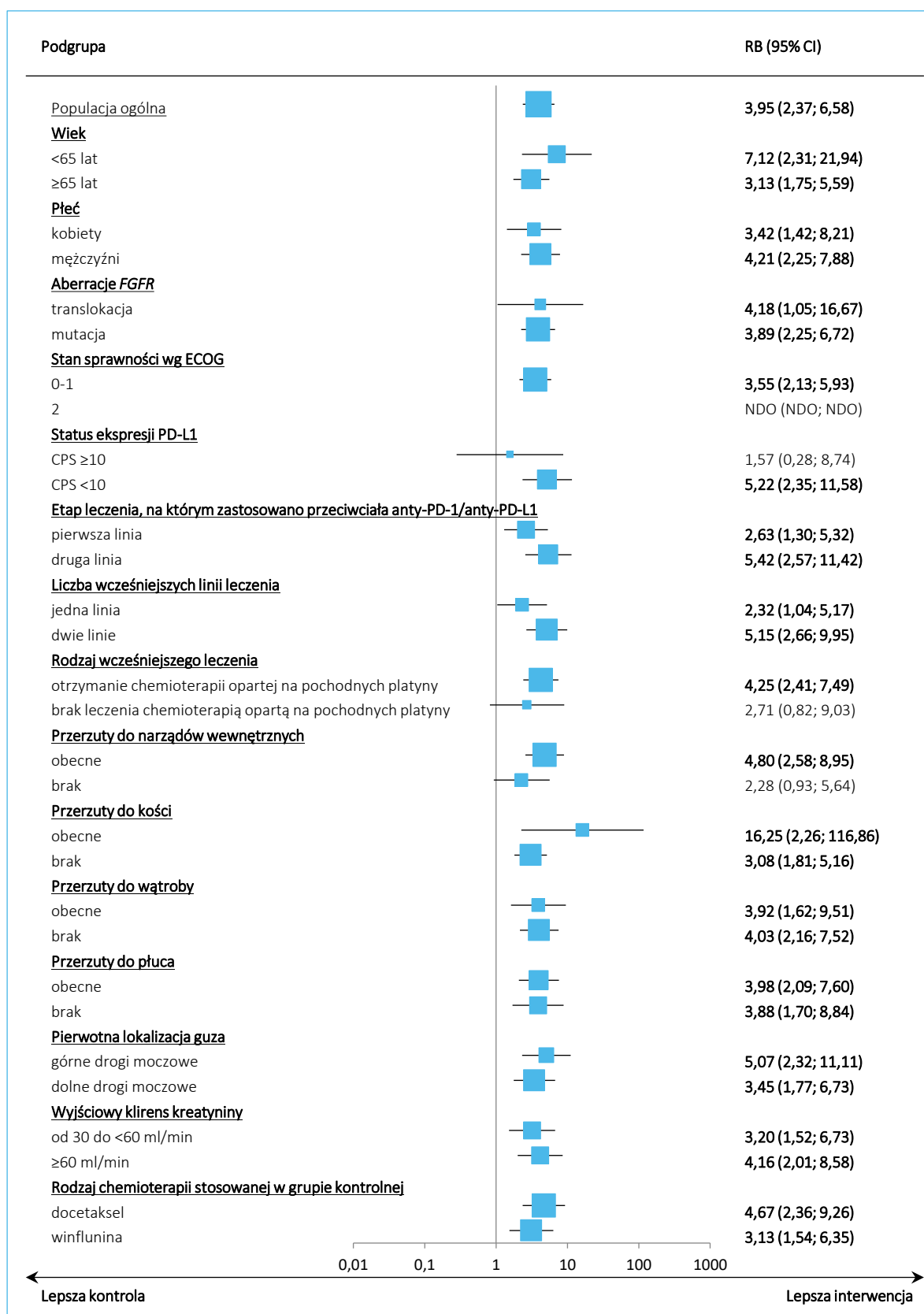
Podgrupa	ERDA	CTH	ERDA vs CTH, RB (95% CI)
	CR+PR / liczebność podgrupy	CR+PR / liczebność podgrupy	
Przerzuty do narządów wewnętrznych			
obecne	49/103	10/101	4,80 (2,58; 8,95)
brak	13/33	5/29	2,28 (0,93; 5,64)
Przerzuty do kości			
obecne	15/36	1/39	16,25 (2,26; 116,86)
brak	47/100	14/91	3,08 (1,81; 5,16)
Przerzuty do wątroby			
obecne	16/31	5/38	3,92 (1,62; 9,51)
brak	46/105	10/92	4,03 (2,16; 7,52)
Przerzuty do płuca			
obecne	38/71	9/67	3,98 (2,09; 7,60)
brak	24/65	6/63	3,88 (1,70; 8,84)
Pierwotna lokalizacja guza			
górne drogi moczowe	26/41	6/48	5,07 (2,32; 11,11)
dolne drogi moczowe	36/95	9/82	3,45 (1,77; 6,73)
Wyściowy klirens kreatyniny			
od 30 do <60 ml/min	20/57	8/73	3,20 (1,52; 6,73)
≥60 ml/min	40/77	7/56	4,16 (2,01; 8,58)
Rodzaj chemioterapii stosowanej w grupie kontrolnej			
docetaksel	62/136	8/82	4,67 (2,36; 9,26)
winflunina	62/136	7/48	3,13 (1,54; 6,35)

[^] CPS, tj. łączny wynik pozytywny (*Combined Positive Score*) dla ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej oznacza liczbę PD-L1+ komórek nowotworowych, limfocytów i makrofagów podzielonych przez całkowitą liczbę zdolnych do życia komórek nowotworowych, pomnożoną przez 100.

Wyniki analizy obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupach były zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badania *THOR* – we wszystkich podgrupach uwzględnionych w analizie obserwowano wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, a dla większości ocenianych podgrup, różnice na korzyść erdafitynibu osiągnęły istotność statystyczną.

Dodatkowo, wyniki analizy ORR w podgrupach podsumowano na poniższym wykresie.

Wykres 6. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), analiza w podgrupach; badanie THOR; ERDA vs CTH.



5.4.4 Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów, w badaniu *THOR*, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *Response Duration*) definiowano jako czas od pierwszego stwierdzenia odpowiedzi na leczenie do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu.

Dodatkowo, oceniano czas trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie, przy czym do rozpoznania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wymagano spełnienia odpowiednich kryteriów rozpoznania odpowiedzi w co najmniej dwóch kolejnych badaniach. Wspominany punkt końcowy definiowano zatem jako czas od rozpoznania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu.

Wyniki analizy wymienionych punktów końcowych przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 30. Czas trwania odpowiedzi (DoR); badanie *THOR*; ERDA vs CTH.

Oceniany parametr ¹	ERDA	CTH
mediana DoR (95% CI) [mies.]	4,9 (3,8; 7,5) [N=62 ¹]	5,6 (2,1; 6,0) [N=15 ²]
mediana czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (95% CI) [mies.]	5,55 (4,17; 8,31) [^] [N=48]	5,75 (4,86; 7,16) [^] [N=11 ⁴]

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

1 liczebność grupy chorych uwzględnionych w analizie DoR, tj. pacjentów włączonych do grupy ERDA, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie;

2 liczebność grupy chorych uwzględnionych w analizie DoR, tj. pacjentów włączonych do grupy kontrolnej, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie;

3 w dokumencie *EPAR Balversa 2024* nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, jednak w publikacji *Loriot 2023a* podano, że potwierdzoną odpowiedź na leczenie odnotowano u 35,3% (n = 48) w grupie interwencji;

4 w dokumencie *EPAR Balversa 2024* nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, jednak w publikacji *Loriot 2023a* podano, że potwierdzoną odpowiedź na leczenie odnotowano u 8,5% (n = 11) w grupie kontrolnej.

Wśród 62 pacjentów z odpowiedzią na leczenie erdafitynibem, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 4,9 miesiąca, a w grupie 15 pacjentów otrzymujących chemioterapię, u których wystąpiła odpowiedź na stosowane leczenie, mediana DoR była równa 5,6 miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie potwierdzonej w co najmniej dwóch kolejnych badaniach wyniosła 5,55 miesiąca dla grupy interwencji (n = 48) oraz 5,75 miesiąca dla grupy kontrolnej (n = 11).

5.5 Bezpieczeństwo

Zgodnie z przyjętymi założeniami, analizę bezpieczeństwa porównywanych interwencji prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Liczebność porównywanych grup wyniosła 135 chorych leczonych erdafitynibem vs 112 chorych otrzymujących chemioterapię.

Zgodnie z protokołem badania, występowanie zdarzeń niepożądanych było raportowane przez pacjenta (lub jego opiekuna). Zbierano informacje o zdarzeniach pojawiających lub pogarszających się w następującym okresie: od czasu rozpoczęcia udziału w badaniu, przez cały okres leczenia i do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Zdarzenia niepożądane kodowano zgodnie z terminologią MedDRA), ich nasilenie oceniano według kryteriów CTCAE, wersja 4.03.

Do daty odcięcia danych 15 sierpnia 2023 r., mediana czasu ekspozycji na leczenie była dłuższa w grupie interwencji (4,8 miesiący; zakres: 0,2; 38,2) niż w grupie kontrolnej (1,4 miesiąca; zakres: 0,03; 27,0).

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

5.5.1 Ogólne kategorie AEs

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych odnotowanych wśród pacjentów włączonych do badania THOR: liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem przedstawione przez autorów badania oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami, które wyrażono jako wartości ryzyka względnego (RR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 31. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; badanie THOR; ERDA vs CTH.

Zdarzenie niepożądane	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	133 (98,5%)	109 (97,3%)	1,01 (0,98; 1,05) p = 0,5177	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5167
TRAEs	131 (97,0%)	97 (86,6%)	1,12 (1,04; 1,21) p = 0,0046	0,10 (0,04; 0,17) NNH = 10 (6; 29) p = 0,0032
AEs 3-4 stopnia	85 (63,0%)	72 (64,3%)	0,98 (0,81; 1,18) p = 0,8295	-0,01 (-0,13; 0,11) p = 0,8296
AEs ≥ 3 stopnia ¹	86* (63,7%)	72* (64,3%)	0,99 (0,82; 1,20), p = 0,9244;	-0,01 (-0,13; 0,11), p = 0,9244.
TRAEs 3-4 stopnia	62 (45,9%)	52 (46,4%)	0,99 (0,75; 1,30) p = 0,9371	-0,01 (-0,13; 0,12) p = 0,9371
TRAEs ≥ 3 stopnia ²	63* (46,7%)	52* (46,4%)	1,01 (0,77; 1,31), p = 0,9702;	0,00 (0,12; 0,13), p = 0,9702
SAEs	56 (41,5%)	47 (42,0%)	0,99 (0,74; 1,33) p = 0,9389	0,00 (-0,13; 0,12) p = 0,9389
SAEs związane z leczeniem	18 (13,3%)	27 (24,1%)	0,55 (0,32; 0,95) p = 0,0320	-0,11 (-0,21; -0,01) NNT = 10 (5; 101) p = 0,0308
SAEs 3-4 stopnia	52 (38,5%)	41 (36,6%)	1,05 (0,76; 1,45) p = 0,7580	0,02 (-0,10; 0,14) p = 0,7573

Zdarzenie niepożądane	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
SAEs 3-4 stopnia związane z leczeniem	16 (11,9%)	23 (20,5%)	0,58 (0,32; 1,04) p = 0,0664	-0,09 (-0,18; 0,01) p = 0,0660
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	19 (14,1%) ³	20 (17,9%) ⁴	0,79 (0,44; 1,40) p = 0,4177	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,4205
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia	11 (8,1%)	15 (13,4%)	0,61 (0,29; 1,27) p = 0,1861	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,1884
AEs prowadzące do redukcji dawki	93 (68,9%)	27 (24,1%)	2,86 (2,02; 4,05) p < 0,0001	0,45 (0,34; 0,56) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
TRAEs prowadzące do redukcji dawki	89 (65,9%)	24 (21,4%)	3,08 (2,11; 4,48) p < 0,0001	0,44 (0,33; 0,56) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	97 (71,9%)	35 (31,3%)	2,30 (1,71; 3,09) p < 0,0001	0,41 (0,29; 0,52) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
TRAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	89 (65,9%)	22 (19,6%)	3,36 (2,26; 4,98) p < 0,0001	0,46 (0,35; 0,57) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
AEs prowadzące do zgonu	6 (4,4%)	7 (6,3%)	0,71 (0,25; 2,06) p = 0,5289	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5327
TRAEs prowadzące do zgonu	1 (0,7%) ⁵	6 (5,4%) ⁶	0,14 (0,02; 1,13) p = 0,0651	-0,05 (-0,09; 0,00) p = 0,0404
AEs związane z chorobą Covid-19	12 (8,9%)	5 (4,5%)	1,99 (0,72; 5,48) p = 0,1826	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,1577
SAEs związane z chorobą Covid-19	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975

- 1 dane zaczerpnięte z publikacji *Van Sanden 2024*, włączonej do niniejszej analizy, wykorzystanej do opisu porównania pośredniego erdafitynibu z enfortumabem wedotyny przedstawionego w kolejnym rozdziale. Autorzy publikacji podali, że wynik został obliczony na podstawie indywidualnych danych pacjentów. W publikacji podano następujący wynik, obliczony przez autorów: RR = 0,99 (95% CI: 0,82; 1,20); OR = 0,98 (95% CI: 0,58; 1,64) (*Van Sanden 2024*).
- 2 dane zaczerpnięte z publikacji *Van Sanden 2024*, włączonej do niniejszej analizy, wykorzystanej do opisu porównania pośredniego erdafitynibu z enfortumabem wedotyny przedstawionego w kolejnym rozdziale. Autorzy publikacji podali, że wynik został obliczony na podstawie indywidualnych danych pacjentów. W publikacji podano następujący wynik, obliczony przez autorów: RR = 1,01 (95% CI: 0,77; 1,32); OR = 1,01 (95% CI: 0,61; 1,67) (*Van Sanden 2024*).
- 3 w tym: ogólne pogorszenie stanu zdrowia (n = 2), onycholiza (n = 2), nagły zgon (n = 2), pozostałe zdarzenia wystąpiły u pojedynczych pacjentów;
- 4 w tym: ogólne pogorszenie stanu zdrowia (n = 2), biegunka (n = 2), apłazja szpiku kostnego z gorączką (n = 3), wstrząs septyczny (n = 2), pozostałe zdarzenia wystąpiły u pojedynczych pacjentów;
- 5 odnotowano jeden przypadek nagłego zgonu;
- 6 w tym: apłazja szpiku kostnego z gorączką (n = 2), wstrząs septyczny (n = 2), atypowe zapalenie płuc (n = 1), gorączka neutropeniczna (n = 1).

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 98,5% pacjentów włączonych do grupy interwencji i 97,3% pacjentów włączonych do grupy kontrolnej. Pomimo dłuższego czasu ekspozycji na leczenie erdafitynibem w porównaniu do chemioterapii (mediana ekspozycji: 4,8 mies. vs 1,4 mies.), nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka występowania AEs ogółem; RR = 1,01 (95% CI: 0,98; 1,05), p = 0,5177, RD = 0,01 (95% CI: -0,02; 0,05), p = 0,5167. Przy uwzględnieniu wyłącznie AEs 3-4 stopnia nasilenia lub tylko ciężkich AEs, prawdopodobieństwo

wystąpienia ocenianego zdarzenia również było zbliżone w grupie interwencji (ERDA) i w grupie kontrolnej (CTH); odpowiednio: 63,0% vs 64,3%; RR = 0,98 (95% CI: 0,81; 1,18), p = 0,8295, RD = -0,01 (95% CI: -0,13; 0,11), p = 0,8296 (dla AEs 3-4 stopnia) oraz 41,5% vs 42,0%; RR = 0,99 (95% CI: 0,74; 1,33), p = 0,9389, RD = 0,00 (95% CI: -0,13; 0,12), p = 0,9389 (dla ciężkich AEs).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 97,0% pacjentów leczonych erdafitynibem oraz u 86,6% chorych otrzymujących chemioterapię, co przekładało się na istotnie wyższe ryzyko wystąpienia ocenianego punktu końcowego (TRAEs) w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, RR = 1,12 (95% CI: 1,04; 1,21), p = 0,0046; RD = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,17), NNH = 10, p = 0,0032. Jednak, prawdopodobieństwo występowania TRAEs o większym nasileniu (3-4 stopnia) było zbliżone w obu porównywanych grupach (ERDA vs CTH); 45,9% vs 46,4%; RR = 0,99 (95% CI: 0,75; 1,30), p = 0,9371; RD = 0,01 (95% CI: -0,13; 0,12), p = 0,9371. Z kolei, ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego ze stosowanym leczeniem w grupie interwencji było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej; 13,3% vs 24,1%; RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,95), p = 0,0320; RD = -0,11 (95% CI: -0,21; -0,01), NNT = 10, p = 0,0308.

AEs prowadzące do redukcji dawki odnotowano u 68,9% chorych w grupie interwencji i 24,1% chorych w grupie kontrolnej, a AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia, odpowiednio u 71,9% oraz 31,3% pacjentów. Dla obu wymienionych punktów końcowych, ryzyko wystąpienia ocenianego zdarzenia było zatem istotnie wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej; RR = 2,86 (95% CI: 2,02; 4,05), p < 0,0001, RD = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,56), NNH = 3, p < 0,0001 (dla AEs prowadzących do redukcji dawki) oraz RR = 2,30 (95% CI: 1,71; 3,09), p < 0,0001, RD = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,52), NNH = 3, p < 0,0001 (dla AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia). Jednak, trwałego zakończenia leczenia z powodu AEs wymagało jedynie 14,1% chorych w grupie interwencji. Ponadto, odsetek pacjentów włączonych do grupy interwencji, u których zaobserwowano występowanie AEs prowadzących do zakończenia stosowanego leczenia, równy 14,1%, był liczbowo niższy niż w grupie kontrolnej (17,9%), chociaż różnica nie osiągnęła istotności statystycznej; RR = 0,79 (95% CI: 0,44; 1,40), p = 0,4177, RD = -0,04 (95% CI: -0,13; 0,05), p = 0,4205.

W analizowanym okresie obserwacji, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 6 chorych leczonych erdafitynibem (4,4%) oraz u 7 pacjentów otrzymujących chemioterapię (6,3%), jako zdarzenia związane ze stosowanym leczeniem uznano AE występujące u 1 pacjenta w grupie interwencji (0,7%) oraz u 6 chorych w grupie kontrolnej (5,4%). W przeprowadzonej analizie kierunek efektu wskazywał na niższe ryzyko TRAEs prowadzących do zgonu występujące w grupie interwencji niż

w grupie kontrolnej, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; RR = 0,14 (95% CI: 0,02; 1,13), p = 0,065, RD = -0,05 (95% CI: -0,09; 0,00), p = 0,0404.

5.5.2 Poszczególne TEAEs

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny poszczególnych TEAEs (bez względu na stopień nasilenia oraz ≥ 3 stopnia nasilenia) odnotowanych wśród pacjentów włączonych do badania *THOR*. W tabeli uwzględniono następujące dane: liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem przedstawione przez autorów badania oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami, wyrażone jako ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Tabela 32. Poszczególne TEAEs; badanie THOR; ERDA vs CTH.

TEAEs ¹	Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia				Poszczególne AEs ≥3 stopnia nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hiperfosfatemia	108 (80,0%)	0 (0,0%)	180,30 (11,33; 2868,64) p = 0,0002	0,80 (0,73; 0,87) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	7 (5,2%)	0 (0,0%)	12,46 (0,72; 215,85) p = 0,0829	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0116
Biegunka	84 (62,2%)	19 (17,0%)	3,67 (2,39; 5,64) p < 0,0001	0,45 (0,35; 0,56) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001	4 (3,0%)	3 (2,7%)	1,11 (0,25; 4,84) p = 0,8934	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8928
Zapalenie jamy ustnej	65 (48,1%)	14 (12,5%)	3,85 (2,29; 6,48) p < 0,0001	0,36 (0,25; 0,46) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	11 (8,1%)	2 (1,8%)	4,56 (1,03; 20,16) p = 0,0452	0,06 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 89) p = 0,0170
Suchość jamy ustnej	53 (39,3%)	4 (3,6%)	10,99 (4,11; 29,43) p < 0,0001	0,36 (0,27; 0,45) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,83 (0,02; 41,54) p = 0,9260	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	41 (30,4%)	1 (0,9%)	34,01 (4,75; 243,38) p = 0,0004	0,29 (0,22; 0,37) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001	13 (9,6%)	0 (0,0%)	22,43 (1,35; 373,23) p = 0,0301	0,10 (0,04; 0,15) NNH = 11 (7; 23) p = 0,0003
Dysgeuzja	37 (27,4%)	8 (7,1%)	3,84 (1,86; 7,90) p = 0,0003	0,20 (0,11; 0,29) NNH = 5 (4; 9) p < 0,0001	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	37 (27,4%)	4 (3,6%)	7,67 (2,82; 20,88) p < 0,0001	0,24 (0,16; 0,32) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001	4 (3,0%)	1 (0,9%)	3,32 (0,38; 29,27) p = 0,2802	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2257
Zaparcia	36 (26,7%)	31 (27,7%)	0,96 (0,64; 1,45) p = 0,8586	-0,01 (-0,12; 0,10) p = 0,8588	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0,17 (0,01; 3,43) p = 0,2451	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2269
Spadek apetytu	36 (26,7%)	23 (20,5%)	1,30 (0,82; 2,06) p = 0,2649	0,06 (-0,04; 0,17) p = 0,2554	4 (3,0%)	3 (2,7%)	1,11 (0,25; 4,84) p = 0,8934	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8928
Niedokrwistość	35 (25,9%)	36 (32,1%)	0,81 (0,54; 1,19) p = 0,2826	-0,06 (-0,18; 0,05) p = 0,2842	10 (7,4%)	9 (8,0%)	0,92 (0,39; 2,19) p = 0,8536	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8541

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

TEAEs ¹	Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia				Poszczególne AEs ≥3 stopnia nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Alopecja	34 (25,2%)	27 (24,1%)	1,04 (0,67; 1,62) p = 0,8451	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8447	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975
Suchość skóry	31 (23,0%)	5 (4,5%)	5,14 (2,07; 12,79) p = 0,0004	0,18 (0,10; 0,27) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) p = 0,3563	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2582
Onycholiza	31 (23,0%)	1 (0,9%)	25,72 (3,57; 185,44) p = 0,0013	0,22 (0,15; 0,29) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001	8 (5,9%)	0 (0,0%)	14,13 (0,82; 242,06) p = 0,0678	0,06 (0,02; 0,10) p = 0,0063
Spadek masy ciała	30 (22,2%)	3 (2,7%)	8,30 (2,60; 26,47) p = 0,0004	0,20 (0,12; 0,27) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001	3 (2,2%)	0 (0,0%)	5,82 (0,30; 111,42) p = 0,2425	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1370
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	29 (21,5%)	3 (2,7%)	8,02 (2,51; 25,63) p = 0,0004	0,19 (0,11; 0,26) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001	3 (2,2%)	0 (0,0%)	5,82 (0,30; 111,42) p = 0,2425	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1370
Onychomadeza	28 (20,7%)	2 (1,8%)	11,61 (2,83; 47,69) p = 0,0007	0,19 (0,12; 0,26) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) p = 0,3563	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2582
Odbarwienia płytki paznokciowej	24 (17,8%)	2 (1,8%)	9,96 (2,41; 41,21) p = 0,0015	0,16 (0,09; 0,23) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975
Suchość oczu	23 (17,0%)	2 (1,8%)	9,54 (2,30; 39,59) p = 0,0019	0,15 (0,08; 0,22) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Astenia	20 (14,8%)	28 (25,0%)	0,59 (0,35; 0,99) p = 0,0470	-0,10 (-0,20; 0,00) NNT = 10 (5; 575) p = 0,0461	2 (1,5%)	4 (3,6%)	0,41 (0,08; 2,22) p = 0,3043	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3053
Nudności	20 (14,8%)	27 (24,1%)	0,61 (0,36; 1,03) p = 0,0671	-0,09 (-0,19; 0,01) p = 0,0667	2 (1,5%)	2 (1,8%)	0,83 (0,12; 5,80) p = 0,8506	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8517

TEAEs ¹	Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia				Poszczególne AEs ≥ 3 stopnia nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	0 (0,0%)	22 (19,6%)	0,02 (0,00; 0,30) p = 0,0051	-0,20 (-0,27; -0,12) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001	0 (0,0%)	16 (14,3%)	0,03 (0,00; 0,42) p = 0,0100	-0,14 (-0,21; -0,08) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001
Zmęczenie	20 (14,8%)	21 (18,8%)	0,79 (0,45; 1,38) p = 0,4087	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,4114	0 (0,0%)	4 (3,6%)	0,09 (0,01; 1,70) p = 0,1087	-0,04 (-0,07; 0,00) p = 0,0617

1 przedstawiono zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające się podczas leczenia i w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku, zgodnie z preferowaną terminologią i najwyższym stopniem nasilenia, raportowane u >15% pacjentów w jeden z grup.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (bez względu na stopień nasilenia) występujące wśród pacjentów włączonych do grupy interwencji to: hiperfosfatemia (80,0%), biegunka (62,2%) i zapalenie jamy ustnej (48,1%). Z kolei, w grupie chorych otrzymujących chemioterapię najczęściej obserwowano: niedokrwistość (32,1%), zaparcia (27,7%) i astenię (25,0%). W grupie interwencji istotnie częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano występowanie następujących AEs (bez względu na stopień nasilenia): hiperfosfatemia (RR = 180,30 [95% CI: 11,33; 2868,64], $p = 0,0002$, RD = 0,80 [95% CI: 0,73; 0,87], NNH = 2, $p < 0,0001$), biegunka (RR = 3,67 [95% CI: 2,39; 5,64], $p < 0,0001$, RD = 0,45 [95% CI: 0,35; 0,56], NNH = 3, $p < 0,0001$), zapalenia jamy ustnej (RR = 3,85 [95% CI: 2,29; 6,48], $p < 0,0001$, RD = 0,36 [95% CI: 0,25; 0,46], NNH = 3, $p < 0,0001$), suchość jamy ustnej (RR = 10,99 [95% CI: 4,11; 29,43], $p < 0,0001$, RD = 0,36 [95% CI: 0,27; 0,45], NNH = 3, $p < 0,0001$), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (RR = 34,01 [95% CI: 4,75; 243,38], $p = 0,0004$, RD = 0,29 [95% CI: 0,22; 0,37], NNH = 4, $p < 0,0001$), dysgeuzja (RR = 3,84 [95% CI: 1,86; 7,90], $p = 0,0003$, RD = 0,20 [95% CI: 0,11; 0,29], NNH = 5, $p < 0,0001$), a także: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej, suchość skóry, onycholiza, spadek masy ciała, onychomadeza, odbarwienia płytki paznokciowej i suchość oczu. Z kolei, ryzyko występowania astenii i neutropenii w grupie chorych leczonych erdafitynibem było znamienne niższe niż w grupie kontrolnej; odpowiednio: RR = 0,59 (95% CI: 0,35; 0,99), $p = 0,0470$, RD = -0,10 (95% CI: -0,20; 0,00), NNT = 10, $p = 0,0461$ oraz RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,30), $p = 0,0051$, RD = -0,20 (-0,27; -0,12), NNT = 6, $p < 0,0001$. Dla pozostałych zdarzeń uwzględnionych w analizie (zaparcia, spadek apetytu, niedokrwistość, alopecja, nudności, zmęczenie) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia, w większości przypadków nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ERDA vs CTH) w zakresie ryzyka ich występowania. W grupie interwencji istotnie częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano jedynie występowanie zapalenia jamy ustnej ≥ 3 stopnia (RR = 4,56 [95% CI: 1,03; 20,16], $p = 0,0452$, RD = 0,06 [95% CI: 0,01; 0,12], NNH = 16, $p = 0,0170$) oraz erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej ≥ 3 stopnia (RR = 22,43 [95% CI: 1,35; 373,23], $p = 0,0301$, RD = 0,10 [95% CI: 0,04; 0,15], NNH = 11, $p = 0,0003$). Z kolei, ryzyko występowania neutropenii ≥ 3 stopnia było istotnie niższe w grupie chorych leczonych erdafitynibem niż w grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię; RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,42), $p = 0,0100$, RD = -0,14 (95% CI: -0,21; -0,08), NNT = 7, $p < 0,0001$.

5.5.3 TRAEs

Wyniki dotyczące oceny poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs, *Treatment-Related Adverse Events*) odnotowanych wśród pacjentów włączonych do badania THOR (liczby

i odsetki pacjentów ze zdarzeniem przedstawione przez autorów badania oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami, wyrażone jako ryzyko względne [RR] i różnica ryzyka [RD]) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs); badanie *THOR*; ERDA vs CTH.

TRAEs ¹	TRAEs bez względu na stopień nasilenia				TRAEs ≥3 stopnia nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hiperfosfatemia	106 (78,5%)	0 (0,0%)	176,98 (11,12; 2816,10) p = 0,0002	0,79 (0,71; 0,86) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	7 (5,2%)	0 (0,0%)	12,46 (0,72; 215,85) p = 0,0829	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0116
Biegunka	74 (54,8%)	12 (10,7%)	5,12 (2,93; 8,92) p < 0,0001	0,44 (0,34; 0,54) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001	4 (3,0%)	3 (2,7%)	1,11 (0,25; 4,84) p = 0,8934	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8928
Zapalenie jamy ustnej	62 (45,9%)	13 (11,6%)	3,96 (2,30; 6,81) p < 0,0001	0,34 (0,24; 0,45) NNH = 3 (3; 5) p < 0,0001	11 (8,1%)	2 (1,8%)	4,56 (1,03; 20,16) p = 0,0452	0,06 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 89) p = 0,0170
Suchość jamy ustnej	52 (38,5%)	3 (2,7%)	14,38 (4,62; 44,81) p < 0,0001	0,36 (0,27; 0,45) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,83 (0,02; 41,54) p = 0,9260	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Erytrodyzestezja dło- niowo-podeszwowa	41 (30,4%)	1 (0,9%)	34,01 (4,75; 243,38) p = 0,0004	0,29 (0,22; 0,37) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001	13 (9,6%)	0 (0,0%)	22,43 (1,35; 373,23) p = 0,0301	0,10 (0,04; 0,15) NNH = 11 (7; 23) p = 0,0003
Dysgeuzja	34 (25,2%)	7 (6,3%)	4,03 (1,86; 8,74) p = 0,0004	0,19 (0,10; 0,28) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975
Alopecja	32 (23,7%)	24 (21,4%)	1,11 (0,69; 1,76) p = 0,6714	0,02 (-0,08; 0,13) p = 0,6696	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975
Onycholiza	31 (23,0%)	1 (0,9%)	25,72 (3,57; 185,44) p = 0,0013	0,22 (0,15; 0,29) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001	8 (5,9%)	0 (0,0%)	14,13 (0,82; 242,06) p = 0,0678	0,06 (0,02; 0,10) p = 0,0063
Suchość skóry	30 (22,2%)	4 (3,6%)	6,22 (2,26; 17,13) p = 0,0004	0,19 (0,11; 0,26) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) p = 0,3563	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2582

TRAEs ¹	TRAEs bez względu na stopień nasilenia				TRAEs ≥3 stopnia nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	29 (21,5%)	3 (2,7%)	8,02 (2,51; 25,63) p = 0,0004	0,19 (0,11; 0,26) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001	4 (3,0%)	1 (0,9%)	3,32 (0,38; 29,27) p = 0,2802	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2257
Spadek apetytu	28 (20,7%)	20 (17,9%)	1,16 (0,69; 1,95) p = 0,5698	0,03 (-0,07; 0,13) p = 0,5662	3 (2,2%)	3 (2,7%)	0,83 (0,17; 4,03) p = 0,8168	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8181
Onychomadeza	27 (20,0%)	2 (1,8%)	11,20 (2,72; 46,07) p = 0,0008	0,18 (0,11; 0,25) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) p = 0,3563	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2582
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	25 (18,5%)	1 (0,9%)	20,74 (2,86; 150,67) p = 0,0027	0,18 (0,11; 0,24) NNH = 6 (5; 10) p < 0,0001	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) p = 0,3563	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2582
Odbarwienia płytki paznokciowej	24 (17,8%)	2 (1,8%)	9,96 (2,41; 41,21) p = 0,0015	0,16 (0,09; 0,23) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975
Suchość oczu	22 (16,3%)	2 (1,8%)	9,13 (2,19; 37,97) p = 0,0024	0,15 (0,08; 0,21) NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Niedokrwistość	16 (11,9%)	31 (27,7%)	0,43 (0,25; 0,74) p = 0,0025	-0,16 (-0,26; -0,06) NNT = 7 (4; 17) p = 0,0018	4 (3,0%)	7 (6,3%)	0,47 (0,14; 1,58) p = 0,2238	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2257
Nudności	14 (10,4%)	22 (19,6%)	0,53 (0,28; 0,98) p = 0,0440	-0,09 (-0,18; 0,00) NNT = 11 (6; 339) p = 0,0429	1 (0,7%)	2 (1,8%)	0,41 (0,04; 4,52) p = 0,4700	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4720
Astenia	11 (8,1%)	21 (18,8%)	0,43 (0,22; 0,86) p = 0,0171	-0,11 (-0,19; -0,02) NNT = 10 (6; 50) p = 0,0154	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0,17 (0,01; 3,43) p = 0,2451	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2269
Zaparcia	12 (8,9%)	21 (18,8%)	0,47 (0,24; 0,92) p = 0,0275	-0,10 (-0,19; -0,01) NNT = 11 (6; 85) p = 0,0259	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0,17 (0,01; 3,43) p = 0,2451	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2269

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

TRAEs ¹	TRAEs bez względu na stopień nasilenia				TRAEs ≥3 stopnia nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	0 (0,0%)	21 (18,8%)	0,02 (0,00; 0,32) p = 0,0056	-0,19 (-0,26; -0,11) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001	0 (0,0%)	15 (13,4%)	0,03 (0,00; 0,44) p = 0,0114	-0,13 (-0,20; -0,07) NNT = 8 (6; 15) p < 0,0001
Zmęczenie	18 (13,3%)	17 (15,2%)	0,88 (0,48; 1,62) p = 0,6789	-0,02 (-0,11; 0,07) p = 0,6803	0 (0,0%)	4 (3,6%)	0,09 (0,01; 1,70) p = 0,1087	-0,04 (-0,07; 0,00) p = 0,0617

1 przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zgodnie z preferowaną terminologią i najwyższym stopniem nasilenia, raportowane u >15% pacjentów w jeden z grup.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia), odnotowane w grupie interwencji to: hiperfosfatemia (78,5%), biegunka (54,8%) i zapalenie jamy ustnej (45,9%). Z kolei, w grupie kontrolnej najczęściej obserwowano następujące TRAEs: niedokrwistość (27,7%), alopecia (21,4%) i nudności (19,6%). W grupie chorych leczonych erdafitynibem istotnie częściej niż w grupie chemioterapii obserwowano występowanie następujących AEs związanych ze stosowanym leczeniem: hiperfosfatemii, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, biegunki, zapalenia lub suchości jamy ustnej, dysgeuzji, suchości skóry, suchości oczu, zaburzeń w obrębie paznokci (onycholizy, onychomadezy, odbarwień płytki paznokciowej) czy zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Z kolei, w grupie interwencji znacznie rzadziej niż w grupie kontrolnej występowały związane z leczeniem: zdarzenia hematologiczne (niedokrwistość i neutropenia), nudności, astenia i zaparcia.

Dla większości TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ERDA vs CTH) w zakresie ryzyka ich występowania. W grupie interwencji istotnie częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano jedynie występowanie zapalenia jamy ustnej ≥ 3 stopnia (RR = 4,56 [95% CI: 1,03; 20,16], $p = 0,0452$, RD = 0,06 [95% CI: 0,01; 0,12], NNH = 16, $p = 0,0170$) oraz erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej ≥ 3 stopnia (RR = 22,43 [95% CI: 1,35; 373,23], $p = 0,0301$, RD = 0,10 [95% CI: 0,04; 0,15], NNH = 11, $p = 0,0003$). Z kolei, ryzyko występowania neutropenii ≥ 3 stopnia było istotnie niższe w grupie chorych leczonych erdafitynibem niż w grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię; RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,44), $p = 0,0114$, RD = -0,13 (95% CI: -0,20; -0,07), NNT = 7, $p < 0,0001$.

5.5.4 SAEs

Ciężkie (*serious*) zdarzenie niepożądane definiowano jako zdarzenie powodujące zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, które jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu, lub podejrzaną transmisją czynnika zakaźnego, lub inne działanie, które lekarz uzna za ciężkie na podstawie własnej oceny klinicznej.

Wyniki dotyczące oceny SAEs odnotowanych u $> 2\%$ pacjentów włączonych do jednej z grup (liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem przedstawione przez autorów badania oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami, wyrażone jako ryzyko względne [RR] i różnica ryzyka [RD]) przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 34. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); badanie *THOR*; ERDA vs CTH.

Zdarzenie niepożądane ¹	SAEs bez względu na stopień nasilenia				SAEs ≥ 3 stopnia nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenie dróg moczowych	6 (4,4%)	2 (1,8%)	2,49 (0,51; 12,09) p = 0,2582	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2206	6 (4,4%)	2 (1,8%)	2,49 (0,51; 12,09) p = 0,2582	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2206
Krwimocz	5 (3,7%)	1 (0,9%)	4,15 (0,49; 34,99) p = 0,1910	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1292	3 (2,2%)	1 (0,9%)	2,49 (0,26; 23,60) p = 0,4269	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3908
Ostre uszkodzenie nerek	3 (2,2%)	0 (0,0%)	5,82 (0,30; 111,42) p = 0,2425	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1370	3 (2,2%)	0 (0,0%)	5,82 (0,30; 111,42) p = 0,2425	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1370
Hiponatremia	3 (2,2%)	1 (0,9%)	2,49 (0,26; 23,60) p = 0,4269	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3908	3 (2,2%)	1 (0,9%)	2,49 (0,26; 23,60) p = 0,4269	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3908

1 zdarzenie niepożądane odnotowane u >2% pacjentów w jednej z grup, raportowane zgodnie z preferowaną terminologią i najwyższym stopniem nasilenia.

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, odnotowanych u > 2% pacjentów włączonych do jednej z porównywanych grup (ERDA vs CTH) należały: zakażenie dróg moczowych (4,4% vs 1,8%), krwimocz (3,7% vs 0,9%), ostre uszkodzenie nerek (2,2% vs 0,0%) i hiponatremia (2,2% vs 0,9%). Częstość występowania wymienionych zdarzeń była zbliżona w obu analizowanych grupach.

5.5.5 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, z ang. *Adverse Events of Special Interest*, opisywane także jako *Adverse Events of Interest*) wybrano na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa erdafitynibu. Obejmowały one centralną surowiczą retinopatię (CSR, z ang. *Central Serous Retinopathy*), a także kodowane zgodnie z preferowaną terminologią MedDRA zdarzenia klasyfikowane jako zaburzenia oka, zaburzenia w obrębie paznokci i zaburzenia skóry.

W celu oceny występowania centralnej surowiczej retinopatii oraz innych zaburzeń oka zaplanowano wykonanie na etapie skringingu szczegółowego badania okulistycznego, obejmującego m.in. test Amslera i optyczną koherentną tomografię dna oka (OCT, z ang. *Optical Coherence Tomography*). Następnie, test Amslera powtarzano w każdym cyklu leczenia, a kolejne badania OCT wykonywano w zależności od wskazań klinicznych (decyzja badacza podejmowana w oparciu o wyniki badania klinicznego i testu Amslera).

Wyniki dotyczące oceny AESI odnotowanych wśród pacjentów włączonych do badania *THOR* (liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem przedstawione przez autorów badania oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami, wyrażone jako ryzyko względne [RR] i różnica ryzyka [RD]) przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI); badanie THOR; ERDA vs CTH.

Zdarzenie niepożądane ¹	AESI bez względu na stopień nasilenia				AESI ≥3 stopnia nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia w obrębie paznokci ²	90 (66,7%)	6 (5,4%)	12,44 (5,66; 27,35) p < 0,0001	0,61 (0,52; 0,70) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	15 (11,1%)	0 (0,0%)	25,76 (1,56; 425,73) p = 0,0232	0,11 (0,06; 0,17) NNH = 9 (7; 18) p < 0,0001
Zaburzenia skóry ³	74 (54,8%)	14 (12,5%)	4,39 (2,62; 7,33) p < 0,0001	0,42 (0,32; 0,53) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001	16 (11,9%)	0 (0,0%)	27,42 (1,66; 451,98) p = 0,0206	0,12 (0,06; 0,17) NNH = 9 (6; 17) p < 0,0001
Zaburzenia oczu (z wykluczeniem centralnej surowiczej retinopatii) ⁴	57 (42,2%)	6 (5,4%)	7,88 (3,53; 17,59) p < 0,0001	0,37 (0,28; 0,46) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	3 (2,2%)	0 (0,0%)	5,82 (0,30; 111,42) p = 0,2425	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1370
Centralna surowicza retinopatia	23 (17,0%) ⁵	0 (0,0%)	39,05 (2,40; 635,80) p = 0,0100	0,17 (0,11; 0,24) NNH = 6 (5; 10) p < 0,0001	3 (2,2%)	0 (0,0%)	5,82 (0,30; 111,42) p = 0,2425	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1370
– chorioretinopatia	8 (5,9%)	0 (0,0%)	14,13 (0,82; 242,06) p = 0,0678	0,06 (0,02; 0,10) p = 0,0063	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
– odwarstwienie na- błonka barwnikowego siatkówki	7 (5,2%)	0 (0,0%)	12,46 (0,72; 215,85) p = 0,0829	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0116	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) p = 0,3563	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2582
– płyn podsiatkówkowy	5 (3,7%)	0 (0,0%)	9,14 (0,51; 163,52) p = 0,1327	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0397	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
– odwarstwienie siat- kówki w obrębie plamki żółtej	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) p = 0,3563	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2582	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
– retinopatia	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) p = 0,3563	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2582	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
– odwarstwienie na- błonka barwnikowego	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975

Zdarzenie niepożądane ¹	AESI bez względu na stopień nasilenia				AESI ≥3 stopnia nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
siatkówki w obrębie plamki żółtej								

- 1 przedstawiono zdarzenia niepożądane odnotowane u >2% pacjentów, bez względu na przyczynę, zgodnie z preferowanym terminem wg terminologii CTCAE.
- 2 zaburzenia w obrębie paznokci: krwawienie z łożyska paznokcia, odbarwienia płytki paznokciowej, zaburzenia paznokci, dystrofia paznokci, objawy toksyczności w obrębie paznokci, ból w obrębie paznokci (*onychalgia*), łamliwość paznokci (*onychoclasia*), onycholiza, zanokcica, onychomadeza;
- 3 zaburzenia skóry: pęcherze, suchość skóry, rumień, hiperkeratoza, rumień dłoni, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, rumień podeszwowy, wysypka, wysypka rumieniowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, atrofia skóry, złuszczenie skóry, pęknięcia skóry, zmiany skórne, owrzodzenia skórne, wykwity skórne na podłożu toksycznym, skóra pergaminowata;
- 4 zaburzenia oczu (z wykluczeniem centralnej surowiczej retinopatii): przewlekłe zapalenie powiek, zaćma, zaćma podtorebkowa, krwotok dospojówkowy, przekrwienie spojówek, podrażnienie spojówek, erozja rogówki, nacieki rogówkowe, suchość oka, zapalenie w obrębie oka, podrażnienie oka, ból w obrębie oka, uczucie ciała obcego w obrębie oka, zapalenie rogówki, zwiększone łzawienie, ślepotą nocną, przekrwienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie, obniżona ostrość wzroku, zaburzenia widzenia, ksantopsja (widzenie w kolorze żółtym), zespół suchego oka (kseroftalmii), zapalenie naczyń i siatkówki, zapalenie spojówek, wrzodziejące zapalenie rogówki;
- 5 u 16 z 23 pacjentów (70%), zdarzenia niepożądane ustąpiły przed datą odcięcia danych; wśród pozostałych 7 pacjentów z utrzymującymi się objawami, u 5 chorych obserwowano zdarzenia w 1 stopniu nasilenia.

Wystąpienie centralnej surowiczej retinopatii (bez względu na stopień nasilenia) odnotowano u 23 chorych w grupie interwencji (17,0%). U 16 spośród tych pacjentów zdarzenia niepożądane ustąpiły przed datą odcięcia danych; a wśród pozostałych 7 chorych, u których objawy nadal się utrzymywały, u 5 obserwowano zdarzenia w 1 stopniu nasilenia. W grupie kontrolnej nie odnotowano żadnych przypadków CSR. Przy porównaniu analizowanych grup (ERDA vs CTH), odnotowano istotnie wyższe ryzyko wystąpienia centralnej surowiczej retinopatii w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, 17,0% vs 0,0%, RR = 39,05 (95% CI: 2,40; 635,80), $p = 0,0100$, RD = 0,17 (95% CI: 0,11; 0,24), NNH = 6, $p < 0,0001$. Przy uwzględnieniu poszczególnych manifestacji klinicznych CSR, kodowanych zgodnie z preferowaną terminologią MedDRA, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania; wartości parametrów wyniosły kolejno: RR = 14,13 (95% CI: 0,82; 242,06), $p = 0,0678$, RD = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,10), $p = 0,0063$ dla ryzyka występowania chorioretinopatii; RR = 12,46 (95% CI: 0,72; 215,85), $p = 0,0829$, RD = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09), $p = 0,0116$ dla odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki; RR = 9,14 (95% CI: 0,51; 163,52), $p = 0,1327$, RD = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,07), $p = 0,0397$ dla płynu podsiatkówkowego, RR = 4,15 (95% CI: 0,20; 85,65), $p = 0,3563$, RD = 0,01 (95% CI: -0,01; 0,04), $p = 0,2582$ dla odwarstwienia siatkówki w obrębi plamki żółtej, RR = 4,15 (95% CI: 0,20; 85,65), $p = 0,3563$, RD = 0,01 (95% CI: -0,01; 0,04), $p = 0,2582$ dla retinopatii, RR = 2,49 (95% CI: 0,10; 60,60), $p = 0,5748$, RD = 0,01 (95% CI: -0,01; 0,03), $p = 0,4975$ dla odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki w obrębi plamki żółtej.

W grupie interwencji (ERDA) w porównaniu z grupą kontrolną (CTH) obserwowano również istotnie wyższe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń szczególnego zainteresowania: zaburzenia w obrębi paznokci (RR = 12,44 [95% CI: 5,66; 27,35], $p < 0,0001$, RD = 0,61 [95% CI: 0,52; 0,70], NNH = 2, $p < 0,0001$), zaburzenia skóry (RR = 4,39 [95% CI: 2,62; 7,33], $p < 0,0001$, RD = 0,42 [95% CI: 0,32; 0,53], NNH = 3, $p < 0,0001$), zaburzenia oczu, z wykluczeniem centralnej surowiczej retinopatii (RR = 7,88 [95% CI: 3,53; 17,59], $p < 0,0001$, RD = 0,37 [95% CI: 0,28; 0,46], NNH = 3, $p < 0,0001$).

Przy uwzględnieniu wyłącznie AESI ≥ 3 stopnia nasilenia, istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami obserwowano jedynie w przypadku zaburzeń w obrębi paznokci i zaburzeń skóry, których ryzyko występowania w grupie interwencji było znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej; odpowiednio: RR = 25,76 (95% CI: 1,56; 425,73), $p = 0,0232$, RD = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,17), NNH = 9, $p < 0,0001$ oraz RR = 27,42 (95% CI: 1,66; 451,98), $p = 0,0206$, RD = 0,12 (95% CI: 0,06; 0,17), NNH = 9, $p < 0,0001$. Wśród chorych włączonych do grupy kontrolnej nie odnotowano żadnych przypadków centralnej surowiczej retinopatii ≥ 3 stopnia, a w grupie interwencji CSR ≥ 3 stopnia wystąpiła jedynie u 3 pacjentów (2,2%) i nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania ocenianego

zdarzenia; RR = 5,82 (95% CI: 0,30; 111,42), $p = 0,2425$, RD = 0,02 (95% CI: -0,01; 0,05), $p = 0,1370$.
Prawdopodobieństwo występowania innych zaburzeń oka również była zbliżone w obu porównywanych grupach; RR = 5,82 (95% CI: 0,30; 111,42), $p = 0,2425$, RD = 0,02 (95% CI: -0,01; 0,05), $p = 0,1370$.

6 Erdafitynib *versus* enfortumab wedotyny – zakotwiczone porównanie pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC

6.1 Metodyka

W przeprowadzonym, systematycznym wyszukiwaniu nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo erdafitynibu w monoterapii do enfortumabu wedotyny w monoterapii, wskazanego jako jeden z głównych komparatorów. Przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie zostało zaprojektowane pod kątem identyfikacji, poza badaniami oceniającymi ERDA, także badań z randomizacją, oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo EV vs CTH, w celu potencjalnego przeprowadzenia porównania pośredniego ERDA vs EV przez wspólny komparator – CTH (obecny w RCT *THOR* [kohorta 1] oceniającym ERDA vs CTH, szczegółowo opisanym w rozdz. 5). Zidentyfikowano jedno takie RCT, oceniające EV w porównaniu z CTH: badanie *EV-301*; wyniki oceny punktów końcowych zbieżnych z ocenionymi w badaniu *THOR* odnaleziono w dwóch publikacjach – *Powles 2021* i *Rosenberg 2023*. Jednocześnie w systematycznym wyszukiwaniu zidentyfikowano już przeprowadzone, opublikowane porównanie pośrednie ERDA vs EV przez wspólny komparator CTH, obejmujące dopasowanie kohort ERDA i EV metodą dopasowania skłonnością do partycypacji w grupie interwencji *propensity score weighting*: zakotwiczone porównanie pośrednie korygowane charakterystykami populacji (ang. *anchored Matching-Adjusted Indirect Comparison* [aMAIC]) *Van Sanden 2024*.

W publikacji opisującej aMAIC *Van Sanden 2024* przedstawiono porównanie pośrednie ERDA vs EV wykonane z uwzględnieniem indywidualnych danych pacjentów z RCT *THOR* (ERDA vs CTH) oraz zagregowanych, opublikowanych danych z RCT *EV-301* (EV vs CTH). W analizie *Van Sanden 2024* uwzględniono wszystkie najważniejsze punkty końcowe skuteczności (OS, PFS, ORR i CR), jak i bezpieczeństwa (AE, ciężkie AE, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu, AE ≥ 3 stopnia, TRAE, TRAE ≥ 3 stopnia). Wyniki zaprezentowano w trzech wariantach: (1) bez dopasowania („*Observed*”) (co odpowiada wynikom klasycznego porównania pośredniego przez wspólny komparator); (2) po dopasowaniu pacjentów z badania *THOR* do populacji badania *EV-301* poprzez wykluczenie pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania *EV-301* („*Exclusion criteria applied*”) oraz (3) z dopasowaniem, uzyskanym poprzez wykluczenie niepasujących pacjentów oraz zastosowanie wag określonych na podstawie prawdopodobieństwa pojawienia się pacjenta o danej charakterystyce wyjściowej w badaniu *THOR* lub *EV-301* („*Matched*”). Z uwagi na możliwość przeprowadzenia w analizie własnej wyłącznie prostego porównania pośredniego metodą Büchera, również z wykorzystaniem badań *THOR* i *EV-301* (którego wyniki odpowiadałyby opublikowanym analizom bez dopasowania), jednak bez możliwości

dopasowania kohort lub jakiegokolwiek innej korekty potencjalnych błędów wynikających z porównywania interwencji stosowanych w dwóch niezależnych próbach klinicznych, a zatem mniej wiarygodnego od odnalezionej analizy *Van Sanden 2024*, odstąpiono od wykonywania porównania pośredniego ERDA vs EV *de novo*, a porównawczą analizę efektywności klinicznej ERDA w porównaniu z EV przeprowadzono na podstawie opublikowanej analizy *Van Sanden 2024*. Zidentyfikowane publikacje z RCT *EV-301* wykorzystano do opracowania tabelarycznej charakterystyki tego badania (patrz: Załącznik) – były to te same publikacje, które zostały wykorzystane w analizie *Van Sanden 2024*. Uzupełniając, w *critical appraisal* badania *EV-301* wykorzystano także dane ze sprawozdania oceniającego EMA (*EPAR Padcev 2022*).

Podstawową charakterystykę dostępnego aMAIC, pod względem wykorzystanych danych wejściowych, przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe, tabelaryczne charakterystyki badań *THOR* i *EV-301* wspomnianych badań są dostępne w Załączniku.

Tabela 36. Charakterystyka porównania pośredniego ERDA vs EV (*Van Sanden 2024*) – dane wejściowe.

	ERDA vs CTH	EV vs CTH
Badanie włączone do aMAIC	<i>THOR</i> (kohorta 1)	<i>EV-301</i>
Metodyka badania	RCT, III faza, bez zaślepienia, wieloośrodkowe – międzynarodowe	RCT, III faza, bez zaślepienia, wieloośrodkowe – międzynarodowe
Randomizacja	Ze stratyfikacją: • region (Ameryka płn. vs UE vs reszta Świata) • stan sprawności wg ECOG ([0 lub 1] vs 2) • przerzuty do narządów trzewnych (płuco, wątroba) lub kości (tak vs nie)	Ze stratyfikacją: • region (Europa Zach. vs USA vs reszta Świata) • stan sprawności wg ECOG (0 vs 1) • przerzuty do wątroby (tak vs nie)
N (ITT)	ERDA vs CTH: 136 vs 130	EV vs CTH: 301 vs 307
Data odcięcia danych	15.01.2023	15.07.2020 (<i>interim</i>), 30.07.2021 (<i>longer-term</i>) [†]
Okres obserwacji (mediana)	Analiza <i>interim</i> -końcowa [^] : 15,9 mies.	• Analiza <i>interim</i>: 11,1 mies.[#] (wyniki wykorzystane w analizie głównej) • Analiza długookresowa: 23,75 mies.[#] (wyniki wykorzystane w analizie wrażliwości)
<i>Cross-over</i>	Dozwolone po odcięciu danych do analizy <i>interim</i> (końcowej) [^]	Dozwolone po odcięciu danych do analizy <i>interim</i> , w przypadku pozytywnych wyników w tej analizie
Rodzaj i źródła danych wejściowych	Dane indywidualnych pacjentów (IPD)	Dane zagregowane (dostępne w publikacjach)
Populacja analizy	• ITT (N = 266) • dopasowana do populacji badania <i>EV-301</i> na podstawie kryteriów	ITT (N = 608)

ERDA vs CTH		EV vs CTH
	włączenia/wykluczenia (N = 197; 74%* populacji ITT)	
	dopasowana do populacji badania EV-301 na podstawie kryteriów włączenia/wykluczenia i wag propensity scores (N = 126; 47%* populacji ITT)‡	
		Skuteczność: OS, PFS, ORR, CR
Punkty końcowe	<u>Bezpieczeństwo</u> : TRAE, TRAE ≥3 stopnia, AE, ciężkie AE, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu, AE ≥3 stopnia	
* obliczono na podstawie dostępnych danych;		
† informacje z publikacji Van Sanden 2024, uzupełnione danymi z oryginalnych publikacji z badań pierwotnych (Loriot 2023a, Powles 2021) i opublikowanych protokołów badań THOR i EV-301;		
^ w badaniu THOR planowa analiza śródkresowa wykazała zakładaną przewagę ERDA nad CTH, w związku z czym, zgodnie z założeniami protokołu, analiza ta została uznana za końcową analizę statystyczną wyników badania;		
# w badaniu EV-301 planowa analiza śródkresowa wykazała zakładaną przewagę EV nad CTH, w związku z czym, zgodnie z założeniami protokołu, analiza ta została uznana za końcową analizę statystyczną wyników badania; dodatkowo, w celach eksploracyjnych przeprowadzono także analizę w wydłużonym okresie obserwacji (longer-term analysis);		
‡ tzw. „efektywna wielkość próby”		

Heterogeniczność metodyki badań *THOR* i *EV-301* była akceptowalna. Oba wymienione badania były badaniami klinicznymi III fazy, przeprowadzonymi w bardzo zbliżonej metodyce – wieloośrodkowymi próbami z randomizacją, przeprowadzonymi bez zaślepienia. W obu badaniach randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem regionu, stanu sprawności wg ECOG i umiejscowienia przerzutów. W przypadku obu badań końcową analizę statystyczną wyników stanowiły planowe analizy śródkresowe, które zostały uznane za ostateczne ze względu na wykazanie zakładanej przewagi ocenianych interwencji nad komparatorami. Mediany okresu obserwacji dla wspomnianych analiz końcowych były zbliżone – wynosiły 15,9 miesięcy i 11,1 miesięcy, odpowiednio w badaniach *THOR* i *EV-301* (w przypadku badania *EV-301* dodatkowo dostępne były wyniki eksploracyjnej analizy w wydłużonej obserwacji, o medianie 23,75 mies. – w prezentowanym aMAIC wyniki te wykorzystano w analizie wrażliwości). W obu badaniach w grupach kontrolnych pacjenci otrzymywali standardową chemioterapię wskazywaną jako właściwą przez lekarza – monoterapię taksanem (w obu badaniach – docetaksel; w badaniu *EV-301* również paklitaksel) lub winfluninę.

W obu badaniach ryzyko błędu systematycznego oceniono ogółem jako średnie. Brak zaślepienia mógł wpłynąć na ocenę odpowiedzi, obniżając ocenę wiarygodności PFS i ORR w domenie pomiaru punktu końcowego, niemniej pierwszorzędowymi punktami końcowymi obu badań było OS, którego pomiar był w pełni obiektywny i nieobciążony zwiększonym ryzykiem *bias*. Szczegółowe wyniki oceny RoB badań *THOR* i *EV-301* są dostępne w Załączniku.

Porównanie pośrednie ERDA vs EV, przez wspólny komparator CTH (Van Sanden 2024) przeprowadzono zgodnie z wytycznymi *National Institute for Health Care and Excellence Decision Support Unit* (NICE DSU; Philippon 2016), w następujących etapach:

- 1) zawężenie populacji badania *THOR* (indywidualne dane pacjentów) do populacji badania *EV-301* (opublikowane dane zagregowane) poprzez wykluczenie z próby *THOR* pacjentów, którzy nie mogliby być włączeni do badania *EV-301* (chorzy z wyjściowym stanem sprawności ECOG 2, nieleczeni wcześniej CTH z udziałem pochodnej platyny i/lub po >1 wcześniejszej linii CTH); ponadto, zgodnie z podejściem przyjętym w badaniu *EV-301*, z populacji badania *THOR* wykluczono chorych, w przypadku których, z uwagi na wyjściowy brak zmian targetowych, niemożliwe było przeprowadzenie oceny odpowiedzi;
- 2) zniwelowanie potencjalnych różnic pomiędzy pozostałymi populacjami badań poprzez dopasowanie metodą *propensity score matching* (PSM), tj. przypisanie poszczególnym uczestnikom badania *THOR* wag odpowiadających prawdopodobieństwu wystąpienia poszczególnych charakterystyk wyjściowych danego pacjenta w populacji badania *EV-301*; klinicznie istotne charakterystyki, które zostały wykorzystane w opisanej procedurze dopasowywania grup, zostały wytypowane w oparciu o przegląd literaturowy oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi (ich wybór był jednak również uzależniony od dostępności w badaniach *THOR* i *EV-301*); ostatecznie porównywane grupy zostały dopasowane pod względem następujących charakterystyk:
 - ocena ryzyka w skali Bellmunt;
 - stan sprawności ECOG (0 lub 1);
 - obecność przerzutów w wątrobie;
 - obecność przerzutów trzewnych;
 - pierwotne umiejscowienie nowotworu (górne drogi moczowe, pęcherz moczowy lub inne);
 - status palenia tytoniu;
 - wywiad cukrzycy lub hiperglikemii;
 - region geograficzny (Europa Zachodnia, USA, inny);
 - wiek (<75 lat, ≥75 lat);
 - płeć męska.
- 3) kalkulacja skorygowanych efektów względnych dla chorych z badania *THOR* z wykorzystaniem indywidualnych wag pacjentów ustalonych w procesie PSM – uzyskanie oszacowań odzwierciedlających estymowany efekt ERDA vs CTH w populacji badania *EV-301*; wyniki dychotomiczne

analizowano w ważonym modelu regresji logistycznej, a wyniki ciągłe – w ważonym modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a;

- 4) porównanie skorygowanych, względnych efektów ERDA vs CTH z badania *THOR* z względnymi efektami EV vs CTH obserwowanymi w badaniu *EV-301* przy użyciu metody sieciowej meta-analizy bayesowskiej (ang. *Bayesian Network Meta-Analysis*; NMA), w zakresie szczególnego przypadku NMA obejmującej tylko 2 badania; NMA przeprowadzono zgodnie z odpowiednimi zaleceniami NICE DSU (*Dias 2014*).

Ponadto, w celu przetestowania wrażliwości wyników porównania pośredniego na przyjęte założenia metodyczne, autorzy publikacji *Van Sanden 2024* przeprowadzili analizę wrażliwości w następujących wariantach:

- z kumulatywnym dodawaniem kolejnych, pojedynczych charakterystyk, do korekty wyników metodą PSM, w kolejności odpowiadającej ich znaczeniu klinicznemu;
- przy użyciu wyników oceny OS i PFS z badania *EV-301* uzyskanych w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali tylko 1 lub 2 wcześniejsze linie leczenia systemowego (porównania takiego nie wykonano w scenariuszu podstawowym z uwagi na niedostępność wyjściowej charakterystyki tej podgrupy w publikacjach z badania *EV-301*);
- przy użyciu wyników badania *EV-301* uzyskanych w wydłużonej obserwacji o medianie 23,75 mies. (porównania takiego nie wykonano w scenariuszu podstawowym z uwagi na mniejszą heterogeniczność okresów obserwacji w analizach *interim*);
- ocena eksploracyjna dla dodatkowych punktów końcowych bezpieczeństwa, raportowanych z badania *EV-301* wyłącznie w wydłużonym okresie obserwacji.

6.2 Populacja

Do badań *THOR* i *EV-301* kwalifikowano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania – niemożliwym do leczenia radykalnego lub przerzutowym, w progresji po wcześniejszym leczeniu systemowym z powodu zaawansowanego nowotworu, którzy byli już uprzednio leczeni immunoterapią anty-PD-1/anty-PD-L1. Najistotniejsze różnice w kryteriach selekcji pomiędzy omawianymi badaniami dotyczyły liczby i rodzaju wcześniejszych linii leczenia systemowego (w badaniu *THOR* wymagano przebycia 1–2 wcześniejszych linii terapii, w tym immunoterapię anty-PD-1/anty-PD-L1; w badaniu *EV-301* pacjenci musieli otrzymać uprzednio 1–3 linii leczenia systemowego, w tym CTH opartą na platynie i immunoterapię anty-PD-1/anty-PD-L1, ale nie więcej niż 1 wcześniejszą CTH w leczeniu raka miejscowo-zaawansowanego/przerzutowego); zakresu dopuszczalnej oceny stanu

sprawności (pacjentów z ECOG 2 włączano tylko do badania *THOR*); oraz wymaganych wyników oceny molekularnej guza (do badania *THOR* kwalifikowano wyłącznie pacjentów z określonymi zaburzeniami genu *FGFR3* lub *FGFR2*, w badaniu *EV-301* nie było takiego wymogu).

Zestawienie najważniejszych kryteriów włączenia i wykluczenia do wymienionych RCT zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego ERDA vs EV (*Van Sanden 2024*)†.

Kryteria	ERDA vs CTH (<i>THOR</i>)	EV vs CTH (<i>EV-301</i>)
Kryteria włączenia		
Wiek	≥18 lat	≥18 lat
Rozpoznanie	- Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego - Rak urotelialny przerzutowy lub nieresekcyjny	- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego - Udokumentowana radiologicznie choroba przerzutowa lub miejscowo zaawansowana
Progresja i wcześniejsze leczenie	- Udokumentowana progresja choroby, zdefiniowana jako progresja wymagająca zmiany leczenia (przed randomizacją) - Wcześniejsze leczenie przeciwciałami anti-PD-1/anty-PD-L1 w monoterapii lub leczeniu skojarzonym (w adiuwancie, neoadiuwancie lub leczeniu choroby przerzutowej – w I linii lub jako leczenie podtrzymujące); pacjentów, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową CTH lub immunoterapię i w ciągu 12 miesięcy od ostatniej dawki leku wystąpiła u nich progresja choroby, uznawano za chorych leczonych w stadium choroby przerzutowej ≤2 linie wcześniejszego leczenia	- Udokumentowana radiologicznie progresja lub wznowa podczas lub po immunoterapii anti-PD-1/anty-PD-L1 z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej - Wcześniejsze leczenie schematem CTH z udziałem pochodnej platyny choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej lub w neoadiuwancie albo adiuwancie (w przypadku stosowania pochodnej platyny w adiuwancie lub neoadiuwancie wymagana była progresja w okresie do 12 miesięcy od ukończenia CTH)
ECOG	0–2	0–1
Wyniki badań laboratoryjnych	- ANC ≥1500/mm³ - PLT >75 000/mm³ (≥100 000/mm³ w ośrodkach stosujących winfluninę jako CTH) - HGB >8,0 g/dl - Bilirubina całkowita ≤1,5 × GGN lub bilirubina bezpośrednia ≤GGN u chorych z całkowitą bilirubiną >1,5 × GGN (≤1 × GGN w ośrodkach stosujących docetaksel jako CTH) - CrCl >30 ml/min (pomiar bezpośredni w 24-godz. zbiórce moczu lub wyliczony wg wzoru Cockcrofta-Gaulta) - ALT i AST ≤2,5 × GGN zgodnie z lokalnymi normami lub ≤5 × GGN zgodnie z lokalnymi normami u pacjentów z przerzutami do wątroby (ALT i AST ≤1,5 oraz aktywność fosfatazy alkalicznej ≤2,5 × GGN w ośrodkach stosujących docetaksel jako CTH)	- ANC ≥1500/mm³ - PLT ≥100 × 10⁹/l - HGB ≥9 g/dl - Bilirubina całkowita w surowicy ≤1,5 × GGN lub ≤3 × GGN u pacjentów z zespołem Gilberta - CrCl >30 ml/min (wg lokalnych norm lub pomiar bezpośredni w 24-godz. zbiórce moczu; zamiennie mogło być stosowane GFR) - ALT i AST ≤2,5 × GGN lub ≤3 × GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby

Kryteria	ERDA vs CTH (THOR)	EV vs CTH (EV-301)
	Stężenie fosforanów < GGN w ciągu 14 dni leczenia oraz przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia (dopuszczano wspomaganie utrzymania docelowego poziomu fosforanów odpowiednim postępowaniem medycznym)	
Wyniki badań molekularnych	Obecność w guzie nowotworowym ≥ 1 z następujących translokacji: <i>FGFR2-BICC1</i> , <i>FGFR2-CASP7</i> , <i>FGFR3-TACC3</i> , <i>FGFR3-BAIAP2L1</i> ; lub 1 z następujących mutacji genu <i>FGFR3</i> : R248C, S249C, G370C, Y373C	—
Kryteria wykluczenia		
Rozpoznanie	- Aktywny nowotwór złośliwy (wymagający zmiany leczenia w rocznym okresie poprzedzającym kwalifikację do badania), z wyłączeniem: - raka urotelialnego - raka skóry leczonego w ciągu ostatniego roku, uznanego za całkowicie wyleczonego - zlokalizowanego raka gruczołu krokowego, z oceną 3+4 w skali Gleasona, poddawanego leczeniu wcześniej niż w ciągu 6 mies. poprzedzających kwalifikację do badania, ocenionego jako rak z bardzo niskim ryzykiem wznowy - Objawowe przerzuty do OUN - Obecność centralnej surowiczej chorioretinopatii lub odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki dowolnego stopnia	- Utrzymująca się neuropatia czuciowa lub ruchowa w stopniu ≥ 2 - Aktywne przerzuty do OUN
Wcześniejsze leczenie	- Wcześniejsze leczenie inhibitorem FGFR - Utrzymywanie się odwracalnych działań niepożądanych związanych z wcześniej stosowaną terapią przeciwnowotworową - Poważna operacja chirurgiczna w ciągu 4 tygodni poprzedzających randomizację	- Wcześniejsze leczenie EV lub innym koniugatem przeciwciała-lek opartym na monometyloaurystynie E - Wcześniejsze przyjęcie wszystkich schematów chemioterapii wskazanych w leczeniu UC, spośród możliwych do zastosowania w grupie kontrolnej badania[^] - Przyjęcie >1 wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka urotelialnego - Utrzymująca się, klinicznie istotna toksyczność (w stopniu ≥ 2, z wyjątkiem łysienia) związana z wcześniejszym leczeniem - Radioterapia lub poważna operacja chirurgiczna w ciągu 4 tygodni poprzedzających podanie pierwszej dawki leku w badaniu
Wywiad chorobowy	- Niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa - Znany, aktywny AIDS - Upośledzona zdolność gojenia ran, zdefiniowana poprzez obecność: owrzodzeń skóry, odleżyn, przewlekłych owrzodzeń kończyn dolnych, wrzodów żołądka, niezagojonych miejsc nacięć	- Inny nowotwór złośliwy w okresie ostatnich 3 lat - Zdarzenie mózgowo-naczyniowe, niestabilna dławica piersiowa, zawał serca lub objawy kardiologiczne (NYHA III-IV) w okresie 6 mies. poprzedzających podanie pierwszej dawki leku - Znane zakażenie HIV - Znane, aktywne WZW B lub C - Znane, aktywne zapalenie lub owrzodzenie rogówki

Kryteria	ERDA vs CTH (<i>THOR</i>)	EV vs CTH (<i>EV-301</i>)
		Niekontrolowana cukrzyca w okresie ostatnich 3 miesięcy

† informacje z publikacji *Van Sanden 2024*, uzupełnione danymi z oryginalnych publikacji z badań pierwotnych (*Loriot 2023a, Powles 2021*) i opublikowanych protokołów badań *THOR* i *EV-301*;

^ 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

Wyjściowa populacja ITT badania *THOR* (kohorta 1) obejmowała 266 pacjentów, z których 136 wylosowano do grupy ERDA, a 112 do grupy CTH. Wyjściowa populacja oceny bezpieczeństwa w tym badaniu liczyła 135 i 112 pacjentów, odpowiednio w grupach ERDA i CTH, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku w badaniu. Populacja ITT badania *EV-301* obejmowała 608 chorych, odpowiednio 301 i 307 w grupach EV i CTH, a populacja oceny bezpieczeństwa – 296 i 291 chorych, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku w badaniu.

Przed dopasowaniem populacje badań *THOR* i *EV-301* różniły się pod względem oceny ryzyka wg Bellmunta, odsetka pacjentów z przerzutami w wątrobie oraz wywiadem cukrzycy lub hiperglikemii, rozkładem chorych leczonych w poszczególnych regionach oraz proporcjami płci. Z kolei odsetki chorych w wieku 75 lat i powyżej, niepalących, z pierwotnym umiejscowieniem guza w górnych drogach moczowych, jak również odsetek chorych z przerzutami trzewnymi, były w obu badaniach zbliżone.

W pierwszym etapie dopasowywania populacji z badania *THOR* wykluczono 69 pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania *EV-301*, z uwagi na: ocenę stanu sprawności ECOG 2 ($n = 25$), brak wcześniejszego leczenia CTH opartą na platynie ($n = 33$), przebycie >1 linii CTH ($n = 11$). W wyniku ostatecznego dopasowania populacji z wykorzystaniem wag uzyskano grupy porównywalne pod względem większości kluczowych charakterystyk wyjściowych. Uzyskana poprzez dopasowanie efektywna liczebność grupy pacjentów z badania *THOR* wyniosła 126 chorych. Charakterystykę populacji badania *EV-301* oraz badania *THOR* – wyjściowej (ITT), po wykluczeniu pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania *EV-301* oraz po dopasowaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uwzględnionych w porównaniu pośrednim ERDA vs EV (*Van Sanden 2024*).

Charakterystyka		EV vs CTH (<i>EV-301</i>), N = 601	ERDA vs CTH (<i>THOR</i>)		
			Przed dopasowaniem, N = 266	Po dopasowaniu – kryteria wykluczenia, N = 197	Po dopasowaniu – kryteria wykluczenia + wagi, N = 126
Ocena ryzyka w skali Bellmunta, %	0-1	68%	74%	78%	68%
	2	32%	26%	22%	32%

Charakterystyka		EV vs CTH (EV-301), N = 601	ERDA vs CTH (THOR)		
			Przed dopasowa- niem, N = 266	Po dopasowaniu – kryteria wyklu- czenia, N = 197	Po dopasowaniu – kryteria wyklu- czenia + wagi, N = 126
ECOG, %	0	40%	43%	48%	40%
	1	60%	48%	52%	60%
Obecność przerzutów w wątrobie, %		25%	26%	26%	25%
Obecność przerzutów trzewnych, %		66%	74%	76%	66%
Pierwotne umiejscowienie nowotworu, %	Górne drogi moczowe	34%	33%	35%	34%
	Pęcherz moczowy lub inne	66%	67%	65%	66%
Palenie tytoniu – nigdy, %		33%	34%	31%	33%
Cukrzyca lub hiperglikemia w wywiadzie, %		19%	12%	12%	19%
Region geograficzny, %	Europa Zachodnia	42%	61%	60%	42%
	USA	14%	5%	5%	14%
	Inne	44%	34%	36%	44%
Wiek, %	<75 lat	68%	67%	67%	68%
	≥75 lat	20%	21%	20%	20%
Płeć męska, %		77%	71%	71%	77%

6.3 Interwencja

Interwencje oceniane w badaniach *THOR* i *EV-301*, odpowiednio erdafitynib i enfortumab wedotyny, były stosowane w dawkach zgodnych z obecnie zarejestrowanymi.

W grupach kontrolnych obu badań stosowano chemioterapię wskazywaną dla pacjenta przez lekarza. W obu badaniach możliwe było zastosowanie jako CTH taksanu lub winfluniny. Jedyną różnicą pomiędzy badaniami *THOR* i *EV-301* była możliwość zastosowania paklitakselu w badaniu *EV-301*, podczas gdy w badaniu *THOR* jedynym stosowanym taksanem był docetaksel. Docetaksel i winfluninę stosowano w takich samych schematach dawkowania.

Szczegółową charakterystykę interwencji stosowanych w badaniach *THOR* i *EV-301* przedstawiono w tabeli poniżej.

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Tabela 39. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego ERDA vs EV (Van Sanden 2024).

	THOR		EV-301	
	ERDA	CTH	EV	CTH
Terapia	Erdafitynib	Chemioterapia wybrana przez lekarza (winflunina [VIN] lub docetaksel [DOC])	Enfortumab wedotyny	Chemioterapia wybrana przez lekarza (VIN, DOC lub paklitaksel [PAC])
Dawkowanie	Dawka początkowa 8 mg, następnie farmakodynamicznie kontrolowane zwiększanie dawki do 9 mg w 14 dni cyklu	VIN: 320 mg/m ² DOC: 75 mg/m ²	1,25 mg/kg	VIN: 320 mg/m ² DOC: 75 mg/m ² PAC: 175 mg/m ²
Częstotliwość podawania i długość cyklu	Raz dziennie przez 21 dni, w cyklu 21-dniowym	Raz na 3 tygodnie	W dniach 1, 8 i 15 28-dniowego cyklu	Dzień 1 w cyklu 21-dniowym
Droga podania	Doustna	Dożylna	Dożylna	Dożylna
Czas trwania leczenia	Do progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności		Do progresji choroby potwierdzonej radiologicznie (w ocenie badacza), spełnienia innego kryterium przerwania leczenia, przerwania lub zakończenia badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej	

6.4 Skuteczność kliniczna

W analizie *Van Sanden 2024* uwzględniono wszystkie najważniejsze punkty końcowe skuteczności: OS, PFS, ORR i CR. Definicje ocenianych punktów końcowych w badaniach *THOR* i *EV-301* były zbieżne. W obu próbach klinicznych do oceny odpowiedzi (w tym – progresji) stosowano kryteria RECIST 1.1. Różnica dotyczyła natomiast częstotliwości oceny odpowiedzi. W badaniu *THOR* oceny odpowiedzi dokonywano w pierwszym roku co 6 tygodni (+/- 7 dni), a następnie według wskazań klinicznych. W badaniu *EV-301* oceny dokonywano co 8 tygodni (+/- 7 dni). W obu badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym było OS.

Zestawienie przyjętych w badaniach pierwotnych definicji punktów końcowych uwzględnionych w aMAIC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Definicje punktów końcowych skuteczności uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego ERDA vs EV (Van Sanden 2024).

ERDA vs CTH (THOR)	EV vs CTH (EV-301)
Przeżycie całkowite (OS, Czas od randomizacji do udokumentowanej daty zgonu, bez względu na przyczynę z ang. <i>Overall Survival</i>)	Czas od randomizacji do udokumentowanej daty zgonu, bez względu na przyczynę

	ERDA vs CTH (<i>THOR</i>)	EV vs CTH (<i>EV-301</i>)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)	Czas od randomizacji do progresji choroby lub wznowy choroby (w sytuacji całkowitej odpowiedzi) stwierdzonej przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu Ocena progresji choroby co 6 tyg. (+/- 7 dni) w pierwszym roku, następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi	Czas od randomizacji do udokumentowanej radiologicznie progresji choroby stwierdzonej przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu Ocena progresji choroby co 8 tyg. (+/- 7 dni)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective Response Rate</i>)	Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza) Ocena odpowiedzi co 6 tyg. (+/- 7 dni) w pierwszym roku, następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi	Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza) Ocena odpowiedzi co 8 tyg. (+/- 7 dni)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR, z ang. <i>Complete Response</i>)	Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią kliniczną całkowitą wg kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza) Ocena odpowiedzi co 6 tyg. (+/- 7 dni) w pierwszym roku, następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi	Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią kliniczną całkowitą wg kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza) Ocena odpowiedzi co 8 tyg. (+/- 7 dni)

Względne efekty leczenia ERDA vs CTH i EV vs CTH wyrażano w postaci HR z 95% CI dla punktów końcowych typu czas-do-zdarzenia (OS, PFS) oraz jako OR (95% CI) i RR (95% CI) dla proporcji (ORR, CR). Wyniki porównania ERDA vs EV prezentowano, odpowiednio do rodzaju ocenianego punktu końcowego, jako wartości HR lub OR i RR z 95% przedziałem wiarygodności (CrI; ang. *Credible Interval*) oraz wyrażonym w wartościach procentowych prawdopodobieństwem przewagi ERDA nad EV.

W analizie własnej w tabelach z wynikami oszacowania efektów względnych, w przypadku których 95% CI lub 95% CrI nie zawierały wartości „1” wyróżniono w tabelach **pogrubioną czcionką**.

6.4.1 Przeżycie całkowite

Wyniki porównawczej oceny OS pomiędzy ERDA a EV, z uwzględnieniem wyników porównań cząstkowych (ERDA vs CTH, EV vs CTH) oraz etapów obliczeniowych (bez dopasowania, po wykluczeniu części pacjentów z badania *THOR* oraz po dopasowaniu metodą PSM) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Przeżycie całkowite; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (*Van Sanden 2024*).

Wariant porównania	EV vs CTH (<i>EV-301</i>) HR (95% CI)	ERDA vs CTH (<i>THOR</i>) HR (95% CI)	ERDA vs EV (aMAIC) HR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %
Bez dopasowania	0,70 (0,56; 0,89)	0,64 (0,47; 0,88)	0,91 (0,62; 1,35)	68,0%
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	0,65 (0,44; 0,94)	0,92 (0,59; 1,43)	64,1%

Wariant porównania	EV vs CTH (EV-301) HR (95% CI)	ERDA vs CTH (THOR) HR (95% CI)	ERDA vs EV (aMAIC) HR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	0,65 (0,40; 1,05)	0,92 (0,54; 1,57)	62,1%

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator wykonanym metodą aMAIC, z dopasowaniem populacji metodą PSM, OS chorych leczonych erdafitynibem było porównywalne do OS pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny: HR = 0,92 (95% CrI: 0,54; 1,57). Prawdopodobieństwo przewagi erdafitynibu nad enfortumabem wedotyny w redukcji ryzyka zgonu oszacowano na 62,1%. Bardzo zbliżony wynik, wynik wskazujący na brak istotnych różnic w OS pomiędzy erdafitynibem a enfortumabem wedotyny, uzyskano również w analizie przeprowadzonej bez dopasowania: HR = 0,91 (95% CrI: 0,62; 1,35); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 68,0%.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 42. Przeżycie całkowite – analiza wrażliwości, model z dopasowaniem grup metodą PSM; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (Van Sanden 2024).

Wariant analizy	ERDA vs EV (aMAIC) HR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %
Kumulatywna korekta o pojedyncze charakterystyki, kolejno:		
Ryzyko w skali Bellmunta	0,92 (0,59; 1,44)	63,68%
+ ECOG	0,94 (0,60; 1,47)	60,42%
+ przerzuty w wątrobie	0,96 (0,61; 1,51)	57,08%
+ przerzuty trzewne	0,99 (0,62; 1,58)	51,80%
+ pierwotne umiejscowienie guza	0,98 (0,61; 1,58)	52,71%
+ palenie tytoniu	0,98 (0,61; 1,57)	53,40%
+ cukrzyca/hiperglikemia w wywiadzie	0,94 (0,59; 1,50)	60,24%
+ region	0,93 (0,55; 1,57)	60,35%
+ wiek	0,97 (0,57; 1,65)	54,75%
+ płeć męska	0,92 (0,54; 1,57)	62,13%
Z badania EV-301 wyniki w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali tylko 1 lub 2 wcześniejsze linie leczenia systemowego		
1-2 wcześniejsze linie leczenia systemowego (podgrupa z badania EV-301)	0,93 (0,54; 1,60)	bd.

Wariant analizy	ERDA vs EV (aMAIC)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %
	HR (95% CrI)	
Z badania EV-301 wyniki z wydłużonej obserwacji		
Okres obserwacji w badaniu EV-301: mediana 23,75 mies.	0,91 (0,54; 1,53)	63,45%

W analizie wrażliwości uzyskano wyniki potwierdzające odporność rezultatów analizy podstawowej na przyjęte założenia. W wariancie z oszacowaniem korygowanym kumulatywnie wartości HR dla porównania ERDA vs EV pod względem OS kształtowały się w zakresie od 0,92 do 0,99, a prawdopodobieństwo przewagi ERDA nie spadło poniżej 50% na żadnym etapie dopasowywania populacji (51,80%-63,68%). W wariancie z wykorzystaniem po stronie EV wyników w podgrupie pacjentów po 1-2 liniach wcześniejszego leczenia wartość HR wynosiła 0,93 (95% CrI: 0,54; 1,60), a w wariancie z wykorzystaniem po stronie EV wyników z dłuższej obserwacji – 0,91 (95% CrI: 0,54; 1,53).

6.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki porównawczej oceny PFS pomiędzy ERDA a EV, z uwzględnieniem wyników porównań cząstkowych (ERDA vs CTH, EV vs CTH) oraz etapów obliczeniowych (bez dopasowania, po wykluczeniu części pacjentów z badania THOR oraz po dopasowaniu metodą PSM) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Przeżycie wolne od progresji choroby; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (Van Sanden 2024).

Wariant porównania	EV vs CTH (EV-301)	ERDA vs CTH (THOR)	ERDA vs EV (aMAIC)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CrI)	
Bez dopasowania	0,62 (0,51; 0,75)	0,58 (0,44; 0,78)	0,94 (0,67; 1,33)	63,9%
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	0,54 (0,38; 0,75)	0,87 (0,59; 1,28)	76,4%
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	0,58 (0,36; 0,94)	0,93 (0,55; 1,56)	60,5%

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator wykonanym metodą aMAIC, z dopasowaniem populacji metodą PSM, PFS chorych leczonych erdafitynibem było porównywalne do PFS pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny: HR = 0,93 (95% CrI: 0,55; 1,56). Prawdopodobieństwo przewagi erdafitynibu nad enfortumabem wedotyny w redukcji ryzyka zgonu oszacowano na 60,5%. Bardzo zbliżony wynik, wynik wskazujący na brak istotnych różnic w PFS pomiędzy erdafitynibem a enfortumabem wedotyny, uzyskano również w analizie przeprowadzonej bez dopasowania: HR = 0,94 (95% CrI: 0,67; 1,33); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 63,9%.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 44. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza wrażliwości, model z dopasowaniem grup metodą PSM; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (Van Sanden 2024).

Wariant analizy	ERDA vs EV (aMAIC) HR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %
Kumulatywna korekta o pojedyncze charakterystyki, kolejno:		
Ryzyko w skali Bellmunta	0,91 (0,60; 1,36)	68,06%
+ ECOG	0,91 (0,60; 1,36)	67,40%
+ przerzuty w wątrobie	0,97 (0,61; 1,37)	56,53%
+ przerzuty trzewne	0,98 (0,62; 1,55)	53,40%
+ pierwotne umiejscowienie guza	0,98 (0,61; 1,54)	54,16%
+ palenie tytoniu	0,96 (0,61; 1,52)	56,18%
+ cukrzyca/hiperglikemia w wywiadzie	0,90 (0,57; 1,41)	67,48%
+ region	0,92 (0,55; 1,52)	63,18%
+ wiek	0,94 (0,57; 1,55)	59,61%
+ płeć męska	0,93 (0,55; 1,56)	60,50%
Z badania EV-301 wyniki w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali tylko 1 lub 2 wcześniejsze linie leczenia systemowego		
1-2 wcześniejsze linie leczenia systemowego (podgrupa z badania EV-301)	0,90 (0,54; 1,52)	bd.
Z badania EV-301 wyniki z wydłużonej obserwacji		
Okres obserwacji w badaniu EV-301: mediana 23,75 mies.	0,91 (0,54; 1,52)	63,57%

W analizie wrażliwości uzyskano wyniki potwierdzające odporność rezultatów analizy podstawowej na przyjęte założenia. W wariancie z oszacowaniem korygowanym kumulatywnie wartości HR dla porównania ERDA vs EV pod względem PFS kształtowały się w zakresie od 0,90 do 0,98, a prawdopodobieństwo przewagi ERDA nie spadło poniżej 50% na żadnym etapie dopasowywania populacji (53,40%-68,06%). W wariancie z wykorzystaniem po stronie EV wyników w podgrupie pacjentów po 1-2 liniach wcześniejszego leczenia wartość HR wynosiła 0,90 (95% CrI: 0,54; 1,52), a w wariancie z wykorzystaniem po stronie EV wyników z dłuższej obserwacji – 0,91 (95% CrI: 0,54; 1,52).

6.4.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Wyniki porównawczej oceny ORR pomiędzy ERDA a EV, z uwzględnieniem wyników porównań cząstkowych (ERDA vs CTH, EV vs CTH) oraz etapów obliczeniowych (bez dopasowania, po wykluczeniu części pacjentów z badania *THOR* oraz po dopasowaniu metodą PSM) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Obiektywna odpowiedź na leczenie; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (*Van Sanden 2024*).

Wariant porównania	EV vs CTH (<i>EV-301</i>)			ERDA vs CTH (<i>THOR</i>)			ERDA vs EV (aMAIC)		
	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %	RR (95% CrI)
Bez dopasowania	46,6% vs 22,0%	3,10 (2,09; 4,59)	2,12 (1,61; 2,78)	38,5% vs 13,8%	3,92 (1,88; 8,19)	2,80 (1,54; 5,09)	1,27 (0,55; 2,91)	71,0%	1,32 (0,68; 2,54)
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	–	–	41,1% vs 12,5%	4,89 (2,09; 11,45)	3,29 (1,63; 6,62)	1,58 (0,61; 4,01)	82,9%	1,55 (0,73; 3,26)
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	–	–	37,0% vs 11,7%	4,43 (1,48; 13,30)	3,16 (1,25; 7,99)	1,43 (0,44; 4,56)	72,6%	1,49 (0,56; 3,90)

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator wykonanym metodą aMAIC, z dopasowaniem populacji metodą PSM, prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi u chorych leczonych erdafitynibem było liczbowo wyższe od ORR pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny, niemniej wynik ten nie spełniał kryterium istotności statystycznej: OR = 1,43 (95% CrI: 0,44; 4,56); RR = 1,49 (95% CrI: 0,56; 3,90). Prawdopodobieństwo przewagi erdafitynibu nad enfortumabem wedotyny w zwiększeniu prawdopodobieństwa odpowiedzi oszacowano na 72,6%. Wyniki uzyskane w analizie bez dopasowania były zbliżone: OR = 1,27 (95% CrI: 0,55; 2,91); RR = 1,32 (95% CrI: 0,68; 2,54); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 71,0%.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 46. Obiektywna odpowiedź na leczenie – analiza wrażliwości, model z dopasowaniem grup metodą PSM; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (Van Sanden 2024).

Wariant analizy	ERDA vs CTH, %	EV vs CTH, %	ERDA vs EV (aMAIC)		
			OR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo wo przewagi ERDA nad EV, %	RR (95% CrI)
Kumulatywna korekta o pojedyncze charakterystyki, kolejno:					
Ryzyko w skali Bellmunta	40% vs 12%	47% vs 22%	1,63 (0,62; 4,22)	84,07%	1,61 (0,72; 3,47)
+ ECOG	40% vs 12%	47% vs 22%	1,59 (0,61; 4,13)	82,82%	1,58 (0,71; 3,45)
+ przerzuty w wątrobie	39% vs 11%	47% vs 22%	1,62 (0,62; 4,25)	83,84%	1,63 (0,73; 3,59)
+ przerzuty trzewne	37% vs 11%	47% vs 22%	1,49 (0,56; 3,95)	78,33%	1,54 (0,69; 3,42)
+ pierwotne umiejscowienie guza	38% vs 11%	47% vs 22%	1,50 (0,56; 3,97)	79,14%	1,54 (0,69; 3,43)
+ palenie tytoniu	38% vs 12%	47% vs 22%	1,49 (0,56; 3,96)	78,99%	1,64 (0,69; 3,41)
+ cukrzyca/hiperglikemia w wywiadzie	37% vs 10%	47% vs 22%	1,69 (0,63; 4,48)	85,33%	1,74 (0,77; 3,90)
+ region	37% vs 11%	47% vs 22%	1,57 (0,49; 4,96)	77,78%	1,61 (0,60; 4,25)
+ wiek	38% vs 13%	47% vs 22%	1,31 (0,39; 4,34)	66,93%	1,37 (0,50; 3,72)
+ płeć męska	37% vs 12%	47% vs 22%	1,43 (0,44; 4,56)	72,63%	1,49 (0,56; 3,90)
Z badania EV-301 wyniki z wydłużonej obserwacji					
Okres obserwacji w badaniu EV-301: mediana 23,75 mies.	bd.	bd.	1,44 (0,45; 4,60)	73,25%	bd.

W analizie wrażliwości uzyskano wyniki potwierdzające odporność rezultatów analizy podstawowej na przyjęte założenia. W wariancie z oszacowaniem korygowanym kumulatywnie wartości OR dla porównania ERDA vs EV pod względem ORR kształtowały się w zakresie od 1,31 do 1,69, a prawdopodobieństwo przewagi ERDA nie spadło poniżej 50% na żadnym etapie dopasowywania populacji (66,93%-85,33%). W wariancie z wykorzystaniem po stronie EV wyników z dłuższej obserwacji wartość OR wynosiła 1,44 (95% CrI: 0,45; 4,60).

6.4.4 Całkowita odpowiedź na leczenie

Wyniki porównawczej oceny pomiędzy ERDA a EV w prawdopodobieństwie uzyskania CR, z uwzględnieniem wyników porównań cząstkowych (ERDA vs CTH, EV vs CTH) oraz etapów obliczeniowych (bez dopasowania, po wykluczeniu części pacjentów z badania THOR oraz po dopasowaniu metodą PSM) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Całkowita odpowiedź na leczenie; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (Van Sanden 2024).

Wariant porównania	EV vs CTH (EV-301)			ERDA vs CTH (THOR)			ERDA vs EV (aMAIC)		
	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %	RR (95% CrI)
Bez dopasowania	5,6% vs 3,3%	1,72 (0,71; 4,18)	1,68 (0,72; 3,94)	3,4% vs 1,3%	2,80 (0,31; 25,49)	2,73 (0,31; 24,34)	1,62 (0,15; 17,24)	65,4%	1,62 (0,15; 16,66)
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	–	–	5,5% vs 1,5%	6,71 (0,76; 59,35)	6,43 (0,74; 55,97)	3,88 (0,36; 40,33)	87,1%	3,80 (0,37; 38,36)
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	–	–	3,6% vs 0,7%	5,03 (0,56; 45,10)	4,89 (0,54; 44,36)	2,91 (0,27; 30,57)	81,3%	2,89 (0,27; 30,33)

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator wykonanym metodą aMAIC, z dopasowaniem populacji metodą PSM, prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi u chorych leczonych erdafitynibem było liczbowo wyższe od prawdopodobieństwa CR u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny, niemniej wynik ten nie spełniał kryterium istotności statystycznej: OR = 2,91 (95% CrI: 0,27; 30,57); RR = 2,89 (95% CrI: 0,27; 30,33). Prawdopodobieństwo przewagi erdafitynibu nad enfortumabem wedotyny w zwiększeniu prawdopodobieństwa odpowiedzi oszacowano na 81,3%. Wyniki uzyskane w analizie bez dopasowania wskazywały na nieco mniejszą przewagę liczbową ERDA nad EV, niż w analizie z dopasowaniem, wynik nieistotny statystycznie: OR = 1,62 (95% CrI: 0,15; 17,24); RR = 1,62 (95% CrI: 0,15; 16,66); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 65,4%.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 48. Całkowita odpowiedź na leczenie – analiza wrażliwości, model z dopasowaniem grup metodą PSM; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (Van Sanden 2024).

Wariant analizy	ERDA vs CTH, %	EV vs CTH, %	ERDA vs EV (aMAIC) OR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %
Z badania EV-301 wyniki z wydłużonej obserwacji [^]				
Okres obserwacji w badaniu EV-301: mediana 23,75 mies.	bd.	bd.	2,49 (0,24; 25,28)	78,08%

[^] w załączniku do publikacji Van Sanden 2024 stwierdzono oczywisty błąd polegający na przedstawieniu na wykresie Figure S5 odsetków odpowiedzi ogółem (ORR) oraz wartości RR (95% CI) dla ORR, a nie dla CR, wobec czego wyniki analizy wrażliwości w wariancie z kumulatywną korektą o pojedyncze charakterystyki dla CR nie są dostępne

W ocenie prawdopodobieństwa CR wyniki analizy wrażliwości były dostępne dla wariantu z wykorzystaniem po stronie EV wyników z dłuższej obserwacji. Uzyskany wynik był spójny z analizą podstawową: OR = 2,49 (95% CrI: 0,24; 25,28); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 78,08%.

6.5 Bezpieczeństwo

W analizie *Van Sanden 2024* uwzględniono wszystkie najważniejsze punkty końcowe oceny bezpieczeństwa: AE (zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane odnotowane w okresie leczenia – *Treatment-Emergent Adverse Events*), ciężkie AE, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu, AE ≥ 3 stopnia, TRAE oraz TRAE ≥ 3 stopnia. W obu badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego (*THOR* i *EV-301*) oceniano nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniano według kryteriów CTCAE, wersja 4.03. W badaniu *THOR* AEs były raportowane przez pacjentów, a w badaniu *EV-301* oceniane przez badacza. W obu RCTs okres obserwacji w ocenie bezpieczeństwa trwał od dnia podpisania świadomej zgody na udział w badaniu do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu.

W ocenie bezpieczeństwa względne efekty leczenia ERDA vs CTH i EV vs CTH wyrażano w postaci OR (95% CI) i RR (95% CI). Wyniki porównania ERDA vs EV prezentowano w postaci wartości OR i RR z 95% CrI oraz wyrażonym w wartościach procentowych prawdopodobieństwem przewagi ERDA nad EV.

W analizie własnej w tabelach z wynikami oszacowania efektów względnych, w przypadku których 95% CI lub 95% CrI nie zawierały wartości „1” wyróżniono w tabelach czcionką **bold**.

Wyniki porównania oceny częstości AE – ogółem, oraz w wyróżnionych kategoriach – pomiędzy ERDA a EV, z uwzględnieniem wyników porównań cząstkowych (ERDA vs CTH, EV vs CTH) oraz etapów obliczeniowych (bez dopasowania, po wykluczeniu części pacjentów z badania *THOR* oraz po dopasowaniu metodą PSM) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Zdarzenia niepożądane; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (*Van Sanden 2024*).

Wariant porównania	EV vs CTH (<i>EV-301</i>)			ERDA vs CTH (<i>THOR</i>)			ERDA vs EV (aMAIC)		
	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %	RR (95% CrI)
Zdarzenie niepożądane (AE), %									
Bez dopasowania	98,0%	0,50	0,99	98,5%	1,83	1,01	3,63		1,02
vs		(0,12;	(0,97;	vs	(0,30;	(0,98;	(0,37;	13,4%	(0,98;
99,0%		2,03)	1,01)	97,3%	11,15)	1,05)	35,55)		1,07)

Wariant porównania	EV vs CTH (EV-301)			ERDA vs CTH (THOR)			ERDA vs EV (aMAIC)		
	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przeżycia ERDA nad EV, %	RR (95% CrI)
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	–	–	98,1% vs 96,5%	1,83 (0,30; 11,18)	1,02 (0,97; 1,07)	3,62 (0,37; 35,55)	13,5%	1,03 (0,97; 1,08)
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	–	–	98,9% vs 97,9%	1,93 (0,30; 13,61)	1,01 (0,98; 1,04)	3,83 (0,37; 39,69)	13,0%	1,02 (0,98; 1,06)
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE), %									
Bez dopasowania	46,6% vs 44,0%	1,11 (0,80; 1,54)	1,06 (0,89; 1,27)	41,5% vs 42,0%	0,98 (0,59; 1,63)	0,99 (0,73; 1,33)	0,88 (0,48; 1,61)	66,0%	0,93 (0,66; 1,32)
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	–	–	38,8% vs 40,7%	0,93 (0,52; 1,66)	0,95 (0,67; 1,36)	0,83 (0,43; 1,62)	70,7%	0,90 (0,60; 1,34)
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	–	–	45,0% vs 38,9%	1,29 (0,62; 2,66)	1,16 (0,75; 1,78)	1,16 (0,52; 2,55)	36,0%	1,09 (0,68; 1,73)
AE prowadzące do zakończenia leczenia, %									
Bez dopasowania	17,2% vs 17,5%	0,98 (0,64; 1,50)	0,98 (0,69; 1,40)	14,1% vs 17,9%	0,75 (0,38; 1,49)	0,79 (0,44; 1,41)	0,77 (0,34; 1,72)	74,1%	0,80 (0,41; 1,58)
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	–	–	14,6% vs 15,1%	0,96 (0,43; 2,14)	0,96 (0,48; 1,92)	0,98 (0,39; 2,42)	52,1%	0,98 (0,45; 2,12)
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	–	–	16,2% vs 17,3%	0,93 (0,34; 2,51)	0,94 (0,40; 2,18)	0,94 (0,32; 2,78)	54,2%	0,95 (0,38; 2,37)
AE prowadzące do zgonu, %									
Bez dopasowania	7,1% vs 5,5%	1,31 (0,67; 2,57)	1,29 (0,69; 2,43)	4,4% vs 6,3%	0,70 (0,23; 2,14)	0,71 (0,24; 2,07)	0,53 (0,14; 1,95)	83,0%	0,55 (0,16; 1,90)
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	–	–	3,9% vs 5,8%	0,65 (0,17; 2,52)	0,67 (0,18; 2,43)	0,50 (0,11; 2,24)	81,8%	0,52 (0,12; 2,17)
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	–	–	7,4% vs 5,2%	1,46 (0,33; 6,52)	1,43 (0,35; 5,90)	1,11 (0,21; 5,69)	44,9%	1,10 (0,23; 5,19)
AE w ≥3 stopniu nasilenia, %									
Bez dopasowania	70,9% vs 66,3%	1,24 (0,87; 1,76)	1,07 (0,96; 1,19)	63,7% vs 64,3%	0,98 (0,58; 1,64)	0,99 (0,82; 1,20)	0,79 (0,42; 1,47)	77,6%	0,93 (0,74; 1,15)
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	–	–	64,1% vs 64,0%	1,01 (0,55; 1,83)	1,00 (0,81; 1,24)	0,81 (0,41; 1,61)	72,7%	0,94 (0,73; 1,19)

Wariant porównania	EV vs CTH (EV-301)			ERDA vs CTH (THOR)			ERDA vs EV (aMAIC)		
	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %	RR (95% CrI)
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	–	–	66,7% vs 62,1%	1,22 (0,59; 2,55)	1,07 (0,82; 1,40)	0,98 (0,43; 2,22)	51,5%	1,00 (0,75; 1,34)
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAE), %									
Bez dopasowania	93,9% vs 91,8%	1,39 (0,74; 2,62)	1,02 (0,98; 1,07)	97,0% vs 86,6%	5,06 (1,63; 15,74)	1,12 (1,04; 1,21)	3,64 (0,99; 13,33)	2,6%	1,09 (1,00; 1,20)
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	–	–	98,1% vs 88,4%	6,64 (1,41; 31,22)	1,11 (1,02; 1,20)	4,77 (0,89; 25,18)	3,4%	1,08 (0,99; 1,19)
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	–	–	98,9% vs 88,4%	11,98 (2,36; 60,74)	1,12 (1,02; 1,23)	8,59 (1,49; 48,52)	0,8%	1,09 (0,99; 1,21)
TRAE w ≥3 stopniu nasilenia, %									
Bez dopasowania	51,4% vs 49,8%	1,06 (0,77; 1,47)	1,03 (0,88; 1,21)	46,7% vs 46,4%	1,01 (0,61; 1,67)	1,01 (0,77; 1,32)	0,95 (0,52; 1,72)	57,0%	0,98 (0,71; 1,33)
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	–	–	48,5% vs 50,0%	0,94 (0,53; 1,67)	0,97 (0,72; 1,30)	0,89 (0,46; 1,71)	64,0%	0,94 (0,67; 1,31)
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	–	–	45,4% vs 51,5%	0,78 (0,38; 1,59)	0,88 (0,61; 1,28)	0,74 (0,34; 1,60)	77,9%	0,86 (0,57; 1,28)

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator wykonanym metodą aMAIC, z dopasowaniem populacji metodą PSM, nie stwierdzono istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek AE u chorych leczonych erdafitynibem, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi enfortumab wedotyny: OR = 3,83 [95% CrI: 0,37; 39,69]; RR = 1,02 [95% CrI: 0,98; 1,06]; oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 13,0%. Terapie erdafitynibem i enfortumabem wedotyny związane były ponadto z wysoce zbliżonym ryzykiem wystąpienia ciężkiego AE (OR = 1,16 [95% CrI: 0,52; 2,55]; RR = 1,09 [95% CrI: 0,68; 1,73]), AE prowadzącego do zakończenia leczenia (OR = 0,94 [95% CrI: 0,32; 2,78]; RR = 0,95 [95% CrI: 0,38; 2,37]), AE prowadzącego do zgonu (OR = 1,11 [95% CrI: 0,21; 5,69]; RR = 1,10 [95% CrI: 0,23; 5,19]) oraz AE w ≥3 stopniu nasilenia (OR = 0,98 [95% CrI: 0,43; 2,22]; RR = 1,00 [95% CrI: 0,75; 1,34]); szacowane prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV wyniosły, w przypadku wymienionych punktów końcowych, odpowiednio 36,0%, 54,2%, 44,9% i 51,5%.

W ocenie ryzyka TRAE (bez względu na ciężkość i nasilenie), w porównaniu pośrednim przez wspólny komparator wykonanym metodą aMAIC, z dopasowaniem populacji metodą PSM, stwierdzono istotne

statystycznie zwiększenie szansy wystąpienia ocenianego zdarzenia u chorych leczonych erdafitynibem, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi enfortumab wedotyny (OR = 8,59 [95% CrI: 1,49; 48,52]; oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 0,8%), przy wartości ryzyka względnego wskazującej na porównywalność ERDA i EV (RR = 1,09 [95% CrI: 0,99; 1,21]). Z kolei szansa, jak i ryzyko wystąpienia TRAE w co najmniej 3 stopniu nasilenia było u leczonych erdafitynibem liczbowo niższe, niż u leczonych enfortumabem wedotyny, różnica nieistotna statystycznie: OR = 0,74 (95% CrI: 0,34; 1,60); RR = 0,86 (95% CrI: 0,57; 1,28); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 77,9%.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 50. Zdarzenia niepożądane – analiza wrażliwości, model z dopasowaniem grup metodą PSM; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (Van Sanden 2024).

Punkt końcowy	ERDA vs EV (aMAIC)		
	OR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %	RR (95% CrI)
Z badania EV-301 wyniki z wydłużonej obserwacji (mediana 23,75 mies.)			
TRAE	9,11 (1,58; 51,26)	0,64%	bd.
TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia	0,73 (0,33; 1,58)	78,79%	bd.
Dodatkowe punkty końcowe, raportowane z badania EV-301 wyłącznie w wydłużonej obserwacji (mediana 23,75 mies.)			
Ciężkie TRAE	0,56 (0,21; 1,47)	88,0%	0,62 (0,27; 1,38)
TRAE prowadzące do zakończenia leczenia	0,55 (0,16; 1,86)	83,0%	0,60 (0,20; 1,74)
TRAE prowadzące do zgonu	0,27 (0,02; 3,70)	83,8%	0,27 (0,02; 3,64)

W analizie wrażliwości uzyskano wyniki potwierdzające odporność rezultatów analizy podstawowej na przyjęte założenia. W wariancie z wykorzystaniem po stronie EV wyników z dłuższej obserwacji pacjenci leczeni ERDA mieli istotnie wyższą niż pacjenci leczeni EV szansę wystąpienia jakiegokolwiek TRAE (OR = 9,11 [95% CrI: 1,58; 51,26]; prawdopodobieństwo przewagi ERDA = 0,64%), ale liczbowo niższą szansę wystąpienia TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia (OR = 0,73 [95% CrI: 0,33; 1,58]; prawdopodobieństwo przewagi ERDA = 78,79%). Ponadto, w dodatkowo ocenionych w analizie wrażliwości kategoriach TRAEs, pacjenci przyjmujący ERDA mieli liczbowo niższą (brak statystycznej istotności) szansę, w porównaniu z chorymi leczonymi EV, wystąpienia ciężkiego TRAE (OR = 0,56 [95% CrI: 0,21; 1,47]; prawdopodobieństwo przewagi ERDA = 88,0%), TRAE prowadzącego do zakończenia leczenia (OR = 0,55 [95% CrI: 0,16; 1,86]; prawdopodobieństwo przewagi ERDA = 83,0%) oraz TRAE prowadzącego do zgonu (OR = 0,27 [95% CrI: 0,02; 3,70]; prawdopodobieństwo przewagi ERDA = 83,8%); oszacowane dla wymienionych punktów końcowych wartości RR były zbliżone do wartości OR.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Balversa® z dnia 22 sierpnia 2024 r., opublikowanej na stronie EMA w dniu 29 sierpnia 2024 r. (*ChPL Balversa 2024*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: hiperfosfatemia (78,5%), biegunka (55,5%), zapalenie jamy ustnej (52,8%), suchość w jamie ustnej (39,9%), zmniejszony apetyt (31,7%), suchość skóry (28,0%), niedokrwistość (28,2%), zaparcia (27,3%), zaburzenia smaku (26,3%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (ang. *Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrome*; PPES) (25,5%), łysienie (23,2%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (21,7%), onycholiza (21,7%), nudności (18,6%), zmniejszenie masy ciała (21,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (18%), suchość oka (16,7%), przebarwienie paznokci (15,9%), wymioty (13,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (13,8%), hiponatremia (13,4%), zanokcica (12,5%), dystrofia paznokci (11,9%), onychomadeza (11,5%), krwawienie z nosa (10,6%) i zaburzenia paznokci (10,2%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: zapalenie jamy ustnej (10,6%), hiponatremia (8,8%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (7,9%), onycholiza (4,8%), biegunka (4,0%), hiperfosfatemia (2,9%), zmniejszony apetyt (2,5%) i dystrofia paznokci (2,5%). TEAE stopnia 3. lub 4. (47,6% vs 43,5%) i związane z nimi ciężkie zdarzenia niepożądane (14,6% vs 10,5%) zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat.

Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 59,7% pacjentów. Zapalenie jamy ustnej (15,4%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (9,6%), onycholiza (7,3%) i hiperfosfatemia (5,2%) były najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 19,4% pacjentów. Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (1,7%) i zapalenie jamy ustnej (1,5%) były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 479 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni produktem

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Balversa® w badaniach klinicznych. Pacjenci byli leczeni produktem Balversa® w dawce początkowej 8/9 mg doustnie raz na dobę. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,8 miesiąca (zakres od 0,1 do 43,4 miesiąca).

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono w tabeli poniżej według kategorii częstości występowania. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W ramach każdej grupy częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącego nasilenia.

Tabela 51. Działania niepożądane wymienione w ChPL (ChPL Balversa 2024).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	często	nadczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	bardzo często	hiperfosfatemia, hiponatremia, zmniejszenie apetytu
	często	hiperkalcemia, hipofosfatemia
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	bardzo często	centralna retinopatia surowicza†, suchość oka
	często	wrzodziejące zapalenie rogówki, zapalenie rogówki, zapalenie spojówek, kseroftalmia, zapalenie powiek, zwiększone łzawienie
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	zwapnienie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	krwawienie z nosa
	często	suchość jamy nosowej
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	biegunka, zapalenie jamy ustnej^, suchość w ustach, zaparcia, nudności, wymioty, ból brzucha
	często	niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	zanokcica, onycholiza, onychomadeza, dystrofia paznokci, choroba paznokci, przebarwienie paznokci, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie, suchość skóry
	często	onychalgia, onychoklajza, brzdowanie paznokci, pęknięcia skóry, świąd, złuszczenie skóry, kserodermia, hiperkeratoza, zmiany skórne, egzema, wysypka
	niezbyt często	krwawienie z łożyska paznokcia, dyskomfort dotyczący paznokci, atrofia skóry, rumień dłoni, toksyczność dla skóry
Zaburzenia nerek i układu moczowego	często	ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	cytoliza wątrobowa, nieprawidłowa czynność wątroby, hiperbilirubinemia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	astenia, zmęczenie
	niezbyt często	suchość błony śluzowej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	bardzo często	niedokrwistość
Badania diagnostyczne	bardzo często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej

† centralna retinopatia surowicza obejmuje odwarstwienie siatkówki, odwarstwienie ciała szklanego, obrzęk siatkówki, retinopatię, chorioretinopatię, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego plamki żółtej siatkówki, odwarstwienie plamki żółtej, surowicze odwarstwienie siatkówki, płyn podsiatkówkowy, zgrubienie siatkówki, zapalenie naczyń siatkówki i siatkówki, retinopatię surowiczą, makulopatię, wysięk naczyniówkowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, zmniejszona ostrość widzenia;

^ zapalenie jamy ustnej obejmuje owrzodzenie jamy ustnej

Opis wybranych działań niepożądanych

Centralna retinopatia surowicza (ang. Central Serous Retinopathy, CSR)

Działania niepożądane CSR zgłoszono u 31,5% pacjentów, a mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia dowolnego stopnia wynosiła 51 dni. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były niewyraźne widzenie, chorioretinopatia, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. *Retinal Pigment Epithelium*; RPE), zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia widzenia, odwarstwienie siatkówki, retinopatia i płyn podsiatkówkowy. CSR stopnia 3 lub 4 odnotowano u 2,7% pacjentów. Większość przypadków centralnej retinopatii surowiczej wystąpiła w ciągu pierwszych 90 dni leczenia. W momencie odcięcia danych, CSR ustąpiła u 43,0% pacjentów. U 11,3% pacjentów z CSR przerwano podawanie dawki, a u 14,6% dawkę zmniejszono. 3,3% pacjentów przerwało leczenie produktem Balversa® z powodu: odwarstwienia RPE (1,7%), chorioretinopatii (0,6%), zmniejszenia ostrości widzenia (0,6%), makulopatii (0,4%), niewyraźnego widzenia (0,2%), zaburzeń widzenia (0,2%), odwarstwienia siatkówki (0,2%) i płynu podsiatkówkowego (0,2%).

Inne zaburzenia oka

Zaburzenia oka (inne niż centralna retinopatia surowicza) zgłoszono u 36,3% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były suchość oka (16,7%), zapalenie spojówek (9,8%) i łzawienie (9,2%). Spośród pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia, u 4,8% zmniejszono dawkę, a u 6,7% przerwano podawanie produktu. 1,3% pacjentów przerwało stosowanie erdafitynibu z powodu zaburzeń oczu. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zaburzeń oka wynosiła 53 dni.

Zaburzenia paznokci

Zaburzenia paznokci zgłoszono u 62,6% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: onycholiza (21,7%), odbarwienie paznokci (15,9%), zanokcica (12,5%), dystrofia paznokci (11,9%) i

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

onychomadeza (11,5%). Częstość występowania zaburzeń paznokci wzrastała po pierwszym miesiącu ekspozycji. Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń paznokci dowolnego stopnia wynosiła 63 dni.

Zaburzenia skóry

Zaburzenia skóry zgłoszono u 54,5% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były suchość skóry (28%) i zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (25,5%). Mediana czasu do wystąpienia jakiegokolwiek stopnia zaburzeń skóry wynosiła 47 dni.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit zgłoszono u 83,9% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były biegunka (55,5%), zapalenie jamy ustnej (52,8%) i suchość w jamie ustnej (39,9%). Mediana czasu do wystąpienia jakiegokolwiek stopnia zaburzeń żołądka i jelit wynosiła 15 dni.

Hiperfosfatemia i mineralizacja tkanek miękkich

Erdaftynib może powodować hiperfosfatemię. Zwiększenie stężenia fosforanów jest spodziewanym i przemijającym działaniem farmakodynamicznym. Hiperfosfatemię zgłaszano jako zdarzenie niepołączone u 78,5% pacjentów leczonych produktem Balversa. Hiperfosfatemię zgłaszano wcześniej podczas leczenia erdaftynibem, przy czym zdarzenia stopnia 1-2 występowały zazwyczaj w ciągu pierwszych 3 lub 4 miesięcy, a zdarzenia stopnia 3 występowały w ciągu pierwszego miesiąca. Mediana czasu wystąpienia zdarzenia hiperfosfatemii dowolnego stopnia wynosiła 16 dni. Zwapnienie naczyń krwionośnych obserwowano u 0,2% pacjentów leczonych produktem Balversa. Hiperkalcemię i nadczynność przytarczyc obserwowano odpowiednio, u 6,1% i 2,9% pacjentów, leczonych produktem Balversa.

Hipofosfatemia

Erdaftynib może powodować hipofosfatemię. Hipofosfatemia wystąpiła u 5,6% pacjentów. Reakcje hipofosfatemii były stopnia 3-4 u 1,0% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia reakcji stopnia 3 wynosiła 140 dni. Żadne z tych zdarzeń nie było ciężkie, nie doprowadziło do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki. Przerwanie podawania leku wystąpiło u 0,2% pacjentów.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (inne niż hiperfosfatemia, która została opisana osobno) wystąpiły u 53,4% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych były: niedokrwistość (28,2% [135 pacjentów]); mediana czasu do wystąpienia 44 dni; u 38,5%

pacjentów [52/135] ustąpiła), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (21,7% [104 pacjentów]; mediana czasu do wystąpienia 41 dni; u 75% pacjentów [78/104] ustąpiła), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (18% [86 pacjentów]; mediana czasu do wystąpienia 37 dni; u 73,3% pacjentów [63/86] ustąpiła), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (14,2% [68 pacjentów]; mediana czasu do wystąpienia 57 dni; u 44,1% pacjentów [30/68] ustąpiła) i hiponatremia (13,4% [64 pacjentów]; mediana czasu do wystąpienia 55 dni; u 51,6% pacjentów [33/64] ustąpiła).

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Balversa® (erdafitynib), 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 16.01.2025 r.

Polska

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2025a, URPL 2025b).

Europa

Na stronach internetowych EMA podano, że najczęstszymi (występującymi u >1 na 10 pacjentów) skutkami ubocznymi stosowania produktu leczniczego Balversa® są: hiperfosfatemia, biegunka, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, zmniejszony apetyt, suchość skóry, niedokrwistość, zaparcia, zaburzenia smaku, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, łysienie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, onycholiza, nudności, zmniejszenie masy ciała, suchość oka, przebarwienie paznokci, wymioty, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, hiponatremia, zanokcica, dystrofia paznokci, onychomadeza, krwawienie z nosa i zaburzenia paznokci. Najczęściej występujące, poważne skutki uboczne obejmują zapalenie jamy ustnej, hiponatremię, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, onycholizę, biegunkę, hiperfosfatemię, zmniejszony apetyt i dystrofię paznokci. Jako nowy produkt leczniczy, Balversa® podlega dodatkowemu monitorowaniu bezpieczeństwa (symbol czarnego trójkąta) (EMA 2025). Na stronie internetowej EMA nie zidentyfikowano żadnych komunikatów bezpieczeństwa ani analiz postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa erdafitynibu.

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, zawierającej informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono zgłoszenia dotyczące łącznie 207 podejrzewanych zdarzeń niepożądanych leku Balversa® (stan na dzień 12.01.2025 r.; nie zamieszczono natomiast żadnych zgłoszeń dla substancji czynnej „erdafitynib”). Najczęściej raportowano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 122; 58,9%), zaburzenia oka (n = 39; 18,8%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 32; 15,5%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 31; 15,0%) oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy; n = 22; 10,6%) (*EudraVigilance 2025*).

USA

W dokumencie rejestracyjnym FDA (*FDA Label*) dla produktu leczniczego Balversa® wśród niepożądanych reakcji leku (z uwzględnieniem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych), występujących u ≥20% pacjentów, wymieniono zwiększone stężenie fosforanów, zaburzenia paznokci, zapalenie jamy ustnej, biegunkę, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększoną aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszone stężenie sodu, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zmęczenie, suchość w jamie ustnej, suchość skóry, zmniejszone stężenie fosforanów, zmniejszony apetyt, zaburzenia smaku, zaparcia, zwiększone stężenie wapnia, suchość oka, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zwiększone stężenie potasu, łysienie oraz centralną surowiczą retinopatię (*FDA Label – Balversa 2024*).

W serwisie internetowym FDA odnaleziono jedną informację dotyczącą potencjalnego sygnału ciężkiego lub nowego ryzyka zdrowotnego związanego ze stosowaniem erdafitynibu: kalcyfilaksji. We wspomnianej, aktualnej na dzień 10.09.2021 r. informacji podano, że FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w związku z tym sygnałem (*FDA 2021*). Obecnie informacja o ryzyku kalcyfilaksji nieuremicznej oraz kalcynozy skóry, mogących stanowić konsekwencję hiperfosfatemii, stanowiącej znane ryzyko stosowania erdafitynibu, zostały już uwzględnione zarówno w aktualnej informacji o produkcie leczniczym Balversa® obowiązującej w USA (*FDA Label – Balversa 2024*), jak i w europejskiej ChPL (*ChPL Balversa 2024*).

Ponadto informację związaną z bezpieczeństwem erdafitynibu zidentyfikowano na podstronie serwisu FDA zawierającego dane o potencjalnych związkach farmakogenetycznych (Sekcja 1: Związki farmakogenetyczne, w przypadku których istnieją dane naukowe wspierające zasadność wydania zaleceń dotyczących leczenia): polimorfizm genu *CYP2C9* *3/*3 („*poor metabolizers*”) u pacjenta leczonego erdafitynibem może prowadzić do wyższych układowych stężeń leku i wyższego ryzyka reakcji niepożądanych, w związku z czym pacjent wymaga odpowiedniego monitorowania (*FDA 2022*). Wspomniana informacja

została zawarta w informacji o produkcie leczniczym Balversa® obowiązującej w USA (*FDA Label – Balversa 2024*), nie ma jej natomiast w europejskiej ChPL (*ChPL Balversa 2024*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) zarejestrowano łącznie 1011 zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych dla produktu Balversa® lub substancji czynnej erdafitynib, w tym 730 zgłoszeń ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (z uwzględnieniem zgonów) oraz 295 zgonów (stan na dzień 30.09.2024 r.). Najczęściej zgłaszano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 455; 45,0%); zaburzenia żołądka i jelit (n = 191; 18,9%); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 172; 17,0%); zaburzenia oka (n = 162; 16,0%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 133; 13,2%) (*FAERS 2025*).

Ponadto, w systematycznym wyszukiwaniu badań pierwotnych odnaleziono opublikowaną, retrospektywną analizę zgłoszeń dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych erdafitynibu, zgromadzonych w bazie FAERS: *Yuan 2023*. Publikacja ta została wykluczona z przeglądu systematycznego badań pierwotnych – z uwagi na pierwotnie szeroką rejestrację leku Balversa® w USA (rejestracja warunkowa w oparciu o wyniki badania II fazy *BLC2001*, we wskazaniu niewymagającym wcześniejszego stosowania immunoterapii, w kwietniu 2019 r., obowiązująca do dnia modyfikacji zarejestrowanego wskazania w styczniu 2024 roku; *FDA 2019, FDA 2024*) raporty FAERS analizowane we wspomnianej pracy, tj. obejmujące lata 2019–2022, dotyczyły populacji szerszej, niż wnioskowana. W pracy *Yuan 2023* zidentyfikowano i poddano analizie 700 niezduplikowanych zgłoszeń dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych erdafitynibu, w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, otrzymujących ten lek w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA (w latach 2019–2022), w przypadku których erdafitynib wskazano jako najbardziej prawdopodobną przyczynę zdarzenia – „*primary suspected*”. Zgłoszone reakcje niepożądane należały do 24 grup MedDRA SOC. W analizie dysproporcjonalności najwyraźniejsze sygnały dotyczące bezpieczeństwa wykryto w odniesieniu do zaburzeń oka, zaburzeń metabolizmu i odżywiania oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej. Medianę czasu do wystąpienia działania niepożądanego oszacowano na 54 (IQR: 17; 112) dni, przy czym większość zgłoszonych reakcji wystąpiła w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia erdafitynibem (37,23% w pierwszym miesiącu, 15,53% w drugim miesiącu, 16,79% w trzecim miesiącu). Według autorów cytowanej pracy profil analizowanych działań niepożądanych, zgłoszonych do bazy FAERS z rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazywały znaczną zgodność z profilem zdarzeń niepożądanych odnotowywanych w badaniach klinicznych oraz z charakterystyką produktu leczniczego Balversa® obowiązującą w USA (*FDA label*).

Świat

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre*, zgromadzono 1228 zgłoszeń o, łącznie, 2235 podejrzewanych działaniach niepożądanych u pacjentów leczonych erdafitynibem (stan na dzień 12.01.20245 r.). Najczęściej [uwaga: baza VigiAccess™ podaje dane w postaci odsetków z liczby zgłoszonych działań niepożądanych, a nie z liczby zgłoszeń/pacjentów] raportowano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 561; 25,1%); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 245; 11,0%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 227; 10,2%), zaburzenia oka (n = 212; 9,5%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 165; 7,4%) (VigiAccess 2025). Baza VigiAccess™ nie udostępnia danych dotyczących ciężkości ani stopnia nasilenia raportowanych zdarzeń.

Ponadto, w systematycznym wyszukiwaniu badań pierwotnych odnaleziono opublikowaną, retrospektywną, porównawczą analizę zgłoszeń dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych erdafitynibu i enfortumabu wedotyny (EV), zgromadzonych w bazie VigiAccess™: Huang 2024. Publikacja ta została wykluczona z przeglądu systematycznego badań pierwotnych – z uwagi na pierwotnie szeroką rejestrację leku Balversa® w USA (rejestracja warunkowa w oparciu o wyniki badania II fazy BLC2001, we wskazaniu niewymagającym wcześniejszego stosowania immunoterapii, w kwietniu 2019 r., obowiązująca do dnia modyfikacji zarejestrowanego wskazania w styczniu 2024 roku; FDA 2019, FDA 2024) raporty VigiAccess™ analizowane we wspomnianej pracy, tj. obejmujące lata 2018–2024, dotyczyły populacji szerszej, niż wnioskowana. W pracy Huang 2024 zidentyfikowano i poddano analizie łącznie 3438 zgłoszeń, w tym 2257 i 1181 dotyczących, odpowiednio, EV i erdafitynibu. W odniesieniu do EV najczęściej zgłaszano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (20,70%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (14,23%), zaburzenia układu nerwowego (11,12%), zaburzenia żołądka i jelit (7,78%) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (6,47%). Z kolei w przypadku erdafitynibu najczęściej raportowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (25,36%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (10,94%), zaburzenia żołądka i jelit (10,19%), zaburzenia oka (9,21%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (7,31%). Ogółem, liczba zgłoszeń była wyższa w przypadku EV, w porównaniu z erdafitynibem. W przypadku EV notowano więcej, niż dla erdafitynibu, zgłoszeń dotyczących zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeń układu nerwowego; z kolei zgłoszenia dotyczące zaburzeń oka, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych były częstsze w przypadku erdafitynibu. Proporcja zgłoszeń wystąpienia ciężkiej (ang. *serious*) reakcji niepożądaney była wyższa w przypadku erdafitynibu, w porównaniu z EV – odpowiednio 11,85% vs 3,56% zgłoszeń, podobnie jak zgłaszana śmiertelność (odpowiednio 8,34% vs 1,22% zgłoszeń). W porównaniu 20 najczęstszych reakcji niepożądanych erdafitynibu i EV stwierdzono, że w przypadku EV raportowano szerszy zakres różnorodnych

zaburzeń układu hematologicznego i limfatycznego, endokrynologicznych oraz metabolizmu i odżywiania. Erdafitynib z kolei związany był ze zgłoszeniami unikalnych zaburzeń oka i występowaniem nowotworów (łagodnych, złośliwych, nieokreślonych) oraz procedur medycznych i chirurgicznych. Zwrócono uwagę, że u leczonych EV zgłaszano reakcje z grupy zaburzeń skóry i tkanki podskórnej o większym nasileniu, niż w przypadku erdafitynibu (w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka), natomiast erdafitynib był częściej podejrzewany o spowodowanie różnorodnych zaburzeń oka (obejmujących zdarzenia takie jak ścieńczenie rogówki, choroby siatkówki i zwyrodnienie plamki żółtej). Według autorów cytowanej pracy wyniki przeprowadzonego porównania profili bezpieczeństwa erdafitynibu i EV podkreślają potrzebę spersonalizowanych strategii leczenia opartych na indywidualnych czynnikach ryzyka.

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających leczenie erdafitynibem w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego (poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym) lub przerzutowego raka urotelialnego z podatnymi zmianami genetycznymi genu *FGFR3*, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii inhibitorem PD-1 lub inhibitorem PD-L1, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *ClinicalTrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, w dniu 16 stycznia 2025 r. Zastosowane kwerendy i liczby trafień przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Identyfikacja badań w toku w rejestrach badań klinicznych – kwerendy i liczby trafień.

Rejestr	Kwerenda	Liczba trafień
<i>ClinicalTrials.gov</i>	(JNJ-42756493 OR erdafitinib OR Balversa) AND (urothelial OR "transitional cel" OR bladder)	17
<i>clinicaltrialsregister.eu</i>	(JNJ-42756493 OR erdafitinib OR Balversa) AND (urothelial OR "transitional cell" OR bladder)	6

Poszukiwano badań w toku lub ukończonych (jeszcze nieopublikowanych). 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. Pominięto badania posiadające wyniki, już włączone do przeglądu systematycznego badań klinicznych lub wykluczonych na podstawie analizy pełnych tekstów.

Nie zidentyfikowano żadnego badania w toku spełniającego opisane wyżej kryteria. W toku pozostaje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych badanie z randomizacją *THOR* (NCT03390504) – status „*active, not recruiting*”, planowana data zakończenia badania: 01.11.2026 r.

10 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego, systematycznego wyszukiwania, odnaleziono jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z jednym z predefiniowanych komparatorów: RCT *THOR* porównujące erdafitynib z chemioterapią. Nie odnaleziono żadnego badania z bezpośrednim porównaniem erdafitynibu z komparatorem głównym – enfortumabem wedotyny, w związku z czym do analizy klinicznej włączono także opublikowane zakotwiczone porównanie pośrednie korygowane charakterystykami populacji *anchored* MAIC (aMAIC *Van Sanden 2024*) oraz 1 badanie z randomizacją *EV-301*, bezpośrednio porównujące enfortumab wedotyny z chemioterapią (wykorzystane w aMAIC).

W analizie klinicznej uwzględniono również 6 opublikowanych przeglądów systematycznych odpowiadających analizowanemu problemowi decyzyjnemu: *Cersosimo 2024*, *Daher 2024*, *Deininger 2021*, *Kardoust Parizi 2021*, *Koshkin 2021* i *Li 2024*. Uwzględniana we włączonych przeglądach pula dowodów naukowych, oceniających stosowanie erdafitynib w docelowej populacji pacjentów z rakiem urotelialnym i zmianą genetyczną *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1, była zróżnicowana, odpowiednio do przyjmowanych przez autorów badań kryteriów włączenia oraz dat wyszukiwania. Wszystkie badania pierwotne oceniające erdafitynib w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego, uwzględnione w odnalezionych przeglądach systematycznych, zidentyfikowano i poddano selekcji także w toku wyszukiwania własnego, co potwierdza odpowiednią czułość przyjętej strategii wyszukiwania. W żadnej z włączonych prac wtórnych nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników w odniesieniu do analizowanego problemu decyzyjnego. Najwyższy poziom dostępnych dowodów naukowych reprezentowało badanie kliniczne III fazy z randomizacją *THOR*, włączone również do własnego przeglądu systematycznego badań pierwotnych.

Erdaftyinib *versus* chemioterapia standardowa – badanie kliniczne z randomizacją *THOR*

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano badanie kliniczne z randomizacją, w którym prowadzono ocenę erdafitynibu w poszukiwanej populacji, tj. u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium – badanie *THOR*. Badanie *THOR* to wieloośrodkowa, międzynarodowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją, w której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo

erdafitynibu względem wybranych jednolekowych schematów chemioterapii (docetaksel lub winflunina w monoterapii).

Do badania *THOR* kwalifikowano dorosłych pacjentów z histologicznym potwierdzeniem raka urotelialnego, w stadium nieresekcyjnym lub przerzutowym, ze stanem sprawności wg ECOG równym 0, 1 lub 2. Wymagano stwierdzenia w guzie nowotworowym ≥ 1 spośród poszukiwanych translokacji lub mutacji *FGFR*. Kryterium włączenia stanowiła odnotowana przed randomizacją progresja, przebyta podczas lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. Dopuszczano wcześniejsze otrzymanie maksymalnie dwóch linii leczenia ogólnoustrojowego, do których zaliczano terapie stosowane na etapie choroby przerzutowej, a także chemioterapię lub immunoterapię neoadiuwantową lub adiuwantową, jeśli w ciągu 12 miesięcy od otrzymania ostatniej dawki leku wystąpiła progresja. Wymagano, aby wcześniejsze leczenie obejmowało przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1 stosowane w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego.

Liczebność porównywanych grup wyniosła 136 chorych włączonych do grupy interwencji vs 130 chorych włączonych do grupy kontrolnej. W grupie ERDA mediana wieku była równa 66 lat, a w grupie CTH – 69 lat. Zgodnie z kryteriami włączenia do badania, wszyscy pacjenci mieli stan sprawności równy 0, 1 lub 2 wg ECOG, stwierdzony kolejno u 46,3%, 44,9% oraz 8,8% chorych w grupie interwencji oraz u 39,2%, 50,8% oraz 10,0% chorych w grupie kontrolnej. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej jedną (33,1% w grupie ERDA vs 25,4% w grupie CTH) lub dwie (66,2% w grupie ERDA 74,6% w grupie CTH) linie leczenia, tylko jeden chory w grupie ERDA był wcześniej leczony trzema liniami leczenia.

Skuteczność kliniczna

W analizie skuteczności klinicznej uwzględniono populację ITT, obejmującą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, liczebność porównywanych grup (ERDA vs CTH) wyniosła: 136 vs 130 chorych. Do daty odcięcia danych (15.01.2023), mediana obserwacji pod kątem przeżycia wyniosła 15,9 miesiąca.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *THOR* było **przeżycie całkowite (OS)**. Do daty odcięcia danych odnotowano 155 zgonów, w tym 77 zgonów w grupie ERDA oraz 78 zgonów w grupie CTH (stanowiło to 75% całkowitej wymaganej liczby zdarzeń). W przeprowadzonej analizie, ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny było istotnie niższe w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,64 (95% CI: 0,46; 0,88), p = 0,005. W niniejszej analizie jako granicę pozwalającą na wykazanie istotności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, wyznaczono wartość p równą 0,019. Warunek ten został spełniony (p = 0,005), co pozwoliło na potwierdzenie wyższości

ERDA nad komparatorem w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (OS). W analizie w podgrupach, w większości ocenianych podgrup zaobserwowano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego podczas leczenia ERDA w porównaniu do CTH, odnotowane różnice osiągnęły istotność statystyczną jedynie w części przeprowadzonych analiz.

W analizie **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH) odnotowano istotnie niższe ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w analizowanym okresie, HR = 0,58 (95% CI: 0,44; 0,78), $p < 0,001$. W analizie w podgrupach, w prawie wszystkich ocenianych podgrupach zaobserwowano przewagę erdafitynibu nad chemioterapią w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (PFS), a w większości analiz wykazano również istotność statystyczną obserwowanych różnic.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 45,6% chorych w grupie ERDA oraz u 11,5% w grupie CTH. Przy porównaniu analizowanych interwencji zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, RB = 3,95 (95% CI: 2,37; 6,58), $p < 0,0001$, RD = 0,34 (95% CI: 0,24; 0,44), NNT = 3, $p < 0,0001$. Istotną przewagę erdafitynibu nad chemioterapią w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie odnotowano również w analizach uwzględniających poszczególne składowe ORR; RB = 8,60 (95% CI: 1,11; 66,96), $p = 0,0398$; RD = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,10), NNT = 18, $p = 0,0098$ dla odpowiedzi całkowitej (CR) oraz RB = 3,62 (95% CI: 2,11; 6,20), $p < 0,0001$; RD = 0,28 (95% CI: 0,18; 0,38), NNT = 4, $p < 0,0001$ dla odpowiedzi częściowej (PR).

W ocenie pozostałych parametrów uwzględnionych w ocenie odpowiedzi na leczenie odnotowano następujące zależności (ERDA vs CTH):

- istotnie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w grupie ERDA vs CTH; RB = 4,17 (95% CI: 2,27; 7,67), $p < 0,0001$; RD = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,36), NNT = 4, $p < 0,0001$;
- brak istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka osiągnięcia choroby stabilnej jako najlepszej odpowiedzi; RB = 1,17 (95% CI: 0,83; 1,63), $p = 0,3707$; RD = 0,05 (95% CI: -0,06; 0,17), $p = 0,3680$;
- istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej podczas terapii erdafitynibem w porównaniu do chemioterapii; RB = 1,91 (95% CI: 1,55; 2,36), $p < 0,0001$; RD = 0,39 (95% CI: 0,29; 0,50), NNT = 3, $p < 0,0001$.

Wyniki analizy ORR w podgrupach były zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badania – we wszystkich podgrupach uwzględnionych w analizie obserwowano wyższe prawdopodobieństwo

osiągnięcia CR lub PR w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, a dla większości ocenianych podgrup różnice na korzyść erdafitynibu osiągnęły istotność statystyczną.

Wśród 62 pacjentów z odpowiedzią na leczenie erdafitynibem, mediana **czasu trwania odpowiedzi (DoR)** wynosiła 4,9 miesiąca, a w grupie 15 pacjentów otrzymujących chemioterapię, u których wystąpiła odpowiedź na stosowane leczenie, mediana DoR była równa 5,6 miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie potwierdzonej w co najmniej dwóch kolejnych badaniach wyniosła 5,55 miesiąca dla grupy interwencji (n=48) oraz 5,75 miesiąca dla grupy kontrolnej (n=11).

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Liczebność porównywanych grup wyniosła 135 chorych w grupie ERDA vs 112 chorych w grupie CTH. Dla daty odcięcia danych (15.01.2023), mediana ekspozycji na leczenie była dłuższa w grupie interwencji (4,8 miesięcy) niż w grupie kontrolnej (1,4 miesiąca).

Ogólne kategorie AEs. Odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania następujących ogólnych kategorii AEs w grupie interwencji (ERDA) niż w grupie kontrolnej (CTH):

- TRAEs: RR = 1,12 (95% CI: 1,04; 1,21), p = 0,0046; RD = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,17), NNH = 10, p = 0,0032,
- AEs prowadzące do redukcji dawki: RR = 2,86 (95% CI: 2,02; 4,05), p < 0,0001, RD = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,56), NNH = 3, p < 0,0001,
- TRAEs prowadzące do redukcji dawki: RR = 3,08 (95% CI: 2,11; 4,48), p < 0,0001 0,44, RD = (95% CI: 0,33; 0,56), NNH = 3, p < 0,0001,
- AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: RR = 2,30 (95% CI: 1,71; 3,09), p < 0,0001, RD = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,52), NNH = 3, p < 0,0001,
- TRAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: RR = 3,36 (95% CI: 2,26; 4,98), p < 0,0001, RD = 0,46 (95% CI: 0,35; 0,57), NNH = 3, p < 0,0001.

Istotnie niższe ryzyko występowania ogólnych kategorii AEs w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH) odnotowano dla następujących zdarzeń:

- SAEs związane z leczeniem: RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,95), p = 0,0320; RD = -0,11 (95% CI: -0,21; -0,01), NNT = 10, p = 0,0308.

Dla następujących ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania: AEs ogółem, AEs 3-4 stopnia, AEs ≥ 3 stopnia, TRAEs 3-4 stopnia, TRAEs ≥ 3 stopnia, SAEs, SAEs 3-4 stopnia, SAEs 3-4 stopnia związane z leczeniem, AEs prowadzące do zakończenia stosowanego leczenia, TRAEs prowadzące do zakończenia stosowanego leczenia, AEs prowadzące do zgonu, TRAEs prowadzące do zgonu, AEs związane z chorobą Covid-19, SAEs związane z chorobą COVID-19.

Poszczególne TEAEs (bez względu na stopień nasilenia). Dla następujących TEAEs, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- hiperfosfatemia: RR = 180,30 (95% CI: 11,33; 2868,64), $p = 0,0002$, RD = 0,80 (95% CI: 0,73; 0,87), NNH = 2, $p < 0,0001$,
- biegunka: RR = 3,67 (95% CI: 2,39; 5,64), $p < 0,0001$, RD = 0,45 (95% CI: 0,35; 0,56), NNH = 3, $p < 0,0001$,
- zapalenie jamy ustnej: RR = 3,85 (95% CI: 2,29; 6,48), $p < 0,0001$, RD = 0,36 (95% CI: 0,25; 0,46), NNH = 3, $p < 0,0001$,
- suchość jamy ustnej: RR = 10,99 (95% CI: 4,11; 29,43), $p < 0,0001$, RD = 0,36 (95% CI: 0,27; 0,45), NNH = 3, $p < 0,0001$,
- erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: RR = 34,01 (95% CI: 4,75; 243,38), $p = 0,0004$, RD = 0,29 (95% CI: 0,22; 0,37), NNH = 4, $p < 0,0001$,
- dysgeuzja: RR = 3,84 (95% CI: 1,86; 7,90), $p = 0,0003$, RD = 0,20 (95% CI: 0,11; 0,29), NNH = 5, $p < 0,0001$,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej: RR = 7,67 (95% CI: 2,82; 20,88), $p < 0,0001$, RD = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,32), NNH = 5 (4; 7), $p < 0,0001$,
- suchość skóry: 5,14 (95% CI: 2,07; 12,79), $p = 0,0004$, RD = 0,18 (95% CI: 0,10; 0,27), NNH = 6, $p < 0,0001$,
- onycholiza: RR = 25,72 (95% CI: 3,57; 185,44), $p = 0,0013$, RD = 0,22 (0,15; 0,29), NNH = 5, $p < 0,0001$,
- spadek masy ciała: RR = 8,30 (95% CI: 2,60; 26,47), $p = 0,0004$, RD = 0,20 (95% CI: 0,12; 0,27), NNH = 6, $p < 0,0001$,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej: RR = 8,02 (95% CI: 2,51; 25,63), $p = 0,0004$, RD = 0,19 (95% CI: 0,11; 0,26), NNH = 6, $p < 0,0001$,
- onychomadeza: RR = 11,61 (95% CI: 2,83; 47,69), $p = 0,0007$, RD = 0,19 (95% CI: 0,12; 0,26), NNH = 6, $p < 0,0001$,

- odbarwienia płytki paznokciowej: RR = 9,96 (95% CI: 2,41; 41,21), p = 0,0015, RD = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,23), NNH = 7, p < 0,0001,
- suchość oczu: RR = 9,54 (95% CI: 2,30; 39,59), p = 0,0019, RD = 0,15 (95% CI: 0,08; 0,22), NNH = 7, p < 0,0001.

Dla następujących TEAEs, odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- astenia: RR = 0,59 (95% CI: 0,35; 0,99), p = 0,0470, RD = -0,10 (95% CI: -0,20; 0,00), NNT = 10, p = 0,0461,
- neutropenia: RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,30), p = 0,0051, RD = -0,20 (-0,27; -0,12), NNT = 6, p < 0,0001.

Dla pozostałych analizowanych TEAEs dowolnego stopnia nasilenia (zaparcia, spadek apetytu, niedokrwistość, alopecia, nudności, zmęczenie) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia. W większości przypadków nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ERDA vs CTH) – dotyczy to ryzyka występowania: hiperfosfatemii, biegunki, suchości jamy ustnej, dysgeuzji, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zaparc, spadku apetytu, niedokrwistości, alopecji, suchości skóry, onycholizy, spadku masy ciała, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, onychomadezy, odbarwień płytki paznokciowej, suchości oczu, astenii, nudności i zmęczenia.

Dla następujących TEAEs ≥ 3 stopnia, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- zapalenie jamy ustnej: RR = 4,56 (95% CI: 1,03; 20,16), p = 0,0452, RD = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,12), NNH = 16, p = 0,0170,
- erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: RR = 22,43 (95% CI: 1,35; 373,23), p = 0,0301, RD = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,15), NNH = 11, p = 0,0003.

Dla następujących TEAEs ≥ 3 stopnia, odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) niż w grupie kontrolnej (CTH):

- neutropenia: RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,42), p = 0,0100, RD = -0,14 (95% CI: -0,21; -0,08), NNT = 7, p < 0,0001.

TRAEs (bez względu na stopień nasilenia). Dla następujących TRAEs, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- hiperfosfatemia: RR = 176,98 (95% CI: 11,12; 2816,10), $p = 0,0002$, RD = 0,79 (95% CI: 0,71; 0,86), NNH = 2, $p < 0,0001$,
- biegunka: RR = 5,12 (95% CI: 2,93; 8,92), $p < 0,0001$, RD = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,54), NNH = 3, $p < 0,0001$,
- zapalenie jamy ustnej: RR = 3,96 (95% CI: 2,30; 6,81), $p < 0,0001$, RD = 0,34 (95% CI: 0,24; 0,45), NNH = 3, $p < 0,0001$,
- suchość jamy ustnej: RR = 14,38 (95% CI: 4,62; 44,81), $p < 0,0001$, RD = 0,36 (95% CI: 0,27; 0,45), NNH = 3, $p < 0,0001$,
- erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: RR = 34,01 (95% CI: 4,75; 243,38), $p = 0,0004$, RD = 0,29 (95% CI: 0,22; 0,37), NNH = 4, $p < 0,0001$,
- dysgeuzja: RR = 4,03 (95% CI: 1,86; 8,74), $p = 0,0004$, RD = 0,19 (95% CI: 0,10; 0,28), NNH = 6, $p < 0,0001$,
- onycholiza: RR = 25,72 (95% CI: 3,57; 185,44), $p = 0,0013$, RD = 0,22 (0,15; 0,29), NNH = 5, $p < 0,0001$,
- suchość skóry: 6,22 (95% CI: 2,26; 17,13), $p = 0,0004$, RD = 0,19 (95% CI: 0,11; 0,26), NNH = 6, $p < 0,0001$,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej: RR = 8,02 (95% CI: 2,51; 25,63), $p = 0,0004$, RD = 0,19 (95% CI: 0,11; 0,26), NNH = 6, $p < 0,0001$,
- onychomadeza: RR = 11,20 (95% CI: 2,72; 46,07), $p = 0,0008$, RD = 0,18 (95% CI: 0,11; 0,25), NNH = 6, $p < 0,0001$,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej: RR = 20,74 (95% CI: 2,86; 150,67), $p = 0,0027$, RD = 0,18 (95% CI: 0,11; 0,24), NNH = 6, $p < 0,0001$,
- odbarwienia płytki paznokciowej: RR = 9,96 (95% CI: 2,41; 41,21), $p = 0,0015$, RD = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,23), NNH = 7, $p < 0,0001$,
- suchość oczu: RR = 9,13 (95% CI: 2,19; 37,97), $p = 0,0024$, RD = 0,15 (95% CI: 0,08; 0,21), NNH = 7, $p < 0,0001$.

Dla następujących TRAEs, odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- niedokrwistość: RR = 0,43 (95% CI: 0,25; 0,74), p = 0,0025, RD = -0,16 (95% CI: -0,26; -0,06), NNT = 7, p = 0,0018,
- nudności: RR = 0,53 (95% CI: 0,28; 0,98), p = 0,0440, RD = -0,09 (95% CI: -0,18; 0,00), NNT = 11, p = 0,0429,
- astenia: RR = 0,43 (95% CI: 0,22; 0,86), p = 0,0171, RD = -0,11 (95% CI: -0,19; -0,02), NNT = 10, p = 0,0154,
- zaparcia: RR = 0,47 (95% CI: 0,24; 0,92), p = 0,0275, RD = -0,10 (95% CI: -0,19; -0,01), NNT = 11, p = 0,0259,
- neutropenia: RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,32), p = 0,0056, RD = -0,19 (-0,26; -0,11), NNT = 6, p < 0,0001.

Dla pozostałych analizowanych TRAEs dowolnego stopnia nasilenia (alopecia, spadek apetytu, zmęczenie) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia. W większości przypadków nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ERDA vs CTH) – dotyczy to ryzyka występowania: hiperfosfatemii, biegunki, suchości jamy ustnej, dysgeuzji, alopecji, onycholizy, suchości skóry, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, spadku apetytu, onychomadezy, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, odbarwień płytki paznokciowej, suchości oczu, niedokrwistości, nudności, astenii, zaparć i zmęczenia.

Dla następujących TRAEs ≥ 3 stopnia, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- zapalenie jamy ustnej: RR = 4,56 (95% CI: 1,03; 20,16), p = 0,0452, RD = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,12), NNH = 16, p = 0,0170,
- erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: RR = 22,43 (95% CI: 1,35; 373,23), p = 0,0301, RD = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,15), NNH = 11, p = 0,0003.

Dla następujących TRAEs ≥ 3 stopnia, odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) niż w grupie kontrolnej (CTH):

- neutropenia: RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,44), p = 0,0114, RD = -0,13 (95% CI: -0,20; -0,07), NNT = 8, p < 0,0001.

Poszczególne SAEs. Dla wszystkich zdarzeń uwzględnionych w analizie (zakażenie dróg moczowych, krwimocz, ostre uszkodzenie nerek, hiponatremia) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, AESI (bez względu na stopień nasilenia). Dla następujących AEs, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- zaburzenia w obrębie paznokci: RR = 12,44 (95% CI: 5,66; 27,35), $p < 0,0001$, RD = 0,61 (95% CI: 0,52; 0,70), NNH = 2, $p < 0,0001$,
- zaburzenia skóry: RR = 4,39 (95% CI: 2,62; 7,33), $p < 0,0001$, RD = 0,42 (95% CI: 0,32; 0,53), NNH = 3, $p < 0,0001$,
- zaburzenia oczu, z wykluczeniem centralnej surowiczej retinopatii: RR = 7,88 (95% CI: 3,53; 17,59), $p < 0,0001$, RD = 0,37 (95% CI: 0,28; 0,46), NNH = 3, $p < 0,0001$,
- centralna surowicza retinopatia: RR = 39,05 (95% CI: 2,40; 635,80), $p = 0,0100$, RD = 0,17 (95% CI: 0,11; 0,24), NNH = 6, $p < 0,0001$.

Przy uwzględnieniu poszczególnych manifestacji klinicznych CSR, kodowanych zgodnie z preferowaną terminologią MedDRA (chorioretinopatia, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, płyn podsiatkówkowy, odwarstwienie siatkówki w obrębie plamki żółtej, retinopatia, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w obrębie plamki żółtej), nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, AESI ≥ 3 stopnia. Dla następujących AEs, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH):

- zaburzenia w obrębie paznokci: RR = 25,76 (95% CI: 1,56; 425,73), $p = 0,0232$, RD = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,17), NNH = 9, $p < 0,0001$,
- zaburzenia skóry: RR = 27,42 (95% CI: 1,66; 451,98), $p = 0,0206$, RD = 0,12 (95% CI: 0,06; 0,17), NNH = 9, $p < 0,0001$.

Dla pozostałych analizowanych kategorii zdarzeń (zaburzenia oczu, z wykluczeniem CSR oraz centralna surowicza retinopatia) oraz poszczególnych manifestacji CSR (odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w obrębie plamki żółtej) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Erdafinityb versus enfortumab wedotyny – zakotwiczone porównanie pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC

Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących skuteczność lub bezpieczeństwo erdafinitybu (ERDA) do enfortumabu wedotyny (EV) w docelowej populacji chorych. Porównawczą analizę efektywności klinicznej ERDA w porównaniu z EV przeprowadzono na podstawie zidentyfikowanej w wyszukiwaniu systematycznym publikacji *Van Sanden 2024*, stanowiącej zakotwiczone porównanie pośrednie korygowane charakterystykami populacji *anchored Matching-Adjusted Indirect Comparison* (aMAIC), z uwzględnieniem wspólnego komparatora (CTH) i dopasowaniem kohort ERDA i EV metodą skłonności do partycypacji w grupie interwencji *propensity score weighting* (PSM), zgodnie z wytycznymi *National Institute for Health Care and Excellence Decision Support Unit*.

Porównanie pośrednie *Van Sanden 2024* przeprowadzono z uwzględnieniem indywidualnych danych pacjentów z RCT *THOR* (ERDA vs CTH) oraz zagregowanych, opublikowanych danych z RCT *EV-301* (EV vs CTH). Oceniono istotne kliniczne punkty końcowe skuteczności (OS, PFS, ORR i CR), jak i bezpieczeństwa (AE, ciężkie AE, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu, AE ≥ 3 stopnia, TRAE, TRAE ≥ 3 stopnia). Populacje badania *THOR* została dopasowana do populacji próby *EV-301* pod względem wyjściowej ocena ryzyka w skali Bellmunta, stanu sprawności ECOG, obecności przerzutów w wątrobie, obecności przerzutów trzewnych, pierwotnego umiejscowienia nowotworu, statusu palenia tytoniu, wywiadu cukrzycy lub hiperglikemii, regionu geograficznego, wieku i płci. Względne efekty ERDA vs EV oszacowano przy użyciu metody sieciowej meta-analizy bayesowskiej.

Skuteczność kliniczna

W porównaniu pośrednim wykonanym metodą aMAIC **przeżycie całkowite** chorych leczonych erdafinitybem było porównywalne do OS pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny: HR = 0,92 (95% CrI: 0,54; 1,57). Prawdopodobieństwo przewagi erdafinitybu nad enfortumabem wedotyny w redukcji ryzyka zgonu oszacowano na 62,1%. Bardzo zbliżony wynik, wynik wskazujący na brak istotnych różnic w OS pomiędzy erdafinitybem a enfortumabem wedotyny, uzyskano również w analizie przeprowadzonej bez dopasowania: HR = 0,91 (95% CrI: 0,62; 1,35); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 68,0%. W analizie wrażliwości uzyskano wyniki potwierdzające odporność rezultatów analizy podstawowej na przyjęte założenia.

W porównaniu pośrednim wykonanym metodą aMAIC **przeżycie wolne od progresji choroby** chorych leczonych erdafinitybem było porównywalne do PFS pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny: HR

= 0,93 (95% CrI: 0,55; 1,56). Prawdopodobieństwo przewagi erdafitynibu nad enfortumabem wedotyny w redukcji ryzyka zgonu oszacowano na 60,5%. Bardzo zbliżony wynik, wynik wskazujący na brak istotnych różnic w PFS pomiędzy erdafitynibem a enfortumabem wedotyny, uzyskano również w analizie przeprowadzonej bez dopasowania: HR = 0,94 (95% CrI: 0,67; 1,33); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 63,9%. W analizie wrażliwości uzyskano wyniki potwierdzające odporność rezultatów analizy podstawowej na przyjęte założenia.

W porównaniu pośrednim wykonanym metodą aMAIC **prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi** u chorych leczonych erdafitynibem było liczbowo wyższe od ORR pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny, niemniej wynik ten nie spełniał kryterium istotności statystycznej: OR = 1,43 (95% CrI: 0,44; 4,56); RR = 1,49 (95% CrI: 0,56; 3,90). Prawdopodobieństwo przewagi erdafitynibu nad enfortumabem wedotyny w zwiększeniu prawdopodobieństwa odpowiedzi oszacowano na 72,6%. Wyniki uzyskane w analizie bez dopasowania były zbliżone: OR = 1,27 (95% CrI: 0,55; 2,91); RR = 1,32 (95% CrI: 0,68; 2,54); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 71,0%. Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy podstawowej.

W porównaniu pośrednim wykonanym metodą aMAIC **prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi** u chorych leczonych erdafitynibem było liczbowo wyższe od prawdopodobieństwa CR u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny, niemniej wynik ten nie spełniał kryterium istotności statystycznej: OR = 2,91 (95% CrI: 0,27; 30,57); RR = 2,89 (95% CrI: 0,27; 30,33). Prawdopodobieństwo przewagi erdafitynibu nad enfortumabem wedotyny w zwiększeniu prawdopodobieństwa odpowiedzi oszacowano na 81,3%. Wyniki uzyskane w analizie bez dopasowania wskazywały na nieco mniejszą przewagę liczbową ERDA nad EV, niż w analizie z dopasowaniem, wynik nieistotny statystycznie: OR = 1,62 (95% CrI: 0,15; 17,24); RR = 1,62 (95% CrI: 0,15; 16,66); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 65,4%. Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy podstawowej.

Bezpieczeństwo

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator wykonanym metodą aMAIC, z dopasowaniem populacji metodą PSM, nie stwierdzono istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia **jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego** u chorych leczonych erdafitynibem, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi enfortumab wedotyny: OR = 3,83 (95% CrI: 0,37; 39,69); RR = 1,02 (95% CrI: 0,98; 1,06); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 13,0%. Terapie erdafitynibem i enfortumabem wedotyny związane były ponadto z wysoce zbliżonym ryzykiem wystąpienia **ciężkiego zdarzenia niepożądanego** (OR = 1,16 [95% CrI: 0,52; 2,55]; RR = 1,09 [95% CrI: 0,68; 1,73]), **zdarzenia niepożądanego**

prowadzącego do zakończenia leczenia (OR = 0,94 [95% CrI: 0,32; 2,78]; RR = 0,95 [95% CrI: 0,38; 2,37]), zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu (OR = 1,11 [95% CrI: 0,21; 5,69]; RR = 1,10 [95% CrI: 0,23; 5,19]) oraz zdarzenia niepożądanego w ≥ 3 stopniu nasilenia (OR = 0,98 [95% CrI: 0,43; 2,22]; RR = 1,00 [95% CrI: 0,75; 1,34]); szacowane prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV wyniosły, w przypadku wymienionych punktów końcowych, odpowiednio 36,0%, 54,2%, 44,9% i 51,5%.

W ocenie ryzyka **zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem** (bez względu na ciężkość i nasilenie), w porównaniu pośrednim przez wspólny komparator wykonanym metodą aMAIC, z dopasowaniem populacji metodą PSM, stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie szansy wystąpienia ocenianego zdarzenia u chorych leczonych erdafitynibem, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi enfortumab wedotyny (OR = 8,59 [95% CrI: 1,49; 48,52]; oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 0,8%), przy wartości ryzyka względnego wskazującej na porównywalność ERDA i EV (RR = 1,09 [95% CrI: 0,99; 1,21]). Z kolei szansa, jak i ryzyko wystąpienia **zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia** było u leczonych erdafitynibem liczbowo niższe, niż u leczonych enfortumabem wedotyny, różnica nieistotna statystycznie: OR = 0,74 (95% CrI: 0,34; 1,60); RR = 0,86 (95% CrI: 0,57; 1,28); oszacowanie prawdopodobieństwa przewagi ERDA nad EV = 77,9%.

W analizie wrażliwości uzyskano wyniki potwierdzające odporność rezultatów podstawowej analizy bezpieczeństwa na przyjęte założenia. Ponadto, w dodatkowo ocenionych w analizie wrażliwości kategoriach TRAEs (raportowanych z badania EV-301 wyłącznie w wydłużonej obserwacji), pacjenci przyjmujący ERDA mieli liczbowo niższą (brak statystycznej istotności) szansę, w porównaniu z chorymi leczonymi EV, wystąpienia **ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem** (OR = 0,56 [95% CrI: 0,21; 1,47]; prawdopodobieństwo przewagi ERDA = 88,0%), **zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem prowadzącego do zakończenia leczenia** (OR = 0,55 [95% CrI: 0,16; 1,86]; prawdopodobieństwo przewagi ERDA = 83,0%) oraz **zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem prowadzącego do zgonu** (OR = 0,27 [95% CrI: 0,02; 3,70]; prawdopodobieństwo przewagi ERDA = 83,8%); oszacowane dla wymienionych punktów końcowych wartości RR były zbliżone do wartości OR.

11 Dyskusja

Rak urotelialny to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego, obejmujący takie lokalizacje jak pęcherz moczowy, moczowód, miedniczka nerkowa i cewka moczowa (ICD-10: C65-68). Szacuje się, że około 90% przypadków raka urotelialnego stanowi nowotwór złośliwy pęcherza moczowego, w pozostałych wymienionych lokalizacjach stwierdzany jest znacząco rzadziej. Rak urotelialny najczęściej występuje u osób w starszym wieku (największa zachorowalność w grupie wiekowej 80-84 lata), prawie trzy razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Zgodnie z danymi raportowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w Polsce w 2022 r. odnotowano 6 877 zachorowań na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego i 3 927 zgonów z tego powodu. Rokowanie w chorobie zlokalizowanej, ograniczonej do pęcherza moczowego jest dobre, a 5-letnie przeżycie wynosi 71%, jednak w wyższych stopniach zaawansowania raka pęcherza moczowego obserwuje się zdecydowane pogorszenie rokowania, a 5-letnie przeżycia są równe 39% dla choroby zaawansowanej regionalnie i jedynie 8% dla choroby w stadium przerzutowym (*APD Balversa 2025, KRN 2024, Chłosta 2013, Książek 2022, NCCN 4.2024, AOTMiT 089/2018, Daneshmand 2021, NCI 2023*).

Etiologia raka pęcherza moczowego nie jest w pełni poznana. Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka urotelialnego jest palenie tytoniu, znaczenie przypisuje się także ekspozycji na chemiczne kancerogeny, zwłaszcza aminy aromatyczne. Ponadto, istotną rolę odgrywają zaburzenia genetyczne, w tym polimorfizm niektórych genów odpowiedzialnych za metabolizm ksenobiotyków (np. *NAT2* czy *GSTM1*) czy nadmierna ekspresja i nieprawidłowa regulacja aktywności FGFR. Ze względu na fakt, że rodzina receptorów kinaz transbłonowych FGFR ma istotne znaczenie w proliferacji, przeżyciu, migracji oraz różnicowaniu komórek, zmiany w receptorach FGFR są jednym z czynników napędzających proces nowotworowy. Mutacje w obrębie genu *FGFR3* wykrywane są nawet w 42% wszystkich przypadków raka urotelialnego i do 20% nowotworów w stadium przerzutowym. Wpływ zmian w genie *FGFR* na rokowanie u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym jest niejednoznaczny. Niemniej jednak, z uwagi na odkrycie w ostatnim czasie znaczenia receptora FGFR w karcynogenezie raka urotelialnego, wyznaczono go jako jeden z punktów uchwytu dla nowo rozwijanych terapii celowanych (*APD Balversa 2025, Książek 2022, Wysocki 2022, Katoh 2014, Touat 2015, Lorient 2019, Stecca 2021, Sternberg 2023, Tassinari 2022*).

Jedyną skuteczną metodą leczenia raka pęcherza moczowego pozostaje leczenie chirurgiczne. Jest to postępowanie możliwe do zastosowania w przypadku zmian powierzchniowych (Tis, Ta, T1) oraz wybranych nowotworów w stadium zaawansowania T2, T3 lub T4. U części pacjentów poprawę wyników leczenia można osiągnąć przez uzupełnienie operacji leczeniem adiuwantowym lub neoadiuwantowym. Z kolei, w przypadku pacjentów z rozsiałym rakiem pęcherza moczowego postępowanie mające na celu

wydłużenie przeżycia uwzględnia zastosowanie radioterapii lub terapii systemowych. Standardowym leczeniem pierwszego rzutu, refundowanym w Polsce, od lat pozostaje chemioterapia skojarzona oparta na cisplatynie, a u pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny – na karboplatynie. W przypadku braku progresji choroby po chemioterapii, możliwe jest zastosowanie leczenia podtrzymującego przeciwciałem PD-L1 – awelumabem. Do terapii wskazanych jako druga i/lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka urotelialnego, które są dostępne dla polskich pacjentów należą: enfortumab wedotyny oraz, w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia enfortumabem wedotyny, standardowa chemioterapia (APD Balversa 2025, Wysocki 2024, EPAR Balversa 2024, EPAR Padcev 2022).

Pomimo zatwierdzenia w ostatnich latach kilku nowych terapii, możliwych do zastosowania w leczeniu przerzutowego raka urotelialnego, opcje terapeutyczne dostępne dla chorych, którzy otrzymali już chemioterapię opartą o związki platyny oraz immunoterapię inhibitorami PD-1/PD-L1 są ograniczone i wciąż brakuje ustalonego standardu postępowania. Większość chorych na raka urotelialnego to pacjenci w starszym wieku, którzy mogą być obciążeni licznymi chorobami współistniejącymi. Ze względu na znaczną toksyczność dostępnych terapii, istotna część pacjentów w ogóle nie może otrzymać chemioterapii systemowej, a liczba osób kwalifikujących się do kolejnych terapii zmniejsza się z każdą linią leczenia. Widoczna jest zatem niezaspokojona potrzeba tej grupy chorych, wynikająca z ograniczonej dostępności efektywnego i dobrze tolerowanego leczenia. W związku z tym, w ostatnich latach prowadzono badania, mające na celu znalezienie nowych substancji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu przerzutowego raka urotelialnego, które zaowocowały m.in. odkryciem roli receptora FGFR w karcynogenezie raka urotelialnego i wyznaczeniem go jako jednego z kierunków rozwoju nowych terapii celowanych. Wrażliwość na inhibitory FGFR wykazują guzy z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, które stanowią do 20% wszystkich przypadków przerzutowego raka urotelialnego. Jedyną terapią ukierunkowaną na zmiany FGFR dopuszczoną do obrotu na terenie Europy jest erdafitynib. Erdafitynib to inhibitor kinazy tyrozynowej pan-receptora czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *pan-fibroblast growth factor receptor*, FGFR). W oparciu o wyniki badania RCT *THOR*, erdafitynib został zarejestrowany w leczeniu chorych z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium (przy czym pacjenci, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapię lub immunoterapię i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową w leczeniu przerzutów) (APD Balversa 2025, IZWOZ 2019, EPAR Balversa 2024, ChPL Balversa 2024).

Celem wykonanej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa erdafitynibu stosowanego w populacji chorych odpowiadającej docelowej populacji wnioskowanego programu lekowego, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium. W praktyce, w warunkach polskich oznacza to pacjentów, którzy otrzymali awelumab stosowany jako leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszej linii opartej na pochodnych platyny oraz pacjentów po leczeniu uzupełniającym niwolumabem stosowanym po radykalnej cystektomii (RO), z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki leku. Spośród finansowanych ze środków publicznych terapii, dostępnych dla polskich pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, jako właściwy komparator wybrano enfortumab wedotyny – lek refundowany w drugiej linii leczenia, bez względu na obecność zmian genetycznych, który jest powszechnie rekomendowany na tym etapie leczenia i stanowi standard postępowania klinicznego w sytuacji progresji podczas lub po chemioterapii związkami platyny i inhibitorem PD-1/PD-L1. Należy zauważyć, że wnioskowana populacja refundacyjna dla erdafitynibu jest szersza od populacji refundacyjnej enfortumabu wedotyny pod względem stanu sprawności pacjentów i obejmuje również chorych z oceną stanu sprawności 2 wg ECOG. W tej grupie pacjentów, w ramach polskiego systemu refundacji leków, możliwe jest jedynie zastosowanie wybranych schematów chemioterapii. Mając na uwadze opinie ekspertów odnoszące się do praktyki polskiej oraz polskie wytyczne kliniczne (Wysocki 2024), w analizie klinicznej za główny komparator dla erdafitynibu w rozpatrywanym wskazaniu przyjęto enfortumab wedotyny w monoterapii, a chemioterapię standardową wskazano jako komparator dodatkowy (APD Balversa 2025).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie pierwotne, oceniające erdafitynib, które spełniło przyjęte kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej – badanie *THOR*. Była to wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją, w której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo erdafitynibu z wybranymi jednolekowymi schematami chemioterapii standardowej (docetaksel lub winflunina w monoterapii). Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z histologicznym potwierdzeniem raka urotelialnego, w stadium nieresekcyjnym lub przerzutowym z obecnością w guzie nowotworowym ≥ 1 spośród poszukiwanych translokacji lub mutacji *FGFR*, ze stanem sprawności wg ECOG równym 0, 1 lub 2. Do kryteriów włączenia należały również: progresja choroby, przebyta podczas lub po zakończeniu poprzedniego leczenia przeciwnowotworowego, wcześniejsze leczenie inhibitorem PD-1/PD-L1 oraz otrzymanie maksymalnie dwóch linii leczenia ogólnoustrojowego (do których zaliczano terapie stosowane na etapie choroby przerzutowej, a także chemioterapię lub immunoterapię neoadiuwantową lub adiuwantową, jeśli w ciągu 12 miesięcy

od otrzymania ostatniej dawki leku wystąpiła progresja). Kryteria włączenia pacjentów do badania *THOR* były w wysokim stopniu zgodne z wymaganiami określonymi na etapie kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu lekowego, a populacja oceniana w badaniu odpowiednio reprezentowała populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *THOR* było przeżycie całkowite. W badaniu analizowano również: przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo. U pacjentów leczonych erdafitynibem, w obserwacji o medianie równej 15,9 miesiąca, odnotowano redukcję ryzyka zgonu o 36% oraz redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 42% względem grupy otrzymującej chemioterapię. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 45,6% leczonych erdafitynibem (względem 11,5% w grupie kontrolnej), a korzyść kliniczną, polegającą na uzyskaniu co najmniej stabilizacji choroby – u ponad 80% (względem 43,1%). Wyniki analiz w podgrupach były spójne z odpowiednimi wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej, wskazując na wyższą skuteczność erdafitynibu w porównaniu do chemioterapii w zakresie ocenianych punktów końcowych: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i odpowiedzi na leczenie. W części analiz obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej, jednak przy interpretacji wyników analiz w podgrupach, należy mieć na uwadze niewielką liczebność pewnych podgrup i ryzyko wystąpienia nieznanymi czynnikami zakłócającymi, ograniczające możliwości wnioskowania na tej podstawie. W analizie bezpieczeństwa nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania większości ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych. Odnotowano jednak, że AEs prowadzące do redukcji dawki oraz AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia występowały istotnie częściej w grupie leczonej erdafitynibem niż w grupie kontrolnej. W wielu przypadkach wspomniane modyfikacje dawkowania erdafitynibu (redukcja dawki leku lub czasowe wstrzymanie leczenia) były wystarczające do opanowania występujących zdarzeń niepożądanych, a odsetek chorych wymagających zakończenia leczenia z powodu AEs był liczbowo niższy w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. Odsetek pacjentów leczonych erdafitynibem, u których odnotowano występowanie AEs związanych z leczeniem był wysoki, jednak wiele obserwowanych zdarzeń miało łagodne nasilenie, a charakter najczęstszych AEs był zgodny ze znanym profilem działań niepożądanych leku. Zaobserwowano pewne różnice pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (w grupie interwencji najczęściej występowały hiperfosfemia, biegunka i zapalenie jamy ustnej, a w grupie kontrolnej: niedokrwistość, alopecja i nudności), odzwierciedlające różnice w profilach bezpieczeństwa porównywanych leków.

W ramach prezentowanej analizy klinicznej przeprowadzono także porównanie z głównym komparatorem dla wnioskowanej terapii – enfortumabem wedotyny, koniugatem lek-przeciwciała obecnie refundowanym w szerszej populacji chorych, niż wnioskowana dla erdafitynibu – z nieresekcyjnym lub

przerzutowym rakiem urotelialnym po wcześniejszej immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1, bez ukierunkowania na określoną aberrację genetyczną tkanki guza. Z uwagi na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących erdafitynib z enfortumabem wedotyny porównanie przeprowadzono pośrednio, w oparciu o wyniki opublikowanej analizy *Van Sanden 2024*. Wspomniana analiza została przeprowadzona metodą zakotwiczonego porównanie pośredniego korygowanego charakterystykami populacji (aMAIC), w której, poza wykorzystaniem wspólnego komparatora (co stanowi przewagę metody „zakotwiczonego [ang. *anchored*”]) MAIC nad klasycznym MAIC z udziałem badań jednoramiennych) przeprowadzono dopasowanie kohort ERDA i EV metodą *propensity score weighting* – co było możliwe dzięki dostępności dla autorów badania indywidualnych danych pacjentów z próby *THOR*. W porównaniu pośrednim *Van Sanden 2024* oceniono wszystkie najważniejsze punkty końcowe skuteczności (OS, PFS, ORR i CR), jak i bezpieczeństwa (AE, ciężkie AE, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu, AE ≥ 3 stopnia, TRAE, TRAE ≥ 3 stopnia), a wyniki przedstawiono, poza uzyskanymi w modelu z dopasowaniem, także w wariantach bez korekty, jak i na etapie niepełnego dopasowania uzyskanego poprzez wykluczenie części pacjentów (bez wag PSM). Z uwagi na możliwość przeprowadzenia w analizie własnej wyłącznie prostego porównania pośredniego metodą Büchera, również z wykorzystaniem badań *THOR* i *EV-301*, jednak bez możliwości dopasowania kohort lub jakiegokolwiek innej korekty potencjalnych błędów wynikających z porównywania interwencji stosowanych w dwóch niezależnych próbach klinicznych, a zatem mniej wiarygodnego od odnalezionej analizy *Van Sanden 2024*, odstąpiono od wykonywania porównania pośredniego ERDA vs EV *de novo*. Przeprowadzone wyszukiwanie systematyczne umożliwiło, dzięki odpowiednim słowom kluczowym, identyfikację badań z randomizacją oceniających enfortumab wedotyny względem chemioterapii. Wyniki wyszukiwania potwierdziły, że analiza *Van Sanden 2024* została oparta na najbardziej aktualnych wynikach z badań *THOR* i *EV-301*, które jednocześnie były jedynymi badaniami RCT możliwymi do uwzględnienia w porównaniu pośrednim w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym (i niemożliwym do leczenia radykalnego) lub przerzutowym rakiem urotelialnym po wcześniejszym leczeniu immunoterapią anty-PD-1/anty-PD-L1. W porównaniu pośrednim *Van Sanden 2024* wykazano, że pod względem całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji skuteczność erdafitynibu jest porównywalna do skuteczności enfortumabu wedotyny, przy możliwie wyższym prawdopodobieństwie wystąpienia odpowiedzi na leczenie, w szczególności odpowiedzi całkowitej (stwierdzone różnice na korzyść erdafitynibu były jednak wyłącznie liczbowe, przy szerokich 95% CrI). W analizie bezpieczeństwa jedyną istotną statystycznie różnicą była zwiększona u leczonych erdafitynibem szansa wystąpienia dowolnego (bez względu na ciężkość i nasilenie) zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, na którą wskazywała wyłącznie wartość ilorazu szans (OR = 8,59 [95% CrI: 1,49; 48,52]); oszacowany dla tego samego punktu końcowego wskaźnik ryzyka względnego

wskazywał na zbliżone prawdopodobieństwa występowania TRAE dla porównywanych terapii (RR = 1,09 [95% CrI: 0,99; 1,21]). We wszystkich innych analizowanych kategoriach zdarzeń niepożądanych wartości OR i RR były bliskie jedności, wskazując na porównywalne bezpieczeństwo erdafitynibu i enfortumabu wedotyny lub poniżej jedności (różnice liczbowe, nieistotne statystycznie), sugerując niższe ryzyko występowania, u leczonych erdafitynibem, TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia (OR = 0,74; RR = 0,86), ciężkich TRAEs (OR = 0,56; RR = 0,62), TRAEs prowadzących do zakończenia leczenia (OR = 0,55; RR = 0,60) oraz TRAEs prowadzących do zgonu (OR = 0,27; RR = 0,27). Uzyskane wyniki wskazują zatem, że w rozważanej populacji chorych z rakiem urotelialnym, w wąskiej grupie pacjentów posiadających określone aberracje genetyczne w DNA guza, u których zastosowano już standardowe leczenie pierwszoliniowe raka przerzutowego i immunoterapię, erdafitynib stanowi alternatywę dla enfortumabu wedotyny, pozwalającą uzyskać porównywalne korzyści zdrowotne bez pogorszenia ryzyka istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych.

Wnioskowane leczenie erdafitynibem to pierwsza zarejestrowana terapia celowana raka urotelialnego, dedykowana pacjentom ze zmianami genetycznymi *FGFR3* w tkance guza nowotworowego. Objęcie refundacją erdafitynibu w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy otrzymali już standardowe leczenie I linii, jak i immunoterapię inhibitorami PD-1 lub PD-L1, wynikające z ograniczonej dostępności efektywnych i dobrze tolerowanych opcji leczenia kolejnych linii. Terapia erdafitynibem wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo do leczenia enfortumabem wedotyny, stosowanym w warunkach polskich w drugiej linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, bez względu na obecność aberracji genetycznych. Udostępnienie erdafitynibu dla osób z podatnymi aberracjami *FGFR3*, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium, zwiększyłoby dostępność terapii o wykazanej skuteczności. Z uwagi na różniące się od pozostałych dostępnych terapii, specyficzne dla erdafitynibu mechanizm działania oraz profil charakterystycznych działań niepożądanych, udostępnienie tego leku poprawiłoby również możliwości wyboru leczenia dopasowanego do danego pacjenta, biorąc pod uwagę jego stan ogólny i choroby współistniejące oraz charakterystykę kliniczną i molekularną choroby. Co więcej, terapie obecnie stosowane w leczeniu drugiej i kolejnych linii zaawansowanego raka urotelialnego wymagają podania dożylnego, powodującego dyskomfort pacjentów i generującego dodatkowe koszty związane z podaniem. Erdafitynib jest natomiast lekiem przyjmowanym doustnie, w postaci tabletek, co umożliwia stosowanie wnioskowanej terapii w warunkach domowych, stanowiąc dodatkową korzyść dla pacjentów.

12 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W przeprowadzonym wyszukiwaniu systematycznym odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, oceniające erdafitynib stosowany w poszukiwanej populacji (dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium) – badanie *THOR*. Niemniej jednak była to poprawnie zaprojektowana, wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją, w której oceniano istotne klinicznie punkty końcowe (OS, PFS, ORR, ocena bezpieczeństwa).
- Nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego erdafitynib z enfortumabem wedotyny, wskazanym jako podstawowy komparator w niniejszej analizie. Jednak w publikacji *Van Sanden 2024* odnaleziono wyniki skorygowanego porównania pośredniego ERDA vs EV, przeprowadzonego metodą zakotwiczonego porównania pośredniego korygowanego charakterystykami populacji (aMAIC). We wspomnianej analizie wykorzystano dane z dwóch badań RCT: *THOR* (ERDA vs CTH) oraz *EV-301* (EV vs CTH). Należy zwrócić uwagę, że ze względu na wykorzystanie wspólnego komparatora (co stanowi przewagę metody „zakotwiczonego [ang. *anchored*]” MAIC nad klasycznym MAIC z udziałem badań jednoramiennych) oraz przeprowadzenie dopasowania kohort ERDA i EV metodą *propensity score weighting* (co było możliwe dzięki dostępności dla autorów badania indywidualnych danych pacjentów z próby *THOR*) analiza charakteryzuje się wysoką wiarygodnością. W porównaniu pośrednim *Van Sanden 2024* oceniono wszystkie najważniejsze punkty końcowe skuteczności (OS, PFS, ORR i CR), jak i bezpieczeństwa (AE, ciężkie AE, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu, AE ≥ 3 stopnia, TRAE, TRAE ≥ 3 stopnia), a wyniki przedstawiono, poza uzyskanymi w modelu z dopasowaniem, także w wariantach bez korekty (co odpowiada wynikom klasycznego porównania pośredniego), jak i na etapie niepełnego dopasowania uzyskanego poprzez wykluczenie części pacjentów (bez wag PSM).
- Nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego, spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

Ograniczenia porównania pośredniego ERDA vs EV:

- Z względu na niepełną zgodność kryteriów włączenia/wykluczenia i charakterystyk wyjściowych dopasowanie populacji badania *THOR* do populacji badania *EV-301* spowodowało konieczność

ograniczenia liczebności pacjentów leczonych w badaniu *THOR* o względem populacji ITT, z wyjściowych 266 do 126 („efektywna wielkość próby”). Zmniejszenie liczby pacjentów leczonych EV wiąże się ze zmniejszeniem mocy wykrycia różnic pomiędzy ERDA a CTH oraz pomiędzy ERDA a EV w prezentowanym porównaniu pośrednim (szerokie Crl wokół oszacowań efektów względnych).

- Z uwagi na brak raportowania lub odmienne raportowanie danej charakterystyki wyjściowej w badaniu *THOR* niż w publikacjach z badania *EV-301* nie było możliwe dopasowanie populacji wspomnianych badań pod względem typu histologicznego nowotworu, obecności przerzutów wyłącznie w węzłach chłonnych, otrzymania ≥ 3 linii wcześniejszego leczenia systemowego, najlepszej uzyskanej odpowiedzi na wcześniejszą immunoterapię anty-PD-1/anty-PD-L1 ani czasu od rozpoznania choroby przerzutowej lub miejscowo zaawansowanej. Z uwagi na brak oceny cech molekularnych guza w badaniu *EV-301* nie było także możliwe dopasowanie grup pod względem udziału pacjentów z aberracją *FGFR3* lub *FGFR2*, a dopasowanie pod względem wcześniejszych linii leczenia systemowego było obciążone ograniczeniem w postaci braku charakterystyki podgrupy chorych leczonych 1 lub 2 wcześniejszymi terapiami – wobec czego zostało przeprowadzone jedynie w analizie wrażliwości. Każde porównanie pośrednie jest ponadto obciążone ryzykiem niedopasowania grup pod względem poziomu nieznanymi lub niemierzalnymi czynnikami zakłócającymi. Niemniej przeprowadzone dopasowanie obejmowało ogółem 10 wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych uznanych przez ekspertów klinicznych za cechy o istotnym znaczeniu dla rokowania w docelowej populacji chorych, a analizy wrażliwości, w tym wariant z kumulatywnym dodawaniem kolejnych, pojedynczych charakterystyk, do korekty wyników metodą PSM, dała rezultaty spójne z wynikami analizy podstawowej.
- Włączone do porównania pośredniego badania pierwotne były heterogeniczne pod względem częstotliwości oceny odpowiedzi. W badaniu *THOR* oceny odpowiedzi dokonywano w pierwszym roku co 6 tygodni (+/- 7 dni), a następnie według wskazań klinicznych. W badaniu *EV-301* oceny dokonywano co 8 tygodni (+/- 7 dni). Częściej wykonywana w badaniu *THOR* radiologiczna ocena odpowiedzi w pierwszym roku leczenia mogła prowadzić do szybszego wykrywania progresji u chorych leczonych erdafitynibem, w porównaniu do pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny – co stanowi ograniczenie działające w kierunku konserwatywnym (potencjalnie odchylające wartość HR na niekorzyść erdafitynibu).
- Zakres analizy wrażliwości dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych był ograniczony brakiem raportowania części ocenianych kategorii AE w publikacjach z badania *EV-301* w wydłużonym okresie obserwacji (z punktów końcowych ocenianych również w analizie *interim*

raportowano wyłącznie TRAE i TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia). Z kolei niektóre kategorie TRAEs (ciężkie, prowadzące do zakończenia leczenia, prowadzące do zgonu) nie były we wspomnianym badaniu raportowane w analizie *interim*, wobec czego nie mogły zostać uwzględnione w analizie podstawowej porównania pośredniego. Wymienione dodatkowe kategorie TRAEs zostały ocenione w analizie wrażliwości i w każdym przypadku porównanie ERDA vs EV wykazało liczbowo niższą szansę i ryzyko wystąpienia ocenianych zdarzeń u pacjentów leczonych ERDA.

Ograniczenia odnalezionych badań

Ograniczenia badania THOR:

- W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Takie postępowanie uzasadniono koniecznością wyboru przez badacza schematu leczenia stosowanego w grupie kontrolnej w danym ośrodku oraz różnicami w zakresie drogi podawania porównywanych interwencji (erdafitynib był stosowany doustnie raz dziennie, a docetaksel i winfluninę podawano we wlewach dożylnych, co 3 tygodnie). Należy zauważyć, że pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite – jest to punkt końcowy oceniany w sposób obiektywny, w związku z czym brak zaślepienia nie ma zakłócającego wpływu na wiarygodność jego oceny.
- W obu porównywanych grupach (ERDA vs CTH) zaplanowano prowadzenie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji lekarza (w wybranych sytuacjach, w grupie interwencji dopuszczano kontynuację leczenia erdafitynibem po stwierdzeniu progresji choroby). Jednak, w grupie interwencji mediana ekspozycji na erdafitynib była dłuższa, równa 4,8 miesiący (zakres: 0,2-38,2) przy medianie ekspozycji na chemioterapię 1,4 miesiąca (zakres: 0,03; 27,0) w grupie kontrolnej.
- Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, zaplanowano włączanie do badania pacjentów z obecnością w guzie nowotworowym co najmniej jednej z następujących mutacji w obrębie genu *FGFR3* (R248C, S249C, G370C lub Y373C) lub co najmniej jednej z translokacji, prowadzących do powstania genów fuzyjnych: *FGFR2-BICC1*, *FGFR2-CASP7*, *FGFR3-TACC3_V1*, *FGFR3-TACC3_V3* lub *FGFR3-BAIAP2L1*. Wśród zakwalifikowanych pacjentów najczęściej występującą aberracją *FGFR* była mutacja *FGFR3-S249C* (46,6%), następnie mutacja *FGFR3-Y373C* (16,9%) i translokacja *FGFR3-TACC3_V1* (9,8%). U żadnego pacjenta włączonego do badania nie stwierdzono aberracji *FGFR2*. Jak zauważyli autorzy badania, jest to odzwierciedleniem rzadkiego występowania aberracji *FGFR2* w raku urotelialnym. Zgodnie z aktualną wiedzą, to zaburzenia

FGFR3 (mutacje i translokacje) są zdarzeniami występującymi na wczesnym etapie onkogenezy raka urotelialnego (Loriot 2023a).

- Odnotowano pewną nierównowagę pomiędzy grupami, w zakresie liczby pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia przypisanego podczas randomizacji. Erdafitynibu nie zastosowano u 1 pacjenta (0,7%) włączonego do grupy interwencji, a chemioterapii nie otrzymało 18 pacjentów (13,8%) w grupie kontrolnej. W znacznym stopniu wynikało z faktu, że 12 chorych (9,2%) przypisanych do grupy kontrolnej (i 0 pacjentów w grupie interwencji) odmówiło stosowania przypisanego leczenia. Obserwowane różnice w tym zakresie mogły wynikać z mniejszej gotowości pacjentów do otrzymania chemioterapii postrzeganej jako leczenie bardziej obciążające w porównaniu do nowych terapii celowanych. Niemniej jednak, w przeprowadzonych przez autorów analizach wrażliwości dla OS i PFS, uwzględniających ryzyko zakłóceń z tym związanych odnotowano wyniki zbliżone do wyników uzyskanych w analizie głównej, co wskazywało, że rzeczywisty wpływ wspomnianych odstępstw na oszacowanie efektu był niewielki.
- Nie opublikowano wyników zaplanowanej oceny punktów końcowych ocenianych przez pacjenta. Jednak, w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym dla Balversa podsumowano, że: brak jest wyników dot. oceny jakości życia prowadzonej w oparciu o kwestionariusz PGIS, dostarczono jedynie ogólne informacje dot. oceny jakości życia prowadzonej w oparciu o kwestionariusze EQ-5D-5L i FACT-BI: „brak istotnych różnic”. Ponadto, wspomniano, że jeden z zaplanowanych punktów końcowych (czas do pogorszenia objawów raka pęcherza moczowego, oceniany w ramach kwestionariusza FACT-BI) nie stanowi zwalidowanego punktu końcowego i jego znaczenie kliniczne jest niejasne. Zaznaczono również, że ze względu na brak zaślepienia, dane odnośnie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta nie pozwalają na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w zakresie wpływu porównywanych interwencji na jakość życia (EPAR Balversa 2024).
- Zgodnie z decyzją niezależnego komitetu monitorującego dane (IDMC), badanie zostało wcześniej przerwane, po przeprowadzeniu zaplanowanej analizy *interim*, ze względu na wykazanie jednoznacznej przewagi erdafitynibu nad chemioterapią już na tym etapie. Zniesiono zaślepienie danych i odstąpiono od prowadzenia dalszych analiz formalnych, a przeprowadzona analiza *interim* miała być odtąd traktowana jako analiza końcowa. Należy zaznaczyć, że przeprowadzenie analizy *interim* zostało predefiniowane w protokole badania i planie analizy statystycznej, wraz z określeniem liczby zdarzeń wymaganej do jej przeprowadzenia, uwzględnieniem zaplanowanej oceny danych prowadzonej przez IDMC i wyznaczeniem kryteriów, które muszą być spełnione, aby przedwcześnie zakończyć badanie na tym etapie. Opisywana analiza została

przeprowadzona w sposób zgodny z założeniami, przedstawionymi w protokole badania i planie analizy statystycznej.

- Chemioterapia standardowa, wybrana jako leczenie stosowane w grupie kontrolnej badania *THOR* nie odpowiada w pełni wskazanej jako właściwy komparator dodatkowy w niniejszej analizie klinicznej chemioterapii standardowej dostępnej dla polskich pacjentów (tj. schematów leczenia rekomendowanych i refundowanych w ocenianym wskazaniu). W grupie kontrolnej dopuszczalne było stosowanie jednego z jednolekowych schematów chemioterapii, wybieranych przez badacza przed randomizacją, spośród następujących: docetaksel w monoterapii lub winflunina w monoterapii. Jako uzasadnienie takiego wyboru leków, autorzy badania wskazali, że w czasie projektowania badania były to schematy chemioterapii najczęściej przepisywane w krajach uczestniczących. Oba wymienione schematy chemioterapii są wskazywane w wytycznych praktyki klinicznej jako opcje leczenia możliwe do zastosowania na tym etapie choroby. W warunkach polskich, docetaksel w monoterapii jest finansowany ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu. Winflunina w monoterapii jest lekiem dopuszczonym do obrotu, jednak ze względu na brak refundacji w Polsce w ocenianym wskazaniu, nie stanowi właściwego komparatora w niniejszej analizie klinicznej. Pewne różnice w zakresie stosowanych schematów chemioterapii standardowej są spodziewane ze względu na różnice pomiędzy obowiązującymi aktualnie w Polsce oraz występującymi w krajach uczestniczących w czasie projektowania badania wytycznymi praktyki klinicznej i warunkami refundacji. Wśród 130 chorych włączonych do grupy kontrolnej, winflunina była schematem chemioterapii przypisanym dla 48 pacjentów (36,9%), a docetaksel – dla 82 pacjentów (63,1%). Całą grupę kontrolną, obejmującą zarówno chorych stosujących docetaksel, jak i winfluninę analizowano łącznie, jednak dla OS, PFS i ORR przedstawiono również wyniki analiz w podgrupach wyodrębnionych względem rodzaju stosowanej chemioterapii, które były spójne z wynikami uzyskanymi dla populacji ITT.

13 Wnioski końcowe

Rak urotelialny to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego. Prognoza w chorobie zlokalizowanej, ograniczonej do pęcherza moczowego jest dobra, jednak w wyższych stopniach zaawansowania obserwuje się zdecydowane pogorszenie rokowania, a 5-letnie przeżycie w chorobie przerzutowej to jedynie 8%. Standardowym leczeniem pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego, refundowanym w Polsce, jest chemioterapia skojarzona oparta o związki platyny. W przypadku braku progresji możliwe jest zastosowanie leczenia podtrzymującego przeciwciałem PD-L1 – awelumbem. Jedyne terapie dostępne dla polskich pacjentów, możliwe do zastosowania jako druga i/lub kolejne linie leczenia zaawansowanego raka urotelialnego to enfortumab wedotyny oraz wybrane jednolekowe schematy chemioterapii.

Wnioskowany program lekowy adresowany jest do dorosłych chorych na raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia radykalnego lub w stadium uogólnienia, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium (przy czym neoadiuwantowa lub adiuwantowa terapia inhibitorem PD-1 lub PD-L1, z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy, uznawana jest za terapię stosowaną na etapie choroby przerzutowej). W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano badanie kliniczne z randomizacją, w którym wykazano istotnie wyższą skuteczność erdafitynibu w porównaniu ze standardową chemioterapią stosowaną w tej linii leczenia. W skorygowanym porównaniu pośrednim przeprowadzonym metodą MAIC, odnotowano również, że terapia erdafitynibem wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo do leczenia enfortumabem wedotyny, stosowanym w warunkach polskich w drugiej linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, bez względu na obecność aberracji genetycznych.

Erdafitynib to pierwsza zarejestrowana terapia celowana raka urotelialnego, dedykowana pacjentom ze zmianami genetycznymi *FGFR3*. Objęcie refundacją erdafitynibu we wnioskowanej populacji stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy otrzymali już standardowe leczenie I linii i immunoterapię inhibitorami PD-1 lub PD-L1, przez zwiększenie dostępności terapii o wykazanej skuteczności. Ze względu na różniące się od pozostałych dostępnych terapii, specyficzne dla erdafitynibu mechanizm działania i profil działań niepożądanych, udostępnienie tego leku poprawiłoby możliwości wyboru leczenia dopasowanego do danego pacjenta. Co więcej, terapie stosowane obecnie we wnioskowanej populacji wymagają podania dożylnego, a erdafitynib jest lekiem przyjmowanym doustnie, możliwym do stosowania w warunkach domowych, co stanowi dodatkową korzyść dla pacjentów.

14 Załączniki

14.1 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 13.01.2025 roku.

Tabela 53. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	erdafitinib[nm] OR erdafitinib[all]	326
#2	"carcinoma, transitional cell"[mh]	22 411
#3	"transitional cell"[all] OR urothelial[all]	42 410
#4	cancer[all] OR carcinoma[all] OR tumor[all]	5 930 167
#5	#3 AND #4	39 893
#6	#2 OR #5	39 893
#7	#1 AND #6	176
#8	enfortumab vedotin[nm] OR enfortumab vedotin[all]	445
#9	#8 AND #6	375
#10	randomized controlled trial[pt]	630 754
#11	random allocation[mh]	107 990
#12	random*[tiab]	1 591 686
#13	controlled[tiab]	1 062 434
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	2 339 145
#15	#9 AND #14	23
#16	#7 OR #15	197

Tabela 54. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	('erdafitinib'/exp OR 'erdafitinib') AND [embase]/lim	1 204
#2	'transitional cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	37 351
#3	('transitional cell' OR urothelial) AND [embase]/lim	57 305
#4	(cancer OR carcinoma OR tumor) AND [embase]/lim	6 294 480
#5	#3 AND #4	53 616
#6	#2 OR #5	53 616
#7	#1 AND #6	534
#8	('enfortumab vedotin'/exp OR 'enfortumab vedotin') AND [embase]/lim	1 228
#9	#6 AND #8	924

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#10	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	710 620
#11	randomization:de AND [embase]/lim	79 970
#12	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1 803 875
#13	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1 117 308
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	2 445 051
#15	#9 AND #14	104
#16	#7 OR #15	627

Tabela 55. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	erdafitinib	62
#2	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]	894
#3	'transitional cell' OR urothelial	2 778
#4	cancer OR carcinoma OR tumor	281 693
#5	#3 AND #4	2 626
#6	#2 OR #5	2 626
#7	#1 AND #6	48
#8	'enfortumab vedotin'	104
#9	#8 in Trials	104
#10	#7 OR #9	145

14.1 Przeglądy systematyczne włączone do przeglądu badań wtórnych

- Cersosimo 2024** Cersosimo RJ. Targeted and immunotherapy for the management of advanced urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Health Syst Pharm* 2024; 81(22):1109-1123. DOI:10.1093/ajhp/zxae090
- Daher 2024** Daher R, Ruplin A, Gupta S, Spiess PE, Kamat AM, Cigliola A, Tateo V, Mercinelli C, Grivas P, Necchi A. The spectrum of cutaneous toxicities related to novel genitourinary cancer therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024; 200:104420. DOI:10.1016/j.critrevonc.2024.104420
- Deininger 2021** Deininger S, Törzsök P, Oswald D, Lusuadi L. 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). DOI:10.3390/cancers13133206
- Kardoust Parizi 2021** Kardoust Parizi M, Margulis V, Lotan Y, Mori K, Shariat SF. Fibroblast growth factor receptor: A systematic review and meta-analysis of prognostic value and therapeutic options in patients with urothelial bladder carcinoma. *Urol Oncol* 2021; 39(7):409-421. DOI:10.1016/j.urolonc.2021.01.025
- Koshkin 2021** Koshkin VS, Osbourne AS, Grivas P. 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. DOI:10.21037/tau-21-123
- Li 2024** Li R, Linscott J, Catto JWF, Daneshmand S, Faltas BM, Kamat AM, Meeks JJ, Necchi A, Pradere B, Ross JS, van der Heijden MS, van Rhijn BWG, Lorient Y. FGFR Inhibition in Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2024. DOI:10.1016/j.eururo.2024.09.012

14.2 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, Servetto A, Belli S, Santaniello A, Scagliarini S, Crocetto F, Bianco R, Formisano L. Role of FGFR3 in bladder cancer: Treatment landscape and future challenges. *Cancer Treat Rev* 2023; 115:102530. DOI:10.1016/j.ctrv.2023.102530

Bansal P, Dwivedi DK, Hatwal D, Sharma P, Gupta V, Goyal S, Maithani M. Erdafitinib as a Novel and Advanced Treatment Strategy of Metastatic Urothelial Carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2021; 21(18):2478-2486. DOI:10.2174/1871520621666210121093852

Bin Riaz I, Khan AM, Catto JWF, Hussain SA. Bladder cancer: shedding light on the most promising investigational drugs in clinical trials. *Expert Opin Invest Drugs* 2021; 30(8):837-855. DOI:10.1080/13543784.2021.1948999

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 SA. Optimizing management of advanced urothelial carcinoma: A review of emerging

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat funkcji genu FGFR3 w rozwoju raka pęcherza moczowego, z uwzględnieniem omówienia dostępnych i będących w fazie badań terapii celowanych. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat danych przedklinicznych i klinicznych oraz trwających badań oceniających erdafitynib w leczeniu chorych na raka urotelialnego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny, szeroki przegląd badań nowych terapii stosowanych lub testowanych u chorych na raka pęcherza moczowego / raka urotelialnego w różnych stadiach zaawansowania klinicznego. Podano informacje o przeszukanych bazach (z baz bibliograficznych przeszukano tylko PubMed) i datę wyszukiwania, ale nie podano kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - artykuł przedstawiający wynik uzgodnień grupy roboczej specjalistów kanadyjskich podjętych w oparciu o metodykę "consensus development conference", dotyczących aktualizacji zaleceń postępowania w leczeniu nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, na podstawie nowych, opublikowanych badań II lub III fazy. Konsensus podejmowano w oparciu o celowany

therapies and biomarker-driven patient selection. *Can Urol Assoc J* 2020; 14(8):E373-E382. DOI:10.5489/CUAJ.6458

Casadei C, Dizman N, Schepisi G, Cursano MC, Basso U, Santini D, Pal SK, De Giorgi U. Targeted therapies for advanced bladder cancer: new strategies with FGFR inhibitors. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11:1758835919890285. DOI:10.1177/1758835919890285

Chandana SR, Babiker HM, Mahadevan D. Clinical complexity of utilizing FGFR inhibitors in cancer therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs* 2020; 29(12):1413-1429. DOI:10.1080/13543784.2020.1838484

D'Angelo A, Bagby S, Galli IC, Bortoletti C, Roviello G. Overview of the clinical use of erdafitinib as a treatment option for the metastatic urothelial carcinoma: where do we stand. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13(10):1139-1146.

DOI:10.1080/17512433.2020.1823830

Franza A, Pirovano M, Giannatempo P, Cosmai L. Erdafitinib in locally advanced/metastatic urothelial carcinoma with certain FGFR genetic alterations. *Future Oncol* 2022; 18(19):2455-2464. DOI:10.2217/fon-2021-1151

Hanna KS. Erdafitinib to treat urothelial carcinoma. *Drugs Today (Barc)* 2019; 55(8):495-501. DOI:10.1358/dot.2019.55.8.3010573

Iacovelli R, Cicala CM, Ciccarese C, Sacco E, Racioppi M, Bassi PF, Tortora G. Management of metastatic urothelial carcinoma: Current approach, emerging agents, and future perspectives. *Urologia* 2023; 90(1):3-10. DOI:10.1177/03915603221139907

Jain NK, Tailang M, Thangavel N, Makeen HA, Albratty M, Najmi A, Alhazmi HA, Zoghebi K, Alagusundaram M, Jain HK, Chandrasekaran B. A comprehensive overview of selective and novel fibroblast growth factor receptor inhibitors as a potential anticancer modality. *Acta Pharm* 2024; 74(1):1-36. DOI:10.2478/acph-2024-0005

Marandino L, Raggi D, Giannatempo P, Farè E, Necchi A. Erdafitinib for the treatment of urothelial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019; 19(10):835-846. DOI:10.1080/14737140.2019.1671190

Marseglia G, Lodola A, Mor M, Castelli R. Fibroblast growth factor receptor inhibitors: patent review (2015-2019). *Expert Opin Ther Pat* 2019; 29(12):965-977. DOI:10.1080/13543776.2019.1688300

przegląd piśmiennictwa naukowego ("*targeted literature search*"), którego metodykę przedstawiono tylko skrótowo. Przeszukano tylko jedną bazę - Medline, a z uwagi na cel w postaci aktualizacji poprzednich zaleceń wyszukiwanie ograniczono do okresu 01.01.2017-31.07.2019.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat terapii celowanych, znajdujących się w fazie badań klinicznych w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny, szeroki przegląd badań nad terapiami celowanymi badanymi pod kątem leczenia *FGFR*-zależnych nowotworów złośliwych. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat struktury chemicznej, mechanizmu działania erdafitynibu oraz dostępnych danych na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia erdafitynibem pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat danych przedklinicznych i klinicznych oraz trwających badań oceniających erdafitynib w leczeniu chorych na raka urotelialnego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat danych przedklinicznych i klinicznych oraz trwających badań oceniających erdafitynib w leczeniu chorych na raka urotelialnego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat terapii celowanych i immunoterapii, znajdujących się w fazie badań klinicznych w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat zastosowania inhibitorów *FGFR* u chorych na nowotwory złośliwe. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat struktury chemicznej, mechanizmu działania erdafitynibu oraz dostępnych danych na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia erdafitynibem pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny, narracyjny przegląd patentów i badań dotyczących inhibitorów *FGFR*, opublikowanych w latach 2015-2019. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Montazeri K, Bellmunt J. Erdafitinib for the treatment of metastatic bladder cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13(1):1-6. DOI:10.1080/17512433.2020.1702025

Montazeri K, Sonpavde G. Salvage systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma: an unmet clinical need. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021; 21(3):299-313. DOI:10.1080/14737140.2021.1855981

Nadal R, Bellmunt J. Management of metastatic bladder cancer. *Cancer Treat Rev* 2019; 76:10-21. DOI:10.1016/j.ctrv.2019.04.002

Nauseef JT, Villamar DM, Lebenthal J, Vlachostergios PJ, Tagawa ST. An evaluation of the efficacy and safety of erdafitinib for the treatment of bladder cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21(8):863-870. DOI:10.1080/14656566.2020.1736036

Park I, Lee JL. Systemic treatment for advanced urothelial cancer: an update on recent clinical trials and current treatment options. *Korean J Intern Med* 2020; 35(4):834-853. DOI:10.3904/kjim.2020.204

Roubal K, Myint ZW, Kolesar JM. Erdafitinib: A novel therapy for FGFR-mutated urothelial cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2020; 77(5):346-351. DOI:10.1093/ajhp/zxz329

Roviello G, Santoni M, Sonpavde GP, Catalano M. The evolving treatment landscape of metastatic urothelial cancer. *Nat Rev Urol* 2024; 21(10):580-592. DOI:10.1038/s41585-024-00872-0

Sayegh N, Tripathi N, Agarwal N, Swami U. Clinical Evidence and Selecting Patients for Treatment with Erdafitinib in Advanced Urothelial Carcinoma. *Onco Targets Ther* 2022; 15:1047-1055. DOI:10.2147/OTT.S318332

Sethakorn N, O'Donnell PH. Spectrum of genomic alterations in FGFR3: current appraisal of the potential role of FGFR3 in advanced urothelial carcinoma. *BJU Int* 2016; 118(5):681-691. DOI:10.1111/bju.13552

Shang S, Zhang L, Liu K, Lv M, Zhang J, Ju D, Wei D, Sun Z, Wang P, Yuan J, Zhu Z. Landscape of targeted therapies for advanced urothelial carcinoma. *Explor Target Antitumor Ther* 2024; 5(3):641-677. DOI:10.37349/etat.2024.00240

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat struktury chemicznej, mechanizmu działania erdafitynybu oraz dostępnych danych na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia erdafitynybem pacjentów z rozpoznaniem przerzutowego raka urotelialnego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat terapii ratunkowych, znajdujących się w fazie badań klinicznych w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe i niesystematyczny przegląd badań, na podstawie których ustalono standardy leczenia zaawansowanego raka urotelialnego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat struktury chemicznej, mechanizmu działania erdafitynybu oraz dostępnych danych na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia erdafitynybem pacjentów z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny, narracyjny przegląd badań dotyczących terapii systemowych stosowanych i będących w fazie badań w populacjach pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, wraz z rekomendacjami dotyczącymi ścieżek leczenia. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat struktury chemicznej, mechanizmu działania erdafitynybu, dostępnych danych na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia erdafitynybem pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka urotelialnego, z oszacowaniem kosztów leczenia. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny, narracyjny przegląd badań na temat terapii dostępnych oraz pozostających w fazie badań w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia erdafitynybem pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka urotelialnego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny, narracyjny przegląd badań nad funkcją aberracji *FGFR3* w rozwoju raka urotelialnego oraz skuteczności inhibitorów *FGFR3*. Podano informacje o przeszukanych bazach (z baz bibliograficznych przeszukano tylko PubMed) i datę wyszukiwania, ale nie podano kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny, narracyjny przegląd badań w obszarze terapii celowanych w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Singh P, Rotte A, Golsorkhi AA, Girish S. Optimizing outcomes and managing adverse events in locally advanced or metastatic urothelial cancer: a clinical pharmacology perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2023; 16(6):533-548.

DOI:10.1080/17512433.2023.2219446

Szklener K, Chmiel P, Michalski A, Mańdziuk S. New Directions and Challenges in Targeted Therapies of Advanced Bladder Cancer: The Role of FGFR Inhibitors. *Cancers* 2022; 14(6). DOI:10.3390/cancers14061416

Weaver A, Bossaer JB. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors: A review of a novel therapeutic class. *J Oncol Pharm Pract* 2021; 27(3):702-710. DOI:10.1177/1078155220983425

Xiao JF, Caliri AW, Duex JE, Theodorescu D. Targetable Pathways in Advanced Bladder Cancer: FGFR Signaling. *Cancers (Basel)* 2021; 13(19). DOI:10.3390/cancers13194891

Zhang JH, Starr SL, Chamie K. Contemporary Systemic Therapies in Urothelial Carcinoma. *Urology* 2023; 174:150-158. DOI:10.1016/j.urology.2023.01.007

Zheng X, Wang H, Deng J, Yao M, Zou X, Zhang F, Ma X. Safety and efficacy of the pan-FGFR inhibitor erdafitinib in advanced urothelial carcinoma and other solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12:907377. DOI:10.3389/fonc.2022.907377

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat terapii zatwierdzonych do stosowania u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym w USA. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny, narracyjny przegląd badań oceniających inhibitory FGFR w leczeniu zaawansowanego raka pęcherza moczowego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe z niesystematycznym, narracyjnym przeglądem badań na temat terapii celowanych, ukierunkowanych na FGFR w nowotworach złośliwych. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny, narracyjny przegląd badań oceniających inhibitory FGFR w leczeniu zaawansowanego raka pęcherza moczowego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny, narracyjny przegląd badań oceniających terapie celowane i immunoterapie w leczeniu raka urotelialnego. Nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający efektywność kliniczną erdafitynibu w populacji z zaawansowanym rakiem urotelialnym oraz w populacji z zaawansowanymi guzami litymi. Nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, którzy byli już uprzednio leczeni immunoterapią anty-PD-1/anty-PD-L1.

14.3 Pełna ocena opublikowanych przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Tabela 56. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w analizie klinicznej, w skali AMSTAR 2.

<i>Cersosimo 2024</i>	<i>Daher 2024</i>	<i>Deininger 2021</i>	<i>Kardoust Parizi 2021</i>	<i>Koshkin 2021</i>	<i>Li 2024</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Zdefiniowano populację i interwencję	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie określono komparatorów i rodzaju badań	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie określono komparatorów	SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Zdefiniowano wyłącznie populację, częściowo ze względu na szeroki zakres przeglądu	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie określono komparatorów i punktów końcowych
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	SPEŁNIONO Protokół badania zarejestrowano w bazie PROSPERO	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o protokole	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o protokole
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]					
NIE SPEŁNIONO Przeszukano tylko 1 bazę bibliograficzną – PubMed, doniesienia konferencyjne ASCO <i>annual i genitourinary meetings</i> (2019–2023), referencje włączonych artykułów; rejestr ClinicalTrials.gov, serwis internetowy FDA i rekomendacje NCCN Podano słowa kluczowe	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano 2 bazy danych (PubMed i Embase) oraz referencje odnalezionych publikacji; nie przeszukano rejestrów badań klinicznych Podano słowa kluczowe Brak informacji o zawężeniach językowych	NIE SPEŁNIONO Przeszukano tylko 1 bazę bibliograficzną – MEDLINE (przez PubMed) Podano słowa kluczowe Nie uzasadniono restrykcji językowych (wyłącznie publikacje w języku angielskim)	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano 3 bazy danych (PubMed, Scopus, <i>Cochrane Library</i>) i referencje; nie przeszukano rejestrów badań klinicznych Podano słowa kluczowe Nie uzasadniono restrykcji językowych (wyłącznie publikacje w języku angielskim)	NIE SPEŁNIONO Przeszukano tylko 1 bazę bibliograficzną – PubMed (oraz rejestr badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i> i doniesienia konferencyjne ASCO i ESMO) Nie uzasadniono restrykcji językowych (wyłącznie publikacje w języku angielskim)	NIE SPEŁNIONO Podano, że przeszukano 2 bazy bibliograficzne, ale były to bazy w bardzo dużym stopniu pokrywające tę samą pulę artykułów (PubMed i MEDLINE); przeszukano listy referencji włączonych badań, ale nie przeszukano rejestrów badań klinicznych Podano słowa kluczowe

Cersosimo 2024	Daher 2024	Deininger 2021	Kardoust Parizi 2021	Koshkin 2021	Li 2024
Nie uzasadniono restrykcji językowych (wyłącznie publikacje w języku angielskim)					Nie uzasadniono restrykcji językowych (wyłącznie publikacje w języku angielskim)
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję		Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników		Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	Z informacji podanych w publikacji nie wynika jednoznacznie, czy ekstrakcję dokonywało dwóch autorów niezależnie od siebie
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Przedstawiono bardzo ograniczoną charakterystykę populacji i interwencji we włączonych badaniach	Nie przedstawiono jakiegokolwiek charakterystyki włączonych badań	Przedstawiono charakterystykę populacji i interwencji, ale nie podano informacji o okresie obserwacji	Przedstawiono ogólną charakterystykę populacji i interwencji, nie podano informacji o dawkowaniu, ani okresie obserwacji	Przedstawiono tylko skrótową informację o populacji badania	Przedstawiono bardzo ograniczoną charakterystykę populacji i interwencji we włączonych badaniach
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	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie przeprowadzono oceny RoB	Nie przeprowadzono oceny RoB	Nie przeprowadzono oceny RoB	Nie przeprowadzono oceny RoB badań oceniających inhibitory FGFR (w tym erdafitynib)	Nie przeprowadzono oceny RoB	Nie przeprowadzono oceny RoB

Cersosimo 2024	Daher 2024	Deininger 2021	Kardoust Parizi 2021	Koshkin 2021	Li 2024
			z zaawansowanym /przerzutowym raku urotelialnym		
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]					
NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy (w odniesieniu do oceny erdafitynibu)	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy (w odniesieniu do badań oceniających inhibitory FGFR, w tym erdafitynib, z zaawansowanym /przerzutowym raku urotelialnym)	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi na wynik metaanalizy [pyt. 12]					
NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy (w odniesieniu do oceny erdafitynibu)	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy (w odniesieniu do badań oceniających inhibitory FGFR, w tym erdafitynib, z zaawansowanym /przerzutowym raku urotelialnym)	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy
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 przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB badań oceniających inhibitory FGFR (w tym erdafitynib) z zaawansowanym /przerzutowym raku urotelialnym	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB

Cersosimo 2024	Daher 2024	Deininger 2021	Kardoust Parizi 2021	Koshkin 2021	Li 2024
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Brak heterogeniczności (do oceny erdafitynibu włączono tylko jedno badanie pierwotne)	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Autorzy odnotowali heterogeniczność prób jako jeden z czynników ograniczających możliwość wyprowadzenia ostatecznych wniosków z dostępnych badań oceniających inhibitory FGFR (w tym erdafitynib) z zaawansowanym /przerzutowym raku urotelialnym	SPEŁNIONO Brak heterogeniczności (do oceny erdafitynibu włączono tylko jedno badanie pierwotne)	NIE SPEŁNIONO
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	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy (w odniesieniu do badań oceniających inhibitory FGFR, w tym erdafitynib, z zaawansowanym /przerzutowym raku urotelialnym)	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy	NIE DOTYCZY Przegląd systematyczny bez metaanalizy
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, ale nie podano źródeł finansowania	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali źródła 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 źródła potencjalnych konfliktów interesów Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

14.1 Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

Badanie THOR (ERDA vs CTH)	
Loriot 2023a	Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, Banek S, Guadalupi V, Ku JH, Valderrama BP, Tran B, Triantos S, Kean Y, Akapame S, Deprince K, Mukhopadhyay S, Stone NL, Siefker-Radtke AO. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2023; 389(21):1961-1971. DOI:10.1056/NEJMoa2308849
Matsubara 2024	Matsubara N, Miura Y, Nishiyama H, Taoka R, Kojima T, Shimizu N, Hwang J, Ote T, Oyama R, Toyozumi K, Mukhopadhyay S, Triantos S, Deprince K, Loriot Y. Phase 3 THOR Japanese subgroup analysis: erdafitinib in advanced or metastatic urothelial cancer and fibroblast growth factor receptor alterations. <i>Int J Clin Oncol</i> 2024; 29(10):1516-1527. DOI:10.1007/s10147-024-02583-3
EPAR Balversa 2024	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Balversa. International non-proprietary name: erdafitinib. Procedure No. EMEA/H/C/006050/0000. 27 June 2024, EMA/336561/2024. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 r.
Porównanie pośrednie (ERDA vs EV)	
aMAIC (ERDA vs EV)	
Van Sanden 2024	Van Sanden S, Youssef A, Baculea S, Stubbs K, Triantos S, Yuan Z, Daly C. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Erdafitinib vs Enfortumab Vedotin in Patients with Locally Advanced Metastatic Urothelial Carcinoma. <i>J Health Econ Outcomes Res</i> 2024; 11(2):49-57. DOI:10.36469/001c.120954
Badanie EV-301 (EV vs CTH)	
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 DP. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2021; 384(12):1125-1135. DOI:10.1056/NEJMoa2035807
Rosenberg 2023	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
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. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 r.

14.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Attieh RM, Upadrista P, Levy AT, Jhaveri KD. Fibroblast growth factor receptor inhibitor-induced hyperphosphatemia: Lessons for the nephrologist. Clin Nephrol 2025; 103(1):12-18. DOI:10.5414/CN111488

Bahleda R, Italiano A, Hierro C, Mita A, Cervantes A, Chan N, Awad M, Calvo E, Moreno V, Govindan R, Spira A, Gonzalez M, Zhong B, Santiago-Walker A, Poggesi I, Parekh T, Xie H, Infante J, Tabernero J. Multicenter Phase I Study of Erdafitinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors. Clin Cancer Res 2019; 25(16):4888-4897. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-3334

Barthélémy P, Thibault C, Fléchon A, Gross-Goupil M, Voog E, Eymard JC, Abraham C, Chasseray M, Lorgis V, Hilgers W, et al. Real-world Study of Avelumab First-line Maintenance Treatment in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma in France: overall Results from the Noninterventional AVENANCE Study and Analysis of Outcomes by Second-line Treatment. European urology oncology 2024. DOI:10.1016/j.euo.2024.09.014

Dosne AG, Valade E, Goeyvaerts N, De Porre P, Avadhani A, O'Hagan A, Li LY, Ouellet D, Perez Ruixo JJ. Exposure-response analyses of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2022; 89(2):151-164. DOI:10.1007/s00280-021-04381-4

Facchinetti F, Hollebecque A, Braye F, Vasseur D, Pradat Y, Bahleda R, Pobel C, Bigot L, Déas O, Flores Arango JD, Guaitoli G, Mizuta H, Combarel D, Tselikas L, Michiels S, Nikolaev SI, Scoazec JY, Ponce-Aix S, Besse B, Olausson KA, Lorient Y, Fribolet L. Resistance to Selective FGFR Inhibitors in FGFR-Driven Urothelial Cancer. Cancer Discov 2023; 13(9):1998-2011. DOI:10.1158/2159-8290.CD-22-1441

Fukada I, Mori S, Hayashi N, Hosonaga M, Xiaofei W, Yamazaki M, Ueki A, Kiyotani K, Tonooka A, Takeuchi K, Ueno T, Takahashi S. Prognostic

Niewłaściwa populacja - seria przypadków hiperfosfatemii u pacjentów leczonych inhibitorami FGFR (erdafitynibem, futybatynibem lub pemigatynibem; wyodrębniono erdafitynib) w pojedynczym ośrodku w USA; jedynym kryterium włączenia do badania było zastosowanie inhibitora FGFRi w badanym przedziale czasowym, tj. od 01.2020 do 12.2023; w tym okresie erdafitynib w USA mógł być stosowany także u pacjentów z la/mUC nieleczonych uprzednio inhibitorami PD-1 lub PD-L1. W publikacji nie podano charakterystyki pacjentów włączonych do badania, w tym informacji odnośnie wcześniej zastosowanych terapii.

Niewłaściwa populacja - badanie kliniczne I fazy, oceniające farmakokinetkę i farmakodynamikę, bezpieczeństwo oraz dawkę ERDA rekomendowaną do oceny w badaniach późniejszych faz, przeprowadzone w szerokiej populacji chorych z guzami litymi, zaawansowanymi lub opornymi na leczenie, u których standardowe możliwości leczenia zostały wyczerpane. Badanie przeprowadzono w 4 etapach, oceniany artykuł opisuje, poza farmakokinetyką z etapów 1 i 2 oraz farmakodynamiką z etapów 1-4, końcowe wyniki wstępnej oceny bezpieczeństwa i skuteczności. Pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanego raka urotelialnego stanowili tylko niewielką podgrupę w populacji tego badania (N = 30/187; 16%) i tylko u części z nich stwierdzono aberrację *FGFR2* lub *FGFR3* (n = 27/30). Wcześniejszą immunoterapię stosowano tylko u 14% z ogółu pacjentów włączonych do badania (tj. populacji z guzami litymi, bez względu na pierwotne umiejscowienie guza).

Niewłaściwa interwencja - badanie obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną awelumabu, stosowanego u pacjentów z la/mUC jako leczenie podtrzymujące po chemioterapii I linii; wśród ocenianych wyników analizowano OS chorych od momentu rozpoczęcia terapii II linii, w tym - z uwzględnieniem rodzaju terapii II linii, nie wyodrębniono jednak kohorty chorych leczonych erdafitynibem (wśród pacjentów leczonych w II linii 74% otrzymało chemioterapię, 19% - koniugat lek-przeciwciężar, a 7,3% - "inną terapię").

Niewłaściwa populacja - badanie kliniczne II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo erdafitynibu w populacji pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego - nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego z predefiniowanymi zaburzeniami genów *FGFR*, u których doszło uprzednio do progresji po co najmniej jednym kursie chemioterapii lub w okresie do 12 mies. po chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej albo nie mogli być leczeni cisplatyną. Wcześniejsze stosowanie immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 było dozwolone, lecz nie było wymagane (mieszana populacja). Publikacja z dodatkowej analizy zależności odpowiedzi od dawki erdafitynibu.

Niewłaściwa interwencja - obserwacyjne badanie, przeprowadzone w populacji pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem urotelialnym z aberracją *FGFR*, w tym chorych poddanych leczeniu selektywnym inhibitorem FGFR, w celu oceny molekularnych mechanizmów oporności na leki tej grupy. Odpowiedź na leczenie analizowano w grupie 19 pacjentów, spośród których 14 było leczonych erdafitynibem (13 - monoterapia; 1 - w skojarzeniu z immunoterapią), a pozostałych 7 otrzymało leczenie innymi inhibitorami FGFR. Ponadto wcześniejsze leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1 nie było wymagany warunkiem włączenia do analizy.

Niewłaściwa populacja - badanie klinicznej użyteczności testów diagnostyki molekularnej - paneli wielogenowych, w japońskiej praktyce klinicznej; do badania włączono 713 pacjentów, z których tylko 12 (1,7%) miało

impact of cancer genomic profile testing for advanced or metastatic solid tumors in clinical practice. *Cancer Sci* 2023; 114(12):4632-4642. DOI:10.1111/cas.15993

Guercio BJ, Sarfaty M, Teo MY, Ratna N, Duzgol C, Funt SA, Lee CH, Aggen DH, Regazzi AM, Chen Z, Lattanzi M, Al-Ahmadie HA, Brannon AR, Shah R, Chu C, Lenis AT, Pietzak E, Bochner BH, Berger MF, Solit DB, Rosenberg JE, Bajorin DF, Iyer G. Clinical and Genomic Landscape of FGFR3-Altered Urothelial Carcinoma and Treatment Outcomes with Erdafitinib: A Real-World Experience. *Clin Cancer Res* 2023; 29(22):4586-4595. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-1283

Hasaligil A, Munro V, Strunz-McKendry T, Wang-Silvanto J, Milloy N, Unsworth M, De Santis M. Treatment of metastatic urothelial carcinoma in the United Kingdom, France, Germany, Italy, and Spain. *Future Oncol* 2025:1-10. DOI:10.1080/14796694.2024.2445498

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

Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, Fleming M, Rezazadeh A, Melado B, Varlamov S, Joshi M, Duran I, Tagawa ST, Zakharia Y, Zhong B, Stuyckens K, Santiago-Walker A, De Porre P, O'Hagan A, Avadhani A, Siefker-Radtke AO. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381(4):338-348. DOI:10.1056/NEJMoa1817323

Loriot Y, O'Hagan A, Siefker-Radtke AO. Plain language summary of erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a phase 2 study with long-term follow-up. *Future Oncol* 2024; 20(5):231-243. DOI:10.2217/fon-2023-0596

rozpoznanie raka urotelialnego. Ponadto żaden z chorych na raka urotelialnego nie otrzymał leczenia erdafitynibem.

Niewłaściwa populacja - obserwacyjne badanie, w ramach którego dokonano oceny skuteczności praktycznej erdafitynibu u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym i aberracją *FGFR3*. Wcześniejsze leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1 nie stanowiło kryterium włączenia do badania i tylko 17 na 30 (57%) pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi otrzymało wcześniej takie leczenie (mieszana populacja).

Niewłaściwe punkty końcowe – przekrojowe badanie opisujące terapie stosowane w poszczególnych liniach leczenia mUC w wybranych krajach europejskich; w badaniu nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa analizowanych terapii. Ponadto, do schematów terapeutycznych uwzględnionych w analizie należały chemioterapia, immunoterapia i terapie celowane, jednak badanie zostało przeprowadzone przed rejestracją erdafitynibu, w związku z czym ten lek otrzymało jedynie kilku pacjentów.

Niewłaściwa populacja - postmarketingowa, porównawcza analiza bezpieczeństwa erdafitynibu i enfortumabu wedotyny, przeprowadzona na podstawie danych o podejrzewanych działaniach niepożądanych raportowanych do bazy Vigi Access. Analizę oparto na danych z lat 2018-2024, wobec czego populacja pacjentów leczonych erdafitynibem obejmuje wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Balversa sprzed ukończenia badania III fazy THOR, tj. leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym z aberracjami *FGFR2* lub *FGFR3*, u których doszło do progresji po co najmniej jednej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny, w tym chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej, jeżeli do wznowy doszło w okresie do 12 miesięcy (FDA, *accelerated approval* na podst. badania klinicznego II fazy BLC2001). Wcześniejsze leczenie immunoterapią anty-PD-1/anty-PD-L1 nie było wówczas wymagane do zastosowania erdafitynibu. W publikacji nie podano informacji o tym jaki odsetek pacjentów uwzględnionych w analizie otrzymywał immunoterapię przed erdafitynibem.

Niewłaściwa populacja - badanie kliniczne II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo erdafitynibu w populacji pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego - nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego z predefiniowanymi zaburzeniami genów *FGFR*, u których doszło uprzednio do progresji po co najmniej jednym kursie chemioterapii lub w okresie do 12 mies. po chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej albo nie mogli być leczeni cisplatyną. Wcześniejsze stosowanie immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 było dozwolone, lecz nie było wymagane (mieszana populacja); immunoterapię, bez wyszczególnienia jej rodzaju, otrzymała niewielka podgrupa w analizowanej populacji chorych (22 z 99; 22%).

Niewłaściwy typ publikacji - napisane uproszczonym językiem podsumowanie wyników badania II fazy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo erdafitynibu w populacji pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego - nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego z predefiniowanymi zaburzeniami genów *FGFR*, u których doszło uprzednio do progresji po co najmniej jednym kursie chemioterapii lub w okresie do 12 mies. po chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej albo nie mogli być leczeni cisplatyną; wcześniej stosowanie immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 było dozwolone, lecz nie było wymagane. Publikacja nie zawiera wyników pierwotnych (relacjonowano jedynie wyniki opublikowane uprzednio w dwóch innych publikacjach pełnotekstowych).

Mathew Thomas V, Jo Y, Tripathi N, Roy S, Chigarira B, Narang A, Gebrael G, Hage Chehade C, Sayegh N, Galarza Fortuna G, Ji R, Campbell P, Li H, Agarwal N, Gupta S, Swami U. Treatment Patterns and Attrition With Lines of Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma in the US. *JAMA Netw Open* 2024; 7(5):e249417. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.9417

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

Monteiro FSM, Silva AGE, Gomes AIPS, Dutra C, Ferreira NO, Mariano RC, Schutz FA. Erdafitinib treatment in Brazilian patients with metastatic urothelial carcinoma (mUC): real-world evidence from an Expanded Access Program. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13:17588359211015499. DOI:10.1177/17588359211015499

Nimgaonkar V, Hubbard RA, Carpenter EL, Mamtani R. Biomarker Testing, Treatment Uptake, and Survival Among Patients With Urothelial Cancer Receiving Gene-Targeted Therapy. *JAMA Oncol* 2022; 8(7):1070-1072. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.1167

Rezazadeh Kalebasty A, Benjamin DJ, Lorient Y, Papanthiou D, Siefker-Radtke AO, Necchi A, Naini V, Carcione JC, Santiago-Walker A, Triantos S, Burgess EF. Outcomes of Patients with Advanced Urothelial Carcinoma after Anti-programmed Death-(ligand) 1 Therapy by Fibroblast Growth Factor Receptor Gene Alteration Status: An Observational Study. *Eur Urol Open Sci* 2023; 47:48-57. DOI:10.1016/j.euros.2022.11.001

Ronan K, Jordan E, Leonard C, McDermott R. Frequency of next-generation sequencing, prevalence of targetable mutations and response to targeted therapies amongst patients with metastatic urothelial cancer in Ireland: a multi-centre retrospective study of real-world data. *Ir J Med Sci* 2024; 193(3):1155-1161. DOI:10.1007/s11845-023-03569-2

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,

Niewłaściwa interwencja – badanie obserwacyjne, opisujące częstość stosowania poszczególnych terapii w kolejnych liniach leczenia zaawansowanego raka urotelialnego w populacji chorych w USA. Do najczęściej stosowanych terapii należały chemioterapia oparta na pochodnych platyny i leczenie przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1, a erdafitynib otrzymało stosunkowo niewielu chorych (od 0,2% do 11,1% pacjentów w poszczególnych liniach leczenia). Ponadto nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa analizowanych terapii.

Niewłaściwa populacja - publikacja z RCT EV-301, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo enfortumabu wedotyny w populacji pacjentów z miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których stosowano już chemioterapię z udziałem pochodnej platyny oraz u których doszło uprzednio do progresji w trakcie lub po leczeniu inhibitorami PD-1 lub PD-L1. Badanie rozpatrywano do włączenia do przeglądu własnego w celu dokonania porównania pośredniego; ostatecznie do analizy włączono opublikowane porównanie pośrednie przeprowadzone metodą *anchored MAIC*, które po stronie komparatora wykorzystywało opublikowane wyniki badania EV-301, a publikacje pierwotne z badania EV-301 wykorzystywano do uzupełnienia charakterystyki badania. Omawiana publikacja prezentuje analizę efektywności enfortumabu wedotyny w subpopulacji japońskiej, wobec czego nie była wykorzystywana ani we wspomnianym aMAIC, ani jako źródło danych do charakterystyki badania w analizie własnej.

Niewłaściwa populacja - obserwacyjne badanie, w ramach którego dokonano oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa erdafitynibu u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym i aberracją *FGFR3*, po wcześniejszym leczeniu systemowym. Erdafitynib był stosowany w rutynowej praktyce klinicznej (Brazylia), przed rejestracją leku, w mechanizmie wczesnego dostępu (EAP; ang. *Early Access Program*). Wcześniejsze leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1 nie było wymagane do włączenia do badania; takie leczenie otrzymało 10 na 12 (83%) analizowanych pacjentów (mieszana populacja).

Niewłaściwa populacja - obserwacyjne badanie, w ramach którego dokonano oceny skuteczności praktycznej erdafitynibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym i aberracją *FGFR3* lub fuzją *FGFR2/3*, po wcześniejszej chemioterapii I linii opartej na pochodnej platyny (zgodnie z pierwszą rejestracją erdafitynibu w USA). Wcześniejsze leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1 nie stanowiło kryterium włączenia do badania i nie podano ilu z 30 opisanych pacjentów leczonych erdafitynibem otrzymało uprzednio taką terapię.

Niewłaściwa interwencja - obserwacyjne badanie, w którym porównano skuteczność immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z aberracjami *FGFR*, w porównaniu z pacjentami bez takich aberracji. Badanie przeprowadzono przed dopuszczeniem do obrotu erdafitynibu, a włączenie do badania pacjentów leczonych wcześniej erdafitynibem było możliwe tylko pod warunkiem otrzymania takiego leczenia przed rozpoczęciem immunoterapii anty-PD-1/PD-L1. Nie przedstawiono żadnych wyników leczenia erdafitynibem.

Niewłaściwa populacja - obserwacyjne badanie, przeprowadzone w celu oceny częstości występowania aberracji genomowych w guzach nowotworowych, częstości otrzymywania leczenia celowanego oraz jego skuteczności u pacjentów z rozpoznaniem przerzutowego raka urotelialnego w Irlandii. Tylko u części pacjentów w analizowanej populacji (21%) wykryto mutację lub fuzję *FGFR3*. Ponadto, na 111 chorych włączonych do badania i 15, którzy otrzymali leczenie celowane, tylko 9 otrzymało erdafitynib.

Niewłaściwe punkty końcowe - publikacja z RCT EV-301, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo enfortumabu wedotyny w populacji pacjentów z miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których stosowano już chemioterapię z udziałem pochodnej platyny oraz

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.euro.2024.01.007

Rouvinov K, Levanon E, Peer A, Sarfaty M, Sarid D, Neiman V, Grikshas E, Rosenbaum E, Kushnir I, Talmor B, Friger M, Zarbiv Y, Gez E, Dresler H, Shalata W, Meirovitz A, Shrem NS, Yakobson A, Mermshtain W, Keizman D. Erdafitinib treatment in metastatic urothelial carcinoma: a real-world analysis. *Front Oncol* 2023; 13:1151701. DOI:10.3389/fonc.2023.1151701

Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, García-Donas J, Huddart RA, Burgess EF, Fleming MT, Rezazadeh Kalebasty A, Mellado B, Varlamov S, Joshi M, Duran I, Tagawa ST, Zakharia Y, Akapame S, Santiago-Walker AE, Monga M, O'Hagan A, Loriot Y. Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(2):248-258. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00660-4

Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, García-Donas J, Huddart RA, Burgess EF, Fleming MT, Rezazadeh Kalebasty A, Mellado B, Varlamov S, Joshi M, Duran I, Tagawa ST, Zakharia Y, Qi K, Akapame S, Triantos S, O'Hagan A, Loriot Y. Management of Fibroblast Growth Factor Inhibitor Treatment-emergent Adverse Events of Interest in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Open Sci* 2023; 50:1-9. DOI:10.1016/j.euros.2022.12.019

Tabernero J, Bahleda R, Dienstmann R, Infante JR, Mita A, Italiano A, Calvo E, Moreno V, Adamo B, Gazzah A, Zhong B, Platero SJ, Smit JW, Stuyckens K, Chatterjee-Kishore M, Rodon J, Peddareddigari V, Luo FR, Soria JC. Phase I Dose-Escalation Study of JNJ-42756493, an Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015; 33(30):3401-3408. DOI:10.1200/JCO.2014.60.7341

Wang S, Burgess M, Major C, English A, Sweeney M, Hartmann A. Identifying fibroblast growth factor receptor genetic alterations using RNA-based assays in patients with metastatic or locally

u których doszło uprzednio do progresji w trakcie lub po leczeniu inhibitorami PD-1 lub PD-L1. Badanie rozpatrywano do włączenia do przeglądu własnego w celu dokonania porównania pośredniego; ostatecznie do analizy włączono opublikowane porównanie pośrednie przeprowadzone metodą *anchored* MAIC, które po stronie komparatora wykorzystywało opublikowane wyniki badania *EV-301*, a publikacje pierwotne z badania *EV-301* wykorzystywano do uzupełnienia charakterystyki badania. Omawiana publikacja prezentuje analizę wpływu enfortumabu vedotyny na jakość życia pacjentów ocenianą za pomocą kwestionariusza *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (QLQ-C30). Jest to punkt końcowy, który nie był oceniany w RCT *THOR* (erdafitynib vs CTH), wykorzystywanym w porównaniu pośrednim po stronie ocenianej interwencji (erdafitynib), wobec czego omawiana publikacja nie była wykorzystywana ani we wspomnianym aMAIC, ani jako źródło danych do charakterystyki badania w analizie własnej.

Niewłaściwa populacja - obserwacyjne badanie, w ramach którego dokonano oceny skuteczności praktycznej erdafitynibu u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym i aberracją *FGFR2/3* w tkance guza. Wcześniejsze leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1 nie stanowiło kryterium włączenia do badania. Na 25 analizowanych pacjentów wcześniejsze leczenie anty-PD-1/anty-PD-L1 otrzymało 18 (72%) - nie podano jednak ilu pacjentów otrzymało wcześniejszą immunoterapię w leczeniu nowotworu w stadium przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym.

Niewłaściwa populacja - badanie kliniczne II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo erdafitynibu w populacji pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego - nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego z predefiniowanymi zaburzeniami genów *FGFR*, u których doszło uprzednio do progresji po co najmniej jednym kursie chemioterapii lub w okresie do 12 mies. po chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej albo nie mogli być leczeni cisplatyną. Wcześniejsze stosowanie immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 było dozwolone, lecz nie było wymagane (mieszana populacja); immunoterapię, bez wyszczególnienia jej rodzaju, otrzymała niewielka podgrupa w analizowanej populacji chorych (24 z 101; 24%).

Niewłaściwa populacja - badanie kliniczne II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo erdafitynibu w populacji pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego - nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego z predefiniowanymi zaburzeniami genów *FGFR*, u których doszło uprzednio do progresji po co najmniej jednym kursie chemioterapii lub w okresie do 12 mies. po chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej albo nie mogli być leczeni cisplatyną. Wcześniejsze stosowanie immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 było dozwolone, lecz nie było wymagane (mieszana populacja); immunoterapię, bez wyszczególnienia jej rodzaju, otrzymała niewielka podgrupa w analizowanej populacji chorych (24 z 101; 24%).

Niewłaściwa populacja - badanie kliniczne I fazy, oceniające farmakokinetkę i farmakodynamikę, bezpieczeństwo oraz dawkę ERDA rekomendowaną do oceny w badaniach późniejszych faz, przeprowadzone w szerokiej populacji chorych z guzami litymi, zaawansowanymi lub opornymi na leczenie, u których standardowe możliwości leczenia zostały wyczerpane. Badanie przeprowadzono w 4 etapach, oceniany artykuł opisuje wyniki fazy eskalacji i potwierdzenia dawki. Pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanego raka urotelialnego stanowili tylko niewielką podgrupę badanej populacji (N = 8/65; 12%). Ponadto erdafitynib stosowany był w zróżnicowanych dawkach, od 0,5 do 12 mg dziennie w schemacie ciągłym lub 10 albo 12 mg dziennie w schemacie przerywanym (7 dni leczenia, 7 dni bez leczenia).

Niewłaściwa populacja - badanie zgodności i użyteczności klinicznej testu do diagnostyki molekularnej aberracji *FGFR2/3*, stosowanego w celu identyfikacji kandydatów do leczenia erdafitynibem. W badaniu wykorzystano próbki guzów pobranych od pacjentów uczestniczących w badaniu

advanced, surgically unresectable, urothelial carcinoma who may benefit from erdafitinib treatment. *J Pathol Clin Res* 2020; 6(3):207-214. DOI:10.1002/cjp2.163

Yuan T, Li F, Hou Y, Guo H. Adverse events in patients with advanced urothelial carcinoma treated with erdafitinib: a retrospective pharmacovigilance study. *Front Pharmacol* 2023; 14:1266890. DOI:10.3389/fphar.2023.1266890

Zhu W, Baig M, Naini V, De Meulder M, Akapame S, De Zwart L, Haddish-Berhane N, Triantos S. Effect of Erdafitinib on the Pharmacokinetics of Midazolam and Metformin in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring FGFR Gene Alterations. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2024; 13(10):1164-1176. DOI:10.1002/cpdd.1445

klinicznym II fazy *BLC2001*. Badanie to, opisane w odrębnych publikacjach, zostało wykluczone z analizy własnej z uwagi na brak wymogu wcześniejszego leczenia inhibitorami PD-1 lub PD-L1 (mieszana populacja). W publikacji nie podano jaki był udział chorych po wcześniejszej immunoterapii w populacji analizy.

Niewłaściwa populacja - postmarketingowa analiza bezpieczeństwa erdafitynibu, przeprowadzona na podstawie danych o działaniach niepożądanych raportowanych do bazy FAERS. Analizę oparto na danych z lat 2019-2022, wobec czego analizowana populacja odzwierciedla wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Balversa sprzed ukończenia badania III fazy *THOR*, tj. leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym z aberracjami *FGFR2* lub *FGFR3*, u których doszło do progresji po co najmniej jednej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny, w tym chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej, jeżeli do wznowy doszło w okresie do 12 miesięcy (FDA, *accelerated approval* na podst. badania klinicznego II fazy *BLC2001*). Wcześniejsze leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1 nie było wówczas wymagane do zastosowania erdafitynibu. W publikacji nie podano informacji o tym jaki odsetek pacjentów uwzględnionych w analizie otrzymywał immunoterapię przed erdafitynibem.

Niewłaściwa populacja - kliniczne badanie interakcji pomiędzy lekami, przeprowadzone jako "substudy" badania II fazy *BLC2001*, w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym - nieresekcyjnym lub przerzutowym guzem litym i określonymi mutacjami lub fuzjami *FGFR*; pacjenci z rakiem urotelialnym stanowili 28% (7 na 25) badanych chorych, a 32% chorych (8 na 25) miało rozpoznanie raka pęcherza moczowego. Wcześniejsze leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1 nie stanowiło kryterium włączenia do badania i nie podano ilu pacjentów w analizowanej populacji otrzymywało uprzednio takie leczenie.

14.3 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Tabela 57. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania THOR.

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy z randomizacją		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (121 ośrodków w 23 krajach i terytoriach w Ameryce Płn. i Płd., Europie, Oceanii i Azji)	Sponsor	Janssen Research and Development
Okres obserwacji	mediana: 15,9 miesiąca^ (18,0 mies. w grupie ERDA oraz 14,9 mies. w grupie CTH)		
^ obserwacja pod kątem przeżycia.			
Oszacowanie wielkości próby	Badanie zaprojektowano tak, aby zapewnić 85% moc statystyczną w wykrywaniu hazardu względnego dla OS, równego 0,65, odpowiadającego 53% różnicy w medianach przeżycia całkowitego pomiędzy porównywanymi grupami (erdafitynib vs chemioterapia), co miało pozwolić na wykazanie wyższości erdafitynibu nad komparatorem (test dwustronny, błąd typu I=0,05). Oszacowano, że w celu wykrycia zakładanych różnic wystarczające jest włączenia do badania 280 pacjentów. Zaplanowano przeprowadzenie analizy końcowej, po wystąpieniu 208 zgonów oraz jednej analizy interim, po odnotowaniu co najmniej 65% całkowitej wymaganej liczby zdarzeń (około 136 spośród 208 zgonów).		
Analiza statystyczna	Zaplanowano przeprowadzenie analizy końcowej, po wystąpieniu 208 zgonów oraz jednej analizy <i>interim</i> (wykrywanie wczesnej skuteczności i daremności [<i>futility</i>]), po wystąpieniu 65% wymaganej liczby zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego (około 136 spośród 208 zgonów). W analizie użyto metody granic O'Brien-Fleming, wyznaczanych przy wykorzystaniu funkcji LanDeMets), co miało zapewnić utrzymanie ogólnego błędu typu I na poziomie 0,05.		
	W ramach analizy <i>interim</i> oraz analizy końcowej, zaplanowano hierarchiczne testowanie kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (po wykazaniu istotnych różnic pomiędzy grupami dla pierwszorzędnego punktu końcowego), drugorzędowe punkty końcowe testowano w następującej kolejności: PFS, ORR, czas do pogorszenia objawów raka pęcherza moczowego.		
	W analizach przeprowadzonych w podgrupach wyróżnionych w obrębie populacji ogólnej badania nie przeprowadzono korekty poziomów istotności dla wielokrotnych porównań i 95% przedziały ufności w tych analizach nie powinny być wykorzystane do testowania hipotez.		
	W każdej z analizowanych grup parametry rozkładu przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), w tym mediany z 95% przedziałami ufności, szacowano przy wykorzystaniu metody Kaplana-Meiera, różnice pomiędzy grupami porównywano za pomocą testu log-rank. Przy oszacowaniu wartości hazardu względnego z 95% przedziałem ufności wykorzystano model proporcjonalnych hazardów Coxa.		
	Zaplanowano uwzględnienie w analizach następujących czynników stratyfikacji: region geograficzny, stan sprawności wg ECOG, dystrybucja zmian chorobowych. Przyjęto, że jeśli podział na podgrupy wyodrębnione pod względem wymienionych czynników stratyfikacji, będzie skutkował niewielką liczbą zdarzeń obserwowaną w tych podgrupach (<10, zastosowany zostanie predefiniowany algorytm łączący (<i>pooling algoritm</i>), czynniki stratyfikowane będą usuwane w następującej kolejności: region geograficzny, dystrybucja zmian chorobowych, stan sprawności wg ECOG.		
	Przy porównaniu efektu analizowanych interwencji w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wraz z oszacowaniem wartości korzyści względnej (RB) z 95% przedziałem ufności, korzystano ze stratyfikowanego testu Cochrań–Mantela–Haenszela.		
	Analiza skuteczności: populacja ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji)		
	Analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)		

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

Punkty końcowe

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby, w ocenie badacza (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby stwierdzonej przez badacza, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*) definiowana jako odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie, stwierdzoną przez badacza, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *Response Duration*) definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu
- Ocena bezpieczeństwa
- Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs, z ang. *Patient-Reported Outcomes*) – ocena zmiany punktacji w następujących kwestionariuszach oceniających jakość życia: *Functional Assessment of Cancer Therapy–Bladder Cancer*; *Patient Global Impression of Severity*, oraz *EuroQol-5D-5L*[^]

[^] wyniki dotyczące oceny PROs nie zostały opublikowane. W Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym dla Balversa podano, że brak jest wyników dot. oceny jakości życia prowadzonej w oparciu o kwestionariusz PGIS oraz dostarczono jedynie ogólne informacje dot. oceny jakości życia prowadzonej w oparciu o kwestionariusze EQ-5D-5L i FACT-BI: „brak istotnych różnic”. Ponadto, wspomniano, że jeden z zaplanowanych punktów końcowych (czas do pogorszenia objawów raka pęcherza moczowego, oceniany w ramach kwestionariusza FACT-BI) nie stanowi zwalidowanego punktu końcowego i jego znaczenie kliniczne jest niejasne. Zaznaczono również, że ze względu na brak załączenia, dane odnośnie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta nie pozwalają na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w zakresie wpływu porównywanych interwencji na jakość życia (EPAR Balversa 2024).

Interwencja i komparator

Interwencja: **erdafitynib (ERDA)** p.o. (w postaci tabletek) podawany w 21-dniowych cyklach, dawka początkowa: 8 mg raz dziennie; następnie dostosowywano dawkę pod kontrolą farmakodynamiki leku, w zależności od stężenia fosforanów w surowicy zmierzonej w 14. dniu 1. cyklu:

- stężenie fosforanów >9,00 mg/dl → czasowe wstrzymanie ERDA i cotygodniowa ocena stężenia fosforanów aż do powrotu wartości do <7,00 mg/dl, jednoczesne stosowanie leku wiążącego fosforany, np. sewelameru
- stężenie fosforanów od 7,00 do <9,00 mg/dl → zwiększenie dawki ERDA do 9 mg dziennie, jednoczesne stosowanie leku wiążącego fosforany, np. sewelameru
- stężenie fosforanów <7,00 mg/dl → zwiększenie dawki ERDA do 9 mg dziennie

Komparator: **chemioterapia (CTH)** i.v., wybór badacza spośród dopuszczalnych jednolekowych schematów terapii:

- docetaksel (DOC) w dawce 75 mg/m² BSA podawany w 1-godzinny wlew dożylny co 3 tygodnie
- winflunina (VIN) w dawce 320 mg/m² BSA podawana w 20-minutowym wlewie dożylnym co 3 tygodnie

Czas leczenia: do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji lekarza.

Wyjątkowo, dopuszczano możliwość kontynuacji leczenia erdafitynibem po stwierdzeniu progresji choroby u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, przy silnym przekonaniu lekarza prowadzącego, że takie postępowanie jest w najlepszym interesie pacjenta, po konsultacji z monitorem medycznym.

Modyfikacje dawkowania (protokół):

ERDA:

- zaplanowano dostosowanie dawki leku w zależności od oceny farmakodynamiki przeprowadzonej w 14. dniu 1. cyklu
- dopuszczano modyfikację dawkowania w razie występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem erdafitynibu:
 - AEs 1 stopnia: podjęcie działań nie jest wymagane; kontynuacja leczenia bez zmiany dawki;
 - AEs 2 stopnia: podjęcie działań nie jest wymagane, można rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia, jeśli objawy toksyczne są istotne klinicznie; w razie przerwania leczenia, należy ponownie włączyć erdafitynib w tej samej dawce – po ustąpieniu działań niepożądanych i powrocie do stanu wyjściowego, można rozważyć ponowne włączenie erdafitynibu w dawce o jeden stopień niższej, jeśli AEs ustąpiły do stopnia 1, ale nie powróciły do stanu wyjściowego
 - AEs 3 stopnia: czasowe wstrzymanie leczenia, należy ponownie włączyć erdafitynib w dawce o jeden poziom niższej – po ustąpieniu działań niepożądanych i powrocie do stanu wyjściowego, w ciągu 28 dni, można rozważyć ponowne

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

włączenie erdafitynib w dawce o dwa stopnie niższej, jeśli AEs ustąpiły do stopnia 1, ale nie powróciły do stanu wyjściowego, w ciągu 28 dni; jeśli AEs nie ustąpiły w ciągu 28 dni, należy trwale zakończyć leczenie

- AEs 4 stopnia: zakończenie leczenia
- dodatkowo, u wszystkich pacjentów doświadczających AEs (1-4 stopnia) należy zastosować leczenie objawowe, w zależności od wskazań klinicznych
- jeśli wymagane było wstrzymanie leczenia na >28 dni (brak ustąpienia AEs do stopnia 1 lub do poziomu wyjściowego), należy zakończyć terapię erdafitynibem (dopuszczano wyjątki w sytuacji, gdy pacjent odnosił korzyści z terapii i kontynuacja leczenia była w jego najlepszym interesie)
- w protokole badania przedstawiono szczegółowe zasady postępowania w hiperfosfatemii, kserostomii i zapaleniu jamy ustnej, zaburzeniach w obrębie skóry i paznokci, zespole suchości oka i innych zdarzeniach niepożądanych w obrębie narządu wzroku
- po ustąpieniu AEs, które wymagały redukcji dawki erdafitynibu, dopuszczano ponowne zwiększenie dawki leku, pod warunkiem, że pacjent odnosił korzyści z terapii i takie postępowanie było w jego najlepszym interesie
- w sytuacji klinicznie istotnego upośledzenia gojenia się ran, nadchodzącej operacji lub potencjalnych powikłań krwotocznych, należy czasowo wstrzymać leczenie erdafitynibem, jednocześnie monitorować parametry laboratoryjne i stosować odpowiednie postępowanie wspomagające, w zależności od wskazań klinicznych; po ustąpieniu ryzyka należy ponownie włączyć leczenie
- zasady redukcji dawki erdafitynibu:
 - pacjenci, u których nie zwiększono dawki leku:
 - dawka początkowa: 8 mg
 - 1. redukcja: 8 mg → 6 mg
 - 2. redukcja: 6 mg → 5 mg
 - 3. redukcja: 5 mg → 4 mg
 - u pacjentów stosujących lek w dawce 4 mg, którzy wymagali dalszej redukcji dawki, należało zakończyć leczenie
 - pacjenci po zwiększeniu dawki leku do 9 mg:
 - dawka początkowa: 8 mg, następnie: zwiększenie dawki do 9 mg
 - 1. redukcja: 9 mg → 8 mg
 - 2. redukcja: 8 mg → 6 mg
 - 3. redukcja: 6 mg → 5 mg
 - 4. redukcja: 5 mg → 4 mg
 - u pacjentów stosujących lek w dawce 4 mg, którzy wymagali dalszej redukcji dawki, należało zakończyć leczenie

CTH:

- leczenie należy zakończyć, jeśli objawy niepożądane nie ustąpiły do 0-1 stopnia w ciągu 2 tygodni po ostatnim wlewie VIN lub w ciągu 4 tygodni po ostatnim wlewie DOC, po konsultacji ze sponsorem

▪ VIN:

- zasady dotyczące dawkowanie, premedykacji i leczenia towarzyszącego powinny być zgodne z ChPL
- w wybranych sytuacjach klinicznych (w tym pacjenci: z gorszym stanem sprawności, z umiarkowanym lub poważnym upośledzeniem czynności nerek, z zaburzeniami czynności wątroby, w podeszłym wieku) wskazane jest stosowanie VIN w niższej dawce, równej 280 mg/m² lub 250 mg/m²
- w razie występowania AEs związanych ze stosowanym leczeniem wskazane były następujące modyfikacje dawkowania:
 - dawka początkowa: 320 mg/m²: 1. zdarzenie: 320 mg/m² → 280 mg/m²; 2. zdarzenie: 280 mg/m² → 250 mg/m²; 3. zdarzenie: zakończenie leczenia
 - dawka początkowa: 280 mg/m²: 1. zdarzenie: 280 mg/m² → 250 mg/m²; 2. zdarzenie: zakończenie leczenia
 - dawka początkowa: 250 mg/m²: 1. zdarzenie: 250 mg/m² → 225 mg/m²; 2. zdarzenie: zakończenie leczenia
- u pacjentów z objawami neurologicznymi PRES (zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii) wymagano zakończenia leczenia

▪ DOC:

- zasady dotyczące dawkowania i leczenia towarzyszącego powinny być zgodne z ChPL

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

- o u wszystkich pacjentów wskazana jest premedykacja doustnymi glikokortykosteroidami (np. deksametazon w dawce dobowej równej 16 mg) przez 3 dni przed rozpoczęciem wlewu
- o w razie występowania AEs związanych z leczeniem dopuszczano czasowe wstrzymanie leczenia, modyfikację dawkowania lub zakończenie terapii
- o u pacjentów z torbielowatym obrzękiem płamki żółtej wskazane było zakończenie leczenia
- o przeciwwskazania do stosowania leku: bilirubina $>1 \times \text{GGN}$, AST/ALT $>1,5 \times \text{GGN}$ z ALP $>2,5 \times \text{GGN}$, ANC $<1500/\text{mm}^3$

Leczenie towarzyszące: wymagano raportowania wszystkich leków stosowanych podczas skринingu (30 dni przed rozpoczęciem leczenia), przez cały czas trwania badania i do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu leków przeciwzakrzepowych, wskazane jest częste monitorowanie INR.

Leczenie dozwolone: leczenie objawowe: terapie wspomagające (w tym: antybiotyki, leki przeciwbólowe, przetoczenia preparatów krwi i produktów krwiopochodnych), w zależności od wskazań klinicznych należy stosować leczenie objawowe zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leczeniem, które powinno być zgodne z lokalną standardową praktyką kliniczną; leczenie profilaktyczne (jeśli jest to wskazane klinicznie dopuszcza się stosowanie leków przeciwwymiotnych, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną i obowiązującymi wytycznymi ESMO), przewlekłe leczenie wspomagające (dopuszczalna jest kontynuacja stosowania bisfosfonianów, denosumabu i innych terapii), radioterapia paliatywna (dopuszczano zlokalizowaną radioterapię mającą na celu kontrolę występujących objawów klinicznych, bez zamiaru definitywnego wyleczenia zmian docelowych)

Leczenie niedozwolone: leki oceniane w badaniach, terapie przeciwnowotworowe, hormonoterapia przeciwnowotworowa; dla pacjentów leczonych VIN lub DOC: silne inhibitory CYP3A4 (u pacjentów leczonych winfluniną należy unikać także silnych induktorów CYP3A4), szczepionki żywe (w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia, przez cały czas trwania badania i w ciągu 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku; dla pacjentów leczonych VIN: leki wydłużające odstępy QT/QTc

Leczenie dozwolone z ograniczeniami (dla pacjentów leczonych ERDA): silne inhibitory CYP3A4 i umiarkowane inhibitory CYP2C9 (należy unikać ich stosowania, a jeśli nie jest to możliwe, wskazane jest ścisłe monitorowanie pod kątem toksyczności terapii i ewentualna modyfikacja dawki leku); substraty glikoproteiny P (należy zachować ostrożność przy ich stosowaniu, w szczególności w razie stosowania leków o wąskim oknie terapeutycznym); leki zwiększające stężenie fosforanów, w tym suplementy potasu, suplementy witaminy D, leki zobojętniające kwas solny, leki przeczyszczające zawierające fosforany (wskazane jest ścisłe monitorowanie stężenia fosforanów)

Żużycie leku

Oceniany parametr	ERDA, N = 135 ^a	CTH, N = 112 ^a
	4,8 mies. (0,2-38,2)	1,4 mies. (0,03-27,0)
Czas ekspozycji, mediana (zakres)	146,0 dni (5 dni – 1162 dni) (Matsubara 2024)	43,0 dni (1 dzień – 820 dni) (Matsubara 2024)
	– W 14. dniu 1. cyklu próbka krwi pozwalająca na pomiar stężenia fosforanów w surowicy była dostępna dla 128 chorych (94,8%); w tym u 12 z nich (8,9%) stężenie fosforanów zmierzono na 7,0-9,0 mg/dl, u 116 (85,9%) na $<7,0$ mg/dl, u żadnego pacjenta nie stwierdzono stężenia fosforanów $>9,0$ mg/dl	
Modyfikacje dawkowania, n (%) (Matsubara 2024)	– dawkę ERDA zwiększono z 8 do 9 mg u 104 chorych (77,0%); następnie 57 z nich (42,4%) nie wymagało redukcji dawki, a u pozostałych zastosowano redukcję dawki: u 25 (18,5%) – 1-krotną, u 11 (8,1%) – 2-krotną, u 10 (7,4%) – 3-krotną, u 1 (0,7%) – >3-krotną – wśród 31 chorych (23,0%), u których nie zwiększono dawki ERDA z 8 do 9 mg; 9 (6,7%) nie wymagało redukcji dawki, a u pozostałych	bd.

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

zastosowano redukcję dawki: u 8 (5,9%) – 1-krotną, u 8 (5,9%) – 2-krotną, u 6 (4,4%) – 3-krotną
 – utrzymanie dawki ≥ 8 mg bez konieczności redukcji dawki było możliwe u 66 chorych (48,9%)
 – dawkę ERDA zredukowano u 69 chorych (51,1%), w tym u 33 (24,4%)
 – 1-krotnie, u 19 (14,1%) – 2-krotnie, u 16 (11,9%) – 3-krotnie, u 1 (0,7%)
 – >3-krotnie

[^] pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe

Wszyscy włączeni pacjenci otrzymali wcześniej immunoterapię anty-PD-1/anty-PD-L1 z wyjątkiem 3 chorych, którzy z powodu błędu systemu IWRS zostali nieprawidłowo przypisani do kohorty 1 na etapie randomizacji (1 pacjent w grupie ERDA, 2 pacjentów w grupie CTH).

liczba pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie	ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)
pacjenci po 1 linii leczenia ogólnoustrojowego		
ogółem	45 (33,1%)	33 (25,4%)
chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 [^]	32 (23,5%)	14 (10,8%)
immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 [^]	9 (6,6%)	13 (10,0%)
immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 + inne [^]	2 (1,5%)	3 (2,3%)
chemioterapia [^]	1 (0,7%)	2 (1,5%)
chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 + inne [^]	1 (0,7%)	1 (0,8%)
pacjenci po 2 liniach leczenia ogólnoustrojowego		
ogółem	90 (66,2%)	97 (74,6%)
<u>sekwencja wcześniej otrzymanych linii leczenia</u>		
1) chemioterapia--> 2) immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 [^]	75 (55,1%)	74 (56,9%)
1) chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1--> 2) chemioterapia [^]	5 (3,7%)	6 (4,6%)
1) immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1--> 2) chemioterapia [^]	4 (2,9%)	5 (3,8%)
1) immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 + inne--> 2) chemioterapia [^]	1 (0,7%)	3 (2,3%)
1) chemioterapia--> 2) chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 [^]	2 (1,5%)	1 (0,8%)

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

1) chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1--> 2) koniugat lek-przeciwciała^	0 (0,0%)	2 (1,5%)	
1) immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1--> inne^	2 (1,5%)	0 (0,0%)	
1) inne--> 2) immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1^	0 (0,0%)	2 (1,5%)	
1) chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1-->	0 (0,0%)	1 (0,8%)	
2) chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1^			
1) chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1-->	0 (0,0%)	1 (0,8%)	
2) chemioterapia + inne^			
1) chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1--> 2) immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 ^	1 (0,7%)	0 (0,0%)	
1) chemioterapia--> 2) immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 + inne^	0 (0,0%)	1 (0,8%)	
1) immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1--> 2) chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 + inne^	0 (0,0%)	1 (0,8%)	
wcześniejsze leczenie, z podziałem na linie leczenia			
rodzaj otrzymanego leczenia 1. linii	chemioterapia^	77 (56,6%)	76 (58,5%)
	chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1^	6 (4,4%)	10 (7,7%)
	immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1^	6 (4,4%)	6 (4,6%)
	immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 + inne^	1 (0,7%)	3 (2,3%)
	inne^	0 (0,0%)	2 (1,5%)
rodzaj otrzymanego leczenia 2. linii	immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1^	76 (55,9%)	76 (58,5%)
	chemioterapia^	10 (7,4%)	14 (10,8%)
	chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1^	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	koniugat lek-przeciwciała^	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	inne^	2 (1,5%)	0 (0,0%)
	chemioterapia + immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 + inne^	0 (0,0%)	1 (0,8%)
	chemioterapia + inne^	0 (0,0%)	1 (0,8%)
	immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 + inne^	0 (0,0%)	1 (0,8%)

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

pacjenci po 3 liniach leczenia ogólnoustrojowego

ogółem	1 (0,7%)	0 (0,0%)
--------	----------	----------

[^] źródło danych: EPAR Balversa 2024.

Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe (Matsubara 2024)

liczba pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie		ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)
Radioterapia i leczenie chirurgiczne			
Radioterapia		39 (28,7%)	44 (33,8%)
Operacja urologiczna		122 (89,7%)	116 (89,2%)
Leczenie ogólnoustrojowe			
Wskazanie, w którym otrzymano leczenie ogólnoustrojowe	Rak urotelialny w stadium przerzutowym	128 (94,1%)	122 (93,8%)
	Leczenie adiuwantowe	17 (12,5%)	15 (11,5%)
	Leczenie neoadiuwantowe	11 (8,1%)	14 (10,8%)
<u>Chemioterapia</u>			
chemioterapia – ogółem		123 (90,4%)	114 (87,7%)
Ogółem		122 (89,7%)	111 (85,4%)
Cisplatyna ¹ :		76 (55,9%)	59 (45,4%)
– Gemcytabina + cisplatyna		69 (50,7%)	55 (42,3%)
– MVAC		7 (5,1%)	4 (3,1%)
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Karboplatyna		
	– Gemcytabina + karboplatyna	37 (27,2%)	41 (31,5%)
		36 (26,5%)	40 (30,8%)
	– Inny schemat terapii z karboplatiną	1 (0,7%)	3 (2,3%)
>1 linia chemioterapii opartej na pochodnych platyny		8 (5,9%)	10 (7,7%)
Schemat chemioterapii bez pochodnych platyny		1 (0,7%)	3 (2,3%)
<u>Koniugaty lek-przeciwciężło</u>			
koniugaty lek-przeciwciężło – ogółem		0 (0,0%)	2 (1,5%)
Enfortumab wedotyny		0 (0,0%)	2 (1,5%)
<u>Terapia anty-PD-(L)1</u>			
terapia anty-PD-1/PD-L1 – ogółem ²		135 (99,3%)	128 (98,5%)
Pembrolizumab		47 (34,6%)	47 (36,2%)
Awelumab		31 (22,8%)	28 (21,5%)
Nie podano		1 (0,7%)	2 (1,5%)
Durwalumab		13 (9,6%)	4 (3,1%)
Niwolumab		11 (8,1%)	13 (10,0%)

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

Tislelizumab	5 (3,7%)	3 (2,3%)
Cemiplimab	0 (0,0%)	1 (0,8%)
Sintilimab	0 (0,0%)	1 (0,8%)

Inne

Tocilizumab ³	0 (0,0%)	1 (0,8%)
--------------------------	----------	----------

- 1 zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej żaden pacjent nie otrzymał schematu leczenia z cisplatyną innego niż gemcytabina + cisplatyna lub MVAC;
- 2 w publikacji nie podano, jaki rodzaj przeciwciał anty-PD-1/anty-PD-L1 stosowali wszyscy pacjenci, którzy ogółem otrzymali takie leczenie;
- 3 autorzy publikacji *Matsubara 2024* w tabeli zamieszczonej w załączniku do wymienionej publikacji przedstawili odsetek pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni tocilizumabem w części prezentującej odsetki pacjentów, którzy otrzymali wcześniej przeciwciała anty-PD-1 lub anty-PD-L1 (*Matsubara 2024*).

Kolejne linie leczenia przeciwnowotworowego

pacjenci, którzy otrzymali kolejną linię leczenia		ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)
dowolne leczenie		44 (32,4%)	48 (36,9%)
liczba otrzymanych linii leczenia	1	33 (24,3%)	40 (30,8%)
	2	9 (6,6%)	8 (6,2%)
	3	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	>3	2 (1,5%)	0 (0,0%)
	ogółem	21 (15,4%)	21 (16,2%)
Chemioterapia	karboplatyna	8 (5,9%)	9 (6,9%)
	gemcytabina	6 (4,4%)	10 (7,7%)
	paklitaksel	8 (5,9%)	6 (4,6%)
	docetaksel	4 (2,9%)	2 (1,5%)
	winflunina	4 (2,9%)	0 (0,0%)
	cisplatyna	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	metotreksat	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	pemetreksed	2 (1,5%)	0 (0,0%)
	doksorubicyna	0 (0,0%)	1 (0,8%)
	winblastyna	0 (0,0%)	1 (0,8%)
	ogółem	9 (6,6%)	9 (6,9%)
Immunoterapia	pembrolizumab	4 (2,9%)	4 (3,1%)
	atezolizumab	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	tislelizumab	1 (0,7%)	2 (1,5%)
	niwolumab	1 (0,7%)	1 (0,8%)
	awelumab	1 (0,7%)	0 (0,0%)
Inhibitory FGFR	ogółem	3 (2,2%)	10 (7,7%)
	erdafitynib	0 (0,0%)	6 (4,6%)
	derazantinib	3 (2,2%)	2 (1,5%)

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

	pemigatynib	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	ogółem	22 (16,2%)	14 (10,8%)
Koniugaty przeciwciała- lek	Enfortumab wedotyny	19 (14,0%)	13 (10,0%)
	Sacituzumab govitecan	3 (2,2%)	0 (0,0%)
	Disitamab Vedotin	0 (0,0%)	1 (0,8%)
	ogółem	2 (1,5%)	1 (0,8%)
Inne terapie ogólnou- strojowe	Sitravatinib	1 (0,7%)	1 (0,8%)
	Lenwatynib	1 (0,7%)	0 (0,0%)
	ogółem	2 (1,5%)	1 (0,8%)
Leki oceniane w badaniach		0 (0,0%)	3 (2,3%)

Populacja[#]

Kryteria włączenia (protokół)

- Wiek ≥ 18 lat (lub wiek wymagany do wyrażenia świadomej zgody, zgodnie z lokalnie obowiązującymi normami prawnymi)
- Histologicznie potwierdzony rak urotelialny, tj. wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych. Dopuszczalne było stwierdzenie niewielkiej komponenty ($<50\%$ guza) innego podtypu histologicznego: wariant o zróżnicowaniu gruczołowym lub płaskonabłonkowym, lub transformacja do bardziej agresywnych fenotypów, takich jak wariant mikrobroadczakowaty lub rzekomo-mięsakowy
- Przerzutowy lub nieresekcyjny rak urotelialny
- Udokumentowana progresja choroby, tj. każdy przypadek progresji choroby wymagający zmiany stosowanego leczenia, przed randomizacją
- Wcześniejsze leczenie przeciwciałami anti-PD-1/anti-PD-L1 w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego; pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 2 linie leczenia ogólnoustrojowego. Wcześniejsza immunoterapia anti-PD-1/anti-PD-L1 mogła być stosowana jako leczenie neoadiuwantowe, adiuwantowe lub w stadium choroby przerzutowej (leczenie pierwszej linii lub leczenie podtrzymujące); dopuszczano:
 - leczenie skojarzone z chemioterapią lub jako leczenie podtrzymujące,
 - leczenie skojarzone z chemioterapią stosowane w stadium choroby przerzutowej,
 - leczenie raka powierzchniowego (choroba wczesna lub inwazyjny rak pęcherza moczowego nie-naciekający mięśniówki) lub leczenie neoadiuwantowe lub adiuwantowe. Jeśli u tych pacjentów w ciągu roku od otrzymania ostatniej dawki immunoterapii anti-PD-1/anti-PD-L1 nie wystąpił nawrót choroby, nie było to zaliczane jako wcześniejsza linia leczenia ogólnoustrojowego⁸. Pacjentów, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapię lub immunoterapię i w ciągu 12 miesięcy od ostatniej dawki leku wystąpiła u nich progresja choroby, uznawano za chorych leczonych w stadium choroby przerzutowej.[^]
- Wymagano stwierdzenia w guzie nowotworowym ≥ 1 z następujących translokacji: *FGFR2-BICC1*, *FGFR2-CASP7*, *FGFR3-TACC3*, *FGFR3-BAIAP2L1*; lub ≥ 1 z następujących mutacji w obrębie genu *FGFR3*: R248C, S249C, G370C, Y373C. Spełnienie wymaganych kryteriów molekularnych powinno być ocenione na podstawie wyników badań laboratoryjnych wykonywanych centralnie w ramach skринingu lub wcześniejszych wyników badań (z tkanki nowotworowej lub krwi obwodowej) wykonanych w lokalnym laboratorium, posiadającym certyfikat CLIA lub w laboratorium spełniającym równoważne, obowiązujące regionalnie wymagania. Dopuszczano testowanie za pomocą jednej z następujących metod: sekwencjonowanie nowej generacji (NGS), cyfrowa bezpośrednia analiza pojedynczych nukleotydów, reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) (test *Qiagen Therascreen FGFR Rotor-Gene* [RGQ])
- Stan sprawności wg ECOG równy 0, 1 lub 2
- Odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek:
 - Czynność szpiku kostnego (niewspomagana cytokinami lub czynnikami stymulującymi erytropoezę w ciągu ostatnich 2 tygodni):
 - ANC $>1500/\text{mm}^3$
 - PLT $>75000/\text{mm}^3$ (dla pacjentów leczonych w ośrodkach, w których jako chemioterapię wybrano leczenie winfluniną $\geq 100000/\text{mm}^3$)

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

	– stężenie hemoglobiny $>8,0$ g/dl (bez przetoczeń lub wykazujące stabilność, tj. brak istotnego spadku stężenia hemoglobiny, przez 2 tygodnie po przetoczeniu) - o Czynność wątroby: – bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN, zgodnie z lokalnymi normami lub dla pacjentów z bilirubiną całkowitą $>1,5 \times$ GGN: bilirubina bezpośrednia $\leq$ GGN (dla pacjentów leczonych w ośrodkach, w których jako chemioterapię wybrano leczenie docetakselem: $\leq 1 \times$ GGN) – ALT oraz AST $\leq 2,5 \times$ GGN zgodnie z lokalnymi normami; dla pacjentów z przerzutami do wątroby: $\leq 5 \times$ GGN (dla pacjentów leczonych w ośrodkach, w których jako chemioterapię wybrano leczenie docetakselem: ALT oraz AST $\leq 1,5 \times$ GGN oraz stężenie fosfatazy alkalicznej $\leq 2,5 \times$ GGN) - o Czynność nerek: klirens kreatyniny >30 ml/min zmierzony bezpośrednio w wykonanej 24-godzinnej zbiórce moczu lub oszacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta - o Stężenie fosforanów $<$ GGN w ciągu 14 dni leczenia oraz przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia (dopuszczano utrzymywanie docelowego poziomu fosforanów wspomagane odpowiednim postępowaniem medycznym) ▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu (podpisana przez pacjenta lub odpowiedniego przedstawiciela) ▪ Dla aktywnych seksualnie kobiet o potencjale rozrodczym: na etapie skringingu wymagano ujemnego wyniku testu ciążowego wykrywającego obecność β-hCG w moczu lub krwi obwodowej ▪ Stosowanie antykoncepcji powinno być zgodne z lokalnymi regulacjami, dotyczącymi pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. - o Dla kobiet o potencjale rozrodczym (tj. płodnych, po pierwszej miesiączce, przed osiągnięciem stanu pomenopauzalnego, które nie są trwale bezpłodne [np. po przebyciu histerektomii lub obustronnej salpingektomii i obustronnej ooforektomii]): – stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń $<1\%$ rocznie, przy prawidłowym stosowaniu). Do przykładowych wysoce skutecznych metod antykoncepcji należą metody niezależne od użytkownika (jednoskładnikowa antykoncepcja hormonalna w postaci implantów, wkładka wewnątrzmaciczna, wewnątrzmaciczny system hormonalny, partner po przebyciu wazektomii, abstynencja seksualna); metody zależne od użytkownika (dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna w postaci doustnej, dopochwowej lub przezsukornej, jednoskładnikowa antykoncepcja hormonalna w postaci doustnej lub w postaci zastrzyków) – zgoda na stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji w trakcie badania oraz przez ≥ 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku – zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych dla celów wspomaganą reprodukcji w trakcie badania oraz przez ≥ 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku – pacjentki niekarmiące piersią oraz nieplanujące zajścia w ciążę w trakcie badania oraz przez ≥ 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku - o Dla mężczyzn, aktywnych seksualnie z kobietami o potencjale rozrodczym: – zgoda na stosowanie prezerwatyw z środkami plemnikobójczymi – zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia w trakcie badania oraz przez ≥ 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku – pacjenci nieplanujący posiadanie dziecka w trakcie badania oraz przez ≥ 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.
Kryteria wykluczenia (protokół)	▪ Leczenie innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym o założeniu terapeutycznym w ciągu 30 dni przed randomizacją ▪ Aktywna choroba nowotworowa (wymagająca zmiany leczenia w ciągu ostatnich 24 miesięcy). Dopuszczano następujące wyjątki: rak urotelialny, nowotwór złośliwy skóry leczony w ciągu ostatnich 24 miesięcy, który został całkowicie wyleczony, zlokalizowany rak gruczołu krokowego oceniony na 6 punktów w skali Gleasona (leczony w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub niewyleczony, będący w trakcie obserwacji), zlokalizowany rak gruczołu krokowego oceniony na 3+4 w skali Gleasona (leczony >6 miesięcy przed skringiem, z bardzo niskim ryzykiem nawrotu) ▪ Objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego ▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorami FGFR ▪ Znana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja erdafityny lub innych składników leku ▪ Aktualnie obecna centralna surowicza chorioretinopatia lub odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki dowolnego stopnia ▪ Niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa w historii:

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

- Niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, migotanie komór, zespół *torsade de pointes*, zatrzymanie akcji serca, znana zastoinowa niewydolność serca III-IV klasy w ciągu ostatnich 3 miesięcy, incydent naczyniowo-mózgowy lub TIA w ciągu ostatnich 3 miesięcy
- Wydłużenie QTc potwierdzone trzykrotnie podczas skriningu (Fridericia, QTc >480 milisekund)
- Zatorowość płucna lub inny incydent zakrzepowo-zatorowy w żyłach głębokich w ciągu ostatnich 2 miesięcy
- Znana aktywna choroba AIDS (zakażenie wirusem HIV), z wyjątkiem pacjentów stosujących leczenie przeciwretrowirusowe, stabilne przez co najmniej 6 miesięcy, bez zakażeń oportunistycznych w ciągu ostatnich 6 miesięcy, z >350 limfocytami CD4
- Znane aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C (z wyjątkiem pacjentów z ujemnym wynikiem testu PCR [zgodnie z lokalnie obowiązującymi normami laboratoryjnymi], utrzymującymi się we wszystkich badaniach wykonanych w ciągu ostatnich 6 miesięcy)
- Utrzymywanie się odwracalnych działań niepożądanych związanych z wcześniej stosowaną terapią przeciwnowotworową (z wyjątkiem toksyczności nieistotnych klinicznie, takich jak: alopecia, odbarwienie skóry, neuropatia, utrata słuchu)
- Upośledzona zdolność gojenia ran, na co wskazuje obecność: owrzodzeń skóry, odleżyn, przewlekłych owrzodzeń kończyn dolnych, wrzodów żołądka, niezagojonych miejsc nacięć
- Przebiecie poważnej operacji w ciągu 4 tygodni przed randomizacją
- Dowolny stan kliniczny z powodu, którego (wg badacza) udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie pacjenta lub mógłby uniemożliwić, ograniczyć lub zakłócić przeprowadzenie lub ocenę wymaganych badań, zgodnie z protokołem (przykłady: aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego oraz niekontrolowane schorzenia)
- dla pacjentów leczonych w ośrodkach, w których jako chemioterapię wybrano leczenie docetakselem: poważna reakcja nadwrażliwości w historii (np. uogólniona wysypka/obrzęk, hipotensja, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy lub reakcja anafilaktyczna) na docetaksel, inne leki zawierające polisorbat, lub paklitaksel. W ośrodkach, w których stosowano docetaksel wykluczano pacjentów z cechami śródmiąższowej choroby płuc lub aktywnego nieinfekcyjnego zapalenia płuc[^]

tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, przedstawiono ogólne kryteria kwalifikacji pacjentów włączanych do badania *THOR* (wspólne dla kohorty 1 oraz kohorty 2);

[^] kryterium dotyczące wyłączenia pacjentów włączanych do kohorty 1.

& pacjenci nadal mogli zostać zakwalifikowani wyłącznie do kohorty 1.

Charakterystyka populacji [^]	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	Przerzuty do narządów wewnętrznych ¹ , n (%)	Aberracje <i>FGFR</i> , n (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)
ERDA, N = 136	66 (32–85)	96 (70,6%)	Obecne: 101 (74,3%) Brak: 35 (25,7%)	Mutacja: 108 (79,4%) ² Translokacja: 25 (18,4%) ³ Mutacja + translokacja: 2 (1,5%) Fałszywie pozytywny wynik: 1 (0,7%) ⁴	1: 45 (33,1%) 2: 90 (66,2%) 3: 1 (0,7%)
CTH, N = 130	69 (35–86)	94 (72,3%)	Obecne: 97 (74,6%) Brak: 33 (25,4%)	Mutacja: 107 (82,3%) ⁵ Translokacja: 19 (14,6%) ⁶ Mutacja + translokacja: 3 (2,3%) Fałszywie pozytywny wynik: 1 (0,8%) ⁴	1: 33 (25,4%) 2: 97 (74,6%) 3: 0 (0,0%)

1 obejmuje przerzuty do kości, wątroby i płuca;

2 najczęstsze mutacje: *FGFR3-S249C*: 47,8% (n=65), *FGFR3-Y373C*: 13,2% (n=18), *FGFR3-R248C*: 12,5% (n=17);

3 najczęściej obserwowano powstanie następujących genów fuzyjnych: *FGFR3-TACC3_V1*: 11,8% (n=16), *FGFR3-TACC3*: 3,7% (n=5), *FGFR3-TACC3_V3*: 2,2% (n=3);

4 fałszywie pozytywny wynik stwierdzony po przeprowadzeniu randomizacji; odnotowano nieprawidłowość w konkretnym zestawie laboratoryjnym wykorzystanym w trakcie testowania centralnego, zidentyfikowaną przez producenta zestawu; nie przeprowadzono ponownego badania.

5 najczęstsze mutacje: *FGFR3-S249C*: 45,4% (n=59), *FGFR3-Y373C*: 20,8% (n=27), *FGFR3-R248C*: 6,2% (n=8), *FGFR3-G370C*: 6,2% (n=8);

6 obserwowano powstanie następujących genów fuzyjnych: *FGFR3-TACC3_V1*: 7,7% (n=10), *FGFR3-TACC3*: 4,6% (n=6).

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami.

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

Przeływ chorych	Skrining	Rando- mizacja	Otrzy- manie leczenia	Zakończenie leczenia							Konty- nuacja lecze- nia ⁵
				Progre- sja cho- roby	AEs	Zgon	Od- mowa dalszego leczenia	Decyzja lekarza	Inne	Ogółem	
ERDA		136	135 ³ (99,3%)	81 (59,6%)	17 (12,5%)	2 (1,5%)	4 (2,9%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	106 (77,9%)	29 (21,3%)
CTH	8733 ¹	130 ²	112 ⁴ (86,2%)	62 (47,7%)	19 (14,6%)	1 (0,8%)	9 (6,9%)	6 (4,6%)	5 (3,8%)	102 (78,5%)	10 (7,7%)
Ogółem		266	247 (92,9%)	143 (53,8%)	36 (13,5%)	3 (1,1%)	13 (4,9%)	7 (2,6%)	6 (2,3%)	208 (78,2%)	39 (14,7%)

- 1 liczebność wszystkich pacjentów poddanych skringowi pod kątem spełnienia wymaganych kryteriów molekularnych, pełny skring przeszedł 824 pacjentów; 207 chorych wykluczono z powodu niespełnienia kryteriów selekcji, 351 chorych włączono do kohorty 2, a 266 chorych – do kohorty 1; pozostałe przedstawione dane dotyczą wyłącznie kohorty 1;
- 2 w tym: 82 pacjentów miało otrzymać docetaksel, a 48 pacjentów – winfluninę;
- 3 jeden pacjent nie otrzymał erdafitynib z powodu decyzji lekarza;
- 4 w tym: 69 pacjentów otrzymało docetaksel i 43 pacjentów otrzymało winfluninę; 18 pacjentów nie otrzymało leczenia z powodu odmowy pacjenta (n = 12), decyzji lekarza (n = 2), zgonu pacjenta (n = 1) oraz innych przyczyn (n = 3).
- 5 dane dla daty odcięcia danych (15.01.2023).

Najważniejsze wyniki

Analiza skuteczności, ERDA vs CTH, N = 136 vs N = 130

Punkt końcowy		ERDA, N = 136	CTH, N = 130	ERDA vs CTH
OS	liczba zdarzeń, n	77	78	HR = 0,64 (95% CI: 0,47; 0,88), p=0,005
	mediana OS (95% CI) [mies.]	12,1 (10,3; 16,4)	7,8 (6,5; 11,1)	
	6-mies. OS (95% CI)	85% (77%; 90%)	66% (56%; 74%)	
	9-mies. OS (95% CI)	68% (59%; 76%) (EPAR Balversa 2024)	47% (37%; 56%) (EPAR Balversa 2024)	
	12-mies. OS (95% CI)	51% (41%; 60%)	38% (28%; 47%)	
	24-mies. OS (95% CI)	26% (17%; 36%) (EPAR Balversa 2024)	20% (11%; 31%) (EPAR Balversa 2024)	
PFS	liczba zdarzeń, n	101	90	HR = 0,58 (95% CI: 0,44; 0,78), p<0,001
	mediana PFS (95% CI) [mies.]	5,6 (4,4; 5,7)	2,7 (1,8; 3,7)	
	6-mies. OS (95% CI)	37% (28%; 46%) (EPAR Balversa 2024)	27% (19%; 37%) (EPAR Balversa 2024)	
	9-mies. OS (95% CI)	25% (18%; 34%) (EPAR Balversa 2024)	12% (6%; 20%) (EPAR Balversa 2024)	
	12-mies. OS (95% CI)	17% (10%; 25%) (EPAR Balversa 2024)	8% (3%; 15%) (EPAR Balversa 2024)	
	24-mies. OS (95% CI)	5% (1%; 12%) (EPAR Balversa 2024)	4% (0%; 13%) (EPAR Balversa 2024)	
Odpowiedź na leczenie	ORR ¹ , n (%)	62* (45,6%)	15* (11,5%)	RB = 3,94 (95% CI: 2,37; 6,57), p<0,001 ³

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

	DCR	112* (82,4%) (Matsubara 2024)	56* (43,1%) (Matsubara 2024)	RB = 1,91 (95% CI: 1,55; 2,35) ³ (Matsubara 2024)
	CR, n (%)	9 (6,6%)	1 (0,8%)	–
	PR, n (%)	53 (39,0%)	14 (10,8%)	–
	StD ⁴	50 (36,8%) (EPAR Balversa 2024)	41 (31,5%) (EPAR Balversa 2024)	–
	PD	14 (10,3%) (EPAR Balversa 2024)	31 (23,8%) (EPAR Balversa 2024)	–
	Nieemożliwe do oceny	10 (7,4%) (EPAR Balversa 2024)	43 (33,1%) (EPAR Balversa 2024)	–
	potwierdzona odpowiedź na leczenie ² , n (%)	48* (35,3%)	11* (8,5%)	RB = 4,16 (95% CI: 2,27; 7,64) ³
DoR	mediana DoR (95% CI) [mies.]	4,9 (3,8; 7,5) [N=62]	5,6 (2,1; 6,0) [N=15]	–

1 CR+PR;

2 odpowiedź na leczenie stwierdzona w ≥2 kolejnych badaniach, w ocenie badacza;

3 wyniki obliczeń autorów badania, zaczerpnięte z publikacji źródłowej.

Analiza w podgrupach

Przeżycie całkowite (OS)

Podgrupa wyróżniona na podstawie wyj- ściowej charakterystyki		ERDA		CT		ERDA vs CTH, HR (95% CI)
		liczba zdarzeń / liczebność pod- grupy	mediana [mies.]	liczba zdarzeń / liczebność pod- grupy	mediana [mies.]	
wiek	<65 lat	36/59	14,0 [^]	25/45	8,7 [^]	0,46 (0,27; 0,79)
	≥65 lat	41/77	10,9 [^]	53/85	7,6 [^]	0,71 (0,47; 1,07)
płeć	kobiety	24/40	10,6 [^]	24/36	7,3 [^]	0,71 (0,40; 1,26)
	mężczyźni	53/96	14,0 [^]	54/94	8,7 [^]	0,61 (0,41; 0,89)
rasa	Azjatycka	15/37 [^]	23,3 [^]	18/40 [^]	11,3 [^]	0,53 (0,27; 1,06) [^]
	Biała	55/81 [^]	10,3 [^]	42/63 [^]	7,6 [^]	0,83 (0,55; 1,24) [^]
	Inna	7/18 [^]	29,1 [^]	18/27 [^]	7,5 [^]	0,29 (0,11; 0,73)[^]
Przynależność et- niczna	Hiszpańska lub Laty- noska	1/2 [^]	NO [^]	2/4 [^]	12,8 [^]	1,22 (0,08; 19,86) [^]
	inna niż Hiszpańska lub Latynoska	68/114 [^]	11,6 [^]	58/96 [^]	7,6 [^]	0,70 (0,49; 0,99)[^]
	nie raportowano	8/20 [^]	29,1 [^]	18/30 [^]	7,7 [^]	0,32 (0,13; 0,78)[^]
Region geograficzny	Ameryka Północna	5/8 [^]	10,3 [^]	4/5 [^]	7,1 [^]	1,00 (0,23; 4,36) [^]
	Europa	50/82 [^]	10,9 [^]	51/80 [^]	7,6 [^]	0,70 (0,47; 1,04) [^]
	Pozostałe kraje	22/46 [^]	19,4 [^]	23/45 [^]	11,3 [^]	0,48 (0,26; 0,88)[^]
Aberracje FGFR	translokacja	13/25	16,4 [^]	15/19	8,0 [^]	0,49 (0,23; 1,03)
	mutacja	63/108	10,9 [^]	60/107	7,7 [^]	0,67 (0,47; 0,95)

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)						
Stan sprawności wg ECOG	0-1	70/125	12,2^	71/119	8,7^	0,65 (0,46; 0,90)
	2	7/11	6,1^	7/11	2,8^	0,47 (0,16; 1,35)
Status ekspresji PD-L1	CPS ¹ ≥1	22/38^	10,9^	25/38^	10,3^	0,78 (0,44; 1,38)
	CPS ¹ <1	36/58^	14,0^	23/41^	9,6^	0,63 (0,37; 1,08)
	CPS ¹ ≥10	5/7	10,2^	8/11	19,6^	1,98 (0,57; 6,91)
	CPS ¹ <10	53/89	12,1^	40/68	8,8^	0,58 (0,38; 0,89)
Etap leczenia, na którym zastosowano przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1	pierwsza linia	35/57	14,3^	29/50	8,7^	0,61 (0,37; 1,01)
	druga linia	42/78	10,8^	49/80	7,7^	0,71 (0,47; 1,07)
Liczba wcześniejszych linii leczenia	jedna linia	27/45	14,0^	21/33	7,8^	0,61 (0,35; 1,09)
	dwie linie	49/90	11,6^	57/97	7,7^	0,67 (0,45; 0,98)
Rodzaj wcześniejszego leczenia	otrzymanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny	70/122	11,6^	64/111	7,7^	0,67 (0,48; 0,94)
	otrzymanie chemioterapii uwzględniającej cisplatynę	44/76^	10,8^	33/59^	8,8^	0,74 (0,47; 1,16)^
	otrzymanie chemioterapii uwzględniającej karboplatinę	20/37^	14,7^	24/41^	7,5^	0,64 (0,35; 1,16)^
	brak leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny	7/14	20,5^	14/19	8,7^	0,43 (0,17; 1,06)
Przerzuty do narządów wewnętrznych	Obecne	59/103	12,2^	57/101	7,7^	0,65 (0,45; 0,93)
	Brak	18/33	10,6^	21/29	8,8^	0,61 (0,32; 1,14)
Przerzuty do kości	Obecne	25/36	10,3^	28/39	6,3^	0,57 (0,33; 0,99)
	Brak	52/100	14,7^	50/91	10,3^	0,68 (0,46; 1,00)
Przerzuty do wątroby	Obecne	24/31	8,5^	26/38	6,5^	0,76 (0,43; 1,32)
	Brak	53/105	15,7^	52/92	10,6^	0,60 (0,41; 0,89)
Przerzuty do płuca	Obecne	38/71	14,7^	39/67	7,5^	0,59 (0,37; 0,92)
	Brak	39/65	10,6^	39/63	9,6^	0,73 (0,47; 1,13)
Lokalizacja guza pierwotnego	górne drogi moczowe	16/41	23,3^	27/48	7,2^	0,34 (0,18; 0,64)
	dolne drogi moczowe	61/95	10,5^	51/82	9,6^	0,82 (0,56; 1,18)
Wyściowy klirens kreatyniny	od 30 do <60 ml/min	30/57	11,6^	47/73	7,3^	0,55 (0,34; 0,87)
	≥60 ml/min	46/77	13,2^	31/56	9,6^	0,73 (0,46; 1,15)

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

Wyjściowe stężenie hemoglobiny	<10 g/dl	17/24 [^]	8,3 [^]	17/20 [^]	4,4 [^]	0,54 (0,28; 1,07) [^]
	≥10 g/dl	60/112 [^]	14,6 [^]	61/110 [^]	10,3 [^]	0,66 (0,46; 0,94)[^]
Schemat chemioterapii stosowanej w grupie kontrolnej	docetaksel	77/136	12,1 [^]	44/82	8,7 [^]	0,72 (0,49; 1,04)
	winflunina	77/136	12,1 [^]	34/48	7,6 [^]	0,54 (0,36; 0,81)

[^] źródło danych: EPAR Balversa 2024;

1 CPS, tj. łączny wynik pozytywny (*Combined Positive Score*) dla ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej oznacza liczbę PD-L1+ komórek nowotworowych, limfocytów i makrofagów podzielonych przez całkowitą liczbę zdolnych do życia komórek nowotworowych, pomnożoną przez 100.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Podgrupa wyróżniona na podstawie wyjściowej charakterystyki		ERDA, liczba zdarzeń / liczebność podgrupy	CTH, liczba zdarzeń / liczebność podgrupy	ERDA vs CTH, HR (95% CI)
wiek	<65 lat	47/59	25/45	0,55 (0,34; 0,90)
	≥65 lat	54/77	65/85	0,60 (0,41; 0,86)
płeć	Kobiety	26/40	28/36	0,44 (0,25; 0,77)
	Mężczyźni	75/96	62/94	0,64 (0,46; 0,90)
aberracja <i>FGFR</i>	Translokacja	22/25	14/19	0,81 (0,41; 1,60)
	Mutacja	78/108	74/107	0,54 (0,39; 0,75)
stan sprawności wg ECOG	0-1	93/125	83/119	0,57 (0,42; 0,76)
	2	8/11	7/11	0,64 (0,22; 1,84)
status PD-L1	CPS ≥10	5/7	4/11	1,30 (0,35; 4,91)
	CPS <10	65/89	50/68	0,59 (0,41; 0,86)
etap, na którym zastosowano przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1	Pierwsza linia	46/57	30/50	0,77 (0,48; 1,22)
	Druga linia	54/78	59/80	0,49 (0,33; 0,71)
liczba wcześniejszych linii leczenia	1 linia	37/45	21/33	0,90 (0,52; 1,56)
	2 linie	63/90	69/97	0,49 (0,34; 0,69)
rodzaj wcześniejszego leczenia	Otrzymanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny	90/122	78/111	0,56 (0,41; 0,77)
	Brak leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny	11/14	12/19	0,64 (0,28; 1,47)
obecność przerzutów do narządów wewnętrznych	Obecne	77/103	70/101	0,55 (0,40; 0,77)
	Brak	24/33	20/29	0,65 (0,36; 1,18)
obecność przerzutów do kości	Obecne	30/36	30/39	0,43 (0,25; 0,73)
	Brak	71/100	60/91	0,63 (0,44; 0,89)
	Obecne	25/31	30/38	0,75 (0,43; 1,30)

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

obecność przerzutów do wątroby	Brak	76/105	60/92	0,58 (0,41; 0,82)
obecność przerzutów do płuca	Obecne	54/71	49/67	0,55 (0,37; 0,82)
	Brak	47/65	41/63	0,60 (0,40; 0,92)
pierwotna lokalizacja guza	Górne drogi moczowe	29/41	33/48	0,37 (0,22; 0,63)
	Dolne drogi moczowe	72/95	57/82	0,73 (0,51; 1,03)
wyściowy klirens kreatyniny	od 30 do <60 ml/min	38/57	52/73	0,55 (0,36; 0,83)
	≥60 ml/min	61/77	38/56	0,53 (0,35; 0,79)
rodzaj CTH stosowanej w grupie kontrolnej	Docetaksel	101/136	52/82	0,54 (0,39; 0,76)
	Winflunina	101/136	38/48	0,64 (0,44; 0,93)
<u>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</u>				
Podgrupa wyróżniona na podstawie wyjściowej charakterystyki		ERDA, CR+PR / liczebność podgrupy	CTH, CR+PR / liczebność podgrupy	ERDA vs CTH, RB (95% CI)
wiek	<65 lat	28/59	3/45	7,12 (2,31; 21,94)
	≥65 lat	34/77	12/85	3,13 (1,75; 5,59)
płeć	Kobiety	19/40	5/36	3,42 (1,42; 8,21)
	Mężczyźni	43/96	10/94	4,21 (2,25; 7,88)
aberracja <i>FGFR</i>	Translokacja	11/25	2/19	4,18 (1,05; 16,67)
	Mutacja	51/108	13/107	3,89 (2,25; 6,72)
stan sprawności wg ECOG	0-1	56/125	15/119	3,55 (2,13; 5,93)
	2	6/11	0/11	NDO (NDO; NDO)
status PD-L1	CPS ≥10	2/7	2/11	1,57 (0,28; 8,74)
	CPS <10	41/89	6/68	5,22 (2,35; 11,58)
etap, na którym zastosowano przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1	Pierwsza linia	24/57	8/50	2,63 (1,30; 5,32)
	Druga linia	37/78	7/80	5,42 (2,57; 11,42)
liczba wcześniejszych linii leczenia	1 linia	19/45	6/33	2,32 (1,04; 5,17)
	2 linie	43/90	9/97	5,15 (2,66; 9,95)
rodzaj wcześniejszego leczenia	Otrzymanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny	56/122	12/111	4,25 (2,41; 7,49)
	Brak leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny	6/14	3/19	2,71 (0,82; 9,03)

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

obecność przerzutów do narządów wewnętrznych	Obecne	49/103	10/101	4,80 (2,58; 8,95)
	Brak	13/33	5/29	2,28 (0,93; 5,64)
obecność przerzutów do kości	Obecne	15/36	1/39	16,25 (2,26; 116,86)
	Brak	47/100	14/91	3,08 (1,81; 5,16)
obecność przerzutów do wątroby	Obecne	16/31	5/38	3,92 (1,62; 9,51)
	Brak	46/105	10/92	4,03 (2,16; 7,52)
obecność przerzutów do płuca	Obecne	38/71	9/67	3,98 (2,09; 7,60)
	Brak	24/65	6/63	3,88 (1,70; 8,84)
pierwotna lokalizacja guza	Górne drogi moczowe	26/41	6/48	5,07 (2,32; 11,11)
	Dolne drogi moczowe	36/95	9/82	3,45 (1,77; 6,73)
wyściowy klirens kreatyniny	od 30 do <60 ml/min	20/57	8/73	3,20 (1,52; 6,73)
	≥60 ml/min	40/77	7/56	4,16 (2,01; 8,58)
rodzaj CTH stosowanej w grupie kontrolnej	Docetaksel	62/136	8/82	4,67 (2,36; 9,26)
	Winflunina	62/136	7/48	3,13 (1,54; 6,35)

Analiza bezpieczeństwa

Ogólne kategorie AEs

Zdarzenie niepożądane	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)
AEs ogółem	133 (98,5%)	109 (97,3%)
TRAEs	131 (97,0%)	97 (86,6%)
AEs 3-4 stopnia	85 (63,0%)	72 (64,3%)
AEs ≥3 stopnia	86* (63,7%) (Van Sanden 2024) ³	72* (64,3%) (Van Sanden 2024) ³
TRAEs 3-4 stopnia	62 (45,9%) ¹	52 (46,4%) ²
TRAEs ≥3 stopnia	63* (46,7%) (Van Sanden 2024) ³	52* (46,4%) (Van Sanden 2024) ³
SAEs	56 (41,5%)	47 (42,0%)
SAEs związane z leczeniem	18 (13,3%)	27 (24,1%)
SAEs 3-4 stopnia	52 (38,5%)	41 (36,6%)
SAEs 3-4 stopnia związane z leczeniem	16 (11,9%)	23 (20,5%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	19 (14,1%)	20 (17,9%)
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia	11 (8,1%)	15 (13,4%)
AEs prowadzące do redukcji dawki	93 (68,9%)	27 (24,1%)
TRAEs prowadzące do redukcji dawki	89 (65,9%)	24 (21,4%)

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	97 (71,9%)	35 (31,3%)
TRAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	89 (65,9%)	22 (19,6%)
AEs prowadzące do zgonu	6 (4,4%)	7 (6,3%)
TRAEs prowadzące do zgonu	1 (0,7%)	6 (5,4%)
AEs związane z chorobą Covid-19	12 (8,9%)	5 (4,5%)
SAEs związane z chorobą Covid-19	1 (0,7%)	0 (0,0%)
1 najczęstsze TRAEs ≥ 3 stopnia: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (9,6%), zapalenie jamy ustnej (8,1%), onycholiza (5,9%), hiperfosfatemia (5,2%); 2 najczęstsze TRAEs ≥ 3 stopnia: neutropenia (13,4%), niedokrwistość (6,2%); 3 dane zaczerpnięte z publikacji <i>Van Sanden 2024</i> , włączonej do niniejszej analizy, wykorzystanej do opisu porównania pośredniego erdafitynibu z enfortumabem wedotyny. Autorzy publikacji podali, że wynik został obliczony na podstawie indywidualnych danych pacjentów.		

Poszczególne AEs

TEAEs ^A	ERDA, N = 135, n (%)		CTH, N = 112, n (%)	
	AEs ogółem	AEs ≥ 3 stopnia	AEs ogółem	AEs ≥ 3 stopnia
Hiperfosfatemia	108 (80,0%)	7 (5,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Biegunka	84 (62,2%)	4 (3,0%)	19 (17,0%)	3 (2,7%)
Zapalenie jamy ustnej	65 (48,1%)	11 (8,1%)	14 (12,5%)	2 (1,8%)
Suchość jamy ustnej	53 (39,3%)	0 (0,0%)	4 (3,6%)	0 (0,0%)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	41 (30,4%)	13 (9,6%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
Dysgeuzja	37 (27,4%)	1 (0,7%)	8 (7,1%)	0 (0,0%)
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	37 (27,4%)	4 (3,0%)	4 (3,6%)	1 (0,9%)
Zaparcia	36 (26,7%)	0 (0,0%)	31 (27,7%)	2 (1,8%)
Spadek apetytu	36 (26,7%)	4 (3,0%)	23 (20,5%)	3 (2,7%)
Niedokrwistość	35 (25,9%)	10 (7,4%)	36 (32,1%)	9 (8,0%)
Alopecja	34 (25,2%)	1 (0,7%)	27 (24,1%)	0 (0,0%)
Suchość skóry	31 (23,0%)	2 (1,5%)	5 (4,5%)	0 (0,0%)
Onycholiza	31 (23,0%)	8 (5,9%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
Spadek masy ciała	30 (22,2%)	3 (2,2%)	3 (2,7%)	0 (0,0%)
Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	29 (21,5%)	3 (2,2%)	3 (2,7%)	0 (0,0%)
Onychomadeza	28 (20,7%)	2 (1,5%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)
Odbarwienia płytki paznokciowej	24 (17,8%)	1 (0,7%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)
Suchość oczu	23 (17,0%)	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)
Astenia	20 (14,8%)	2 (1,5%)	28 (25,0%)	4 (3,6%)
Nudności	20 (14,8%)	2 (1,5%)	27 (24,1%)	2 (1,8%)
Neutropenia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	22 (19,6%)	16 (14,3%)

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

Zmęczenie	20 (14,8%)	0 (0,0%)	21 (18,8%)	4 (3,6%)
^ przedstawiono zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające się podczas leczenia i w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku, zgodnie z preferowaną terminologią i najwyższym stopniem nasilenia, raportowane u >15% pacjentów w jeden z grup.				
TRAEs^	ERDA, N = 135, n (%)		CTH, N = 112, n (%)	
	AEs ogółem	AEs ≥3 stopnia	AEs ogółem	AEs ≥3 stopnia
Hiperfosfatemia	106 (78,5%)	7 (5,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Biegunka	74 (54,8%)	4 (3,0%)	12 (10,7%)	3 (2,7%)
Zapalenie jamy ustnej	62 (45,9%)	11 (8,1%)	13 (11,6%)	2 (1,8%)
Suchość jamy ustnej	52 (38,5%)	0 (0,0%)	3 (2,7%)	0 (0,0%)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	41 (30,4%)	13 (9,6%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
Dysgeuzja	34 (25,2%)	1 (0,7%)	7 (6,3%)	0 (0,0%)
Alopecja	32 (23,7%)	1 (0,7%)	24 (21,4%)	0 (0,0%)
Onycholiza	31 (23,0%)	8 (5,9%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
Suchość skóry	30 (22,2%)	2 (1,5%)	4 (3,6%)	0 (0,0%)
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	29 (21,5%)	4 (3,0%)	3 (2,7%)	1 (0,9%)
Spadek apetytu	28 (20,7%)	3 (2,2%)	20 (17,9%)	3 (2,7%)
Onychomadeza	27 (20,0%)	2 (1,5%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)
Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	25 (18,5%)	2 (1,5%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
Odbarwienia płytki paznokciowej	24 (17,8%)	1 (0,7%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)
Suchość oczu	22 (16,3%)	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)
Niedokrwistość	16 (11,9%)	4 (3,0%)	31 (27,7%)	7 (6,3%)
Nudności	14 (10,4%)	1 (0,7%)	22 (19,6%)	2 (1,8%)
Astenia	11 (8,1%)	0 (0,0%)	21 (18,8%)	2 (1,8%)
Zaparcia	12 (8,9%)	0 (0,0%)	21 (18,8%)	2 (1,8%)
Neutropenia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	21 (18,8%)	15 (13,4%)
Zmęczenie	18 (13,3%)	0 (0,0%)	17 (15,2%)	4 (3,6%)
^ przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zgodnie z preferowaną terminologią i najwyższym stopniem nasilenia, raportowane u >15% pacjentów w jeden z grup.				

SAEs

Zdarzenie niepożądane ¹	ERDA, N = 135, n (%)		CTH, N = 112, n (%)	
	SAEs bez względu na stopień nasilenia	SAEs ≥3 stopnia	SAEs bez względu na stopień nasilenia	SAEs ≥3 stopnia
Zakażenie dróg moczowych	6 (4,4%)	6 (4,4%)	2 (1,8%)	2 (1,8%)
Krwiomocz	5 (3,7%)	3 (2,2%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Ostre uszkodzenie nerek	3 (2,2%)	3 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hiponatremia	3 (2,2%)	3 (2,2%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

1 zdarzenie niepożądane odnotowane u >2% pacjentów w jednej z grup, raportowane zgodnie z preferowaną terminologią i najwyższym stopniem nasilenia.

Zdarzenia niepożądane szczególne zainteresowania (AESI)

Zdarzenie niepożądane ¹	ERDA, N = 135, n (%)		CTH, N = 112, n (%)	
	AEs ogółem	AEs ≥3 stopnia	AEs ogółem	AEs ≥3 stopnia
Zaburzenia w obrębie paznokci ²	90 (66,7%)	15 (11,1%)	6 (5,4%)	0 (0,0%)
Zaburzenia skóry ³	74 (54,8%)	16 (11,9%)	14 (12,5%)	0 (0,0%)
Zaburzenia oczu (z wykluczeniem centralnej surowiczej retinopatii) ⁴	57 (42,2%)	3 (2,2%)	6 (5,4%)	0 (0,0%)
Centralna surowicza retinopatia	23 (17,0%) ⁵	3 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
– chorioretinopatia	8 (5,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
– odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki	7 (5,2%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
– płyn podsiatkówkowy	5 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
– odwarstwienie siatkówki w obrębie plamki żółtej	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
– retinopatia	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
– odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w obrębie plamki żółtej	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

1 przedstawiono zdarzenia niepożądane odnotowane u >2% pacjentów, bez względu na przyczynę, zgodnie z preferowanym terminem wg terminologii CTCAE.

2 zaburzenia w obrębie paznokci: krwawienie z łożyska paznokcia, odbarwienia płytki paznokciowej, zaburzenia paznokci, dystrofia paznokci, objawy toksyczności w obrębie paznokci, ból w obrębie paznokci (*onychalgia*), łamliwość paznokci (*onychoclasia*), onycholiza, zanokcica, onychomadeza;

3 zaburzenia skóry: pęcherze, suchość skóry, rumień, hiperkeratoza, rumień dłoni, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, rumień podeszwowy, wysypka, wysypka rumieniowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, atrofia skóry, złuszczenie skóry, pęknięcia skóry, zmiany skórne, owrzodzenia skórne, wykwity skórne na podłożu toksycznym, skóra pergaminowata;

4 zaburzenia oczu (z wykluczeniem centralnej surowiczej retinopatii): przewlekłe zapalenie powiek, zaćma, zaćma podtorebkowa, krwotok dospójówkowy, przekrwienie spojówek, podrażnienie spojówek, erozja rogówki, nacieki rogówkowe, suchość oka, zapalenie w obrębie oka, podrażnienie oka, ból w obrębie oka, uczucie ciała obcego w obrębie oka, zapalenie rogówki, zwiększone łzawienie, ślepota nocna, przekrwienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie, obniżona ostrość wzroku, zaburzenia widzenia, ksantopsja (widzenie w kolorze żółtym), zespół suchego oka (kseroftalmii), zapalenie naczyń siatkówki i siatkówki, zapalenie spojówek, wrzodziejące zapalenie rogówki;

5 u 16 z 23 pacjentów (70%), zdarzenia niepożądane ustąpiły przed datą odcięcia danych; wśród pozostałych 7 pacjentów z utrzymującymi się objawami, u 5 chorych obserwowano zdarzenia w 1 stopniu nasilenia.

Uwagi

- Celem badania THOR była ocena erdafitynibu stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym. W ramach badania prowadzono ocenę w dwóch niezależnych kohortach: kohorta 1 – pacjenci, którzy otrzymali wcześniej 1 lub 2 linie leczenia, w tym immunoterapię anty-PD-1/anty-PD-L1 (porównanie: erdafitynib vs chemioterapia); kohorta 2 – pacjenci wcześniej leczeni, którzy nie otrzymali wcześniej immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 (porównanie: erdafitynib vs pembrolizumab). Pacjenci włączani do kohorty 2 nie stanowili populacji docelowej dla niniejszego raportu, nie ekstrahowano danych dotyczących tych pacjentów. Tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, przedstawione informacje dotyczą kohorty 1, obejmującej populację docelową dla niniejszego raportu.
- Randomizacja blokowa do dwóch grup (erdafitynib vs chemioterapia) w stosunku 1:1; przeprowadzona centralnie przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych (IWRS); czynniki stratyfikacji: stan sprawności wg ECOG (0 vs 1 vs 2), lokalizacja zmian nowotworowych (obecność vs brak przerzutów do narządów wewnętrznych [płuco, wątroba, kości]), region geograficzny (Ameryka Płn. vs Europa vs pozostałe).
- Zgodnie z protokołem badania do dopuszczalnych schematów chemioterapii stosowanych w grupie kontrolnej należały: monoterapia winfluniną oraz monoterapia docetakselem (w czasie projektowania badania były to schematy leczenia najczęściej przepisywane w krajach uczestniczących). Ze względu na globalne braki w dostępie do winfluniny nowi pacjenci,

THOR, BLC3001 (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024, NCT03390504, Eudra-CT 2017-002932-18)

włączeni do grupy chemioterapii od czerwca do grudnia 2022, mogli otrzymywać tylko docetaksel. Pacjenci, którzy wcześniej zostali włączeni do grupy chemioterapii i otrzymywali winfluninę, kontynuowali stosowane leczenie.

- Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, do badania kwalifikowano pacjentów z obecnością w guzie nowotworowym co najmniej jednej z następujących mutacji w obrębie genu *FGFR3* (R248C, S249C, G370C lub Y373C) lub co najmniej jednej z translokacji, prowadzących do powstania genów fuzyjnych: *FGFR2-BICC1*, *FGFR2-CASP7*, *FGFR3-TACC3_V1*, *FGFR3-TACC3_V3* lub *FGFR3-BAIAP2L1*. Wśród zakwalifikowanych pacjentów najczęściej występującą aberracją *FGFR* była mutacja *FGFR3* S249C (46,6%), następnie mutacja *FGFR3* Y373C (16,9%) i translokacja *FGFR3-TACC3_V1* (9,8%). U żadnego pacjenta włączonego do badania nie stwierdzono aberracji *FGFR2*.
- Po przeprowadzeniu zaplanowanej analizy *interim*, w której wykazano wyższość erdafitynibu nad chemioterapią, niezależny komitet monitorujący zarekomendował zakończenie badania i zniesienie zaślepienia danych na tym etapie. Przeprowadzona analiza *interim* miała być odtąd traktowana jako analiza końcowa. Zgodnie z rekomendacją IDMC odstąpiono od prowadzenia dalszych analiz formalnych, jednak wprowadzono poprawkę do protokołu badania, dodając kolejny etap badania – fazę wydłużonej obserwacji (LTE), rozpoczynającą się po dacie odcięcia danych dla analizy końcowej. W fazie LTE kontynuowano stosowanie terapii ocenianych w badaniu u pacjentów odnoszących korzyści ze stosowanego leczenia (wg oceny badacza), do czasu uzyskania komercyjnego dostępu do takiego leczenia w ramach lokalnego systemu opieki zdrowotnej. Na tym etapie badania dopuszczono również *cross-over* – przejście pacjentów otrzymujących chemioterapię do leczenia erdafitynibem.
- Źródła danych: publikacja *Loriot 2023a* (publikacja główna prezentująca informacje odnośnie metodyki badania [jako załączniki do publikacji dostępny jest pełny protokół badania i plan analizy statystycznej] oraz wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa, DCO: 15.01.2023, mediana okresu obserwacji: 15,9 mies.), publikacja *Matsubara 2024* (publikacja prezentująca wyniki analizy przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 15.01.2023; głównym celem publikacji było przedstawienie wyników dla wyodrębnionej z populacji ogólnej badania podgrupy pacjentów japońskich, która nie stanowiła punktu zainteresowania niniejszej analizy i nie ekstrahowano danych dla tej podgrupy; ekstrahowano jedynie istotne dla analizy własnej dodatkowe wyniki opisywanej analizy dla populacji ITT, których nie uwzględniono w publikacji głównej) *EPAR Balversa 2024* (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające, w którym zaprezentowano dodatkowe wyniki, nie uwzględnione w publikacji głównej, dla analizy przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 15.01.2023)
- Nie opublikowano wyników dotyczących oceny PROs. Zgodnie z informacjami podanymi w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym dla *Balversa 2024*; brak jest dostępnych wyników zaplanowanej oceny jakości życia prowadzonej w oparciu o kwestionariusz PGIS oraz dostarczono jedynie ogólne informacje dot. oceny jakości życia prowadzonej w oparciu o kwestionariusze EQ-5D-5L i FACT-BI: „brak istotnych różnic”. Ponadto, wspomniano, że jeden z zaplanowanych punktów końcowych (czas do pogorszenia objawów raka pęcherza moczowego, oceniany w ramach kwestionariusza FACT-BI) nie stanowi zwalidowanego punktu końcowego i jego znaczenie kliniczne jest niejasne. Zaznaczono również, że ze względu na brak zaślepienia, dane odnośnie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta nie pozwalają na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w zakresie wpływu porównywanych interwencji na jakość życia (*EPAR Balversa 2024*).

14.4 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych

Tabela 58. Ocena RoB2 badania *THOR*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	THOR	
Oceniane porównanie	ERDA vs CTH	
Oceniany punkt końcowy	OS (pierwszorzędowy punkt końcowy)	
	PFS	
	ORR	
	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	HR = 0,64 (95% CI: 0,47; 0,88), p=0,005	
	HR = 0,58 (95% CI: 0,44; 0,78), p<0,001,	
	62 (45,6%) vs 15 (11,5%); RB = 3,94 (2,37; 6,57), p<0,001	
	▪ AEs ogółem: 133 (98,5%) vs 109 (97,3%) ▪ TRAEs: 131 (97,0%) vs 97 (86,6%) ▪ AEs 3-4 stopnia: 85 (63,0%) vs 72 (64,3%) ▪ SAEs: 56 (41,5%) vs 47 (42,0%) ▪ AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 19 (14,1%) vs 20 (17,9%) ▪ AEs prowadzące do zgonu: 6 (4,4%) vs 7 (6,3%)	
	Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania (Loriot 2023a, Matsubara 2024, EPAR Balversa 2024), protokół badania (załącznik do publikacji Loriot 2023a)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa do dwóch grup (ERDA vs CTH) w stosunku 1:1; przeprowadzona centralnie przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych (IWRS), z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: stan sprawności wg ECOG (0 vs 1 vs 2), dystrybucja zmian nowotworowych (obecność vs brak przerzutów do narządów wewnętrznych [płuco, wątroba, kości]), region geograficzny (Ameryka Płn. vs Europa vs pozostałe).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa do dwóch grup (ERDA vs CTH) w stosunku 1:1; przeprowadzona centralnie przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych (IWRS).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Autorzy podali, że wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były zbalansowane między porównywanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie zastosowano zaślepienia. Pacjenci byli świadomi stosowanej interwencji.

2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie zastosowano zaślepienia. Osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo tak	Po przeprowadzonej randomizacji, przypisanego leczenia nie otrzymał 1 pacjent (0,7%) włączony do grupy interwencji oraz 18 pacjentów (13,8%) włączonych do grupy kontrolnej. W znacznym stopniu ta dysproporcja wynikała z faktu, że 12 chorych (9,2%) przypisanych do grupy kontrolnej (i 0 pacjentów w grupie interwencji) odmówiło stosowania przypisanego leczenia. Odstępstwa od zaplanowanej interwencji obserwowane wśród chorych włączonych do grupy kontrolnej (nieotrzymanie zaplanowanego leczenia) mogą być wynikiem mniejszej gotowości pacjentów do otrzymania chemioterapii postrzeganej jako leczenie bardziej obciążające w porównaniu do nowych terapii celowanych.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	Częściowo nie	Odsetek pacjentów włączonych do grupy kontrolnej, którzy odmówili stosowania przypisanego leczenia był stosunkowo niewielki (9,2%), w związku z czym nie powinien mieć istotnego wpływu na uzyskany wynik. Dodatkowo, potwierdzają to wyniki przeprowadzonych przez autorów analiz wrażliwości dla OS i PFS, uwzględniających ryzyko zakłóceń z tym związanych, które były zbliżone do wyników uzyskanych w analizie głównej, co wskazywało, że rzeczywisty wpływ wspomnianych odstępstw od stosowania zaplanowanej interwencji na oszacowanie efektu był niewielki.
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
	Tak	Analiza ITT
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
	Tak	Analiza ITT
	Tak	Analiza w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
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	Do daty odcięcia danych, ukończenie badania (tj. wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego – zgon pacjenta) odnotowano u 77 (56,6%) chorych w grupie ERDA i u 78 (60,0%) chorych w grupie CTH, a dla 57 (41,9%) pacjentów w grupie interwencji i 37 (28,5%) pacjentów w grupie kontrolnej kontynuowano obserwację. Przedwcześnie badanie zakończyło 2 pacjentów (1,5%) w grupie interwencji i 15 chorych (11,5%) w grupie kontrolnej, w tym z obserwacji utracono: 0 (0,7%) w grupie ERDA oraz 2 (10,0%) chorych w grupie CTH, a w pozostałych przypadkach nastąpiło wycofanie z badania z powodu decyzji pacjenta (odpowiednio u 1 [0,7%] vs 13 [10,0%] chorych) lub z innego powodu (1 pacjent w grupie interwencji). W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów
--	-----	--

		poddanych randomizacji (dla niewielkiej grupy chorych, utraconych z obserwacji wykorzystywano ostatnie dostępne dane, przed ucięciem obserwacji).
	Tak	Do daty odcięcia danych, ukończenie badania (tj. wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego – zgon pacjenta) odnotowano u 77 (56,6%) chorych w grupie ERDA i u 78 (60,0%) chorych w grupie CTH, a dla 57 (41,9%) pacjentów w grupie interwencji i 37 (28,5%) pacjentów w grupie kontrolnej kontynuowano obserwację. Przed-wczesnie badanie zakończyło 2 pacjentów (1,5%) w grupie interwencji i 15 chorych (11,5%) w grupie kontrolnej, w tym z obserwacji utracono: 0 (0,7%) w grupie ERDA oraz 2 (10,0%) chorych w grupie CTH, a w pozostałych przypadkach nastąpiło wycofanie z badania z powodu decyzji pacjenta (odpowiednio u 1 [0,7%] vs 13 [10,0%] chorych) lub z innego powodu (1 pacjent w grupie interwencji). W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (dla niewielkiej grupy chorych, utraconych z obserwacji wykorzystywano ostatnie dostępne dane, przed ucięciem obserwacji).
	Tak	Do daty odcięcia danych, ukończenie badania (tj. wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego – zgon pacjenta) odnotowano u 77 (56,6%) chorych w grupie ERDA i u 78 (60,0%) chorych w grupie CTH, a dla 57 (41,9%) pacjentów w grupie interwencji i 37 (28,5%) pacjentów w grupie kontrolnej kontynuowano obserwację. Przed-wczesnie badanie zakończyło 2 pacjentów (1,5%) w grupie interwencji i 15 chorych (11,5%) w grupie kontrolnej, w tym z obserwacji utracono: 0 (0,7%) w grupie ERDA oraz 2 (10,0%) chorych w grupie CTH, a w pozostałych przypadkach nastąpiło wycofanie z badania z powodu decyzji pacjenta (odpowiednio u 1 [0,7%] vs 13 [10,0%] chorych) lub z innego powodu (1 pacjent w grupie interwencji). W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (dla niewielkiej grupy chorych, utraconych z obserwacji wykorzystywano ostatnie dostępne dane, przed ucięciem obserwacji).
	Tak	Do daty odcięcia danych, ukończenie badania (tj. wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego – zgon pacjenta) odnotowano u 77 (56,6%) chorych w grupie ERDA i u 78 (60,0%) chorych w grupie CTH, a dla 57 (41,9%) pacjentów w grupie interwencji i 37 (28,5%) pacjentów w grupie kontrolnej kontynuowano obserwację. Przed-wczesnie badanie zakończyło 2 pacjentów (1,5%) w grupie interwencji i 15 chorych (11,5%) w grupie kontrolnej, w tym z obserwacji utracono: 0 (0,7%) w grupie ERDA oraz 2 (10,0%) chorych w grupie CTH, a w pozostałych przypadkach nastąpiło wycofanie z badania z powodu decyzji pacjenta (odpowiednio u 1 [0,7%] vs 13 [10,0%] chorych) lub z innego powodu (1 pacjent w grupie interwencji). Zgodnie z przyjętymi założeniami, bezpieczeństwo analizowano w populacji chorych, którzy otrzymali

		≥ 1 dawkę leku, co stanowiło 99,3% grupy interwencji (135/136) oraz 86,2% grupy kontrolnej (112/130).
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.
	Nie	Występowanie progresji oceniano przy użyciu powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
	Nie	Ocenę odpowiedzi na leczenie prowadzono przy użyciu powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
	Nie	Występowanie zdarzeń niepożądanych było raportowane przez pacjentów, kodowane zgodnie z terminologią MedDRA, a ich nasilenie oceniano według powszechnie stosowanych kryteriów CTCAE, wersja 4.03.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Obiektywny punkt końcowy (zgon bez względu na przyczynę).
	Częściowo tak	Ocena była prowadzona przez badaczy, w oparciu o wyniki badań radiologicznych (TK i/lub MRI), zgodnie z powszechnie stosowanymi i wiarygodnymi kryteriami RECIST v1.1.
	Częściowo tak	Ocena była prowadzona przez badaczy, w oparciu o wyniki badań radiologicznych, zgodnie z powszechnie stosowanymi i wiarygodnymi kryteriami RECIST v1.1.
	Częściowo tak	Subiektywny punkt końcowy, oceniany przez pacjentów świadomych stosowanej interwencji.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
	Częściowo nie	Prawdopodobieństwo, by wiedza o interwencji mogła znacząco wpływać na ocenę punktu końcowego, jest niewielkie - ocena była prowadzona przez badaczy, w oparciu o wyniki badań radiologicznych (TK i/lub MRI), zgodnie z powszechnie stosowanymi i wiarygodnymi kryteriami RECIST v1.1.

	Częściowo nie	Prawdopodobieństwo, by wiedza o interwencji mogła znacząco wpływać na ocenę punktu końcowego, jest niewielkie - ocena była prowadzona przez badaczy, w oparciu o wyniki badań radiologicznych, zgodnie z powszechnie stosowanymi i wiarygodnymi kryteriami RECIST v1.1.
	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	Przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z założeniami przedstawionymi w protokole badania oraz planie analizy statystycznej.
	Nie	Ocena była zgodna z założeniami przedstawionymi w protokole badania oraz planie analizy statystycznej.
	Nie	Ocena była zgodna z założeniami przedstawionymi w protokole badania oraz planie analizy statystycznej. Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
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	Ocena była zgodna z założeniami przedstawionymi w protokole badania oraz planie analizy statystycznej. Odpowiedź na leczenie oceniano w oparciu o powszechnie stosowane i wiarygodne kryteria RECIST v1.1.
	Nie	Ocena występowania zdarzeń niepożądanych była zgodna z założeniami przedstawionymi w protokole badania oraz planie analizy statystycznej.
	Nie	Wynik analizy przeprowadzonej zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik analizy przeprowadzonej zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
	Nie	Wynik analizy przeprowadzonej zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
	Nie	Wynik analizy przeprowadzonej zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
	Nie	Wynik analizy przeprowadzonej zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
	Ogółem	
	Średnie	
	Średnie	
	Średnie	
	Średnie	

14.5 Dodatkowe dane dotyczące badania wykorzystanego w porównaniu pośrednim

14.5.1 Charakterystyka badania EV-301

Tabela 59. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EV-301.

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Rosenberg 2023; EPAR Padcev 2022)			
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).		
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 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.		
Analiza statystyczna	- W protokole badania zaplanowano przeprowadzenie dwóch analiz wyników: śródkresowej, 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 śródkresowej 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 (śródkresową 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. - Analizę statystyczną dychotomicznych punktów końcowych (ORR, DCR) przeprowadzono przy użyciu testu Cochrańa-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją.		
Punkty końcowe (protokół i SAP)	Pierwszorzędowe punkty końcowe: Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>) – czas od randomizacji do udokumentowanej daty zgonu, bez względu na jego przyczynę. W głównej analizie OS obserwacje pacjentów żyjących w		

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Rosenberg 2023; EPAR Padcev 2022)

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.
- Zużycie zasobów systemu opieki zdrowotnej (HRU, ang. *healthcare resources utilization*) – nieplanowe 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

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 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
- Wyniki badania EKG (12 odprowadzeń)
- Wyniki oceny stanu sprawności wg ECOG

Interwencja i komparatory

Pacjentów rozlosowano do jednej z dwóch grup, w których zastosowano:

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Rosenberg 2023; EPAR Padcev 2022)

- **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 wynosił 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.
- **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 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;
 - **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 paklitakselem, difenhydramina lub jej równoważnik w dawce 50 mg. i.v. 30–60 min. przed paklitakselem oraz cymetydyna 300 mg lub ranitydyna 50 mg i.v. 30-60 min. przed paklitakselem); 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 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.

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Rosenberg 2023; EPAR Padcev 2022)

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 docetakselem; silnych inhibitorów enzymów CYP3A4 oraz leków wydłużających odstępy QT/QTc jednocześnie z winfluniną oraz szczególną ostrożność lub ścisłe monitorowanie bezpieczeństwa w przypadku podawania silnych inhibitorów cytochromu P450(CYP)3A4 lub P-pg jednocześnie z EV oraz silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 lub CYP2C8 – z paklitakselem.

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 adiuwancji lub neoadiuwancji 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 wystania 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
 - $\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$ (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 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 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

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Rosenberg 2023; EPAR Padcev 2022)

Kryteria wykluczenia

- 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.
- 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 skrining; 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 Ia/mUC, z uwzględnieniem chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej, jeżeli do progresji doszło w ciągu 12 mies. od ukończenia leczenia. Zmiana cisplatyny na karboplatinę 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).

EV-301 (NCT03474107; publikacje: *Powles 2021, Rosenberg 2023; EPAR Padcev 2022*)

- 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 ($HbA1c \geq 8\%$ 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.

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 wcześniejszych linii leczenia systemowego, 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%)		
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%).								
Przeptyw 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 odpowiedzi, n (%)	Populacja oceny bezpieczeństwa, 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%)

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Rosenberg 2023; EPAR Padcev 2022)

Wyniki

Skuteczność – EV vs CTH:

ANALIZA GŁÓWNA (ŚRÓDOKRESOWA)

	Punkt końcowy	EV, N = 301	CTH, N = 307	EV vs CTH
OS	liczba zdarzeń, n	134	167	HR = 0,70 (0,56; 0,89), p = 0,001
	mediana OS (95% CI) [mies.]	12,88 (10,58; 15,21)	8,97 (8,05; 10,74)	
PFS	liczba zdarzeń, n	201	231	HR = 0,62 (0,51; 0,75), p < 0,001
	mediana PFS (95% CI) [mies.]	5,55 (5,32; 5,82)	3,71 (3,52; 3,94)	
Odpowiedź na leczenie	ORR, n/N (%)	117/288 (40,6%)	53/296 (17,9%)	p < 0,001
	CR, n/N (%)	14/288 (4,9%)	8/296 (2,7%)	

ANALIZA WYDŁUŻONA (dodatkowe 12 mies. obserwacji)

	Punkt końcowy	EV, N = 301	CTH, N = 307	EV vs CTH
OS	liczba zdarzeń, n	207	237	0,70 (0,58; 0,85), p = 0,00015
	mediana OS (95% CI) [mies.]	12,91 (11,01; 14,92)	8,94 (8,25; 10,25)	
PFS	liczba zdarzeń, n	231	248	HR = 0,63 (0,53; 0,76), p < 0,00001
	mediana PFS (95% CI) [mies.]	5,55 (5,32; 6,28)	3,71 (3,52; 3,94)	
Odpowiedź na leczenie	ORR, n/N (%)	119/288 (41,3%)	55/296 (18,6%)	p < 0,001
	CR, n/N (%)	20/288 (6,9%)	10/296 (3,4%)	

Bezpieczeństwo – EV vs CTH:

ANALIZA GŁÓWNA (ŚRÓDOKRESOWA)

Zdarzenie niepożądane, obserwowane w okresie leczenia	EV, N = 296	CTH, N = 291
AE	290/296 (98,0%)	288/291 (99,0%)
Ciężkie AE (SAE)	138/296 (46,6%)	128/291 (44,0%)
AE prowadzące do zakończenia leczenia	51/296 (17,2%)	51/291 (17,5%)
AE prowadzące do zgonu	21/296 (7,1%)	16/291 (5,5%)
AE w ≥3 stopniu nasilenia	210/296 (70,9%)	193/291 (66,3%)
TRAE	278/296 (93,9%)	267/291 (91,8%)
TRAE w ≥3 stopniu nasilenia	152/296 (51,4%)	145/291 (49,8%)
Ciężkie TRAE	bd.	bd.
TRAE prowadzące do zakończenia leczenia	bd.	bd.
TRAE prowadzące do zgonu	7/296 (2,4%)	3/291 (1,0%)

ANALIZA WYDŁUŻONA (dodatkowe 12 mies. obserwacji)

Zdarzenie niepożądane, obserwowane w okresie leczenia	EV, N = 296	CTH, N = 291
AE	bd.	bd.

EV-301 (NCT03474107; publikacje: Powles 2021, Rosenberg 2023; EPAR Padcev 2022)

Ciężkie AE (SAE)	bd.	bd.
AE prowadzące do zakończenia leczenia	bd.	bd.
AE prowadzące do zgonu	bd.	bd.
AE w ≥ 3 stopniu nasilenia	bd.	bd.
TRAE	278 (93,9%)	267 (91,8%)
TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia	155 (52,4%)	147 (50,5%)
Ciężkie TRAE	67 (22,6%)	68 (23,4%)
TRAE prowadzące do zakończenia leczenia	45 (15,2%)	36 (12,4%)
TRAE prowadzące do zgonu	7 (2,4%)	3 (1,0%)

Uwagi

- W charakterystyce badania uwzględniono następujące źródła: publikację główną (Powles 2021) wraz z załącznikiem, końcową wersję protokołu badania i planu analizy statystycznej załączonych do publikacji głównej; publikację dodatkową (Rosenberg 2023) wraz z załącznikiem, opisującą wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w wydłużonym okresie obserwacji oraz sprawozdanie oceniające EMA (EPAR Padcev 2022), zawierające uzupełniające dane dotyczące metodyki badania. Nie uwzględniono danych i odrębnej publikacji poświęconej ocenie jakości życia (Rosenberg 2024), z uwagi na brak analogicznej oceny w publikacjach z badania THOR i nieuwzględnienie tego punktu końcowego we włączonym do analizy własnej porównaniu pośrednim ERDA vs EV (Van Sanden 2024) ani doniesień konferencyjnych, z uwagi na uwzględnienie wszystkich wyników ocenionych w porównaniu pośrednim w publikacjach pełnotekstowych.
- 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.).
- 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). Randomizację przeprowadzono komputerowo (system IRT; ang. *Interactive Response Technology*).
- Planowa analiza śródkresowa wykazała zakładaną przewagę EV nad CTH, w związku z czym, zgodnie z założeniami protokołu, analiza ta została uznana za końcową analizę statystyczną wyników badania (mediana okresu obserwacji: 11,1 mies.); dodatkowo, w celach eksploracyjnych przeprowadzono także analizę w wydłużonym okresie obserwacji (*longer-term analysis*; mediana okresu obserwacji: 23,75 mies.).
- 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.
- 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). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli jakąkolwiek, dowolną dawkę badanego leku.

14.5.2 Ocena jakości (RoB) badania EV-301

Tabela 60. Ocena RoB2 badania EV-301: 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 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85) 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 <i>Powles 2021, Rosenberg 2023; EPAR Padcev 2022</i> ; opublikowany protokół badania (załącznik do publikacji <i>Powles 2021</i>)	
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.
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 61. Ocena RoB2 badania EV-301: 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 0,63 (95% CI: 0,53; 0,76) 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 <i>Powles 2021, Rosenberg 2023; EPAR Padcev 2022</i> ; opublikowany protokół badania (załącznik do publikacji <i>Powles 2021</i>)	
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 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 predefiniowanymi protokołem warunkami przeprowadzenia analizy końcowej.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 62. Ocena RoB2 badania EV-301: ORR.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EV-301	

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Oceniane porównanie		EV vs CTH
Oceniany punkt końcowy		ORR
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Analiza główna: 40,6% (95% CI: 34,9; 46,5) vs 17,9% [95% CI: 13,7; 22,8]; p < 0,001 Analiza zaktualizowana po 12 miesiącach: 41,32% (95% CI: 35,57%; 47,25%) vs 18,58% (95% CI: 14,32%; 23,49%); p < 0,001
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe <i>Powles 2021, Rosenberg 2023; EPAR Padcev 2022</i> ; opublikowany protokół badania (załącznik do publikacji <i>Powles 2021</i>)
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		
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 wpłynąć 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 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 predefiniowanymi protokołami warunkami przeprowadzenia analizy końcowej.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 63. Ocena RoB2 badania EV-301: zdarzenia niepożądane.

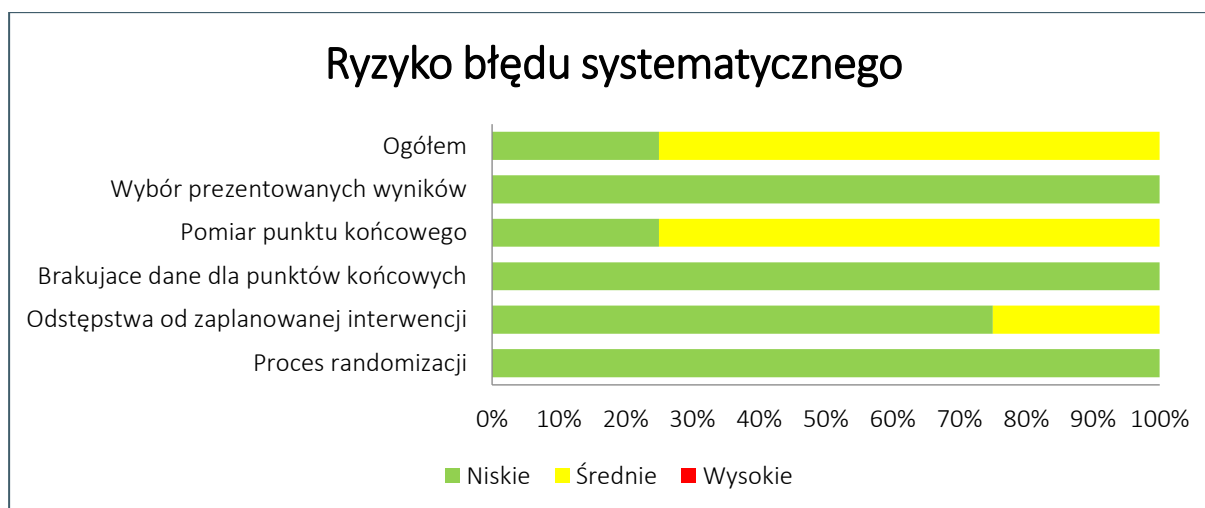
Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EV-301	
Oceniane porównanie	EV vs CTH	
Oceniany punkt końcowy	Zdarzenia niepożądane	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	• AE: 98,0% vs 99,0% • Ciężkie AE (SAE): 46,6% vs 44,0% • AE w ≥ 3 stopniu nasilenia: 70,9% vs 66,3% • AE prowadzące do wycofania leczenia: 17,2% vs 17,5% • AE prowadzące do zgonu: 7,1% vs 5,5% • TRAE: 93,9% vs 91,8% • TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia: 51,4% vs 49,8% • TRAE prowadzące do zgonu: 2,4% vs 1,0%	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	PP	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe Powles 2021, Rosenberg 2023; EPAR Padcev 2022; opublikowany protokół badania (załącznik do publikacji Powles 2021)	
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 $\geq 95\%$ 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.
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 $\geq 95\%$ 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 punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
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. <i>final</i>) na podstawie wykazanej przewagi EV nad CTH. Analizę zaktualizowaną przeprowadzono zgodnie z predefiniowanymi 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

Wykres 7. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *EV-301* według narzędzia RoB2.



14.6 Skale wykorzystane w analizie własnej

14.6.1 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami 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),

- o 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 64. 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 uwzględniały 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 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			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? <i>Did the review authors report on the sources of funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
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
			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)
			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
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>	–	
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>	–	
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą</u> heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
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.

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 przepisane leczenia (ang.

dispensing records) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

14.6.2 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 65. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
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?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(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 nie/nie/brak informacji</u>
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>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?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</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/tak/prawdopodobnie
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	tak/ <u>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</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</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(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/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?	tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 66. 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

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 67. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
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 68. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie

Balversa® (erdafitynib)

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

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

Tabela 69. 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 70. 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 71. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

14.6.3 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 72. 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 pacjentów wykluczonych z każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

14.7 Skale wykorzystane we włączonych badaniach

14.7.1 RECIST v1.1

Kryteria RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) zostały opracowane przez Grupę Roboczą RECIST i stanowią aktualizację wcześniejszych wytycznych oceny odpowiedzi choroby nowotworowej na leczenie (RECIST v1.0).

Zgodnie z kryteriami, zmiany nowotworowe klasyfikuje się jako zmiany mieralne lub niemieralne. Guz nowotworowy należy uznać za zmianę mierzalną, jeśli jego najdłuższy wymiar stwierdzony w badaniu TK lub w badaniu klinicznym wynosi ≥ 10 mm, lub ≥ 20 mm w badaniu RTG klatki piersiowej. Zajęte węzły chłonne są uznawane za zmiany mieralne, jeśli w pomiarze wykonanym w badaniu TK wymiar w osi krótkiej wynosi ≥ 15 mm. Jako niemieralne uznawane są pozostałe zmiany nowotworowe, w tym guzy o najdłuższym wymiarze < 10 mm, zajęte węzły chłonne z wymiarem w osi krótkiej od 10 do < 15 mm oraz zmiany prawdziwie niemieralne: nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, wodobrzusze, wysięk opłucnowy lub osierdziowy, choroba zapalna piersi, nowotworowe zapalenie naczyń chłonnych, masy nowotworowe w jamie brzusznej, powiększenie narządów mięsaszowych jamy brzusznej stwierdzone w badaniu przedmiotowym (bez możliwości pomiaru w badaniach obrazowych). Chorobę mierzalną definiuje się jako obecność co najmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami opisanymi powyżej. Jako zmiany docelowe przyjmuje się do 5 największych zmian mierzalnych (do 2 zmian w jednym narządzie), które powinny być reprezentatywne dla wszystkich zajętych narządów (także zajęte, mieralne węzły chłonne mogą stanowić zmiany docelowe). Wszystkie pozostałe zmiany nowotworowe należy przyjąć jako zmiany nie-docelowe.

Wszystkie pomiary należy wykonywać z zastosowaniem takiej samej techniki obrazowania, a najczęściej stosowaną metodą jest tomografia komputerowa. W celu obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie należy porównać sumę wymiarów obserwowanych zmian docelowych wyjściowo i po leczeniu. Dla zmian docelowych przyjmuje się następujące kategorie odpowiedzi na leczenie:

- Odpowiedź całkowita (CR, z ang. *Complete Response*) definiowana jako ustąpienie wszystkich zmian docelowych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych musi zmniejszyć się do wartości < 10 mm.
- Odpowiedź częściowa (PR, z ang. *Partial Response*) definiowana jako zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej.

- Progresja choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*) definiowana jako zwiększenie sumy wymiarów zmian docelowych o 5 mm oraz o $\geq 20\%$ w porównaniu do najmniejszej sumy wymiarów odnotowanej podczas badania lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany nowotworowej
- Choroba stabilna (SD [w analizie własnej, dla odróżnienia od odchylenia standardowego, stosowano skrót „StD”], z ang. *Stable Disease*) definiowana jako brak zmiany sumy wymiarów zmian docelowych kwalifikujących się jako odpowiedź na leczenie lub progresja choroby.

W ocenie odpowiedzi na leczenie dla zmian nie-docelowych przyjmuje się następujące kategorie odpowiedzi:

- Odpowiedź całkowita (CR, z ang. *Complete Response*) definiowana jako ustąpienie wszystkich zmian nie-docelowych oraz normalizacja markerów nowotworowych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych musi zmniejszyć się do wartości < 10 mm.
- Brak całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz brak progresji choroby definiowane jako utrzymywanie się ≥ 1 zmiany nie-docelowej i/lub utrzymywanie się podwyższonych wartości markerów nowotworowych
- Progresja choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*) definiowana jako jednoznaczne powiększenie zmian nie-docelowych lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany nowotworowej (Eisenhauer 2008).

14.7.2 EQ-5D-5L

Narzędzie EQ-5D to standaryzowany kwestionariusz opracowany przez *EuroQol Group*, przeznaczony do ogólnej oceny stanu zdrowia, które może być wykorzystane u osób w różnym stanie zdrowia. Narzędzie to składa się z kwestionariusza dotyczącego opisu stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Przy użyciu skali VAS, chorzy określają swój ogólny stan zdrowia, według skali analogowej, przyjmującej wartości 0-100, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia.

Część opisowa EQ-5D-5L obejmuje 5 pytań dotyczących następujących wymiarów stanu zdrowia: zdolność do poruszania się, samoopieka (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 pięciu odpowiedzi, ocenianych w skali od 1 do 5, wskazujących kolejno na: brak

trudności, niewielkie trudności, umiarkowane trudności, poważne trudności lub krańcowe problemy/brak możliwości.

Wyniki uzyskane na podstawie odpowiedzi udzielanych przez pacjentów przekształcane są następnie na pojedynczy parametr, oceniający ogólną jakość życia – wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (*Health State Index Utility Score*), wyznaczany w odniesieniu do wartości referencyjnych określonych dla odpowiedniej populacji ogólnej (osób zdrowych). Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia przyjmuje wartości od 0 do 1, gdzie „0” oznacza zgon, a „1” – doskonały stan zdrowia (*van Reenen 2019*).

14.7.3 Kwestionariusz *Patient Global Impression of Severity* (PGIS)

Kwestionariusz *Patient-Global Impression of Severity* (PGIS) to jednoelementowe narzędzie oceniające ogólne wrażenie pacjenta dotyczące nasilenia objawów związanych z chorobą podstawową. Pacjent udziela odpowiedzi na jedno pytanie: „Biorąc pod uwagę wszystkie aspekty związane z objawami raka pęcherza moczowego, jak oceniasz nasilenie objawów?”. Możliwe odpowiedzi to: brak objawów (0), niewielkie (1), umiarkowane (2), poważne (3) i bardzo poważne (4).

W badaniu *THOR* kwestionariusz PGIS wykorzystywano w celu wyznaczenia wielkości minimalnej istotnej klinicznie zmiany w zakresie jakości życia analizowanych pacjentów (*Loriot 2023a*).

14.7.4 Kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder* (FACT-BI)

Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka pęcherza moczowego (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder*, FACT-BI) jest przeznaczony do oceny jakości życia chorych na raka pęcherza moczowego.

Narzędzie to należy do grupy kwestionariuszy FACT (Funkcjonalna Ocena Terapii Raka, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*). Wersją ogólną tego narzędzia jest FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*), która składa się z czterech podskal mierzących wybrane aspekty jakości życia chorych. Pytania zawarte w każdej z tych skal nie są specyficzne dla poszczególnych chorób nowotworowych, w związku z czym stosuje się liczne podskale, uwzględniające objawy charakterystyczne dla różnych typów nowotworów.

Kwestionariusz FACT-BI składa się z 39 pytań, oceniających jakość życia chorych na raka pęcherza moczowego na przestrzeni ostatnich 7 dni w zakresie: dobrostanu fizycznego, dobrostanu społecznego/rodzinnego, dobrostanu emocjonalnego, dobrostanu funkcjonalnego i dolegliwości specyficznych dla raka

pęcherza moczowego (12 pytań dodatkowych). Na każde z pytań pacjent udziela odpowiedzi według 5-stopniowej skali od 0 do 4, gdzie wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia pacjenta, kolejno: brak dolegliwości, niewielkie dolegliwości, pewne dolegliwości, znacznie nasilone dolegliwości oraz bardzo nasilone dolegliwości (*Cella 1993, Degboe 2019*).

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu, kontakt ze Zleceniodawcą
	przegląd systematyczny; ocena wiarygodności i ekstrakcja danych z badań pierwotnych; opis i <i>critical appraisal</i> badania <i>THOR</i> (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo); podsumowanie wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski; korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
	przegląd systematyczny; ocena wiarygodności i ekstrakcja danych z badań pierwotnych; opis wyszukiwania badań pierwotnych; opis porównania pośredniego (<i>Van Sanden 2024</i>); opis i <i>critical appraisal</i> badania <i>EV-301</i> ; opis badań wtórnych; badania w toku; dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL; podsumowanie wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski
	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu, kontakt ze Zleceniodawcą

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	26
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	26
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	27
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla leku Balversa® – schemat PICOS.....	27
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie domen uznanych za kluczowe)†.....	33
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania erdafitynibu w terapii chorych z nereseekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami <i>FGFR3</i> , po wcześniejszym leczeniu inhibitorem PD-1 lub PD-L1.....	34
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	47
Tabela 8. Źródła danych prezentujące wyniki badania <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	48
Tabela 9. Ocena mocy w badaniu <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	49
Tabela 10. Przepływ pacjentów w badaniu <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	50
Tabela 11. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	54
Tabela 12. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>THOR</i> według narzędzia RoB2.....	55
Tabela 13. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>THOR</i>	58
Tabela 14. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	62
Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna – zmiany genetyczne odnotowane u osób włączonych do badania <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	65
Tabela 16. Wiarygodność zewnętrzną badania <i>THOR</i>	68
Tabela 17. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	76
Tabela 18. Zużycie leku; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	79
Tabela 19. Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe, z podziałem na linię leczenia; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	80
Tabela 20. Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CHT (<i>Matsubara 2024</i>).....	82
Tabela 21. Kolejne linie leczenia przeciwnowotworowego; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	84
Tabela 22. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	86
Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS), badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	88
Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS), analiza wrażliwości; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH (<i>EPAR Balversa 2024</i>).....	89
Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	90

Tabela 26. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	95
Tabela 27. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	96
Tabela 28. Odpowiedź na leczenie; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	99
Tabela 29. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), analiza w podgrupach; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	101
Tabela 30. Czas trwania odpowiedzi (DoR); badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	104
Tabela 31. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	105
Tabela 32. Poszczególne TEAEs; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	109
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs); badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	114
Tabela 34. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	118
Tabela 35. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI); badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.....	120
Tabela 36. Charakterystyka porównania pośredniego ERDA vs EV (<i>Van Sanden 2024</i>) – dane wejściowe.....	125
Tabela 37. Kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego ERDA vs EV (<i>Van Sanden 2024</i>)†.....	129
Tabela 38. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uwzględnionych w porównaniu pośrednim ERDA vs EV (<i>Van Sanden 2024</i>).....	131
Tabela 39. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego ERDA vs EV (<i>Van Sanden 2024</i>).....	133
Tabela 40. Definicje punktów końcowych skuteczności uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego ERDA vs EV (<i>Van Sanden 2024</i>).....	133
Tabela 41. Przeżycie całkowite; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (<i>Van Sanden 2024</i>).....	134
Tabela 42. Przeżycie całkowite – analiza wrażliwości, model z dopasowaniem grup metodą PSM; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (<i>Van Sanden 2024</i>).....	135
Tabela 43. Przeżycie wolne od progresji choroby; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (<i>Van Sanden 2024</i>).....	136
Tabela 44. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza wrażliwości, model z dopasowaniem grup metodą PSM; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (<i>Van Sanden 2024</i>).....	137
Tabela 45. Obiektywna odpowiedź na leczenie; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (<i>Van Sanden 2024</i>).....	138
Tabela 46. Obiektywna odpowiedź na leczenie – analiza wrażliwości, model z dopasowaniem grup metodą PSM; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (<i>Van Sanden 2024</i>).....	139
Tabela 47. Całkowita odpowiedź na leczenie; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (<i>Van Sanden 2024</i>).....	140
Tabela 48. Całkowita odpowiedź na leczenie – analiza wrażliwości, model z dopasowaniem grup metodą PSM; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (<i>Van Sanden 2024</i>).....	140
Tabela 49. Zdarzenia niepożądane; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (<i>Van Sanden 2024</i>).....	141
Tabela 50. Zdarzenia niepożądane – analiza wrażliwości, model z dopasowaniem grup metodą PSM; ERDA vs EV – porównanie pośrednie (<i>Van Sanden 2024</i>).....	144
Tabela 51. Działania niepożądane wymienione w ChPL (<i>ChPL Balversa 2024</i>).....	146
Tabela 52. Identyfikacja badań w toku w rejestrach badań klinicznych – kwerendy i liczby trafień.....	155

Tabela 53. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	180
Tabela 54. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	180
Tabela 55. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane... ..	181
Tabela 56. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w analizie klinicznej, w skali AMSTAR 2.	186
Tabela 57. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania THOR.	196
Tabela 58. Ocena RoB2 badania THOR.....	217
Tabela 59. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EV-301.....	222
Tabela 60. Ocena RoB2 badania EV-301: OS.....	230
Tabela 61. Ocena RoB2 badania EV-301: PFS.	232
Tabela 62. Ocena RoB2 badania EV-301: ORR.	233
Tabela 63. Ocena RoB2 badania EV-301: zdarzenia niepożądane.	236
Tabela 64. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	241
Tabela 65. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	245
Tabela 66. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	247
Tabela 67. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	248
Tabela 68. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	248
Tabela 69. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	249
Tabela 70. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	249
Tabela 71. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	250
Tabela 72. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	250

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	45
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>THOR</i>	57
Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach (cechy demograficzne, zmiany molekularne, wcześniejsze leczenie i inne); badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.	93
Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach (wcześniejsze leczenie, dystrybucja zmian nowotworowych, parametry laboratoryjne i inne); badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.	94
Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.	98
Wykres 6. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), analiza w podgrupach; badanie <i>THOR</i> ; ERDA vs CTH.	103
Wykres 7. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>EV-301</i> według narzędzia RoB2.	238

Piśmiennictwo

- AOTMiT 089/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Opracowanie analityczne AOTMiT Nr: WS.4320.6.2020. Data ukończenia: 2 września 2020 r.
- Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020_RAPORT_RPM_BIP.pdf
- Data ostatniego dostępu: 08.10.2024 r.
- 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/>
- APD Balversa 2025** Aestimo s.c. Analiza Problemu Decyzyjnego. Balversa® (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium. Kraków 2025.
- Bahleda 2019** Bahleda R, Italiano A, Hierro C, Mita A, Cervantes A, Chan N, Awad M, Calvo E, Moreno V, Govindan R, Spira A, Gonzalez M, Zhong B, Santiago-Walker A, Poggesi I, Parekh T, Xie H, Infante J, Tabernero J. Multicenter Phase I Study of Erdafitinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors. Clin Cancer Res 2019; 25(16):4888-4897. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-3334
- 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.
- Cella 1993** Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol. 1993 Mar;11(3):570-9. doi: 10.1200/JCO.1993.11.3.570. PMID: 8445433.
- Cersosimo 2024** Cersosimo RJ. Targeted and immunotherapy for the management of advanced urothelial carcinoma of the bladder. Am J Health Syst Pharm 2024; 81(22):1109-1123. DOI:10.1093/ajhp/zxae090
- Chłosta 2013** Chłosta PL, Wysocki PJ, Fijuth J. Rak pęcherza moczowego. Książek A, Potemski P, Borówka A, Chłosta PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. W: Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczko terapeutycznego 2013; s 353-369.
- ChPL Balversa 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Balversa z dnia 22.08.2024 r., opublikowana na stronie EMA w dniu 29.08.2024 r. (procedura EMEA/H/C/006050/0000).
- Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa>
- Data ostatniego dostępu: 17.01.2025 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.
- Daher 2024** Daher R, Ruplin A, Gupta S, Spiess PE, Kamat AM, Cigliola A, Tateo V, Mercinelli C, Grivas P, Necchi A. The spectrum of cutaneous toxicities related to novel genitourinary cancer therapies. Crit Rev Oncol Hematol 2024; 200:104420. DOI:10.1016/j.critrevonc.2024.104420
- Daneshmand 2021** Daneshmand S. Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. UpToDate 2021.

Dostępne online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder>

Data ostatniego dostępu: 08.10.2024 r.

Degboe 2019

Degboe A, Ivanescu C, Rohay JM, Turner RR, Cella D. Validity and performance of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder (FACT-BI) among advanced urothelial cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019 Nov;27(11):4189-4198. doi: 10.1007/s00520-019-04709-0. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30825026; PMCID: PMC6803583.

Deininger 2021

Deininger S, Törzsök P, Oswald D, Lusuadi L. 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). DOI:10.3390/cancers13133206

Dias 2014

Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials; 2014. Dokument dostępny on-line: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list>

Data ostatniego dostępu: 04.10.2024 r.

Eisenhauer 2008

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.

EMA 2025

European Medicines Agency (EMA). Balversa (erdafitinib).

Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa>

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

EPAR Balversa 2024

European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Balversa. EMA/336561/2024. 27 June 2024.

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/balversa-epar-public-assessment-report_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 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>

Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 r.

EudraVigilance 2025

Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 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/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

FDA 2019

U. S. Food and Drug Administration (FDA). Resources for Information | Approved Drugs. FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma. Content current as of: 04/12/2019.

- Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-erdafitinib-metastatic-urothelial-carcinoma>
- Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 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: 16.01.2025 r.
- FDA 2022** U. S. Food and Drug Administration (FDA). Table of Pharmacogenetic Associations. Section 1: Pharmacogenetic Associations for which the Data Support Therapeutic Management Recommendations. Content current as of: 10/26/2022.
- Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>
- Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- FDA 2024** U. S. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Labels for NDA 212018.
- Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
- Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- FDA Label – Balversa 2024** FDA Label. BALVERSA® (erdafitinib) tablets, for oral use. Revised: 10/2024.
- Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
- Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- 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.
- 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
- IZWOZ 2019** Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021". Warszawa, 2019.
- Dostęp on-line pod adresem: https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Koszty_nowych_tehnologii_lekowych_w_leczeniu_najczesciej_diagnozowanych_nowotworow._Prognoza_2019-2021.pdf
- Data ostatniego dostępu: 17.01.2025 r.
- 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.
- Kardoust Parizi 2021** Kardoust Parizi M, Margulis V, Lotan Y, Mori K, Shariat SF. Fibroblast growth factor receptor: A systematic review and meta-analysis of prognostic value and therapeutic options in patients with urothelial bladder carcinoma. *Urol Oncol* 2021; 39(7):409-421. DOI:10.1016/j.urolonc.2021.01.025
- Katoh 2014** Katoh M, Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med Res Rev*. 2014 Mar;34(2):280-300.

- Koshkin 2021** Koshkin VS, Osbourne AS, Grivas P. 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. DOI:10.21037/tau-21-123
- KRN 2024** Opracowanie własne na podstawie materiałów zamieszczonych na portalu Krajowego Rejestru Nowotworów – Raporty.
Dostępne on-line pod adresem: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- Książek 2022** Książek A, Załuska W, Wysocki WM. Nowotwory układu moczowego. Rozdział 2. Rak pęcherza moczowego. W: Gajowski P. Interna – mały podręcznik. Medycyna Praktyczna 2022.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13>.
Data ostatniego dostępu: 08.10.2024 r.
- Li 2024** Li R, Linscott J, Catto JWF, Daneshmand S, Faltas BM, Kamat AM, Meeks JJ, Necchi A, Pradere B, Ross JS, van der Heijden MS, van Rhijn BWG, Loriot Y. FGFR Inhibition in Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2024. DOI:10.1016/j.eururo.2024.09.012
- 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.
- Loriot 2019** Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, Fleming M, Rezazadeh A, Mellado B, Varlamov S, Joshi M, Duran I, Tagawa ST, Zakharia Y, Zhong B, Stuyckens K, Santiago-Walker A, De Porre P, O'Hagan A, Avadhani A, Siefker-Radtke AO. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381(4):338-348. DOI:10.1056/NEJMoa1817323
- Loriot 2023a** Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, Banek S, Guadalupi V, Ku JH, Valderrama BP, Tran B, Triantos S, Kean Y, Akapame S, Deprince K, Mukhopadhyay S, Stone NL, Siefker-Radtke AO. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 389(21):1961-1971. DOI:10.1056/NEJMoa2308849
- Loriot 2023b** Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, Banek S, Laguerre B, Guadalupi V, Ku JH, Triantos S, Akapame S, Deprince K, Mukhopadhyay S, Siefker-Radtke AO. Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt). *J Clin Oncol*. 2023;41(suppl 17);LBA44619.
- Matsubara 2024** Matsubara N, Miura Y, Nishiyama H, Taoka R, Kojima T, Shimizu N, Hwang J, Ote T, Oyama R, Toyozumi K, Mukhopadhyay S, Triantos S, Deprince K, Loriot Y. Phase 3 THOR Japanese subgroup analysis: erdafitinib in advanced or metastatic urothelial cancer and fibroblast growth factor receptor alterations. *Int J Clin Oncol* 2024; 29(10):1516-1527. DOI:10.1007/s10147-024-02583-3
- 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.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 4.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer. Version 4.2024 — May 9, 2024.
- NCI 2023** NIH. National Cancer Institute. Bladder Cancer Prognosis and Survival Rates.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cancer.gov/types/bladder/survival>

- Data ostatniego dostępu: 24.10.2024 r.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Philippo 2016** Phillippo D, Ades T, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton N. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Submissions to NICE. Vol 18. NICE Decision Support Unit; 2016. Dokument dostępny on-line: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list>
- Data ostatniego dostępu: 04.10.2024 r.
- 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 DP. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(12):1125-1135. DOI:10.1056/NEJMoa2035807
- Rosenberg 2023** 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. *Ann Oncol* 2023; 34(11):1047-1054. DOI:10.1016/j.annonc.2023.08.016
- Rosenberg 2024** 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. *Eur Urol* 2024; 85(6):574-585. DOI:10.1016/j.eururo.2024.01.007
- 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>
- Siefker-Radtke 2022** Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, et al. Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(2):248-258. doi:10.1016/S1470-2045(21)00660-4
- Stecca 2021** Stecca C, Abdeljalil O, Sridhar SS. Metastatic Urothelial Cancer: a rapidly changing treatment landscape. *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Sep 30;13:17588359211047352.
- Sternberg 2023** Sternberg CN, Petrylak DP, Bellmunt J, Nishiyama H, Necchi A, Gurney H, Lee JL, van der Heijden MS, Rosenbaum E, Penel N, Pang ST, Li JR, García Del Muro X, Joly F, Pápai Z, Bao W, Ellinghaus P, Lu C, Sierecki M, Coppieters S, Nakajima K, Ishida TC, Quinn DI. FORT-1: Phase II/III Study of Rogaratinib Versus Chemotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Selected Based on *FGFR1/3* mRNA Expression. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):629-639.
- 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.

- Tabernero 2015** Tabernero J, Bahleda R, Dienstmann R, Infante JR, Mita A, Italiano A, Calvo E, Moreno V, Adamo B, Gazzah A, Zhong B, Platero SJ, Smit JW, Stuyckens K, Chatterjee-Kishore M, Rodon J, Peddareddigari V, Luo FR, Soria JC. Phase I Dose-Escalation Study of JNJ-42756493, an Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015; 33(30):3401-3408. DOI:10.1200/JCO.2014.60.7341
- Tassinari 2022** Tassinari E, Mollica V, Nuvola G, Marchetti A, Rosellini M, Massari F. Treatment Options for Metastatic Urothelial Carcinoma After First-Line Chemotherapy. *Cancer Manag Res.* 2022 Jun 13;14:1945-1960.
- Touat 2015** Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, André F, Soria JC. Targeting FGFR Signaling in Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015 Jun 15;21(12):2684-94.
- URPL 2024a** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowane od 01.01.2024 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=1&size=10>
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- URPL 2024b** 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: 16.01.2025 r.
- Van Reenen 2019** van Reenen M, Janssen B, Stolk E, Secnik Boye K, Herdman M, Kennedy-Martin M, Kennedy-Martin T, Slaap B. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019.
Dostępne on-line pod adresem: <https://euroqol.org/publications/user-guides>.
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- Van Sanden 2024** Van Sanden S, Youssef A, Baculea S, Stubbs K, Triantos S, Yuan Z, Daly C. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Erdafitinib vs Enfortumab Vedotin in Patients with Locally Advanced Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Health Econ Outcomes Res* 2024; 11(2):49-57. DOI:10.36469/001c.120954
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <https://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- 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
- Yuan 2023** Yuan T, Li F, Hou Y, Guo H. Adverse events in patients with advanced urothelial carcinoma treated with erdafitinib: a retrospective pharmacovigilance study. *Front Pharmacol.* 2023 Nov 21;14:1266890. doi: 10.3389/fphar.2023.1266890.