EAU 2026 | Game Changer Session

KEYNOTE-B15/EV-304 na EAU 2026: EV + pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym w inwazyjnym raku pęcherza moczowego.

Podczas Game Changer Session na EAU 2026 Yohann Loriot przedstawił patomorfologiczne i chirurgiczne wyniki badania KEYNOTE-B15/EV-304 u chorych z rakiem pęcherza moczowego naciekającym na mięśniówkę (MIBC), **kwalifikujących się do cisplatyny.** Do randomizowanego badania włączono 808 pacjentów w latach 2021 - 2023; 405 przydzielono do ramienia **enfortumabu vedotin (EV) z pembrolizumabem**, a 403 do **cisplatyny z gemcytabiną**. Mediana czasu obserwacji wynosiła 33,6 miesiąca (zakres 22,5–53,6).

Schemat eksperymentalny obejmował 4 cykle (21 dni na cykl) neoadiuwantowego enfortumabu wedotyny w dniach 1. i 8. oraz pembrolizumabu w dniu 1., następnie cystektomię z rozszerzoną limfadenektomią, a po zabiegu 5 cykli adjuwantowego enfortumabu wedotyny i 13 cykli pembrolizumabu. W grupie kontrolnej zastosowano 4 cykle cisplatyny (21 dni na cykl) w dniu 1. z gemcytabiną w dniach 1. i 8., po czym po cystektomii prowadzono obserwację.

Pierwotnym punktem końcowym był EFS (event free survival), a kluczowymi wtórnymi punktami końcowymi były OS (overall survival) oraz pCR. EFS miał charakter złożony i był liczony od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia. Za „event" uznawano nie tylko nawrót choroby lub zgon, ale również radiologiczną progresję uniemożliwiającą radykalną cystektomię z limfadenektomią miedniczną (RC + PLND), niewykonanie operacji u chorego z utrzymującą się chorobą resztkową, pozostawienie makroskopowej choroby resztkowej w czasie zabiegu, nawrót miejscowy lub odległy oraz zgon z dowolnej przyczyny. Oznacza to, że EFS w tym protokole oceniał nie tylko kontrolę onkologiczną po leczeniu chirurgicznym, ale cały przebieg terapii okołooperacyjnej.

Skuteczność badanej kombinacji była potwierdzona we wszystkich badanych domenach. Mediana **EFS** nie została osiągnięta w ramieniu EV + pembrolizumab, wyniosła 48,5 miesiąca w ramieniu cisplatyna + gemcytabina; **HR 0,53** (95% CI: 0,41–0,70; p < 0,0001), a **24-miesięczny EFS 79,4% vs 66,2%.** Choć mediana **OS** nie została jeszcze osiągnięta w

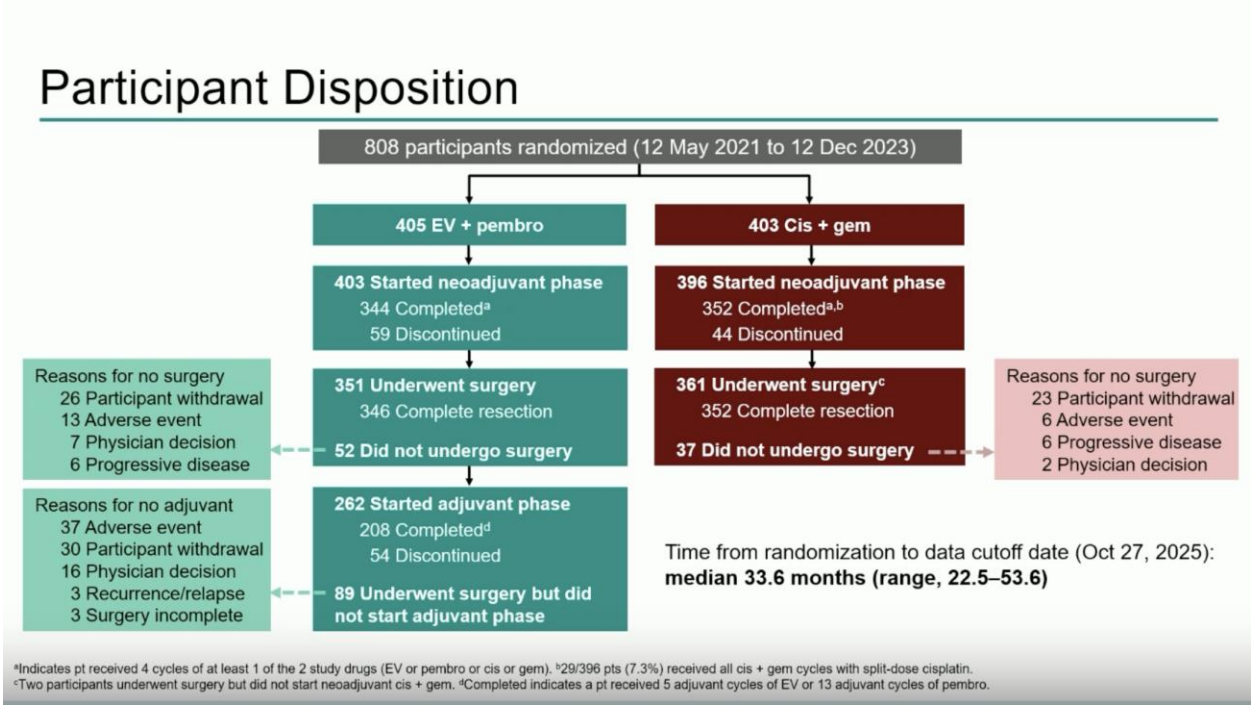
obu ramionach, HR dla OS wyniósł **0,65** (95% CI: 0,48–0,89; p = 0,0029), przy **24-miesięcznym OS 86,9% vs 81,3%.** Odsetek **pCR osiągnął 55,8% vs 32,5%** (różnica 23,4 p.p.; 95% CI: 16,7–29,8; p < 0,0001). Uzyskanie **downstaging'u** po neoadjuwancie do **< pT2N0** obserwowano częściej po EV + pembrolizumab: **63,7% vs 45,2%** (różnica 18,6 p.p.; 95% CI: 11,8–25,2). W populacji wolnej od choroby po RC + PLND DFS także przemawiał za badanym schematem: HR 0,50 (95% CI: 0,36–0,70), z 24-miesięcznym DFS 86,1% vs 72,6%.

Z perspektywy urologa kluczowe jest to, że intensyfikacja systemowa **nie pogorszyła parametrów operacyjnych**. Zabieg wykonano u 351 chorych leczonych EV + pembrolizumab i u 361 w grupie kontrolnej, a kompletną resekcję uzyskano odpowiednio u 346 i 352 pacjentów. Mediana czasu od randomizacji do operacji była praktycznie identyczna: 15,7 vs 15,9 tygodnia; od ostatniej dawki neoadjuwantu do cystektomii 5,4 vs 5,3 tygodnia. W fazie chirurgicznej odsetki dowolnych i ciężkich działań niepożądanych były zbliżone: 70,7% i 36,2% vs 65,2% i 35,4%.

Działania niepożądane **stopnia ≥3** odnotowano u **75,7% vs 67,2%**, poważne u 63,3% vs 48,0%. Przerwanie leczenia w fazie neoadjuwantowej wystąpiło u **25,1% vs 15,4%.** Profil zdarzeń był jednak biologicznie przewidywalny: częściej obserwowano m.in. świąd (40,0% vs 4,0%), wysypkę (21,1% vs 2,8%) i łysienie (29,0% vs 11,1%), podczas gdy mielotoksyczność pozostawała domeną cisplatyny z gemcytabiną, np. neutropenia 12,9% vs 55,1% i trombocytopenia 1,2% vs 28,0%.

KEYNOTE-B15/EV-304 dostarcza więc mocnego argumentu, że **EV + pembrolizumab może stać się nową opcją leczenia okołooperacyjnego w MIBC kwalifikującym się do cisplatyny**, choć dla pełnej oceny trwałości korzyści nadal potrzebne są dojrzalsze dane OS.

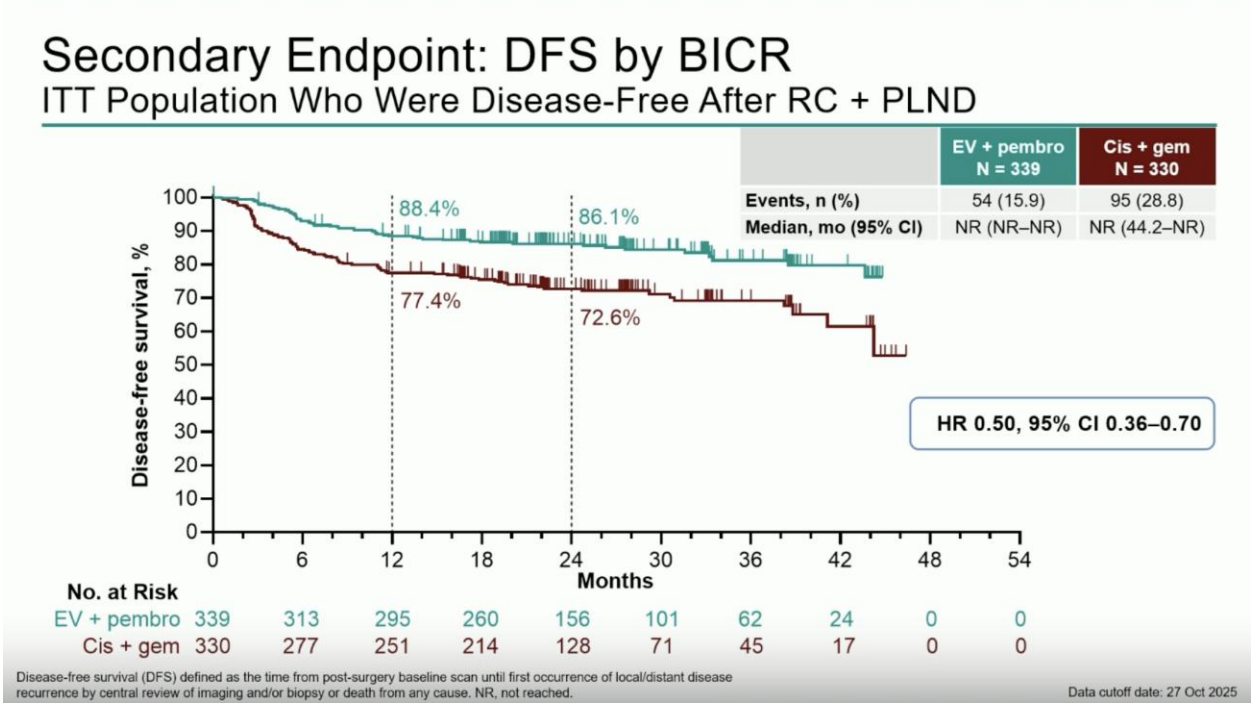
Ryc. 1. Schemat przeprowadzonej rekrutacji. Materiały zjazdowe EAU 2026 London



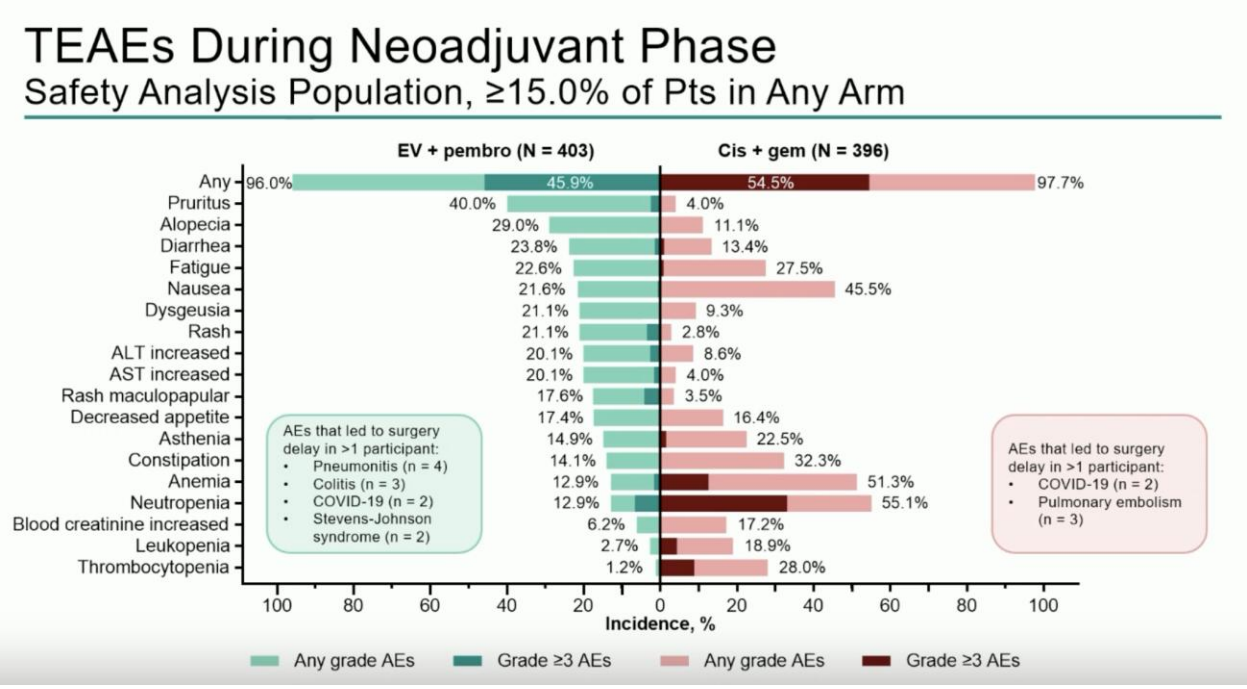
Ryc. 2. Wyniki końcowe. Materiały zjazdowe EAU 2026 London

	EV + pembro N = 405	Cis + gem N = 403
Primary endpoint: EFS		
Median EFS, months (95% CI)	NR (NR–NR)	48.5 (43.3–NR)
HR (95% CI)	**0.53 (0.41–0.70), 1-sided *P* <.0001***	
24-month EFS rate, %	79.4	66.2
Key secondary endpoint: OS		
Median OS, months (95% CI)	NR (NR–NR)	NR (NR–NR)
HR (95% CI)	**0.65 (0.48–0.89), 1-sided *P* =.0029***	
24-month OS rate, %	86.9	81.3
Key secondary endpoint: pCR rate		
pCR rate, n (%; 95% CI)	226 (55.8; 50.8–60.7)	131 (32.5; 28.0–37.3)
Estimated difference, % (95% CI)	**23.4 (16.7–29.8), 1-sided *P* <.0001***	

Ryc. 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od choroby (DFS). Materiały zjazdowe EAU 2026 London



Ryc. 4. Działania niepożądane leczenia, które wystąpiły w fazie neoadjuwantowej. Materiały zjazdowe EAU 2026 London



Źródła:

Merck. KEYTRUDA® (pembrolizumab) Plus Padcev® (enfortumab vedotin-ejfv) Reduced Risk of Event-Free Survival Events by 47% and Risk of Death by 35% for Cisplatin-Eligible Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer When Given Before and After Surgery (27 lutego 2026).

ClinicalTrials.gov. NCT04700124: Perioperative Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab (MK-3475) for Cisplatin-eligible Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC).

Pfizer Oncology Development. Clinical Trial Details: NCT04700124 — definicje EFS i DFS.

DIP-PL-000831 04/2026