



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Padcev (enfortumab wedotyny)
we wskazaniu:
zgodnym z zapisami programu lekowego
B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem
urotelialnym
(ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)

Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego

Nr: OT.425.4.2025

Data ukończenia: 31.07.2025

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz wybranych skrótów	3
1 Metodyka przeprowadzonej oceny	4
2 Podsumowanie najważniejszych informacji	5
3 Przedmiot analizy	8
3.1 Informacje podstawowe	8
4 Analiza danych klinicznych dotyczących refundowanej technologii	9
4.1 Charakterystyka programu lekowego	9
4.1.1 Kryteria populacji docelowej w programie lekowym	9
4.1.2 Monitorowanie leczenia w programie lekowym	10
4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem	10
4.2.1 Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT	10
4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii lekowej	12
4.3.1 Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	12
4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej	18
4.4.1 Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	18
4.4.2 Analiza komunikatów bezpieczeństwa	20
5 Analiza danych klinicznych dotyczących alternatywnych sposobów postępowania medycznego ...	21
5.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	21
6 Dowody naukowe	22
6.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	22
6.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
6.3 Opis badań	23
6.4 Podsumowanie materiału dowodowego	24
7 Dane z innych krajów	25
8 Źródła	28
9 Załączniki	30
9.1 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	30
9.2 Strategia wyszukiwania publikacji	35
9.3 Diagram selekcji publikacji	36

Wykaz wybranych skrótów

ADC	koniugat przeciwciało-lek (ang. <i>antibody drug conjugate</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
EV	enfortumab wedotyny (ang. <i>enfortumab vedotin</i>)
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FGFR	receptor czynnika wzrostu fibroblastów (ang. <i>fibroblast growth factor receptor</i>)
FM	Fundusz Medyczny
MMAE	monometylo aurystatyna E (ang. <i>monomethyl auristatin E</i>)
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PCL/DOC	paklitaksel/docetaksel
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. <i>programmed death receptor-1</i>)
PD-L1	ligand programowanej śmierci komórki 1 (ang. <i>programmed cell death-ligand 1</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PSURs	Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)
RECIST 1.1	Kryteria Oceny Odpowiedzi w Nowotworach Litych, wersja 1.1. (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TK	tomografia komputerowa
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse event</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Metodyka przeprowadzonej oceny

Podstawę niniejszego raportu stanowi art. 31n pkt 2h Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (ustawa o świadczeniach): „przygotowywanie raportów z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia, o których mowa w art. 40a ust. 7 ustawy o refundacji”, zgodnie z którym „na 90 dni przed zakończeniem okresu refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności Agencja publikuje raport z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych, o którym mowa w art. 188c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pod warunkiem że dane kliniczne niezbędne do opracowania tego raportu są wystarczające”.

Produkt leczniczy Padcev został objęty refundacją ze środków Funduszu Medycznego 1 listopada 2023 r. w ramach programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68). W związku z powyższym, 3 sierpnia 2025 r. mija 90 dni do daty upływu 2 lat od momentu objęcia leku refundacją. Produkt leczniczy Padcev został oceniony przez Agencję w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), opublikowanego 15 marca 2023 r.¹

Agencja wystąpiła do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych klinicznych, niezbędnych do przeprowadzenia oceny efektywności technologii Padcev. W pierwszej kolejności dokonano wstępnej oceny przekazanych danych w celu stwierdzenia, czy są one wystarczające do przeprowadzenia analizy. Stwierdzono, iż dostępne dane kliniczne są wystarczające do podjęcia oceny wymienionych w treści programu lekowego B.141.FM. wskaźników efektywności. Niniejszy raport został przygotowany w zakresie dostępnych danych.

Przeprowadzona ocena obejmowała analizę danych pod kątem wskaźników efektywności, zgodnie z zapisami programu lekowego, dotyczącymi monitorowania leczenia w zakresie oceny skuteczności terapii. Ocenie poddano również dostępne dane na temat jej bezpieczeństwa. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.141.FM. zestawiono z wynikami z głównego badania rejestracyjnego technologii Padcev, opisanego w raporcie Agencji sporządzonym w ramach tworzenia wykazu TLI.

Ponadto, zgodnie z art. 40a ust. 6 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa refundacyjna), objęte refundacją technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności podlegają w warunkach rzeczywistych opieki zdrowotnej porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania medycznego. Biorąc pod uwagę aktualnie refundowane opcje terapeutyczne, erdafitynib mógłby stanowić właściwy komparator dla ocenianej technologii. Ze względu jednak na fakt, iż decyzja refundacyjna dla erdafitynibu zaczęła obowiązywać od 1 lipca 2025 r., na dzień publikacji niniejszego raportu nie istnieją wystarczające dane dotyczące jego skuteczności, które pozwalałyby na zestawienie ich z danymi dla enfortumabu wedotyny.

Dodatkowo, w opracowaniu dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych w celu aktualizacji informacji opisanych w raporcie sporządzonym w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie objęta refundacją ze środków Funduszu Medycznego.

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Padcev (enfortumab wedotyny) we wskazaniu: w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1*, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 Nr: 19/2023, Warszawa, 10.03.2023 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/19_Padcev_reopr.pdf [dostęp: 27.05.2025].

2 Podsumowanie najważniejszych informacji

Na podstawie przepisów ustawy o świadczeniach i ustawy refundacyjnej oraz zgodnie z metodyką opisaną w rozdziale 1., dokonano oceny produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) we wskazaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68). Należy podkreślić, iż niespójności między informacjami zawartymi w SMPT a systemem sprawozdawczo-rozliczeniowym utrudniają analizę włączonej populacji. Dodatkowo, biorąc pod uwagę odmienne okresy obserwacji dla każdego pacjenta, interpretacja danych obarczona jest znaczną niepewnością. W niniejszym opracowaniu przedstawiono również odniesienie do wyników głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii (EV-301).

Po przeanalizowaniu kryteriów włączenia do programu lekowego dla terapii lekiem Padcev oraz aktualnie dostępnych alternatywnych opcji leczenia uznano, że erdafitynib mógłby stanowić właściwy komparator dla ocenianej technologii. Z uwagi na fakt, że decyzja refundacyjna dla erdafitynibu zaczęła obowiązywać od 1 lipca 2025 r. na dzień publikacji niniejszego raportu nie istnieją wystarczające dane dotyczące jego skuteczności, które pozwalałyby na zestawienie ich z danymi dla enfortumabu wedotyny.

Podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy zostało opisane poniżej.

Ocena produktu leczniczego Padcev pod kątem wskaźników efektywności

Analizie poddano dane dotyczące 279 pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.141.FM., włączonych w okresie od 2 listopada 2023 r. do 9 czerwca 2025 r. Zgodnie z informacją otrzymaną od Narodowego Funduszu Zdrowia data rozpoczęcia była tożsama z datą pierwszego podania leku – wszyscy pacjenci zakwalifikowani do programu lekowego otrzymali co najmniej 1 dawkę ocenianej technologii. Monitorowanie leczenia odbywało się na podstawie oceny wyników w kolejnych punktach kontrolnych. Zakres liczby punktów kontrolnych, sprawozdawanych w ramach monitorowania pacjentów zakwalifikowanych do leczenia enfortumabem wedotyny mieścił się od 1 do 12 wizyt. Odnotowane planowane okresy pomiędzy kolejnymi punktami kontrolnymi wahały się od 28 do 112 dni.

Przeanalizowano dane dotyczące oceny skuteczności leczenia wg opisu programu lekowego B.141.FM. – wymienione wskaźniki efektywności obejmują: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz wskaźnik kontroli choroby.

Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji

Przeżycie całkowite (OS) zostało zdefiniowane jako czas od daty podania leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, natomiast przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowano jako czas od daty podania leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze.

OS oszacowano z wykorzystaniem danych z SMPT oraz danych z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego Centrali NFZ. Spośród pacjentów, którzy otrzymali lek Padcev w ramach programu lekowego (N=291), daty zgonów sprawozdano dla 106 chorych (36,4%). Pacjentów, dla których nie odnotowano zdarzenia w postaci zgonu, poddano cenzurowaniu (n=185; 63,6%). Oszacowana mediana OS wyniosła 11,9 miesiąca.

W populacji pacjentów, którzy otrzymali lek Padcev w ramach programu lekowego, progresję choroby zaraportowano u 138 (47,2%) chorych. Pacjentów, dla których nie odnotowano zdarzenia w postaci progresji choroby lub zgonu, poddano cenzurowaniu (n=153; 52,6%). Mediana PFS wyniosła 7,7 miesiąca, a prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 12 miesiącu wyniosło 28% (95% CI: 21%; 37%).

Mediana OS uzyskana wśród pacjentów w programie lekowym była nieco niższa od mediany przeżycia całkowitego w badaniu EV-301 (11,9 vs 12,9 miesiąca). Stwierdzono natomiast, że mediana PFS była wyższa w grupie chorych leczonych w programie lekowym w porównaniu do mediany tego wskaźnika uzyskanej wśród pacjentów w badaniu rejestracyjnym (ok. 7,7 miesiąca vs 5,6 miesiąca).

Odpowiedź na leczenie

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) określa odsetek pacjentów, którzy w trakcie leczenia uzyskali częściową (PR) lub całkowitą (CR) odpowiedź na leczenie. Na podstawie danych z SMPT stwierdzono, że wśród pacjentów, których odpowiedź poddano ocenie, 41,7% osiągnęło PR, a u 1,5% potwierdzono CR. Oszacowany ORR wyniósł zatem 43,2%.

Wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) lub chorobę stabilną (SD) po 8 tygodniach leczenia. W populacji pacjentów, którzy otrzymali lek Padcev w ramach programu lekowego DCR wyniósł 86,5%.

Dodatkowo oszacowano czas trwania odpowiedzi (DOR), zdefiniowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR lub CR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu w zależności od tego co wystąpiło wcześniej. Mediana DOR wyniosła ok. 9,4 (zakres: 7,3; 13,3) miesiąca.

Wartość ORR uzyskanego wśród pacjentów w programie lekowym była zbliżona do wartości tego wskaźnika uzyskanego w badaniu rejestracyjnym EV-301 (43,2% vs 40,6%). Z kolei DCR oraz mediana DOR były wyższe u pacjentów w programie lekowym w porównaniu do chorych z badania EV-301 (odpowiednio DCR: 86,5% vs 71,9%; mediana DOR: 9,4 vs 7,4 miesiąca).

Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, ocena bezpieczeństwa w grupie pacjentów, którzy otrzymali enfortumab wedotyny w ramach programu lekowego (N=279) opierała się na raportowaniu występowania zaburzeń wg klasyfikacji układów i narządów.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zareportowano u 57 (20,4%) pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (zgłoszone u 29 [10,4%] pacjentów) oraz zaburzenia układu nerwowego (u 22 [7,9%] pacjentów). Ponadto u >5 pacjentów raportowano również zaburzenia metabolizmu i odżywiania (8 pacjentów), zaburzenia oka (8 pacjentów) oraz zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (6 pacjentów). Pozostałe zgłaszane zdarzenia niepożądane obejmowały m.in. zaburzenia w badaniach diagnostycznych, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia nerek i układu moczowego czy zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Profil raportowanych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego wydaje się podobny do profilu bezpieczeństwa technologii Padcev odnotowanego w badaniu rejestracyjnym EV-301. Należy jednak podkreślić, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu rejestracyjnym była wyraźnie wyższa niż u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego – m.in. neuropatia czuciowa: 35% vs 5%; suchość skóry: 32% vs 5% czy zmniejszony apetyt: 31% vs 3%.

Fakt ten może wynikać z niższej jakości monitorowania bezpieczeństwa w programie lekowym. Należy również mieć na uwadze niepewność związaną z występującymi w rejestrze SMPT niespójnościami dotyczącymi raportowanych zdarzeń.

Wnioski

Wyniki efektywności w praktyce klinicznej były zbliżone do wyników badania rejestracyjnego w zakresie uzyskanego ORR. Stwierdzono natomiast, że mediany PFS i DOR, a także wynik DCR były wyższe w grupie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego w porównaniu do pacjentów z badania EV-301. Mediana OS wśród pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w programie lekowym była natomiast nieznacznie niższa, niż ta uzyskana w grupie chorych z badania rejestracyjnego. Należy jednak zaznaczyć, że nie przeprowadzono formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Przegląd dostępnych dowodów naukowych

W celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego technologia Padcev została umieszczona na liście TLI, a następnie objęta refundacją, dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych.

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych z zastosowaniem enfortumabu wedotyny na stronie clinicaltrials.gov, w leczeniu pacjentów z rakiem urotelialnym, odnaleziono 18 badań, z czego 3 mają status zakończonych. Wyniki opublikowano dla 4 badań (w tym dla badania rejestracyjnego EV-301; NCT03474107). Większość odnalezionych badań ma na celu ocenę zastosowania leku Padcev w szerszej populacji, tj. m.in. dla wcześniejszej linii leczenia lub w dodatkowych jednostkach chorobowych, jak również badana jest skuteczność terapii skojarzonych z enfortumabem wedotyny. Żadne z badań nie było prowadzone w Polsce.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania leku Padcev w ocenianym wskazaniu przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 13 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Ostatecznie zakwalifikowano 4 pozycje, a 2 z nich opisano. Opracowania te dotyczą zaktualizowanych wyników głównego badania rejestracyjnego dla ocenianej technologii oraz analizę wyników w podgrupie japońskich pacjentów.

Według wyników z przedłużonego okresu obserwacji pochodzących z badania EV-301 dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii, stwierdzono, że EV utrzymywał wyższą skuteczność w zakresie OS, PFS oraz odpowiedzi na leczenie w porównaniu z chemioterapią, co było spójne z pierwotną analizą. Nie zidentyfikowano również nowych dowodów dotyczących tolerancji leczenia w stosunku do analizy pierwotnej, co potwierdza profil bezpieczeństwa obserwowany podczas wcześniejszych dat odcięcia danych. Analiza wyników oceny efektywności w podgrupie japońskich pacjentów potwierdziła spójność uzyskanych efektów terapeutycznych z populacją generalną badania EV-301.

3 Przedmiot analizy

3.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	PADCEV 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; 1 fiolka; GTIN: 05909991487430 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; 1 fiolka; GTIN: 05909991487447
Substancja czynna	enfortumab wedotyny
Wskazanie rejestracyjne	W monoterapii, w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1. Kod ICD-10: C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego; C65 Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej; C66 Nowotwór złośliwy moczowodu; C67 Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego; C68 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego.
Wskazanie refundacyjne	Leczenie chorych z rakiem urotelialnym zgodnie z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia programu lekowego B.141.FM. Kod ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68.
Dawkowanie	Zalecana dawka enfortumabu wedotyny w monoterapii wynosi 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym przez 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu. Lek podaje się do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.
Mechanizm działania	Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciało-lek (ang. <i>Antibody Drug Conjugate</i> , ADC) ukierunkowany na nektynę4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Składa się ono z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule monometylo aurystatyną E (ang. <i>Monomethyl Auristatin E</i> , MMAE). Aktywność przeciwnowotworowa enfortumabu wedotyny polega na wiązaniu ADC do komórek wykazujących ekspresję nektyny-4, a następnie internalizacji kompleksu ADC-nektyna4 i uwolnieniu MMAE przez rozszczepienie proteolityczne. Uwolnienie MMAE rozrywa sieć mikrotubul w komórce, powodując następnie zatrzymanie cyklu komórkowego, apoptozę oraz immunogenną śmierć komórki.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, inne środki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01FX13.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).
Data dopuszczenia do obrotu	13.04.2022 r. Padcev 20 mg – EU/1/21/1615/001 Padcev 30 mg – EU/1/21/1615/002
Data objęcia refundacją w Polsce	01.11.2023 r.
Podmiot odpowiedzialny	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden, Holandia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Padcev https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/padcev-epar-product-information_pl.pdf, EPAR Padcev https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 27.05.2025].

Produkt leczniczy Padcev (enfortumabu wedotyny) od dnia 1 listopada 2023 roku podlega refundacji w programie lekowym B.141.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego.

4 Analiza danych klinicznych dotyczących refundowanej technologii

Celem tej części opracowania jest, zgodnie z art. 40a ust. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), analiza w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

4.1 Charakterystyka programu lekowego

4.1.1 Kryteria populacji docelowej w programie lekowym

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia do programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) z wykorzystaniem enfortumabu wedotyny

Ogólne kryteria kwalifikacji*
1. Histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego. 2. Obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej. 3. Stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG. 4. Wiek 18 lat i powyżej. 5. Nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy). 6. Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem. 7. Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego. 8. Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego. 9. Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. 10. Brak przeciwwskazań do stosowania określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. 11. Brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.
Szczegółowe kryteria kwalifikacji*
1. Rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia. 2. Progresa radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). W celu kontynuacji terapii, do programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci leczeni w ramach innego sposobu finansowania, poza badaniami klinicznymi, do momentu objęcia refundacją leku w programie lekowym, pod warunkiem, iż w momencie rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia.
Kryteria wyłączenia
1. Progresa choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni. 2. Wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania. 3. Obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG. 4. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia. 5. Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia. 6. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza. 7. Okres ciąży lub karmienia piersią. 8. 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.

* wszystkie kryteria muszą być spełnione łącznie

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r> [dostęp: 27.05.2025].

Przedstawione kryteria nie różnią się od aktualnie obowiązujących, według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 17.06.2025 r.²

4.1.2 Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Tabela 3. Monitorowanie leczenia w programie lekowym B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) z wykorzystaniem enfortumabu wedotyny

Monitorowanie leczenia
1. Morfologia krwi z rozmazem. 2. Oznaczenie stężenia hemoglobiny. 3. Oznaczenie stężenia kreatyniny. 4. Oznaczenie stężenia bilirubiny. 5. Oznaczenie stężenia glukozy. 6. Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;. 7. Inne badania w zależności od wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1. Co 2 tygodnie w przypadku morfologii krwi z rozmazem (po okresie 3 miesięcy leczenia co 8 tygodni). 2. Co 8 tygodni w przypadku pozostałych badań (lub częściej w zależności od wskazań klinicznych).
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa
1. TK lub MR odpowiedniego obszaru. 2. RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie TK. 3. Inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1. Co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta. 2. W chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r> [dostęp 27.05.2025].

Przedstawione kryteria monitorowania nie różnią się od aktualnie obowiązujących, według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 17.06.2025 r.²

4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem

4.2.1 Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT do leczenia enfortumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.141.FM. zakwalifikowano 279 pacjentów, w okresie od 2 listopada 2023 r. do 9 czerwca 2025 r. Poniżej przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Padcev. Każdy włączony pacjent otrzymał leczenie ocenianą technologią. Średni okres od momentu rozpoznania do rozpoczęcia leczenia w programie lekowym B.141.FM. wyniósł ok. 26 miesięcy. Mediana okresu obserwacji pacjentów wyniosła ok. 5,4 miesiąca – najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł 7 dni, a najdłuższy ok. 19 miesięcy.

Komentarz analityków

Na podstawie danych z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego Centrali NFZ stwierdzono, że lek podano dodatkowo dwunastu pacjentom, którzy nie zostali sprawozdani w systemie SMPT. Według stanu na dzień 11.06.2025 r., spośród ww. pacjentów, 6 umarło, a 6 nadal żyje.

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r> [dostęp 25.06.2025].

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do leczenia enfortumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.141.FM.

Płeć	
Kobieta, n (%)	69 (24,7)
Mężczyzna, n (%)	210 (75,3)
Wiek	
Mediana (min; max) [lata]	69,0 (39; 88)
Średnia (SD) [lata]	68,5 (8,1)
Histologiczne rozpoznanie raka urotelialnego	
Pęcherz moczowy, n (%)	222 (79,6)
Moczowód, n (%)	13 (4,7)
Cewka moczowa, n (%)	2 (0,7)
Miedniczka nerkowa, n (%)	42 (15,0)
Wyjściowy ECOG	
0, n (%)	55 (19,7)
1, n (%)	224 (80,3)
Status pacjenta	
Wprowadzony, n (%)	57 (20,4)
W toku, n (%)	108 (38,7)
Zakończony, n (%)	113 (40,5)
Do zakończenia, n (%)	1 (0,4)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Większość pacjentów zgłoszonych do programu stanowili mężczyźni (ok. 75%). Mediana wieku pacjentów wynosiła 69 lat – najmłodszy zakwalifikowany pacjent miał 39 lat, a najstarszy 88 lat. Większość chorych (ok. 80%) w momencie kwalifikacji do programu otrzymała ocenę 1 w skali ECOG oraz raka urotelialnego zlokalizowanego w obrębie pęcherza moczowego. Blisko 40% pacjentów zakończyło leczenie, a ok. 39% jest w trakcie leczenia enfortumabem wedotyny. Dodatkowo 112 pacjentów było wcześniej leczonych w ramach innego źródła finansowania.

Rozbieżności pomiędzy danymi z SMPT, a warunkami przedstawionymi w programie lekowym

W przekazanych przez NFZ danych, pozyskanych z rejestru SMPT, nie przedstawiono wszystkich informacji związanych ze spełnieniem przez włączonych pacjentów warunków kwalifikacji do programu lekowego. W rejestrze nie zawarto m.in. informacji o otrzymaniu przez pacjentów leczenia inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) oraz informacji o ewentualnym wystąpieniu progresji radiologicznej po zastosowaniu ww. terapii.

Porównanie do populacji z badania rejestracyjnego dla leku Padcev (EV-301)

Poniżej (Tabela 5) przedstawiono zestawienie podstawowej charakterystyki pacjentów włączonych do ramienia interwencji w randomizowanym badaniu rejestracyjnym 3 fazy dla technologii Padcev.

Tabela 5. Podstawowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania EV-301

Grupa enfortumabu wedotyny (N=301)	
Płeć	
Kobieta, n (%)	63 (20,9)
Mężczyzna, n (%)	238 (79,1)
Wiek	
Mediana (min; max) [lata]	68 (34; 85)
Średnia (SD) [lata]	66,5 (9,1)
Wyjściowy ECOG	
0, n (%)	130 (39,9)
1, n (%)	181 (60,1)
Histologiczne rozpoznanie raka urotelialnego	

Grupa enfortumabu wedotyny (N=301)	
Górne drogi moczowe, n (%)	98 (32,6)
Pęcherz moczowy/inne, n (%)	203 (67,4)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Padcev, s. 105-107 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.06.2025].

Do badania rejestracyjnego produktu leczniczego Padcev włączono 301 pacjentów przyjmujących enfortumab wedotyny. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 68 (zakres: 34; 85) lat, co jest spójne z medianą wieku pacjentów włączonych do programu lekowego B.141.FM (mediana: 69 [zakres: 39; 88] lat). Podobnie jak w programie lekowym, większość pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego było płci męskiej (75,3% pacjentów w programie lekowym oraz 79,1% pacjentów w badaniu rejestracyjnym). Wyższy odsetek chorych włączonych do programu lekowego miał stan sprawności 1 wg ECOG (80,3%) w porównaniu do pacjentów w badaniu rejestracyjnym (60,1%).

Ze względu na brak szczegółowych danych odnośnie historii leczenia pacjentów w programie lekowym, nie ma możliwości ich porównania z danymi pacjentów z badania rejestracyjnego.

4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii lekowej

4.3.1 Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Monitorowanie odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Pierwsze podanie leku Padcev w ramach programu lekowego B.141.FM. miało miejsce w 3 listopada 2023 roku. Ostatni pacjent włączony do programu otrzymał leczenie w dniu kwalifikacji – 9 czerwca 2025 roku.

Zakres liczby punktów kontrolnych, sprawozdawanych w ramach monitorowania pacjentów zakwalifikowanych do leczenia enfortumabem wedotyny, mieścił się od 1 do 12 wizyt. Odnotowane planowane okresy pomiędzy kolejnymi punktami kontrolnymi wahały się od 28 do 112 dni.

Dane SMPT dostępne były dla następujących punktów kontrolnych:

- dwanaście punktów kontrolnych – 4 z 279 pacjentów;
- jedenaście punktów kontrolnych – 5 z 279 pacjentów;
- dziesięć punktów kontrolnych – 7 z 279 pacjentów;
- dziewięć punktów kontrolnych – 12 z 279 pacjentów;
- osiem punktów kontrolnych – 18 z 279 pacjentów;
- siedem punktów kontrolnych – 25 z 279 pacjentów;
- sześć punktów kontrolnych – 33 z 279 pacjentów;
- pięć punktów kontrolnych – 51 z 279 pacjentów;
- cztery punkty kontrolne – 80 z 279 pacjentów;
- trzy punkty kontrolne – 110 z 279 pacjentów;
- dwa punkty kontrolne – 140 z 279 pacjentów;
- jeden punkt kontrolny – 200 z 279 pacjentów;
- jedynie kwalifikacja – 79 z 279 pacjentów.

Zgodnie z danymi otrzymanymi z SMPT, 113 z 279 uczestników zakończyło leczenie w programie lekowym. Wśród przyczyn wymieniano m.in.:

- zgon – 28 pacjentów;
- progresję choroby – 72 pacjentów;
- nieakceptowalną toksyczność leku – 5 pacjentów;
- rezygnację pacjenta – 2 pacjentów;
- inne przyczyny – 6 pacjentów.

Komentarz analityków

Według danych z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego Centrali NFZ, 104 pacjentów (w tym 6 nieuwzględnionych w systemie SMPT) leczonych enfortumabem wedotyny zmarło (stan na 11.06.2025 r.). Należy jednocześnie podkreślić, że w systemie sprawozdawczo-rozliczeniowym nie zarejestrowano pacjentów, którzy zostali wprowadzeni do SMPT na początku maja/czerwca 2025 roku.

Wyniki oceny efektywności terapii na podstawie danych SMPT

Efektywność terapii oceniano zgodnie z zapisami programu lekowego B.141.FM. dotyczącymi monitorowania leczenia. Wskaźniki efektywności, jakie zostały opisane w ww. programie, obejmowały: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, medianę czasu trwania odpowiedzi oraz wskaźnik kontroli choroby.

Metodyka analizy danych dotyczących skuteczności terapii

Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.5.0/RStudio).

Zakres danych do przeprowadzenia analizy obejmował dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego Centrali NFZ.

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zostało zdefiniowane jako czas od daty podania leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) zdefiniowano jako czas od daty podania leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) został zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub częściową (ang. *partial response*, PR) spośród pacjentów którzy przyjęli lek i których odpowiedź na leczenie została poddana ocenie w którymkolwiek punkcie kontrolnym. Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) zdefiniowano jako czas od początkowej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu (w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze) u pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzoną obiektywną odpowiedź (PR lub CR).

Medianę przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu trwania odpowiedzi oszacowano zgodnie z metodologią Kaplana-Meiera. Wszyscy pacjenci bez zdarzenia (zgodnie z przedstawionymi definicjami punktów końcowych) zostali ocenzeni w dniu ostatniej obserwacji.

Ograniczenia analizy:

- Włączanie pacjentów do programu lekowego w sposób ciągły wiąże się z dużą rozpiętością okresów obserwacji, co stanowi niepewność dotyczącą analizy i interpretacji wyników.
- W danych pozyskanych z SMPT oraz z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego występują niespójności dotyczące liczby pacjentów, którym podano lek oraz liczby zareportowanych zgonów.
- W danych z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego Centrali NFZ nie zawarto informacji o ocenie odpowiedzi na leczenie (w tym informacji o wystąpieniu progresji choroby) wśród pacjentów, którym podano lek.
- Krótki czas obserwacji pacjentów w programie lekowym.

Przeżycie całkowite (OS)

Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Padcev w ramach programu lekowego B.141.FM., którzy otrzymali enfortumab wedotyny (N=291; w tym pacjenci zarejestrowani w systemie SMPT oraz w systemie sprawozdawczo-rozliczeniowym Centrali NFZ), daty zgonów sprawozdano dla 106 chorych (36,4%). Pacjentów, dla których nie odnotowano zdarzenia w postaci zgonu, poddano cenzurowaniu (n=185; 63,6%). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów leczonych enfortumab wedotyny

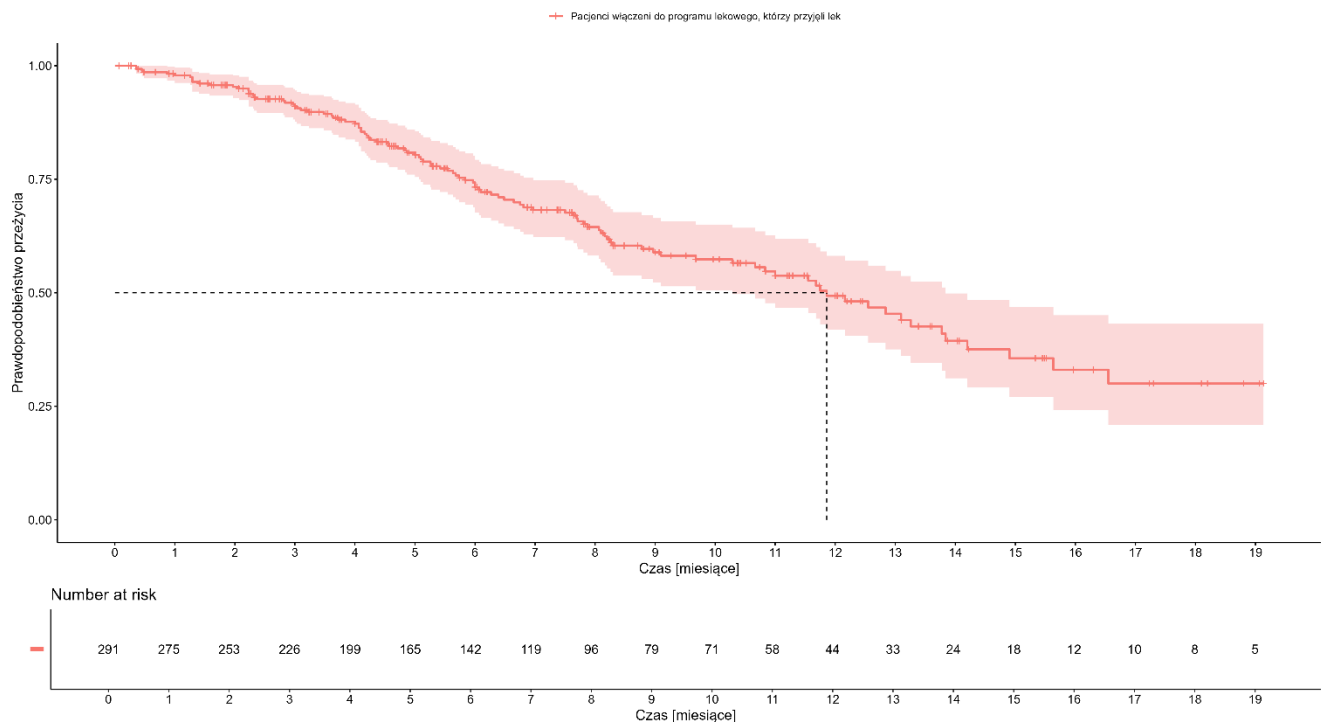
	enfortumab wedotyny (N=291)
Zgony, n (%)	106 (36,4)
Cenzurowanie, n (%)	185 (63,6)
Mediana OS [miesiące]	11,9
Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia, % (95% CI):	
w 6 miesiącu	73 (68; 79)
w 12 miesiącu	49 (42; 58)

	enfortumab wedotyny (N=291)
w 24 miesiącu	30 (21; 43)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11,9 miesiąca (95% CI: 10,3; 13,8), a prawdopodobieństwo przeżycia 24 miesięcy wyniosło 30% (95% CI: 21%; 43%). Spośród pacjentów, którzy zmarli najkrótszy czas od momentu podania leku do momentu zgonu wynosił 10 dni, natomiast najdłuższy ok. 16,8 miesiąca.

Poniższy rysunek przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali lek Padcev.



Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.141.FM., którzy otrzymali enfortumab wedotyny

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W populacji pacjentów, którzy otrzymali lek Padcev w ramach programu lekowego B.141.FM. (N=291), progresję choroby zareportowano u 138 (47,2%) pacjentów. Chorych, dla których nie odnotowano zdarzenia w postaci progresji choroby lub zgonu, poddano cenzurowaniu (n=153; 52,6%). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

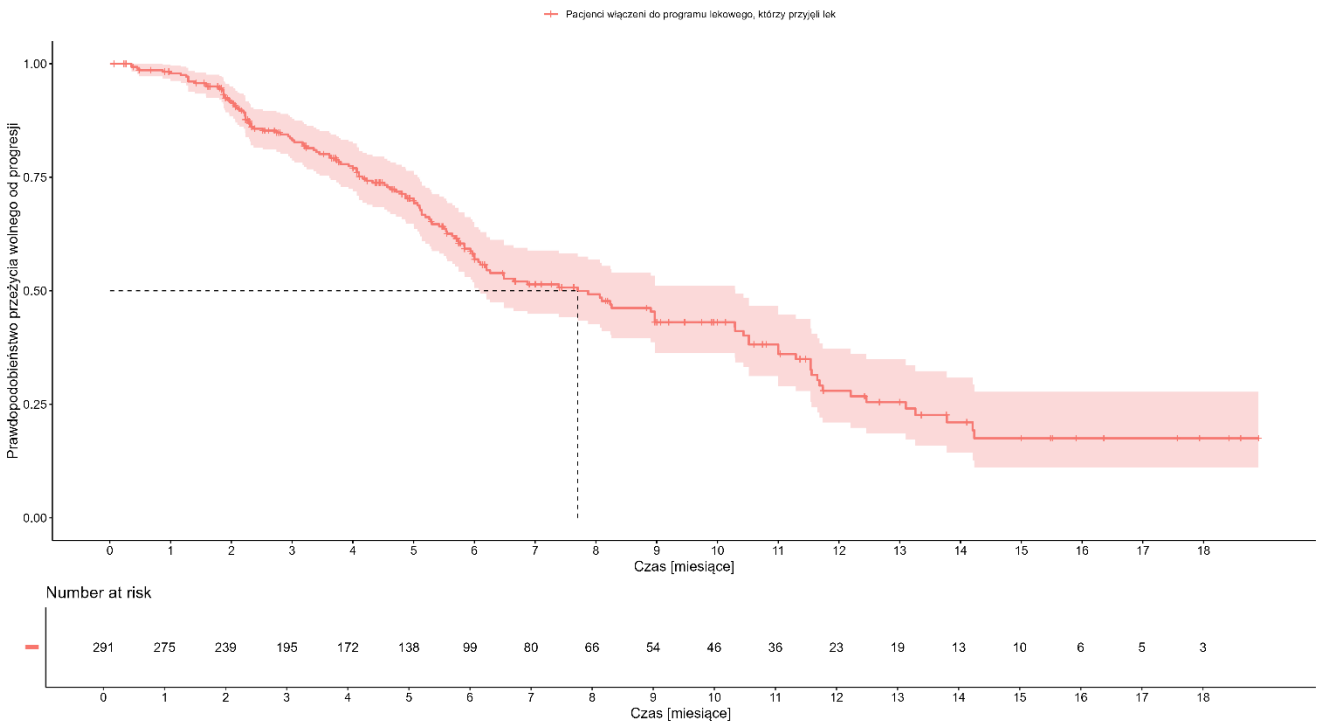
Tabela 7. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wśród pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny

	enfortumab wedotyny (N=291)
Progresja choroby, n (%)	138 (47,2)
Cenzurowanie, n (%)	153 (52,6)
Mediana PFS [miesiące]	7,7
Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji, % (95% CI):	
w 6 miesiącu	57 (51; 64)
w 12 miesiącu	28 (21; 37)
w 24 miesiącu	18 (11; 28)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Mediana PFS wyniosła 7,7 miesiąca (95% CI: 6,1; 10,3), a prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 12 miesiącu 28% (95% CI: 21%; 37%).

Poniższy rysunek przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali lek Padcev.



Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.141.FM., którzy otrzymali enfortumab wedotyny

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Odpowiedź na leczenie

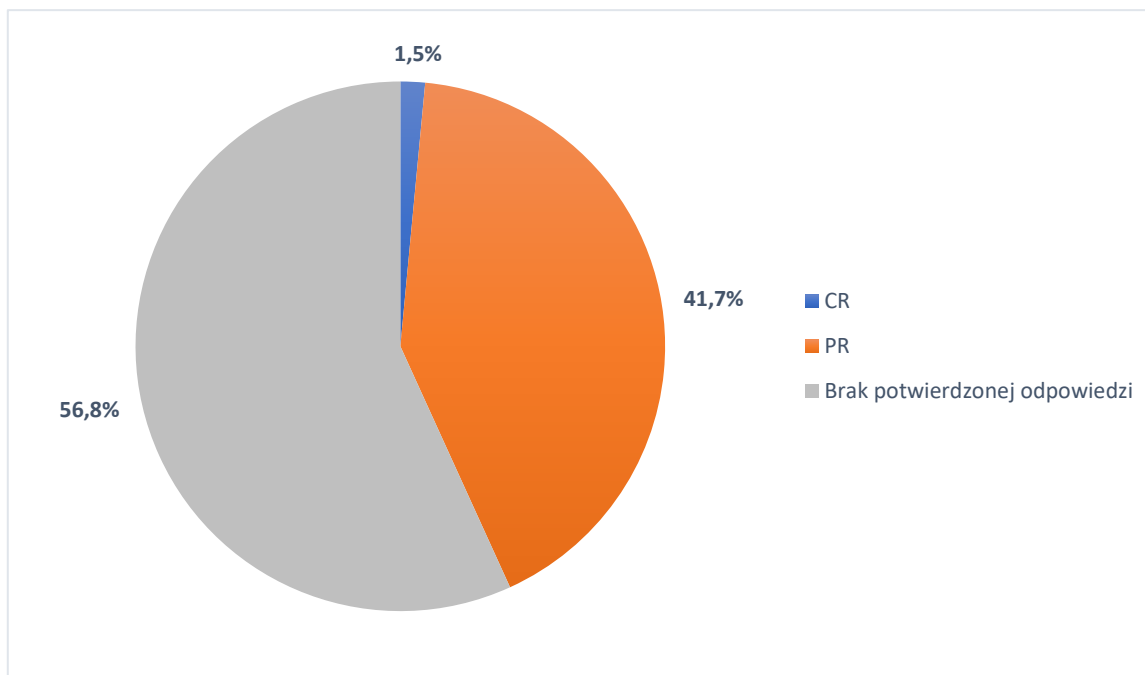
Odpowiedź na leczenie enfortumabem wedotyny w programie lekowym B.141.FM. oceniano na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Zgodnie z danymi z SMPT, ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono u 199 z 279 włączonych do programu pacjentów.

Spośród 199 pacjentów 41,7% osiągnęło odpowiedź częściową, a u 1,5% potwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie. Oszacowany ORR wyniósł zatem 43,2%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) wśród pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny, u których oceniono odpowiedź na leczenie

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi	enfortumab wedotyny (N=199)
ORR, n (%)	86 (43,2)
CR, n (%)	3 (1,5)
PR, n (%)	83 (41,7)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.



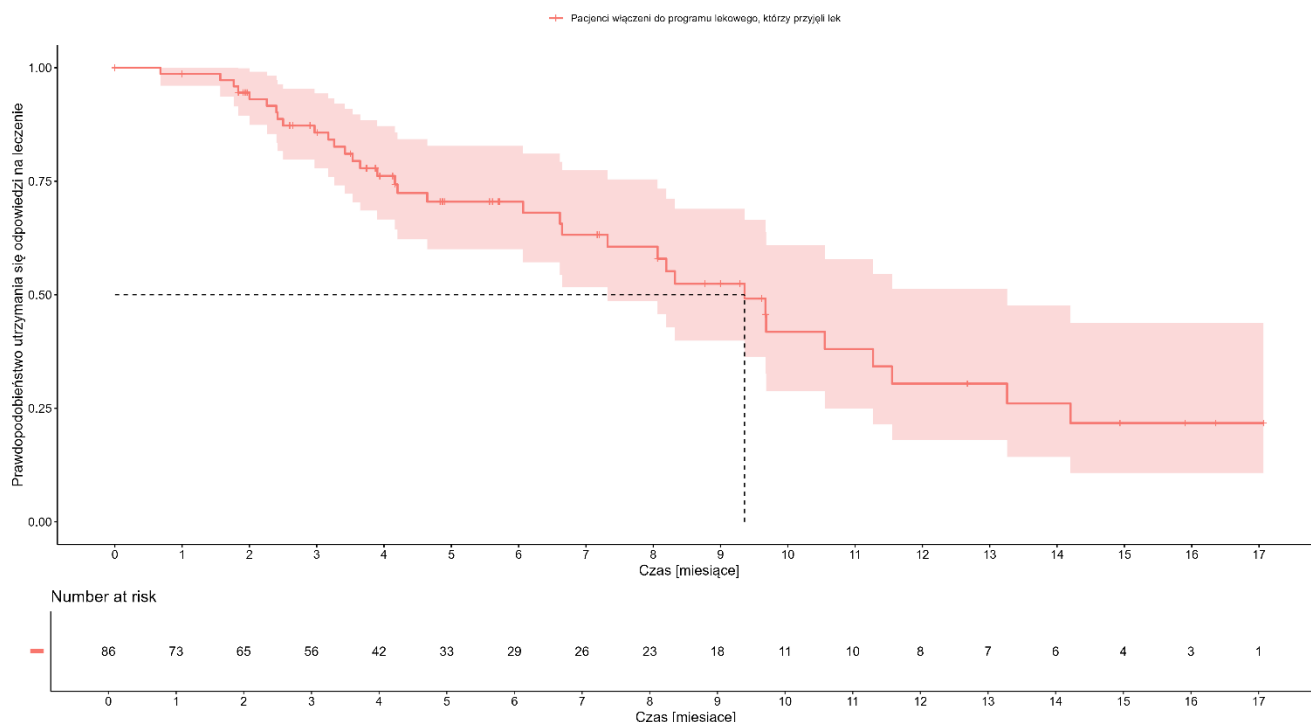
Rysunek 3. ORR wśród wszystkich pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny, u których oceniano odpowiedź na leczenie

* Brak potwierdzonej odpowiedzi obejmuje pacjentów z chorobą stabilną, progresją choroby oraz brakiem możliwości oceny odpowiedzi.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Dodatkowo, dla pacjentów którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie (PR lub CR) oszacowano czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR). Mediana DOR wyniosła ok. 9,4 (95% CI: 7,3; 13,3) miesiąca. Prawdopodobieństwo trwania odpowiedzi po 6 miesiącach wyniosło 71% (95% CI: 60%; 83%), po 12 miesiącach 30% (95% CI: 18%; 51%), a po 24 miesiącach 22% (95% CI: 11%; 44%).

Poniższy rysunek przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa utrzymania się odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.141.FM.



Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa utrzymania się odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.141.FM., którzy otrzymali enfortumab wedotyny

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Według zapisów programu lekowego B.141.FM. wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) określa odsetek pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) lub chorobę stabilną (ang. *stable disease*, SD) po 8 tygodniach leczenia. Liczba pacjentów, których odpowiedź poddano ocenie po 8 tygodniach leczenia wyniosła 195.

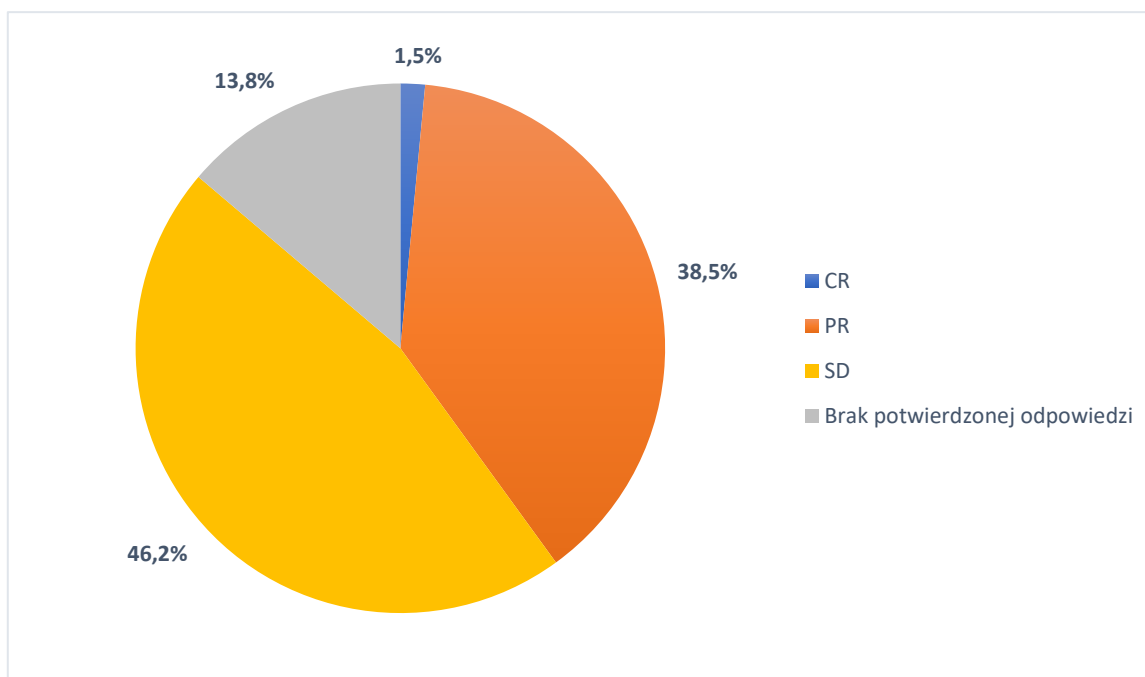
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) osiągnął wartość 86,5%. Szczegóły związane z DCR wśród pacjentów programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wśród pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny

Wskaźnik kontroli choroby	enfortumab wedotyny (N=195)
DCR, n (%)	168 (86,5)
CR, n (%)	3 (1,5)
PR, n (%)	75 (38,5)
SD, n (%)	90 (46,2)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Rysunek 5. przedstawia wskaźnik kontroli choroby obliczony na podstawie danych z rejestru SMPT, dotyczących odpowiedzi u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w programie lekowym B.141.FM.



Rysunek 5. DCR wśród pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.141.FM.

* Brak potwierdzonej odpowiedzi obejmuje pacjentów z progresją choroby oraz brakiem możliwości oceny odpowiedzi.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego dla leku Padcev (EV-301)

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu EV-301, ORR oceniano wśród pacjentów, których choroba była mierzalna za pomocą kryteriów RECIST v1.1 na początku badania (N=288). Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) wśród pacjentów otrzymujących enfortumab wedotyny wyniósł 40,6%. Odpowiedź częściową (PR) uzyskało 35,8% pacjentów, a odpowiedź całkowitą (CR) 4,9% chorych. Mediana OS oceniana wśród wszystkich pacjentów przyjmujących lek Padcev (N=301) wyniosła 12,9 (95% CI: 11,0; 14,9) miesiąca, szacowany wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wyniósł 53%, a wskaźnik 24-miesięcznego przeżycia 29%. Oszacowana mediana PFS wyniosła ok. 5,6 (95% CI: 5,3; 5,8) miesiąca. Z kolei mediana DOR wśród pacjentów z odpowiedzią (N=117) wyniosła 7,4 (95% CI: 5,6; 9,5) miesiąca, a obliczony wskaźnik kontroli choroby (DCR) oszacowano na 71,9%.

Wartość wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) (43,2%) uzyskanego wśród pacjentów w programie lekowym B.141.FM., u których oceniano odpowiedź na leczenie, była zbliżona do wartości tego wskaźnika uzyskanego w badaniu rejestracyjnym. Mediana OS (11,9 miesiąca) była nieco niższa od mediany OS z badania, z kolei szacowane prawdopodobieństwo przeżycia w 12 (49%) oraz 24 (30%) miesiącu były zbliżone do wyników tych parametrów uzyskanych w badaniu EV-301. Stwierdzono natomiast, że mediana PFS uzyskana w grupie pacjentów leczonych w programie lekowym (7,7 miesiąca), a także mediana DOR (9,4 miesiąca) oraz oszacowany DCR (86,5%) były wyższe w porównaniu do wyników uzyskanych wśród pacjentów w badaniu rejestracyjnym.

4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej

4.4.1 Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, do leczenia enfortumabem wedotyny, w ramach programu lekowego B.141.FM. zgłoszono 279 pacjentów, spośród których wszyscy otrzymali ocenianą interwencję.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, którzy w trakcie programu lekowego doświadczyli zdarzeń niepożądanych, opisanych według klasyfikacji układów i narządów.

Tabela 10. Ogólny profil bezpieczeństwa

Kategoria	Program lekowy B.141.FM.
	enfortumab wedotyny N=279 n (%)
Zgłaszane zdarzenia niepożądane	57 (20,4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	29 (10,4)
Zaburzenia układu nerwowego	22 (7,9)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	8 (2,9)
Zaburzenia oka	8 (2,9)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	6 (2,2)
Zaburzenia w badaniach diagnostycznych	4 (1,4)
Zaburzenia żołądka i jelit	4 (1,4)
Zaburzenia nerek i układu moczowego – krwiomocz	2 (0,7)
Infekcje i zakażenia – zakażenia układu moczowego	2 (0,7)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 (0,7)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 (0,4)
Inne raportowane	5 (1,8)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

U 57 (20,4%) pacjentów zareportowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi po zastosowaniu enfortumabu wedotyny były zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (zgłoszone u 29 [10,4%] pacjentów) oraz zaburzenia układu nerwowego (u 22 [7,9%] pacjentów).

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane, w obrębie grup wg. klasyfikacji układów i narządów, które zostały przedstawione w rejestrze SMPT obejmowały:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: suchość skóry (15 pacjentów), złuszczenie skóry oraz wysypka (po 9 pacjentów każde);
- zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa czuciowa (15 pacjentów), neuropatia obwodowa (9 pacjentów), neuropatia ruchowa i neuropatia obwodowa – czuciowo-ruchowa (po 5 pacjentów każde);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszony apetyt (7 pacjentów) oraz hiperglikemia (3 pacjentów);
- zaburzenia oka: zespół suchego oka (6 pacjentów) i nasilenie łzawienia (3 pacjentów).

U 3 pacjentów wystąpienie neuropatii wiązało się z koniecznością redukcji dawki leku, natomiast u jednego pacjenta zgłoszono hiperglikemię w stopniu toksyczności G2 w pierwszym punkcie kontrolnym.

W grupie pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (n=6), u 5 chorych zgłoszono niedokrwistość, w tym u jednego pacjenta anemię w stopniu G2 w pierwszym punkcie kontrolnym, która wymagała przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Krewomocz zareportowano u dwóch pacjentów kolejno w pierwszym i piątym punkcie kontrolnym. U jednego pacjenta krwiomocz ustąpił samoistnie. Ponadto, u 3 pacjentów zareportowano wzrost aktywności AST i ALT.

Łącznie, 5 pacjentów (1,8%) zakończyło leczenie w programie lekowym z powodu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leku.

Komentarz analizy

W polach rejestru SMPT występują niespójności pomiędzy liczbą pacjentów, dla których raportowano zdarzenia niepożądane wg. klasyfikacji układów i narządów. W związku z powyższym, wnioskowanie w zakresie bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny w praktyce klinicznej obarczone jest niepewnością.

Porównanie do wyników z badania rejestracyjnego dla leku Padcev (EV-301)

Najczęstsze działania niepożądane odnotowane w badaniu rejestracyjnym³ (występujące u ≥ 20% pacjentów) w grupie enfortumabu wedotyny stanowiły: łysienie (46%), neuropatia obwodowa czuciowa (35%), suchość skóry

³ Rosenberg J.E., Powels T., Sonpavde G.P. et al., 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, *Annals of Oncology* 2023; 34: p1047-1054.

(32%), zmniejszony apetyt (31%), zmęczenie (31%), biegunka (25%), zaburzenia smaku (25%) oraz nudności (24%).

Biorąc pod uwagę powyższe, choć profil odnotowanych zdarzeń niepożądanych wydaje się podobny, częstość ich występowania w badaniu EV-301 była wyraźnie wyższa niż u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego – m.in. neuropatia czuciowa: 35% vs 5%; suchość skóry: 32% vs 5%, zmniejszony apetyt: 31% vs 3%.

Fakt ten może wynikać z niższej jakości monitorowania bezpieczeństwa w programie lekowym. Należy również mieć na uwadze niepewność związaną z występującymi w rejestrze SMPT niespójnościami dotyczącymi zgłoszonych zdarzeń.

4.4.2 Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁴ na dzień 9.07.2025 r., nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Padcev.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁵ na dzień 9.07.2025 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny i enfortumabu wedotyny-ejfv. Zidentyfikowano 3 863 przypadków zdarzeń niepożądanych z czego 3 253 zakwalifikowano jako ciężkie (w tym 738 zgonów). Najczęstsze zdarzenia niepożądane (>600 przypadków) dotyczyły:

- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (1 548);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 201);
- zaburzeń układu nerwowego (871);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (754);
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (671).

Powyższe zgłoszone zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS odnosiły się do stosowania enfortumabu wedotyny w monoterapii oraz w połączeniu z innymi substancjami czynnymi m.in.: z pembrolizumabem.

W bazie EudraVigilance⁶ na dzień 9.07.2025 r. odnotowano 4 620 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Padcev. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (>600 przypadków) to:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (2 057);
- zaburzenia układu nerwowego (1 485);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1 124);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (789).

W bazie VigiAccess⁷ prowadzonej przez WHO, w dniu 9.07.2025 r. odnotowano 3 642 przypadki działań niepożądanych dotyczących produktu leczniczego Padcev. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (>500 przypadków) dotyczyły:

- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (1 557), w tym m.in. wysypka (472), świąd (203) czy działanie toksyczne na skórę (132);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 049), w tym m.in. zmęczenie (235), astenia (206) czy śmierć (119);
- zaburzeń układu nerwowego (886), w tym m.in. neuropatia obwodowa (544), dysgeuzja (58) i polineuropatia (46);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (551), w tym m.in. biegunka (212), mdłości (135), wymioty (57).

⁴ URPL <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych>, <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp: 9.07.2025].

⁵ FAERS <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis> [dostęp: 9.07.2025].

⁶ EudraVigilance <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 9.07.2025].

⁷ VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 9.07.2025].

5 Analiza danych klinicznych dotyczących alternatywnych sposobów postępowania medycznego

5.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.⁸, poza technologią Padcev, we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym:
 - awelumab – w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny;
 - niwolumab – w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0;
 - niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną – w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
 - pembrolizumab – w drugiej linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny;
 - erdafitynib – w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, u pacjentów z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).
- w ramach chemioterapii:
 - wyłącznie dla ICD-10: C61: docetaksel, bikalutamid, octan abirateronu, kabazytaksel, dichlorek radu Ra-233;
 - wyłącznie dla ICD-10: C67: irynotekan, paklitaksel;
 - ICD-10: C66, C67: metotreksat;
 - ICD-10: C65, C66, C67, C68: temozolomid;
 - ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyne, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, winkrystyna, winorelbina.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem oraz kryteriami włączenia do programu lekowego B.141.FM., terapia z wykorzystaniem enfortumabu wedotyny odbywa się w ramach leczenia pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Populację najbardziej zbliżoną do ocenianej, pod względem historii leczenia, obejmuje erdafitynib. Dodatkowe kryterium włączenia do leczenia erdafitynibem stanowi potwierdzenie występowania wrażliwej mutacji genu FGFR3, co z kolei nie jest ujęte w kryteriach kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem enfortumabu wedotyny.

Biorąc pod uwagę aktualnie refundowane substancje lecznicze, erdafitynib mógłby stanowić właściwy komparator dla ocenianej technologii. Ze względu na fakt, iż decyzja refundacyjna dla erdafitynibu zaczęła obowiązywać od 1 lipca 2025 r., na dzień publikacji niniejszego raportu nie istnieją wystarczające dane dotyczące jego skuteczności, które pozwalałyby na zestawienie ich z danymi dla enfortumabu wedotyny.

⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r> [dostęp 25.06.2025].

6 Dowody naukowe

6.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące odnalezionych na stronie *clinicaltrials.gov* badań klinicznych z zastosowaniem enfortumabu wedotyny przedstawia Tabela 13, znajdująca się w załączniku 9.1.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych z zastosowaniem enfortumabu wedotyny na stronie *clinicaltrials.gov*, w leczeniu pacjentów z rakiem urotelialnym, odnaleziono 18 badań, z czego 3 mają status zakończonych. Wyniki na stronie *clinicaltrials.gov* zostały opublikowane dla 4 badań (w tym dla badania rejestracyjnego EV-301 – NCT03474107). Dodatkowo, odnaleziono program rozszerzonego dostępu do enfortumabu wedotyny, który również jest już zakończony ze względu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Padcev. Badanie NCT06011954 jest badaniem obserwacyjnym, przeprowadzanym wśród dorosłych pacjentów z Korei Południowej z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którego celem jest weryfikacja wyników leczenia ocenianą technologią. Z kolei badanie NCT03606174 zostało przerwane decyzją sponsora / w wyniku priorytetyzacji portfolio. Większość badań ma na celu ocenę zastosowania leku Padcev w szerszej populacji, tj. m.in. dla wcześniejszej linii leczenia lub w dodatkowych jednostkach chorobowych, jak również badana jest skuteczność terapii skojarzonych z enfortumabuem wedotyny. Żadne z badań nie było prowadzone w Polsce.

6.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Padcev we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 27-28 czerwca 2025 roku, a aktualizację przeprowadzono 10 lipca 2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Padcev (enfortumab wedotyny)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

Do przeglądu systematycznego nie włączono badań opisanych w raporcie analitycznym dotyczącym leku Padcev, opracowanym na potrzeby wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności za rok 2022.

6.3 Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 384 publikacje spełniające kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełnia 13 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 4 pozycje. Dwie z nich, *Rosenberg 2019* i *Powles 2021*, odnoszą się odpowiednio do badania wspierającego oraz głównego badania rejestracyjnego EV-301 technologii Padcev. Z uwagi na fakt, iż publikacja *Rosenberg 2019*⁹ dotyczy jedynie badania wspierającego dla głównego badania rejestracyjnego, a publikacja *Powles 2021*¹⁰ została uwzględniona w raporcie analitycznym opracowanym w ramach tworzenia wykazu TLI w 2023 r., odstąpiono od ich opisanie. Dwa pozostałe opracowania, *Rosenberg 2023* i *Matsubara 2022*, dotyczą zaktualizowanych wyników badania klinicznego EV-301 oraz analizy wyników w podgrupie japońskich pacjentów.

Na podstawie wyników przedłużonego okresu obserwacji w głównym badaniu rejestracyjnym EV-301¹¹ (mediana 24 miesiące) stwierdzono, że enfortumab wedotyny (EV) utrzymywał istotną korzyść w zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oraz odpowiedzi na leczenie w porównaniu z chemioterapią, co było spójne z wynikami pierwotnej analizy. Przy medianie czasu obserwacji 23,7 miesiąca ryzyko zgonu w grupie EV zmniejszyło się o 30% w porównaniu do grupy chemioterapii (HR=0,70 [95%CI: 0,58 – 0,85], p=0,00015). Z kolei mediana OS wyniosła 12,9 miesiąca (95%CI: 11,0 – 14,9) oraz 8,9 miesiąca (95%CI: 8,3 – 10,3) odpowiednio dla EV i chemioterapii. Mediana PFS w grupie EV i chemioterapii wyniosła kolejno 5,6 miesiąca (95%CI: 5,3 – 6,3) oraz 3,7 miesiąca (3,5 – 3,9). Wyniki w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie również były wyższe w przypadku EV w porównaniu do chemioterapii (odpowiednio: 41,3% [95%CI: 35,6 – 47,3] i 18,6% [95%CI: 14,3 – 23,5], p<0,001).

Zaktualizowane dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny, w tym: częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (tj. reakcje skórne, neuropatia obwodowa) były spójne z pierwotną analizą. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*, TRAE), w tym ciężkich TRAE była porównywalna między grupami otrzymującymi EV i chemioterapię. Jeden dodatkowy pacjent zgłosił reakcję skutną związaną z leczeniem (stopnia 3.) w grupie otrzymującej EV. Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

W publikacji *Matsubara 2022*¹² opisano wyniki badania EV-301 dla daty odcięcia danych 15.07.2020 r. w podgrupie japońskich pacjentów (N=86). Analiza wykazała, że wyniki otrzymane w tej grupie chorych były w większości spójne z wynikami uzyskanymi w populacji generalnej badania rejestracyjnego. Japońscy

⁹ Rosenberg J.E. et al., *Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy*, American Society of Clinical Oncology 2019; 37:2592-2600; doi: 10.1200/JCO.19.01140.

¹⁰ Powles T. et al., *Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma*, N Engl J Med 2021;384:1125-35; doi: 10.1056/NEJMoa2035807.

¹¹ Rosenberg J.E., Powles T., Sonpavde G.P. et al., *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*, Annals of Oncology 2023; 34: p1047-1054.

¹² Matsubara N., Yonese J., Kojima T. et al., *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. 2022; 12: 2761-2771. doi: 10.1002/cam4.5165.

pacjenci otrzymujący EV mieli dłuższy OS, PFS, wyższy wskaźnik obiektywnej odpowiedzi guza i niższy wskaźnik TRAE stopnia ≥ 3 . w porównaniu do pacjentów leczonych standardową chemioterapią.

6.4 Podsumowanie materiału dowodowego

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych z zastosowaniem enfortumabu wedotyny na stronie clinicaltrials.gov, w leczeniu pacjentów z rakiem urotelialnym, odnaleziono 18 badań, z czego 3 mają status zakończonych. Wyniki na stronie clinicaltrials.gov zostały opublikowane dla 4 badań (w tym dla badania rejestracyjnego EV-301 – NCT03474107). Dodatkowo odnaleziono program rozszerzonego dostępu do enfortumabu wedotyny, który również jest już zakończony ze względu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Padcev. Badanie NCT06011954 jest badaniem obserwacyjnym, przeprowadzanym wśród dorosłych pacjentów z Korei Południowej z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którego celem jest weryfikacja wyników leczenia ocenianą technologią. Z kolei badanie NCT03606174 zostało przerwane decyzją sponsora. Większość odnalezionych badań ma na celu ocenę zastosowania leku Padcev w szerszej populacji, tj. m.in. dla wcześniejszej linii leczenia lub w dodatkowych jednostkach chorobowych, jak również badana jest skuteczność terapii skojarzonych z enfortumabem wedotyny. Żadne z badań nie było prowadzone w Polsce.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Padcev we wskazaniu do stosowania w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 13 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Ostatecznie zakwalifikowano 4 pozycje. Z uwagi na fakt, że 2 z nich odnoszą się do badania wspierającego i głównego badania rejestracyjnego opisanego w raporcie analitycznym TLI, odstąpiono od ich opisu. Dwa pozostałe opracowania opisują zaktualizowane wyniki głównego badania rejestracyjnego dla ocenianej technologii oraz analizę wyników w podgrupie japońskich pacjentów.

Według wyników z przedłużonego okresu obserwacji pochodzących z badania EV-301 dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii, stwierdzono, że EV utrzymywał wyższą skuteczność w zakresie OS, PFS oraz odpowiedzi na leczenie w porównaniu z chemioterapią, co było spójne z pierwotną analizą. Nie zidentyfikowano również nowych problemów związanych z tolerancją leczenia w stosunku do analizy pierwotnej, co potwierdza profil bezpieczeństwa obserwowany podczas wcześniejszych dat odcięcia danych. Analiza wyników oceny efektywności w podgrupie japońskich pacjentów potwierdziła spójność uzyskanych efektów terapeutycznych z populacją generalną badania EV-301.

7 Dane z innych krajów

Podczas przeprowadzania przeglądu systematycznego zidentyfikowano 6 publikacji dotyczących analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo enfortumabu wedotyny. Obejmowały one pacjentów z Japonii, Austrii, Stanów Zjednoczonych, Niemiec, Niemiec i Szwajcarii oraz zbiorcze dane z 17 krajów.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych krajów.

Tabela 12. Ocena efektywności w innych krajach

Publikacja	Wyniki
Kawahara 2023 Japonia https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10486515/	Metodyka: Dane retrospektywne z japońskiej bazy danych szpitalnych – Medical Data Vision. Do całej populacji włączano pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni chemioterapią, a następnie pembrolizumabem w drugiej linii. Dane pochodziły z okresu od kwietnia 2008 r. do grudnia 2022 r. Pacjenci otrzymywali EV lub chemioterapię (paklitaksel/docetaksel) w ramach leczenia trzeciej linii. Wyniki: Populacja obejmowała 1006 pacjentów, w tym 443 przyjmowało paklitaksel/docetaksel (PCL/DOC), 563 otrzymywało EV. Mediana wieku w obu grupach wyniosła 73 lata. • Grupa otrzymująca EV: ◦ Mediana OS: nie została osiągnięta. • Grupa otrzymująca PCL/DOC: ◦ Mediana OS: 13,9 miesiąca. • EV vs PCL/DOC: ◦ HR dla OS: 0,70; ◦ p = 0,013. Ograniczenia: • Badanie obejmuje jedynie populację japońską. • Brak osiągniętej mediany OS w grupie otrzymującej EV. • Brak wyników dotyczących PFS i ORR. • Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii w kontekście występowania zdarzeń niepożądanych.
Niedersuess-Beke 2025 Austria https://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S1558-7673(24)00248-9/fulltext	Metodyka: Zebrane dane pochodziły od dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni w austriackich ośrodkach urologicznych i onkologicznych od kwietnia 2022 r. do kwietnia 2024 r. Wyniki: Populacja obejmowała 128 pacjentów, którzy otrzymywali EV. Mediana wieku wyniosła 69 lat (zakres: 34 – 90). Przed podaniem EV 73,4% pacjentów otrzymało wcześniej 1-2 linie leczenia, a 19,6% ≥3 linii. Łącznie 87,5% chorych było uprzednio leczonych chemioterapią i immunoterapią. Mediana okresu obserwacji wyniosła 6,2 miesiąca. • Mediana OS: 10,8 miesiąca (zakres: 0 – 42,7). • Mediana PFS: 4,8 miesiąca (zakres: 0 – 42,7). • ORR: 31,1% (95% CI: 23,9 – 39,8). • CR: 8,6%. • DCR: 46,9% (95% CI: 38,5 – 55,5). • Bezpieczeństwo: U 25,8% pacjentów stwierdzono TRAE ≥3. stopnia, z których najczęstsze to zaburzenia skóry i obwodowa neuropatia czuciowa oraz wystąpienie chorób zakaźnych. Dwóch pacjentów miało zdarzenia niepożądane stopnia 5. (atak serca i toksyczna nekroza naskórka, która doprowadziła do zgonu pacjenta). Ograniczenia: • Krótki czas obserwacji. • Brak porównania do innych opcji terapeutycznych. • Do analizy włączono pacjentów leczonych EV w pierwszej linii oraz chorych, którzy otrzymali tylko jedną linię leczenia lub takich, którzy otrzymali uprzednio tylko chemioterapię lub tylko immunoterapię. Brak informacji o rodzaju chemio- i immunoterapii otrzymywanej przez pacjentów.

Publikacja	Wyniki
Zschaebitz 2024 Niemcy i Szwajcaria https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.553 https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2024/asco-gu-2024-bladder-cancer/149388-asco-gu-2024-safety-and-efficacy-of-enfortumab-vedotin-in-patients-with-metastatic-locally-advanced-urothelial-cancer-real-world-evidence-from-a-european-database.html	Metodyka: Dane retrospektywne pochodzące od dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni w 25 niemieckich i szwajcarskich szpitalach oraz prywatnych gabinetach. Wyniki: Populacja obejmowała 188 pacjentów, którzy otrzymywali EV. Mediana wieku wyniosła 66 lat (zakres: 31 – 89). Przed podaniem EV 57% pacjentów otrzymało wcześniej 1-2 linie leczenia, a 42,5% ≥3 linii. Jeden pacjent nie otrzymał uprzednio żadnej linii leczenia raka urotelialnego. Mediana okresu obserwacji wyniosła 11 miesięcy. • Mediana OS: 12 miesięcy (95%CI: 9,7 – 14,4). • Mediana PFS: 7 miesięcy (95%CI: 5,4 – 8,6). • ORR: 46,3%. • CR: 4,3%. • DCR: 57,9%. • Bezpieczeństwo: Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3. zgłoszono u 32% pacjentów. Najczęściej obejmowały one neuropatię czuciową, toksyczność skórą i zmęczenie. Częstsze objawy toksyczności dowolnego stopnia obserwowano u pacjentów w wieku ≥75 lat. Ograniczenia: • Krótki czas obserwacji. • Brak porównania do innych opcji terapeutycznych. • Do analizy włączono pacjenta leczonego EV w pierwszej linii oraz chorych, którzy otrzymali tylko jedną linię leczenia. • Dane przedstawiono w postaci abstraktu konferencyjnego.
Darr 2022 Niemcy https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)03688-2/fulltext	Metodyka: Dane retrospektywne pochodzące od dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni w 11 niemieckich ośrodkach onkologicznych w okresie od listopada 2019 r. do kwietnia 2022 r. Wyniki: Populacja obejmowała 56 pacjentów, którzy otrzymywali EV. Mediana wieku wyniosła 65 lat, a mediana liczby linii leczenia przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem EV wynosiła 4. W 17,9% przypadków EV stosowano jako leczenie 2. linii. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4 miesiące. • Mediana PFS: 3 miesiące. • ORR: 28,6%. • CR: 1,8%. • Bezpieczeństwo: Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3. zgłoszono u 42,9% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (dowolnego stopnia i powiązanymi z leczeniem) były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje skórne oraz zaburzenia ogólne. Ograniczenia: • Krótki czas obserwacji. • Brak wyników dotyczących OS. • Brak porównania do innych opcji terapeutycznych. • Do analizy włączono także pacjentów leczonych EV w drugiej linii. • Dane przedstawiono w postaci abstraktu konferencyjnego.
Koshkin 2021 Stany Zjednoczone https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.443	Metodyka: Dane retrospektywne pochodzące od dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni w 12 ośrodkach w USA. Wyniki: Populacja obejmowała 184 pacjentów, którzy otrzymywali m.in. EV w ramach standardowej opieki lub uprzednio w ramach udziału w badaniu klinicznym. EV w monoterapii otrzymało 84% pacjentów. Mediana wieku chorych wyniosła 70 lat. Mediana okresu obserwacji wyniosła 37 miesięcy. • Mediana OS: nie została osiągnięta. • Mediana PFS: nie została osiągnięta. • ORR: 53%. • CR: 8%. Ograniczenia: • Brak porównania do innych opcji terapeutycznych. • Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania EV w kontekście występowania zdarzeń niepożądanych. • Analiza obejmowała również dane pacjentów, którzy otrzymywali EV w skojarzeniu.

Publikacja	Wyniki
	Dane przedstawiono w postaci abstraktu konferencyjnego.
Rizzo 2025 Międzynarodowe https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11842279/	Metodyka: Dane dotyczyły dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni chemioterapią opartą na platynie, a następnie pembrolizumabem w drugiej linii. Informacje do analizy zebrano z dokumentacji medycznej pacjentów leczonych od 1 stycznia 2016 r. do 1 kwietnia 2024 r. w 47 instytucjach w 17 krajach^a na całym świecie. Wyniki: Populacja obejmowała 247 pacjentów, w tym 159 chorych otrzymujących chemioterapię oraz 88 otrzymujących EV w ramach leczenia trzeciej linii. Mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres: 41 – 86). Z kolei mediana okresu obserwacji wyniosła 15,8 miesiąca. Kohorta otrzymująca EV: - Mediana OS: 13,6 miesiąca (95% CI: 10,0 – 31,0); - Mediana PFS: 8,8 miesiąca (95% CI: 6,5 – 17,0); - ORR: 56% (95% CI: 46 – 66); - CR: 12%; - Mediana DOR: 17,0 miesięcy (95% CI: 11,9 – 17,0). Kohorta otrzymująca chemioterapię: - Mediana OS: 6,8 miesiąca (95% CI: 6,0 – 8,9); - Mediana PFS: 3,0 miesiące (95% CI: 2,6 – 3,7); - ORR: 23% (95% CI: 17 – 30); - CR: 1%; - Mediana DOR: 8,0 miesięcy (95% CI: 4,2 – 11,0). Ograniczenia: - Kohorta otrzymująca EV była mniej liczna od kohorty pacjentów przyjmujących chemioterapię. - Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii.

^a Badanie obejmowało kraje: Argentyna, Brazylia, Włochy, Korea, Polska, Turcja, Austria, Czechy, Japonia, Maroko, Serbia, Stany Zjednoczone, Belgia, Niemcy, Jordania, Meksyk i Hiszpania

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

8 Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Matsubara 2022	Matsubara N., Yonese J., Kojima T. et al., <i>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</i> , Cancer Med. 2022; 12: 2761–2771. doi: 10.1002/cam4.5165.
Powles 2021	Powles T. et al., <i>Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma</i> , N Engl J Med 2021;384:1125-35; doi: 10.1056/NEJMoa2035807.
Rosenberg 2019	Rosenberg J.E., Powels T., Sonpavde G.P. et al., <i>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> , Annals of Oncology 2023; 34: p1047-1054.
Rosenberg 2023	Rosenberg J.E., Powels T., Sonpavde G.P. et al., <i>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> , Annals of Oncology 2023; 34: p1047-1054.

Pozostałe publikacje

ChPL Padcev	Charakterystyka Produktu Leczniczego Padcev, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/padcev-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.05.2025].
Darr 2022	Darr C., Zschabitz S., Niegisch G. et al., <i>1759P Enfortumab vedotin in metastatic urothelial carcinoma: Retrospective multicentre patient cohort</i> , Annals of Oncology 2022; 33: suppl. 7, S1342.
EPAR Padcev	European Public Assessment Report Trodely https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 27.05.2025].
EudraVigilance	EudraVigilance https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 9.07.2025].
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis [dostęp: 9.07.2025].
Kawahara 2023	Kawahara T., Hasizume A., Uemura K. et al., <i>Administration of Enfortumab Vedotin after Immune-Checkpoint Inhibitor and the Prognosis in Japanese Metastatic Urothelial Carcinoma: A Large Database Study on Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Carcinoma</i> , Cancers 2023; 15: 4227. doi: 10.3390/cancers15174227.
Koshkin 2021	Koshkin S. V., Sun Y., Freeman D. et al., <i>Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer: Retrospective analysis of the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) Study</i> , Journal of Clinical Oncology 2021; 39: doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.443.
NCT02091999	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02091999?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&rank=8
NCT03070990	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070990?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&rank=2
NCT03219333	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03219333?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&rank=5
NCT03288545	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03288545?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=3&rank=22
NCT03474107	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03474107?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=2&rank=16
NCT03606174	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606174?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=3&rank=21
NCT04136808	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04136808?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=2&rank=17
NCT04724018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04724018?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=3&rank=23
NCT04878029	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04878029?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=3&rank=24
NCT04963153	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04963153?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=4&rank=31
NCT04995419	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04995419?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&rank=4
NCT05524545	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05524545?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=2&rank=11
NCT05923190	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05923190?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&rank=9
NCT06011954	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06011954?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=1&rank=1
NCT06483334	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06483334?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=2&rank=20
NCT06724159	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06724159?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=2&rank=19
NCT06862219	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06862219?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&rank=3
NCT06904573	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06904573?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=3&rank=30

Niedersuess-Beke 2025	Niedersuess-Beke D., Mayrhofer K., Krauter J. et al., <i>Real-world Evidence for Enfortumab Vedotin in Patients with Metastatic Urothelial Cancer: An Austrian Multicentre Study</i> , Clinical Genitourinary Cancer 2025; 23: 102278.
Obwieszczenie MZ 2023	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r [dostęp: 27.05.2025].
Obwieszczenie MZ 2025	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r [dostęp 25.06.2025].
Rizzo 2025	Rizzo M., Morelli F., Ürün Y. et al., <i>Real-Life Impact of Enfortumab Vedotin or Chemotherapy in the Sequential Treatment of Advanced Urothelial Carcinoma: The ARON-2 Retrospective Experience</i> , Cancer Med 2025; 14: e70479. doi: 10.1002/cam4.70479.
TLI Padcev	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Padcev (enfortumab vedotyny) we wskazaniu: w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1</i> , Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 Nr: 19/2023, Warszawa, 10.03.2023 r. https://bjp.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/19_Padcev_reopttr.pdf [dostęp: 27.05.2025].
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty Bezpieczeństwa https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych , https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0 [dostęp: 9.07.2025].
VigiAccess	VigiAccess https://vigiaccess.org/ [dostęp: 9.07.2025].
Zschaebitz 2024	Zschaebitz S., Klumper N., Buttner T. et al., <i>Safety and efficacy of enfortumab vedotin in patients with metastatic/locally advanced urothelial cancer: Real-world evidence from a European database</i> , Journal of Clinical Oncology 2024; 42: doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.553.

9 Załączniki

9.1 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 13. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących enfortumabu wedotyny w leczeniu raka urotelialnego

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) (NCT03474107)	III	Aktywny, nie rekrutuje	Kolejna	27.06.2018 r.	15.07.2020 r.	31.08.2025 r.	608	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03474107?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=2&rank=16	24.08.2021 r.
A Single-arm, Open-label, Multi-center Phase 2 Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) in Chinese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Who Previously Received Platinum-containing Chemotherapy and PD 1/PD-L1 Inhibitor Therapy (EV-203) (NCT04995419)	II	Aktywny, nie rekrutuje	Kolejna	22.07.2021 r.	13.05.2022 r.	31.10.2025 r.	40	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04995419?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&rank=4	13.09.2023 r.
A Single-arm, Open-label, Multicenter Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) for Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Who Previously Received Immune Checkpoint Inhibitor (CPI) Therapy (NCT03219333)	II	Zakończone	Kolejna	8.10.2017 r.	27.10.2020 r.	28.07.2023 r.	219	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03219333?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&rank=5	17.12.2021 r.

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
An Open-label, Randomized, Phase 1 Safety and Pharmacokinetic Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) in Japanese Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (NCT03070990)	I	Zakończone	I i II	24.04.2017 r.	25.02.2019 r.	25.02.2019 r.	19	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070990?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&rank=2	–
A Multicenter, Phase 4, Open-label, Single-arm, Safety Study of Enfortumab Vedotin in Adult Indian Participants With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (NCT06862219)	IV	Nie rekrutuje	Kolejna	31.03.2025 r.	31.12.2026 r.	31.12.2027 r.	100	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06862219?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&rank=3	–
A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of ASG-22CE Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic Urothelial Cancer and Other Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4 (NCT02091999)	I	Zakończone	Kolejna	14.05.2014 r.	7.12.2022 r.	7.12.2022 r.	213	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02091999?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&rank=8	–
A Pilot Trial of Enfortumab Vedotin Schedule De-escalation in Metastatic Urothelial Carcinoma (NCT05923190)	II	Rekrutuje	Nie określono	14.06.2023 r.	1.07.2028 r.	1.07.2029 r.	70	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05923190?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&rank=9	–

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
PRINCIS Study ("Public Health Clinical Research Project"): Observational Study of the Effectiveness of Drugs Funded by the National Health System for Genitourinary Tumors (NCT06724159)	–	Rekrutuje	Nie określono	13.12.2024 r.	12.2027 r.	12.2027 r.	500	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06724159?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=2&rank=19	–
A Phase 2 Study of Sitravatinib in Combination With PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (NCT03606174)	II	Przerwane	Nie określono	11.09.2018 r.	3.08.2022 r.	22.08.2022 r.	260	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606174?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=3&rank=21	24.08.2023 r.
Sacituzumab Govitecan Plus Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing on Platinum-based Chemotherapy and PD1/L1 Inhibitors: the Double Antibody Drug Conjugate (DAD) Phase I Trial (NCT04724018)	I	Aktywny, nie rekrutuje	Kolejna	20.05.2021 r.	1.10.2025 r.	1.05.2026 r.	24	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04724018?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=3&rank=23	–
A Phase I/Ib Open Label, Single-Arm Study of Cabozantinib in Combination with Enfortumab Vedotin (EV) in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (NCT04878029)	I	Rekrutuje	Kolejna	23.07.2021 r.	11.12.2025 r.	21.12.2026 r.	32	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04878029?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=3&rank=24	–

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Phase Ib Trial of Erdafitinib Combined With Enfortumab Vedotin Following Platinum and PD1/L1 Inhibitors for Metastatic Urothelial Carcinoma With FGFR2/3 Genetic Alterations (NCT04963153)	I	Rekrutuje	Kolejna	7.07.2022 r.	1.09.2025 r.	1.09.2025 r.	30	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04963153?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=4&rank=31	–
A Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) as Monotherapy or in Combination With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Urothelial Cancer (NCT03288545)	I/II	Aktywny, nie rekrutuje	Kolejna	11.10.2017 r.	11.05.2026 r.	11.09.2026 r.	348	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03288545?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=3&rank=22	–
A Phase 1, Open-label, Multicenter, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic Study of ALX148 in Combination With Enfortumab Vedotin and/or Other Anticancer Therapies in Subjects With Urothelial Carcinoma (ASPEN-07) (NCT05524545)	I	Aktywny, nie rekrutuje	Kolejna	2.11.2022 r.	16.06.2025 r.	29.08.2025 r.	36	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05524545?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=2&rank=11	–
A Phase 1/2 Randomized, Umbrella Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-2870 Plus Enfortumab Vedotin (EV) With and Without Pembrolizumab, as Treatment for Participants With Advanced Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04C (NCT06483334)	I/II	Rekrutuje	Kolejna	17.07.2024 r.	28.07.2028 r.	28.07.2028 r.	98	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06483334?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=2&rank=20	–

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
A Multicenter, Randomized Controlled Phase II Study of Evaluating the Efficacy and Safety of Immunotherapy Combined With Oral Probiotics Compound (Biolosion) in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma (NCT06904573)	II	Rekrutuje	Kolejna	1.01.2025 r.	1.01.2027 r.	1.01.2028 r.	222	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06904573?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=3&rank=30	–
Use-result Surveillance for PADCEV Injection 20 mg and 30 mg (Enfortumab Vedotin) in South Korea (NCT06011954)	–	Rekrutuje	–	1.11.2023 r.	31.07.2027 r.	31.07.2027 r.	202	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06011954?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=1&rank=1	–
A Multicenter, Open-label, Expanded Access Treatment Protocol of Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (EV-901) (NCT04136808)	–	Zatwierdzony do obrotu	Kolejna	–	–	–	–	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04136808?cond=urothelial%20cancer&intr=enfortumab%20vedotin&page=2&rank=17	–

9.2 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Padcev w leczeniu raka urotelialnego w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	„randomized controlled trial” OR „controlled clinical trial” OR “randomized” OR “placebo” OR “clinical trial as topic” OR “randomly” OR “trial”	2 191 399
#2	Padcev OR enfortumab vedotin OR ASG-22ME OR ASG-22CE	574
#3	(urothelial or ureteral or bladder) and (cancer OR carcinoma)	127 235
#4	locally advanced OR metastatic OR with metastases	1 855 761
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	89

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 15. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Padcev w leczeniu raka urotelialnego w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Padcev OR enfortumab vedotin OR ASG-22ME OR ASG-22CE	113
#2	(urothelial or ureteral or bladder) and (cancer OR carcinoma)	7 663
#3	locally advanced OR metastatic OR with metastases	54 914
#4	#1 AND #2 AND #3	94

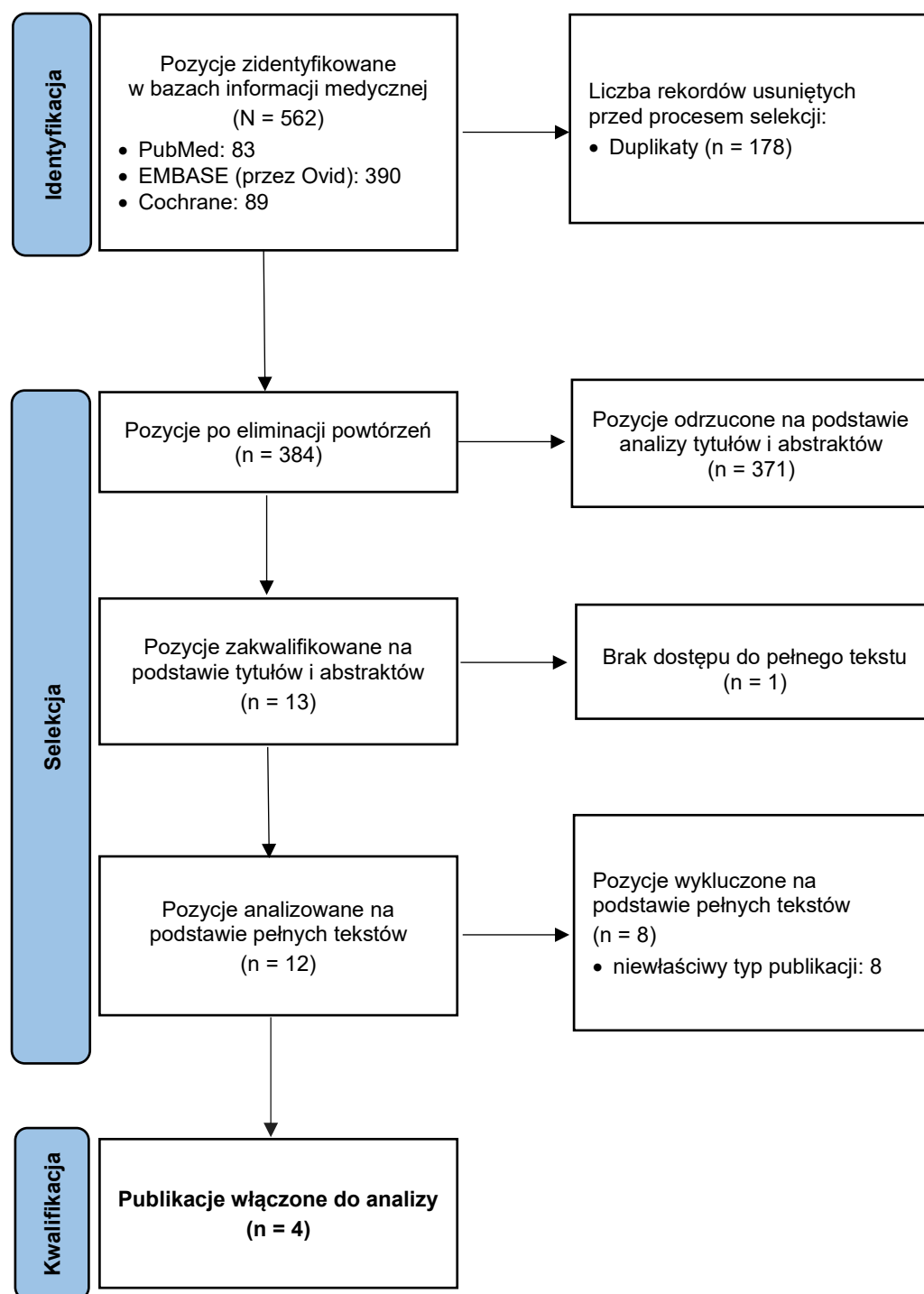
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Padcev w leczeniu raka urotelialnego w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(„randomized controlled trial” OR „controlled clinical trial” OR “randomized” OR “placebo” OR “clinical trial as topic” OR “randomly” OR “trial”).af	4 122 008
#2	(Padcev OR enfortumab vedotin OR ASG-22ME OR ASG-22CE).af	1 573
#3	(urothelial or ureteral or bladder) and (cancer OR carcinoma).af	192 893
#4	(locally advanced OR metastatic OR with metastases).af	607 504
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	428

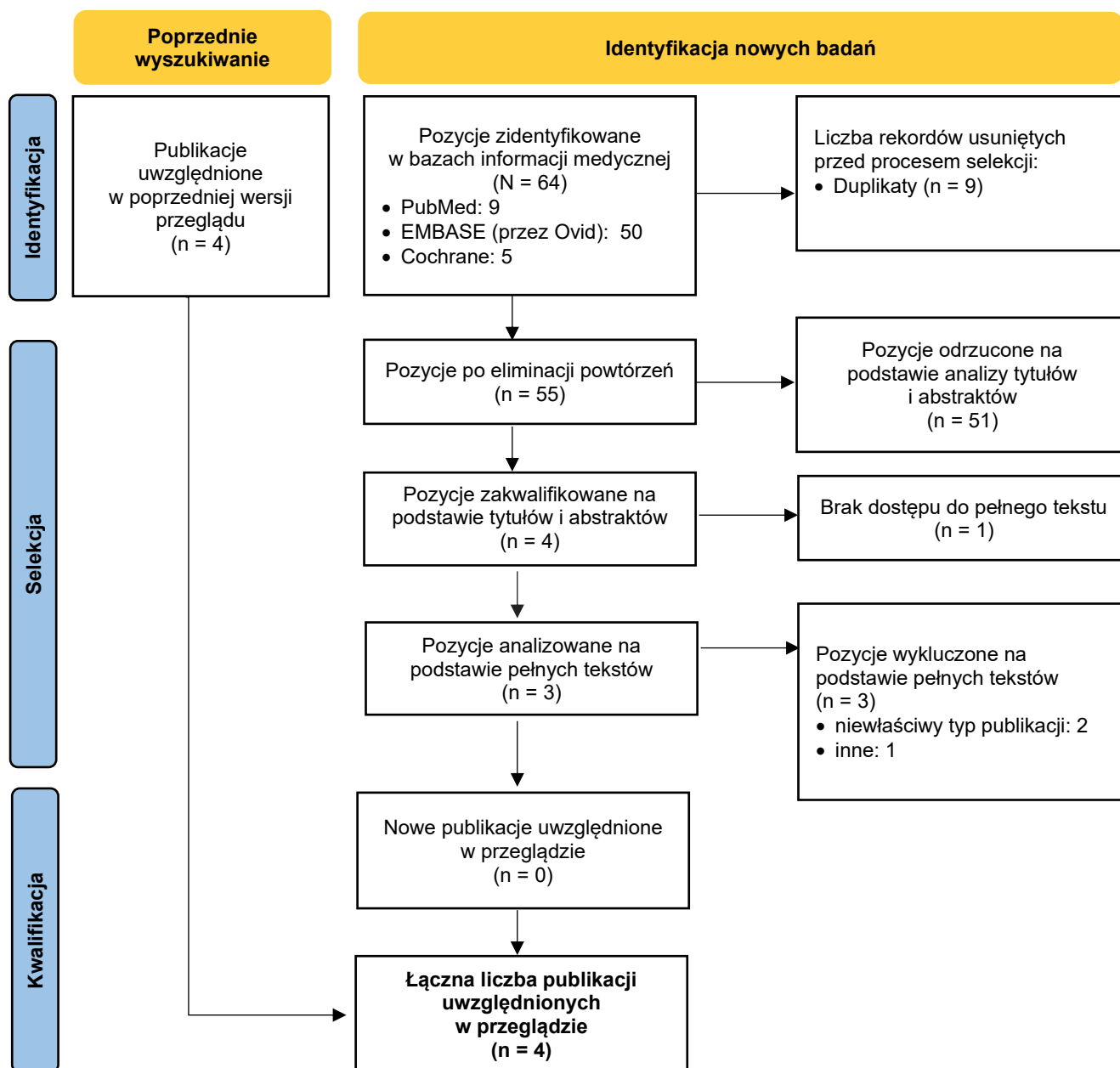
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3 Diagram selekcji publikacji



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji doniesień naukowych dla leku Padcev (data wyszukiwania: 28.05.2025)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji doniesień naukowych dla leku Padcev (data wyszukiwania: 10.07.2025)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.