



Padcev (enfortumab wedotyny)

we wskazaniu:

monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 19/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	7
2 PRZEDMIOT ANALIZY	10
2.1 Informacje podstawowe	10
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania.....	11
2.2.2. Diagnostyka	11
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	13
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	13
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	17
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	19
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	21
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	23
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	24
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	24
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	24
3.6 Horizon scanning.....	26
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	27
4.1 Szacowanie wielkości populacji	27
4.1.1. Opis metodyki	27
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	27
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	27
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	29
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	29
5.2 Opis badań	29
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	33
5.4 Ocena jakości badań.....	39
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration	39
5.4.2. Opis komparatora.....	39
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	39
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	40
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	40
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	40
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	40
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI	41

6.1	Ocena skuteczności klinicznej	41
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	47
6.3	Podsumowanie siły interwencji	50
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	52
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	52
7.1.1.	Założenia.....	52
7.1.2.	Dane wejściowe	53
7.1.3.	Wyniki.....	53
7.2.	Model farmakoekonomiczny	54
7.2.1.	Założenia.....	54
7.2.2.	Dane wejściowe	56
7.2.3.	Wyniki.....	56
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	60
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	63
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	67
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	67
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	67
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	67
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	67
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	67
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	67
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	68
9.1.	Populacja docelowa	68
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	68
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	68
10.	PIŚMIENNICTWO	69
11.	ZAŁĄCZNIKI	72
11.1.	Fragmenty EPAR	72
11.2.	Strategie wyszukiwania	74
11.3.	Diagramy selekcji publikacji	76

WYKAZ SKRÓTÓW

ADC	koniugat przeciwciało-lek, ang. <i>antibody drug conjugate</i>
AE	zdarzenie niepożądane, ang. <i>Adverse Event</i>
AEOI	Zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia, ang. <i>adverse events of special interest</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATA	przeciwciała antyterapeutyczne, ang. <i>anti therapeutics antibody</i>
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEA	analiza kosztów-efektywności, ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>
CHPL	charakterystyka postaci leku
CI	przedział ufności, ang. <i>confidence interval</i>
CPI	inhibitor punktów kontrolnych, ang. <i>checkpoint inhibitor</i>
CR	całkowita odpowiedź, ang. <i>complete response</i>
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. <i>disability-adjusted life years</i>
DCR	wskaźnik kontroli choroby, ang. <i>Disease Control Rate</i>
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie, ang. <i>duration of response</i>
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EOT	po zakończeniu leczenia, ang. <i>end of treatment</i>
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society of Medical Oncology
EV	enfortumab wedotyny
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FAS	wszyscy pacjenci poddani randomizacji, ang. <i>full analysis set</i>
FGFR	receptor czynnika wzrostu fibroblastów, ang. <i>fibroblast growth factor receptors</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschusse
GBD	globalne obciążenie chorobami, ang. <i>global burden of disease</i>
GHS	globalny stan zdrowia, ang. <i>global health status</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA1c	hemoglobina glikowana
HIS	Healthcare Improvement Scotland
HIV	wirus niedoboru odporności, ang. <i>human immunodeficiency virus</i>
HR	współczynnik hazardu, ang. <i>hazard ratio</i>
HRQoL	jakość życia związanej ze zdrowiem, ang. <i>Health related Quality of life</i>
HRU	wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, ang. <i>healthcare resources utilization</i>
HTA	Health Technology Agency
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów, ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów, ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>
IHME	Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji, ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
IPD-1	inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1
IPD-L1	inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1
IRT	technologii interaktywnej odpowiedzi, ang. <i>Interactive Response Technology</i>
ITT	z zamiarem leczenia, ang. <i>intention-to-treat</i>

KM	Kaplan-Meier
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	zyskane lata życia, ang. <i>Life Years Gained</i>
MID	minimalna znacząca różnica, ang. <i>minimum important difference</i>
MMAE	mikrotubule monometylo aurystatyną E, ang. <i>monomethyl auristatin e</i>
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, ang. <i>objective response rate</i>
OS	przeżycie całkowite, ang. <i>overall survival</i>
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PA	Prezes Agencji
PD	choroba progresywna, ang. <i>progressive disease</i>
PFS	przeżycie wolne od progresji, ang. <i>progression-free survival</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PR	częściowa odpowiedź, ang. <i>partial response</i>
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania, ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość, ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i>
QALYs	lata życia skorygowane i jakość, ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>
QOL	jakość życia, ang. <i>quality of life</i>
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, ang. <i>randomized controlled trial</i>
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RMP	plan zarządzania ryzykiem, ang. <i>Risk Management Plan</i>
RMST	Restricted Mean Survival Time
RP	Rada Przejrzystości
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane, ang. <i>serious adverse events</i>
SC	standardowa chemioterapia
SE	błąd standardowy, ang. <i>standard error</i>
SJS	zespół Stevensa-Johnsona, ang. <i>Stevens-Johnson Syndrome</i>
SMC	Scottish Medicines Consortium
Tab	całkowite przeciwciało, ang. <i>total antibody</i>
TEAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ang. <i>treatment emergent adverse event</i>
TEN	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i>
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
UC	rak urotelialny, ang. <i>urothelial cancer</i>
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UTUC	raka pochodzenia urotelialnego górnych dróg moczowych, ang. <i>upper tract urothelial carcinoma</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia, ang. <i>World Health Organization</i>
WPT	próg gotowości do zapłaty, ang. <i>willingness-to-pay</i>

YLL

utracone lata życia, ang. *Years of Life Lost*

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Padcev (enfortumab wedotyny) we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki.

Zalecana dawka enfortumabu wedotyny wynosi 1,25mg/kg mc. (maksymalnie do 125mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszcza się zmniejszenie dawki.

Enfortumab wedotyny składa się z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule, monometylo aurystatyną E (ang. *Monomethyl Auristatin E*, MMAE) za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę.

Padcev został zakwalifikowany do grupy ATC: L01FX13 - środki przeciwnowotworowe, inne środki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Nie zalicza się do grupy leków sierocych. Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 13.04.2022 r.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny jest uważany za nieuleczalny ze złym rokowaniem; mediana przeżycia całkowitego waha się od 9 do 15 miesięcy. Liczba zachorowań w Polsce wynosiła w 2019 roku prawie 5500 u mężczyzn i około 1800 u kobiet. Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka przejściowokomórkowego wynosi $< 50\%$. Rak urotelialny po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych pęcherza moczowego wynosiła w 2019 roku ponad 4000, z czego ponad 3000 u mężczyzn i około 1000 u kobiet. Wskaźnik zgony/zachorowania wyniósł dla mężczyzn 0,57 a dla kobiet 0,55.

Zgodnie z EPAR, leczeniem z wyboru jest chemioterapia obejmująca taksany i winfluninę, ale historycznie tylko około 10% pacjentów wykazuje odpowiedź po chemioterapii opartej na platynie, niezależnie od tego, czy otrzymali wcześniej inhibitory PD-1/PD-L1. W związku z tym istnieją niezaspokojone potrzeby w zakresie skutecznych i tolerowanych terapii dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną lub u których występują nawroty choroby po chemioterapii zawierającej platynę.

Obciążenie chorobowe w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life Years*), współczynnik na 100 tys.: ogółem: 233,21 (95% CI: 194,85; 281,84).

W tym:

- utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*), współczynnik na 100 tys.: ogółem: 221,94 (95% CI: 182,84; 269,41).

We wszystkich odnalezionych zagranicznych wytycznych (ESMO 2021, EAU 2022 oraz NCCN 2022) **enfortumab wedotyny** jest zalecany jako leczenie standardowe dla ocenianej populacji.

1.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinię ekspercką oraz część oszacowań) zawarte w opracowaniu dla leku Opdivo we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:C76) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.¹

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie opinii eksperta to w wariancie maksymalnym ok. 300 osób, a w wariancie minimalnym ok. 240.

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (w okresie stabilnym): 120 – 150.

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opdivo (nowolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67) – opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Analiza weryfikacyjna*, Nr: OT.422.83.2020, Warszawa, 20 sierpnia 2020 r., str. 23.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 60 – 75.

Szacowana populacja w drugim roku: 120 – 150.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- oparcie obliczeń wyłącznie na opinii eksperckiej z roku 2019;
- brak danych z nowopowstałego programu lekowego dla raka urotelialnego.

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy mieć na uwadze, że oszacowana liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ocenianą technologią może różnić się od wskazanej w powyższych obliczeniach.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność produktu leczniczego Padcev oceniano w badaniu EV-301 - otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy, do którego włączono 608 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którym podano wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Przeprowadzono ocenę jakości badania EV-301 z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji, takich jak HRQoL czy zdarzenia niepożądane.

Drugorzędowe punkty końcowe (PFS, ORR, DCR, DOR) zostały ocenione przez badacza z wykorzystaniem kryteriów RECIST, a niezależny przegląd badań obrazowych nie został przeprowadzony. Jednakże ryzyko stronniczości badacza w tym badaniu jest uważane za zminimalizowane z uwagi na fakt, że OS jest pierwszorzędnym punktem końcowym.

Zaktualizowane wyniki zostały przedstawione jedynie dla pierwszorzędnego punktu końcowego z pominięciem pozostałych.

Wybrany komparator w postaci standardowej chemioterapii jest ogólnie zgodny z zalecanymi wytycznymi, jednakże winflunina nie jest opcją leczenia dostępną w polskiej praktyce klinicznej i dlatego dla wszystkich zbiorczych wyników dla ramienia chemioterapii należy uwzględnić odsetek pacjentów, którzy mogli otrzymać to leczenie.

1.5 Ocena siły interwencji

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,88 miesięcy (95% CI: 10,58 – 15,21 miesięcy) z zastosowaniem enfortumabu wedotyny i 8,97 miesięcy (95% CI: 8,05 – 10,74 miesięcy) dla chemioterapii. Lek Padcev w porównaniu z chemioterapią wykazywał wyższość w zakresie przeżycia całkowitego. Różnica mediany przeżycia wynosiła 3,91 miesiąca na korzyść ocenianej technologii.

Wyższy odsetek pacjentów u których uzyskano potwierdzoną ogólną odpowiedź na leczenie przemawia za wyższością enfortumabu wedotyny (40,6% [95% CI: 34,9-46,5]) w porównaniu do chemioterapii (17,9% [95% CI: 13,7 – 22,8]; $p < 0,001$). Korzystne wyniki dla leku Padcev można również zaobserwować w zakresie wskaźnika kontroli choroby.

U pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,39 miesiąca w grupie otrzymującej enfortumab wedotyny i 8,11 miesiąca w grupie otrzymującej chemioterapię. W zakresie tego punktu końcowego uzyskane wyniki nie wskazywały na wyraźną wyższość żadnej z zastosowanych terapii.

Mediana przeżycia wolnego od progresji przy zastosowaniu enfortumabu wedotyny wyniosła 5,55 miesiąca (95% CI: 5,32 – 5,82) i 3,71 miesiąca (95% CI: 3,52 – 3,94) przy zastosowaniu chemioterapii.

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna między ramionami.

Zidentyfikowano kilka zdarzeń niepożądanych specyficznie związanych z enfortumabem wedotyny. Najbardziej niepokojące zdarzenia to ciężkie reakcje skórne, włączając przypadki śmiertelne, hiperglikemia i polineuropatia. Istotne znaczenie mają również zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego wpływające na jakość życia.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

1.6 Ocena ekonomiczna

Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu IPDfromKM w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Gamma, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 0,24 (ok. 3 mies.).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł [redacted] w horyzoncie dożywotnim, [redacted] próg opłacalności kosztowej [redacted]

Dla porównania szacunkowe QALYG dla horyzontu dożywotniego obliczone przez wnioskodawcę dla CADTH wyniosło 0,31, przez TLV 0,19. Z kolei w publikacji Wu 2022 efekty inkrementalne wyniosły 0,16 – 0,17 QALY.

Z kolei wskaźniki ICUR wyniosły odpowiednio 506 439 CAD/QALY (\approx 1 659 955 PLN/QALY) dla Kanady oraz 2 259 370 SEK/QALY (\approx 957 295 PLN/QALY) dla Szwecji co znacznie przekraczało progi efektywności dla Kanady przy progu wynoszącym 50 000 CAD (\approx 223 105 PLN) za QALY. Dla Szwecji nie ma sztywnego, ustalonego progu efektywności kosztowej, jednak często wspomnianą jest wartość 500 000 SEK (\approx 211 850 PLN) za QALY, co [redacted] przemawia za tym, że oceniana technologia nie jest efektywna kosztowo.

Oszacowane wartości ICER [redacted] próg refundacyjny, wskazując na [redacted] w stosunku do oferowanych korzyści zdrowotnych.

Należy mieć na uwadze, że w modelu farmakoekonomicznym zaproponowanym przez Agencję nie uwzględniono innych kosztów (poza kosztami leków). Dodatkowo założono, że pacjent przyjmuje lek dożywotnio, w rzeczywistości terapia będzie przerwana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty.

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, pozytywne oraz jedna negatywną. W przypadku 2 instytucji (NICE, AWMSG) odstąpiono od oceny i wydania rekomendacji, natomiast 1 instytucja jest w trakcie opracowywania rekomendacji (Ontario). W Kanadzie CADTH wydało pozytywną rekomendację dla tego leku, jednak pod warunkiem obniżenia jego ceny. Jako uzasadnienie podano (na podstawie badania EV-301) poprawę przeżycia w porównaniu do standardowej chemioterapii oraz dobrą odpowiedź na leczenie. W Niemczech również lek Padcev uzyskał pozytywną rekomendację G-BA. W porównaniu enfortumabu z chemioterapią G-BA jako korzyści z zastosowanej technologii wymienia przewagę w przeżyciach całkowitych oraz poprawę jakości życia. Jednocześnie podkreśla niską wiarygodność danych. Z kolei w Szkocji nie podjęto się oceny ponieważ nie wpłynął do nich wniosek o ocenę leku w omawianym wskazaniu w związku z czym wydano negatywną rekomendację dla tego produktu leczniczego.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Główne ograniczenia badania EV-301 to częściowa dojrzałość wyników dla OS oraz brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji, takich jak HRQoL czy zdarzenia niepożądane.

Badania nie były prowadzone w warunkach polskich. Ponad połowa pacjentów była rasy białej (51,6%), Azjaci stanowili prawie jedną trzecią (32,9%), w przypadku 14,6% nie podano informacji o pochodzeniu, pozostali byli Afroamerykanami oraz jedna osoba była rodowitym hawajczykiem lub inny mieszkańcem wysp pacyficznych.

W modelu farmakoekonomicznym założono, że pacjent przyjmuje lek dożywotnio, w rzeczywistości terapia będzie przerwana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty. Założono, że LYG=QALYG, tzn. leczenie nie wpływa na jakość życia pacjentów. Model przeszacowuje efekt.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Padcev 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, numer GTIN 05909991487430 Padcev 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, numer GTIN 05909991487447										
Substancja czynna	Enfortumab wedotyny										
Oceniane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Padcev jest wskazany w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitora receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1.</p> <p>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</p> <p>Kod ICD-11: 2C92.0 Rak urotelialny moczowodu 2C94.2 Rak urotelialny pęcherza moczowego 2C9Z Nieokreślone nowotwory złośliwe dróg moczowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rak urotelialny nieokreślonej lokalizacji <p>2C91.0 Rak urotelialny miedniczki nerkowej 2C93.2 Rak urotelialny cewki moczowej lub gruczołu krokowego 2C95.2 Naciekający rak urotelialny narządów moczowych</p>										
Kryteria diagnostyczne	Histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie występowania raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.										
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak										
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka enfortumabu wedotyny wynosi 1,25mg/kg mc. (maksymalnie do 125mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym przez 30minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.</p> <p>Tabela 1. Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku działań niepożądanych</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Stopień zmniejszenia dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka początkowa</td> <td>1,25 mg/kg mc. do 125 mg</td> </tr> <tr> <td>Pierwsze zmniejszenie dawki</td> <td>1,0 mg/kg mc. do 100 mg</td> </tr> <tr> <td>Drugie zmniejszenie dawki</td> <td>0,75 mg/kg mc. do 75 mg</td> </tr> <tr> <td>Trzecie zmniejszenie dawki</td> <td>0,5 mg/kg mc. do 50 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Źródło: CHPL Padcev, str. 3.</p>		Stopień zmniejszenia dawki	Dawka początkowa	1,25 mg/kg mc. do 125 mg	Pierwsze zmniejszenie dawki	1,0 mg/kg mc. do 100 mg	Drugie zmniejszenie dawki	0,75 mg/kg mc. do 75 mg	Trzecie zmniejszenie dawki	0,5 mg/kg mc. do 50 mg
	Stopień zmniejszenia dawki										
Dawka początkowa	1,25 mg/kg mc. do 125 mg										
Pierwsze zmniejszenie dawki	1,0 mg/kg mc. do 100 mg										
Drugie zmniejszenie dawki	0,75 mg/kg mc. do 75 mg										
Trzecie zmniejszenie dawki	0,5 mg/kg mc. do 50 mg										
Droga podania	Wlew dożylny										
Mechanizm działania	<p>Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciała-lek (ang. <i>antibody drug conjugate</i>, ADC) ukierunkowany na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Składa się ono z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym m krotubule monometylo aurystatyną E (ang. <i>monomethyl auristatin e</i>, MMAE) za pośrednictwem maleimidokaprioilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność przeciwnowotworowa enfortumabu wedotyny polega na wiązaniu ADC do komórek wykazujących ekspresję nektyny-4, a następnie internalizacji kompleksu ADC-nektyna-4 i uwolnieniu MMAE przez rozszczepienie proteolityczne. Uwolnienie MMAE rozrywa sieć mikrotubul w komórce, powodując następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i śmierć komórki na drodze apoptozy. MMAE uwalniana z komórek, na które jest ukierunkowany enfortumab wedotyny, może dyfundować do pobliskich komórek wykazujących niewielką ekspresję nektyny-4, powodując cytotoksyczną śmierć komórki.</p>										

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). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	13.04.2022 r. Padcev 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji – EU/1/21/1615/001 Padcev 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji – EU/1/21/1615/002
Podmiot odpowiedzialny	Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Holandia

Źródło: ChPL Padcev oraz EPAR Padcev.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z ChPL przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (histrydina, histrydyny chlorowoderek jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbit 20).

Enfortumab wedotyny nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP3A4. Pacjenci, którzy otrzymują jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycynę, kobicystat, indinawir, itrakonazol, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycynę, worykonazol) powinni być ściśle monitorowani w kierunku oznak toksyczności.

Nie zaleca się stosowania leku w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Podczas leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu leczniczego Padcev nie należy karmić piersią.

Zaleca się, aby mężczyźni leczeni tym produktem leczniczym oddali próbki nasienia do zamrożenia i przechowania przed rozpoczęciem leczenia. Brak jest danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Padcev na płodność u ludzi.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Padcev powinni mieć histologicznie lub cytologicznie potwierdzone występowanie raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

Ponadto, przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać następujące badania:

- stężenie glukozy we krwi;
- stężenie hemoglobiny glikowanej we krwi (HbA1c);
- ocena w kierunku występowania neuropatii obwodowej (z określeniem stopnia choroby);
- klirens kreatyniny;
- stężenie bilirubiny całkowitej;
- aminotransferaza asparaginianowa (AST);
- wykonanie testu ciążowego w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia – u kobiet.

2.2.1.2 Monitorowanie

Na podstawie ChPL, w trakcie leczenia lekiem Padcev:

- Należy monitorować pacjentów począwszy od pierwszego cyklu i przez cały czas leczenia w kierunku reakcji skórnych. W przypadku wystąpienia gorączki lub objawów grypopodobnych, które mogą być pierwszymi objawami ciężkiej reakcji skórnej, należy obserwować pacjentów.
- W razie podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN), lub w przypadku wystąpienia zmian pęcherzowych należy natychmiast wstrzymać leczenie i objąć pacjentów opieką specjalistyczną; potwierdzenie histologiczne, w tym rozważenie wykonania kilku biopsji, ma kluczowe znaczenie dla wczesnego rozpoznania, ponieważ diagnoza i interwencja mogą poprawić rokowanie.
- Przed podaniem dawki i okresowo przez cały czas trwania leczenia zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy monitorować stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą lub narażonych na ryzyko cukrzycy bądź hiperglikemii.
- Należy monitorować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów lub nasilenia istniejącej neuropatii obwodowej.
- Należy monitorować pacjentów w kierunku zaburzenia oka.
- Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Padcev należy zapewnić dobry dostęp żylny i w trakcie podawania monitorować możliwe wynaczynienia w miejscu podania wlewu. Jeżeli nastąpi wynaczynienie, należy przerwać wlew i monitorować pacjenta w kierunku wystąpienia działań niepożądanych.
- Pacjenci, którzy otrzymują jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycynę, kobicystat, indinawir, itraconazol, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycynę, worykonazol) powinni być ściśle monitorowani w kierunku oznak toksyczności.
- Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni enfortumabem wedotyny nie spłodzili dziecka w czasie trwania leczenia i przez okres do 9 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu leczniczego Padcev.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

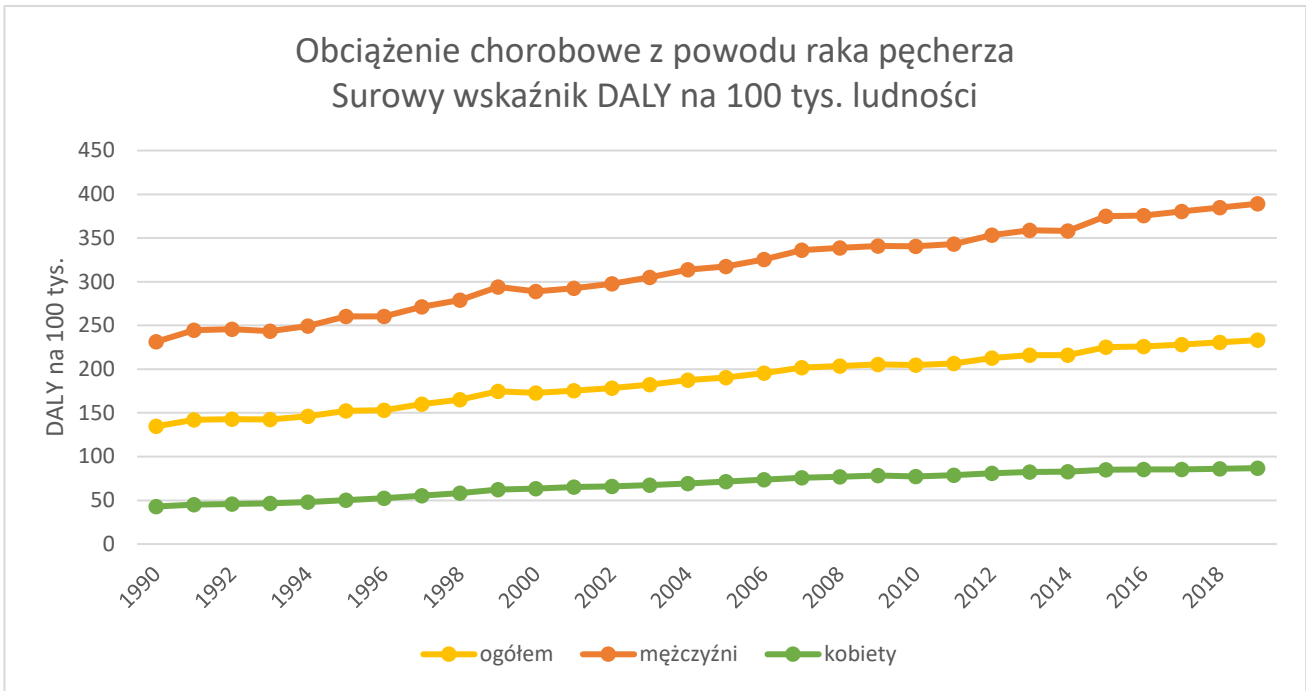
Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie, w którym może być stosowany produkt leczniczy Padcev tj. w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Rak pęcherza C67-C67.9, Z12.6-Z12.79, Z80.52, Z85.51. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 23,56/100 000 tys. nowych przypadków, chorobowość związana z rakiem pęcherza wynosiła odpowiednio 115,38/100 000 tys. u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niepełnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niepełnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 233,21 (194,85; 281,84);
 - Kobiety: 86,82 (69,00; 106,84);
 - Mężczyźni: 389,16 (313,04; 485,83);

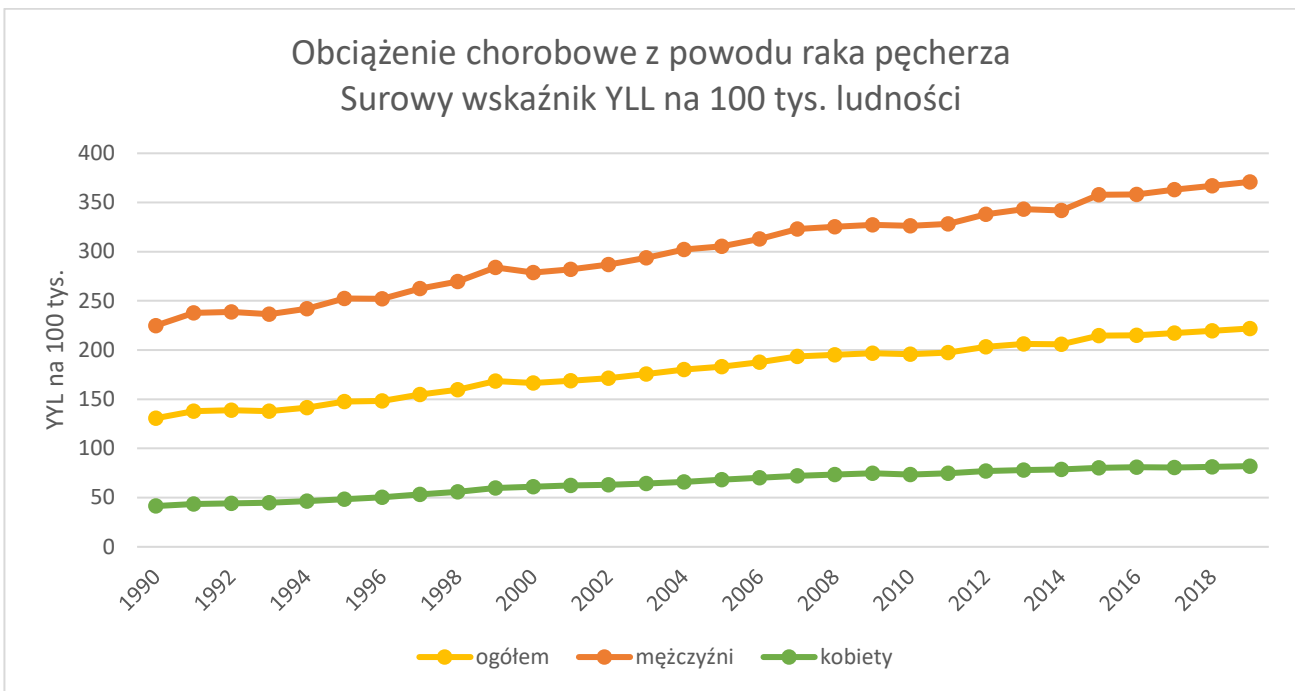
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**, **YLL**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 221,94 (182,84; 269,41);
 - Kobiety: 82,05 (64,30; 101,95);
 - Mężczyźni: 370,98 (295,90; 468,22).



Rysunek 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 21.12.2022].



Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 21.12.2022].

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (ang. *Global Burden of Disease, GBD*) w 2019 r. wagi niesprawności dla raka pęcherza zostały oszacowane w zależności od faz choroby, a ich średnie wartości dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak pęcherza	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Nietrzymanie moczu z powodu raka pęcherza moczowego, dłuższego niż 10 lat	Pacjent nie kontroluje oddawania moczu.	0.139 (0.094-0.198)
	Kontrolowana faza raka pęcherza moczowego, bez nietrzymania moczu	Pacjent ma przewlekłą chorobę, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewne poczucie niepokoju, ale minimalnie zakłóca codzienne czynności.	0.049 (0.031-0.072)
	Kontrolowana faza raka pęcherza moczowego, z nietrzymaniem moczu	Łączone wagi	0.181 (0.124-0.248)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp 21.12..2022 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rakiem pęcherza

Wskaźnik	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	16 267,40	69 034, 24	85 301,63
DALY	17 213,26	72 418,12	89 631,38

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp 21.12.2022 r.]

PODSUMOWANIE:

Wskaźniki DALYs oraz YLLs należy traktować jako orientacyjne z uwagi na ograniczone możliwości bazy GBD, w której nie ma informacji o obciążeniu chorobowym w specyficznym wskazaniu, jakim jest miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny. GBD 2019 uwzględnia jednostkę chorobową mniej dokładną w stosunku do ocenianej, tj. rak pęcherza – dotyczy ona bardziej ogólnej populacji.

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Rak urotelialny

Klasyfikacja 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

Klasyfikacja ICD-11:

2C92.0 Rak urotelialny moczowodu

2C94.2 Rak urotelialny pęcherza moczowego

2C9Z Nieokreślone nowotwory złośliwe dróg moczowych

- Rak urotelialny nieokreślonej lokalizacji

2C91.0 Rak urotelialny miedniczki nerkowej

2C93.2 Rak urotelialny cewki moczowej lub gruczołu krokowego

2C95.2 Naciekający rak urotelialny narządów moczowych

Definicja^{2,3,4}

Rak urotelialny (prześciowokomórkowy) jest nowotworem, który rozwija się w komórkach zwanych komórkami urotelialnymi (prześciowymi), które wyścielają cewkę moczową, pęcherz moczowy, moczowody, miedniczkę nerkową i niektóre inne narządy. Komórki te mogą zmieniać kształt i rozciągać się bez rozpadu. Około 90% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM), podczas gdy pozostałe 10% to nowotwory miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych.

Ze względu na postać kliniczną raka prześciowokomórkowego wyróżnia się: raka śródnamionkowego (*in situ*), nowotwory powierzchniowe – brodawczaki i nowotwory naciekające.

Rak urotelialny górnych dróg moczowych występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (w stosunku 2:1). Wskaźniki zachorowalności i umieralności różnią się w poszczególnych krajach europejskich, prawdopodobnie ze względu na różnice w czynnikach ryzyka, wykrywalności i dostępności leczenia.

Epidemiologia^{5,6,7,8}

Rak urotelialny (ang. *urothelial cancer*, UC) jest agresywnym nowotworem złośliwym, który jest przyczyną zgonu ponad 212 000 pacjentów rocznie na świecie.

Nowotwory pęcherza moczowego są drugim co do częstości spośród nowotworów w obrębie układu moczowo-płciowego u mężczyzn. W Europie trendy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe pęcherza moczowego wykazują systematyczny spadek w populacji mężczyzn, natomiast w populacji kobiet obserwuje się przeciwną tendencję.

Rak urotelialny pęcherza moczowego stanowi około 90% wszystkich przypadków UC, podczas gdy pozostała część wywodzi się z innych części układu moczowego. Jest on dziesiątym co do częstości występowania nowotworem na świecie, z ponad 570 000 nowych przypadków w 2020 roku. W Europie w 2020 roku zdiagnozowano około 203 000 nowych przypadków raka pęcherza moczowego, wśród których odnotowano 67 000 zgonów.

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u osób starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). W Polsce nowotwory złośliwe pęcherza moczowego stanowią u mężczyzn 6,4%, a u kobiet 2,2% wszystkich zachorowań na raka (dane z 2019 r.) Z kolei liczba zachorowań wynosiła w 2019 roku prawie 5500 u mężczyzn i około 1800 u kobiet. Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory pęcherza moczowego w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 77,3% u mężczyzn i 75,8% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych uległ nieznacznej poprawie: wśród mężczyzn do 78,9%, wśród kobiet do 79,2%. Nowotwory złośliwe pęcherza moczowego powodują u mężczyzn 5,8% zgonów, u kobiet 2,2% zgonów nowotworowych. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych pęcherza moczowego wynosiła w 2019 roku ponad 4000, z czego ponad 3000 u mężczyzn i około 1000 u kobiet. Wskaźnik zgonów/zachorowania wyniósł dla mężczyzn 0,57 a dla kobiet 0,55.

² J. Miyazaki, H. Nishiyama, *Epidemiology of urothelial carcinoma*, International Journal of Urology (2017) 24, 730 — 734.

³ <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/urothelial-cancer> [dostęp: 16.08.2022].

⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Keytruda, pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25mg/ml, we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych*. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, Nr: OT.422.117.2019, 16 stycznia 2020 r.; s. 14.

⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” – Analiza weryfikacyjna*, Nr: OT.4231.58.2021, Warszawa, 20 stycznia 2022 r., str. 14.

⁶ <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-pecherza-moczowego-c67/> [dostęp: 09.09.2022]

⁷ EPAR Padcev s. 9.

⁸ <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-pecherza-moczowego-c67/> [dostęp: 09.09.2022]

Tabela 4. Współczynniki zachorowalności i umieralności na raka pęcherza Polsce w 2019 roku

–	Współczynnik surowy (rzeczywisty)	Współczynnik standaryzowany wg populacji światowej	Współczynnik standaryzowany wg populacji europejskiej
Współczynnik zachorowalności			
Mężczyźni	29,5 / 100 000	15,2 / 100 000	38,0 / 100 000
Kobiety	9,3 / 100 000	3,9 / 100 000	8,8 / 100 000
Współczynnik umieralności			
Mężczyźni	16,9 / 100 000	8,0 / 100 000	24,2 / 100 000
Kobiety	5,2 / 100 000	1,8 / 100 000	4,8 / 100 000

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych KRN, U. Wojciechowska, J. Didkowska i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 09.09.2022].

Rozpoznanie, przebieg kliniczny i rokowanie^{9,10}

Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka przejściowokomórkowego wynosi <50%. Rak urotelialny po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości.

Rozpoznanie raka urotelialnego ustala się w trakcie badań:

- cystoskopii z pobraniem wycinków do oceny histologicznej;
- cytologii moczu;
- tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy oraz innych badań obrazowych.

Nieleczony przerzutowy rak urotelialny wiąże się z medianą czasu przeżycia rzadko przekraczającą 3 do 6 miesięcy. Wśród chorych leczonych schematem zawierającym cisplatynę jako leczeniem pierwszego rzutu, mediana całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) wynosi około 12 do 14 miesięcy, a śmiertelność 5-letnia przekracza 85%. Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny jest chorobą nieuleczalną, charakteryzującą się niską przeżywalnością długoterminową i stanowi duże niezaspokojone potrzeby medyczne.

Rak urotelialny charakteryzuje się najwyższym wskaźnikiem nawrotów wśród guzów litych i jest drugą główną przyczyną zgonów w nowotworach układu moczowo-płciowego. Pomimo ostatnich postępów w zrozumieniu patofizjologii choroby, postępowanie z pacjentami z tego typu rakiem pozostaje klinicznie trudnym problemem.

U około 10%-15% pacjentów w momencie rozpoznania choroby, rak urotelialny występuje już z przerzutami. Pomimo niskiej częstości występowania choroby *de novo*, u około połowy pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem urotelialnym dochodzi do progresji do choroby przerzutowej w ciągu dwóch lat od cystektomii.

Najczęstszym objawem raka urotelialnego jest bezbolesny krwimocz, występujący u >80% pacjentów. U innych pacjentów mogą występować również objawy drażniące, takie jak dyzuria, częstomocz lub parcie na mocz. Objawy przerzutów, takie jak ból kości lub ból w boku, występują rzadko.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Padcev oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w głównym badaniu rejestracyjnym.

Tabela 5. Kryteria populacji docelowej Padcev oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym

Kryteria wg ChPL Padcev	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p><u>Wskazania do stosowania:</u> Produkt leczniczy Padcev jest wskazany w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak urotelialny (tj. rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej). Do badania kwalifikowano osoby z rakiem urotelialnym (przejściowokomórkowym) o różnicowaniu płaskonabłonkowym lub z mieszanymi typami komórek.

⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” – Analiza weryfikacyjna*, Nr: OT.4231.58.2021, Warszawa, 20 stycznia 2022 r., str. 14.

¹⁰ EPAR Padcev s.9

<p>programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1.</p> <p><u>Przeciwwskazania:</u></p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (histrydina, histrydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbit 20).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Progresja radiograficzna lub nawrót choroby podczas lub po zastosowaniu inhibitorów punktów kontrolnych (ang. <i>checkpoint inhibitor</i>, CPI) (anty-PD-1 lub anty-PD-L1) w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Uczestnicy, którzy przerwali leczenie CPI z powodu toksyczności, kwalifikowali się do badania pod warunkiem, że mieli dowody na progresję choroby po przerwaniu leczenia. CPI nie musi być ostatnią terapią. Pacjenci, u których ostatnią terapią był schemat nie oparty na CPI, kwalifikowali się, jeśli podczas lub po ostatniej terapii nastąpiła progresja/nawrót. W przypadku miejscowo zaawansowanej choroby z zamiarem wyleczenia według lekarza prowadzącego. • Wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe zawierające platynę (cisplatynę lub karboplatynę) w przypadku choroby z przerzutami/miejscowo zaawansowanej. Jeśli platyna była podawana w schemacie adiuwantowym/neoadiuwantowym, u uczestnika musi nastąpić progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia. • Radiologicznie udokumentowana choroba przerzutowa lub miejscowo zaawansowana w momencie kwalifikacji. • Archiwalna próbka tkanki nowotworowej miała być dostępna do przekazania do laboratorium centralnego przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Jeśli archiwalna próbka tkanki guza nie była dostępna, należało dostarczyć świeżą próbkę tkanki. Jeśli świeża próbka tkanki nie mogła być dostarczona z powodu obaw o bezpieczeństwo, włączenie do badania miało być omówione z monitorem medycznym. • Wynik stanu sprawności w skali ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) równy 0 lub 1. • Odpowiednia funkcja hematologiczna i narządów schyłkowo niewydolnych, określone przez wyniki badań laboratoryjnych. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniej istniejąca neuropatia czuciowa lub ruchowa stopnia ≥ 2. • Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Osoby z leczonymi przerzutami do OUN były dopuszczone do badania, jeśli przerzuty były stabilne klinicznie przez co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym. • Aktualnie występująca klinicznie istotna toksyczność (stopień ≥ 2 z wyjątkiem tysienia) związana z wcześniejszym leczeniem (w tym terapią systemową, radioterapią lub operacją). Pacjenci z niedoczynnością tarczycy lub niedoczynnością przysadki związaną z immunoterapią w stopniu ≥ 2 mogli zostać włączeni do badania, jeśli byli pod kontrolną stabilną dawką hormonalnej terapii zastępczej (jeśli wskazana). Wykluczono uczestników z trwającą niedoczynnością tarczycy lub niedoborem hormonów przysadki związaną z immunoterapią w stopniu ≥ 3. Wykluczono osoby z trwającym związaniem z immunoterapią zapaleniem jelita grubego, zapaleniem błony naczyniowej oka, zapaleniem mięśnia sercowego lub zapaleniem płuc lub osoby z innymi związanymi z immunoterapią zdarzeniami niepożądanymi (ang. <i>adverse event</i>, AE) wymagającymi dużych dawek steroidów (> 20 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu). • Wcześniejsza chemioterapia z powodu raka urotelialnego z wykorzystaniem wszystkich dostępnych terapii badanych w ramieniu kontrolnym (tj. zarówno paklitaksel i docetaksel w regionach, w których winflunina nie jest zatwierdzoną terapią, lub wcześniejszy paklitaksel, docetaksel i winflunina w regionach, w których winflunina jest zatwierdzoną terapią). • Wcześniejsze leczenie więcej niż jednym schematem chemioterapii w przypadku miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (ang. <i>metastatic urothelial cancer</i>, mUC), w tym chemioterapię adiuwantową lub neoadjuwantową, jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii. Zastąpienie karboplatyny cisplatyną nie miało stanowić nowego schematu, pod warunkiem, że do schematu nie dodano nowych środków chemioterapeutycznych. • W historii stwierdzony inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki leku lub jakiegokolwiek dowody choroby resztkowej po wcześniej rozpoznanym nowotworze złośliwym. Dozwolono udział pacjentów z nieczerniakowym rakiem skóry, zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego leczonym z zamiarem wyleczenia bez dowodów na progresję, zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego niskiego lub bardzo niskiego ryzyka (zgodnie ze standardowymi wytycznymi) w ramach aktywnego nadzoru/obserwacji bez zamiaru leczenia lub rakiem in situ dowolnego typu (jeśli wykonano całkowitą resekcję). • Znane aktywne zapalenie wątroby typu B, aktywne zapalenie wątroby typu C lub znany wywiad dotyczący zakażenia ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus – HIV</i>). • Udokumentowany wywiad dotyczący zdarzenia mózgowego naczyniowego (udar lub przemijający atak niedokrwienny), niestabilnej dławicy piersiowej, zawału serca lub objawów sercowych (w tym zastoinowej niewydolności serca) zgodnych z klasą III-IV New York Heart Association w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku badanego. • Radioterapia lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką leku badanego lub chemioterapia, terapia lekami biologicznymi, środkami w trakcie badania
---	--

	<p>i/lub leczenie przeciwnowotworowe z zastosowaniem immunoterapii, które nie zostały zakończone na 2 tygodnie przed pierwszą dawką leku badanego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza chemioterapia, terapia lekami biologicznymi, środkami w trakcie badania i/lub leczenie przeciwnowotworowe z zastosowaniem immunoterapii, które nie zostały zakończone na 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku. • Aktywne zapalenie rogówki lub owrzodzenie rogówki. Dopuszcza się uczestnika z powierzchownym punktowym zapaleniem rogówki, jeśli w opinii badacza schorzenie to jest odpowiednio leczone. • Historia niekontrolowanej cukrzycy w ciągu 3 miesięcy od podania pierwszej dawki leku badanego. Niekontrolowana cukrzyca jest definiowana jako wynik hemoglobiny A1C (HbA1c) \geq 8% lub HbA1c pomiędzy 7 a < 8% z towarzyszącymi objawami cukrzycy (poliuria lub polidypsja), które nie są wyjaśnione w inny sposób.
--	--

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: ChPL Padcev s. 2, 5, 17 oraz EPAR Padcev s. 96 – 97.

Oceniane wskazanie, zawarte w ChPL pokrywa się względem kryterium włączenia do głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii. Leczeniu ocenianą technologią medyczną zostali poddani pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>)

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- European Association of Urology (EAU)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.08.2022 r., aktualizację przeprowadzono 05.01.2023 r. Odnaleziono 4 aktualne dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Wszystkie z wymienionych organizacji ujęły oceniany lek w swoich wytycznych.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2022 (Polska) Publ kacja 03.03.2022 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_2_Zalecenia_postepow_ania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_razu_pecherza_moczowego_20220303.pdf</p>	<p><u>Druuga linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem z wyboru u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab (I, A). • Leczeniem z wyboru u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii oraz immunoterapii jest enfortumab wedotyny (I, A). • U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w pierwszej linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach drugiej linii należy zastosować enfortumab wedotyny (I, A) lub monoterapię paklitakselem, docetakselem lub winfluniną (I, B). • U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny, w przypadku których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani enfortumabu wedotyny, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (I, B) lub schematy skojarzone paklitaksel + gemcytabina, paklitaksel + karboplatyna (II, B).
<p>European Society of Medical Oncology, ESMO 2021 https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(21)04827-4/fulltext</p>	<p><u>Leczenie nowotworów, które nawracają po pierwszej linii immunoterapii pojedynczym lekiem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak jest badań z randomizacją w chorobie opornej na immunoterapię. Zaleca się podanie enfortumabu wedotyny [III, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 4] lub ChT opartą na platynie [IV, B]. <p><u>Leczenie choroby nawrotowej po ChT i immunoterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfortumab wedotyny jest zalecany jako leczenie standardowe w tej populacji [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. • Erdafitinib jest alternatywą u chorych z mutacjami receptora czynnika wzrostu fibroblastów (ang. <i>fibroblast growth factor receptors</i>, FGFR) o słabszym poziomie dowodów [III, B]. • ChT można rozważyć zamiast najlepszej opieki wspomagającej [IV, B], jeśli jest to klinicznie właściwe.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Ponowne leczenie ChT dla pacjentów u których nastąpił nawrót choroby po zastosowaniu wszystkich innych opcji leczenia. Można rozważyć terapię pojedynczym taksanem lub winfluniną [IV, C]. <p><u>Leczenie raka pochodzenia urotelialnego górnych dróg moczowych (ang. <i>upper tract urothelial carcinoma</i>, UTUC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postępowanie oszczędzające nerki powinno być oferowane w przypadku UTUC niskiego ryzyka a radykalną nefroureterektomię z wycięciem marginesu zdrowej tkanki pęcherza moczowego powinno się przeprowadzać w przypadku UTUC wysokiego ryzyka [II, B]. • Zalecenia dotyczące leczenia systemowego zaawansowanego UTUC powinny być zgodne z zaleceniami dla zaawansowanego raka pęcherza moczowego [IV, B]. • Istnieją dowody przemawiające za stosowaniem adiuwantowo cisplatyny w ramach ChT na podstawie danych z badania klinicznego POUT oraz metaanalizy całkowitego przeżycia (ang. <i>overall survival</i>, OS) dla leczenia raka urotelialnego (ang. <i>urothelial carcinoma</i>, UC) opartego na cisplatynie.
<p>European Association of Urology EAU 2022</p> <p>https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-And-Metastatic-Bladder-Cancer-2022.pdf</p> <p>https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Tract-Urothelial-Carcinoma-2022.pdf</p>	<p><u>Przerzutowy rak pęcherza moczowego oraz naciekający mięśniówkę:</u> Dalsze leczenie po zastosowaniu pochodnych platyny i immunoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się podanie enfortumabu wedotyny w monoterapii pacjentom z zaawansowanym lub przerzutowym UC, leczonych wcześniej pochodnymi platyny i immunoterapii (silne). • Zalecany jest udział w badaniach klinicznych nowych leków (np. sakituzumabu govitekenu); lub w przypadku chorych z mutacjami FGFR3 - inhibitory kinazy tyrozynowej FGFR (silne). • Wskazana jest ocena pod kątem obecności mutacji genetycznych FGFR2/3 w celu potencjalnego zastosowania erdafitinibu u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których nastąpiła progresja po chemioterapii zawierającej platynę (w tym w ciągu 12 miesięcy od neoadiuwantowej lub adiuwantowej chemioterapii zawierającej platynę) (słabe). • Jako kolejną linię terapii wskazuje się również chemioterapię: paklitaksel, docetaksel lub winfluninę. <p><u>Rak pochodzenia urotelialnego górnych dróg moczowych (ang. <i>upper tract urothelial carcinoma</i> – UTUC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Winfluninę należy proponować pacjentom z chorobą przerzutową jako leczenie drugiego rzutu tylko wtedy, gdy immunoterapia lub kombinowana chemioterapia nie jest możliwa do zastosowania. Alternatywnie można zaproponować winfluninę jako leczenie trzeciej lub kolejnej linii.
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2022 Bladder Cancer</p> <p>https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417</p>	<p><u>Terapia systemowa drugiej linii w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami (stadium IV) (po zastosowaniu pochodnych platyny lub innej chemioterapii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami. • Preferowany schemat: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab (kategoria 1 po platynie) • Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Paklitaksel lub docetaksel, ○ Gemcitabina. • Alternatywne preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych: Niwolumab, Avelumab, ○ Erdafitinib, ○ Enfortumab wedotyny. • Przydatne w pewnych okolicznościach na podstawie wcześniejszej terapii medycznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina, ○ Gemcytabina i paklitaksel, ○ Gemcytabina i cisplatyna, ○ DDMVAC z czynnikiem wzrostu. <p><u>Terapia systemowa drugiej linii w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami (stadium IV) (po inhibitorze punktu kontrolnego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecany jest udział w badaniach klinicznych nowych leków. • Preferowane schematy dla niekwalifikujących się do cisplatyny, nieprzyjmujących chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ Enfortumab wedotyny, ○ Gemcytabina/karboplatyna. • Preferowane schematy dla kwalifikujących się do cisplatyny, nieprzyjmujących chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gemcytabina i cisplatyna, ○ DDMVAC z wspomaganiami czynnikami wzrostu. • Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erdafitinib, ○ Paklitaksel lub docetaksel, ○ Gemcitabina. • Przydatne w pewnych okolicznościach na podstawie wcześniejszej terapii medycznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina, ○ Gemcytabina i paklitaksel.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Terapia systemowa kolejnej linii w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (stadium IV).</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się udział w badaniach klinicznych nowych leków. • Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Enfortumab wedotyny (kategoria 1), ○ Erdafitinib. • Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sacytuzumab gowitekaniu, ○ Gemcitabina, ○ Paklitaksel lub docetaksel, ○ Ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina, ○ Gemcytabina i paklitaksel, ○ Gemcytabina i cisplatyna, ○ DDMVAC z czynnikiem wzrostu.

Źródło: Opracowanie własne Agencji.

PODSUMOWANIE

Zastosowanie produktu leczniczego Padcev (wg ESMO-MCBS V1.1 lek otrzymał ocenę 4¹¹) pojawia się zarówno w najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, National Comprehensive Cancer Network, European Association of Urology jak i European Society of Medical Oncology.

Wszystkie analizowane dokumenty rekomendują włączenie enfortumabu wedotyny jako ostatniej linii leczenia w zaawansowanych stadiach rozwoju raka urotelialnego, po wcześniejszym niepowodzeniu zastosowanej terapii pochodnymi platyny oraz immunoterapii.

Jako alternatywną metodę leczenia organizacje jednomyślnie wskazały chemioterapię taksanami lub winfluniną. Wymieniany jest również erdafitinib (poza PTOK 2022) jednakże można go podać jedynie w konkretnych przypadkach oraz siła rekomendacji jest niska. Dodatkowe schematy zaproponowała amerykańska organizacja NCCN.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 7. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania w latach 2018-2021

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
169/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku	Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/SRP/U_5_26_310120_22_s_12_Baven_cio_avelumabu_m_w_ref_zacz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 04054839462153, w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.
	Rekomendacja nr 12/2022 z dnia 04 lutego 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/REK/2022_02_04_BP_Rekomendacja_12-2022_Bavencio_BIP_REOPTR.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio, Avelumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 04054839462153, we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68) ”), z poziomem odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, na dotychczas zaproponowanych warunkach finansowych.
168/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2020 z dnia 26 sierpnia 2020 r.	Rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach ratunkowego	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/168/ORP/	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwoluab), koncentrat do

¹¹ https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=enfortumab [dostęp: 01.02.2023]

		dostępu do technologii lekowej	U 34 264 2408 2020 o 203 Opdivo niwolumab RDTL.pdf	sporządzania roztworu do infuzji, fiołka a 100 mg/10ml oraz fiołka a 40 mg/4ml, we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67).
	Opinia nr 98/2020 z dnia 26 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/168/REK/RDTL_98_2020_Opdivo_zaczernienia_BIP.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
311/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku	Rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/311/ORP/U_3_13_200120_o_9_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka a 25 mg/ml, we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9).
	Opinia nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/311/REK/Rdtl_7_%202020_Keytruda_czar.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
292/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 415/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku	Leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/292/ORP/U_50_533_1912_16_o_415_Opdivo_niwolumab_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiołka 4 ml, we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65), pod warunkiem wcześniejszego leczenia pochodnymi platyny.
	Opinia nr 111/2019 z dnia 17 grudnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/292/REK/Rdtl_111_2019_Opdivo_zaczernienia.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
111/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku	Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/SRP/U_29_284_1907_29_s_62_Keytruda_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada proponuje ograniczenie leczenia do najwyżej 2 lat i włączanie do programu pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1, gdyż brak jest dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem

				funkcjonalnym ≥ 2 . Rada proponuje refundację kosztów leczenia tylko w przypadku braku progresji choroby lub poprawy, ocenianych po 3 miesiącach.
	Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/REK/RP_60_2019_%20Keytruda_KW.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.
14/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018 z dnia 09 kwietnia 2018 roku	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/SRP/U_14_110_1804_09_stanowisko_32_OPDIVO_niwolumab_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml: <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiolka 10 ml, kod EAN 59099912205128 • 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501 we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyn, w ramach programu lekowego.
	Rekomendacja nr 31/2018 z dnia 11 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/REK/OT.4331.2.2018_Opdivo.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml; Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”.

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp 17.08.2022].

PODSUMOWANIE:

Dotychczasowe oceny AOTMiT w większości dotyczyły innej populacji lub populacji na innym etapie leczenia. Odnalezione oceny dla raka urotelialnego dotyczyły leków z grupy przeciwciał anti-PD1 i anti-PD-L1. Od listopada 2022 lek awelumab (anti-PD-L1) jest refundowany w ramach programu lekowego dla raka urotelialnego we wskazaniu: leczenie podtrzymujące awelumabem 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.

Żadna z analizowanych ocen nie dotyczyła 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.

Lek Padcev nie był dotychczas oceniany w AOTMiT.

Dotychczas w Agencji nie był rozpatrywany żaden lek, który mógłby stanowić komparator dla leku Padcev.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

Zgodnie z ocenianym wskazaniem, terapia dotyczy dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1. Pod uwagę wzięto zatem jedynie II oraz dalsze linie leczenia.

Wg EPAR nie ma ustalonego standardu postępowania w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym po zastosowaniu związków platyny i immunoterapii. Wybór chemioterapii obejmuje taksany i winfluninę. Dane historyczne wskazują, że około 10% pacjentów odpowiada na leczenie po chemioterapii opartej

na platynie, niezależnie od tego, czy otrzymali wcześniej inhibitory PD-1/PD-L1, tworząc znaczącą niezaspokojoną potrzebę zdrowotną dla tych pacjentów.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Zgodnie ze wskazaniem dla ocenianej technologii, leczenie technologią Padcev jest wskazane w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia obejmującego chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz terapię inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1.

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: taksany i winflunina;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: paklitaksel, docetaksel, winflunina, enfortumab wedotyny, erdafitinib, sacytuzumab gowitekenu, gemcytabina, ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina, gemcytabina z paklitaksem, gemcytabina z cisplatyną, DDMVAC z czynnikiem wzrostu;
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: paklitaksel, docetaksel lub winflunina.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22.12.2022 r. 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 refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: paklitaksel, docetaksel, gemcytabina.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

W przypadku braku dostępności opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej lub też biorą udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami. Należy podkreślić, że dla wymienionych leków istnieje możliwość refundacji w ramach RDTL.

PODSUMOWANIE:

W listopadzie 2022 powstał program lekowy dla raka urotelialnego, w którym refundowany jest awelumab (inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1). Wcześniejsza terapia lekiem z grupy anty-PD-1/PD-L1 jest konieczna do rozpoczęcia leczenia enfortumabem wedotyny. Dzięki powstaniu programu lekowego pacjent będzie mógł spełnić kryteria kwalifikacji do podjęcia leczenia lekiem Padcev. Informacje zamieszczone w AWA Bavencio¹² wskazują na ORR na poziomie 9,7% (95% CI: 6,8%; 13,3%), zatem prawie cała populacja kwalifikująca się do leczenia awelumabem będzie mogła podjąć leczenie ocenianą technologią.

Dla II i późniejszych linii leczenia w ocenianym wskazaniu nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Opcje alternatywne dla ocenianej technologii są zatem zależne od tego, jakie leki zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia i obejmują: chemioterapię, immunoterapię, badania kliniczne lub najlepszą opiekę wspomagającą.

W ocenianym wskazaniu rekomendacje praktyki klinicznej pokrywają się, wskazując taksany i winfluninę jako możliwe do zastosowania opcje alternatywne. Te same informacje odnaleziono w EPAR dla leku Padcev.

Taksany (paklitaksel i docetaksel) są obecnie refundowane w Polsce, natomiast winflunina nie jest refundowana.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak urotelialny powstaje z komórek przejściowych w urotelium pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej. Według WHO (Światowa Organizacja Zdrowia), rak pęcherza moczowego stanowi 10. najczęściej diagnozowany i 13. najbardziej śmiertelny nowotwór złośliwy na świecie.

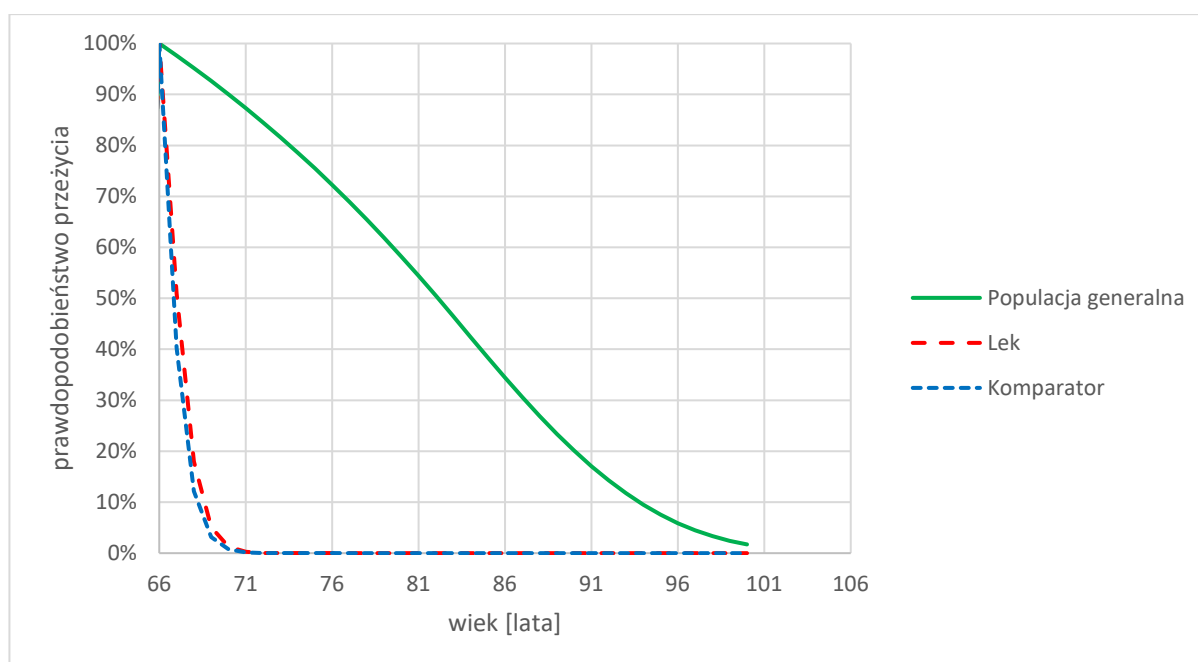
¹² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” – Analiza weryfikacyjna*, Nr: OT.4231.58.2021, Warszawa, 20 stycznia 2022 r., str. 28.

W Tabeli 9 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

Tabela 8. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Lek	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	15,92	1,27	1,02
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	14,65	15,90
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,24	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	2%	ND

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 3. Krzywe przeżycia

Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 67 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 15,92 lat. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 14,90 lat przy stosowaniu komparatora. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych Padcevem oszacowano na 1,27 (14,65 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 1,02 lat dla komparatora.

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 2% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Wpływ choroby na przeżycie pacjenta:

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny jest uważany za nieuleczalny ze złym rokowaniem; mediana przeżycia całkowitego waha się od 9 do 15 miesięcy. Liczba zachorowań w Polsce wynosiła w 2019 roku prawie 5500 u mężczyzn i około 1800 u kobiet. Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka przejściowokomórkowego wynosi <50%. Rak urotelialny po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych pęcherza moczowego wynosiła w 2019 roku ponad 4000, z czego ponad 3000 u mężczyzn i około 1000 u kobiet. Wskaźnik zgony/zachorowania wyniósł dla mężczyzn 0,57 a dla kobiet 0,55.

Rekomendacje w rozpatrywanym wskazaniu:

Według Polskich wytycznych z 2022 r. zalecane leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym po zastosowaniu pochodnych platyny oraz inhibitorów punktu kontrolnego PD-1/PD-L1 obejmuje terapię enfortumabem wedotyny lub monoterapię paklitakselem, docetakselem bądź winfluniną,

W rekomendacjach ESMO 2021 **enfortumab wedotyny** jest zalecany jako leczenie standardowe w tej populacji, dodatkowo można rozważyć terapię pojedynczym taksanem lub winfluniną. Erdafitinib jest wskazany natomiast jako alternatywa u chorych z mutacjami receptora czynnika wzrostu fibroblastów.

Według wytycznych EAU 2022 w przypadku raka pęcherza moczowego jako standardową terapię wskazano **enfortumab wedotyny**. Zaleca się również chemioterapię: docetakselem, paklitakselem lub winfluniną. W niektórych przypadkach uznano za zasadne zastosowanie erdafinilibu. W przypadku raka górnych dróg moczowych winflunina została wskazana jako jedyna opcja terapeutyczna.

Wytyczne NCCN 2022 wskazują **enfortumab wedotyny** oraz erdafitinib jako standardowe postępowanie w ocenianym wskazaniu. Inne zalecane schematy to: sacytuzumab gowitekanu, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel, ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina, gemcytabina z paklitakselem, gemcytabina z cisplatyną, DDMVAC z czynnikiem wzrostu.

Dostępne w Polsce opcje terapeutyczne:

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., w ramach chemioterapii w ocenianym wskazaniu stosowany jest paklitaksel, docetaksel oraz gemcytabina. Nierefundowaną w Polsce opcją terapeutyczną, która stanowiła jeden z komparatorów w badaniu rejestracyjnym EV-301, jest winflunina. W listopadzie 2022 stworzono program lekowy dla raka urotelialnego w którym refundowany jest preparat należący do grupy anty-PD-1/PD-L1 (awelumab), dzięki czemu pacjent może spełnić kryteria do podjęcia leczenia Padcevem. Pacjenci, którzy nie odpowiadaliby na leczenie awelumabem mogliby kwalifikować się do leczenia ocenianą technologią. Informacje zamieszczone w AWA Bavencio¹³ wskazują na ORR na poziomie 9,7%, zatem prawie cała populacja kwalifikująca się do leczenia awelumabem będzie się również kwalifikować do leczenia lekiem Padcev.

Zgodnie z EPAR, leczeniem z wyboru jest chemioterapia obejmująca taksany i winfluninę, ale historycznie tylko około 10% pacjentów wykazuje odpowiedź po chemioterapii opartej na platynie, niezależnie od tego, czy otrzymali wcześniej inhibitory PD-1/PD-L1. W związku z tym istnieją niezaspokojone potrzeby w zakresie skutecznych i tolerowanych terapii dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną lub u których występują nawroty choroby po chemioterapii zawierającej platynę.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 20.02.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Bladder cancer”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem był rak pęcherza moczowego oraz były koniugatem przeciwciało-lek (ang. *Antibody Drug Conjugate*, ADC) ukierunkowanym na nektynę – 4.

Tabela 9. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
BT8009	–	Bicycle Therapeutics, plc	<ul style="list-style-type: none"> Nektyna – 4 Koniugat przeciwciało-lek 	Nowa jednostka molekularna	I/II	12%	14%	–	–

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=217> [dostęp: 20.02.2023].

¹³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” – Analiza weryfikacyjna*, Nr: OT.4231.58.2021, Warszawa, 20 stycznia 2022 r., str. 28.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinię ekspercką oraz część oszacowań) zawarte w opracowaniu dla leku Opdivo we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:C76) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.¹⁴

Biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji pacjentów do głównego badania klinicznego, dostępność technologii lekowych oraz wytyczne kliniczne, można założyć, iż populacja docelowa dla produktu leczniczego Padcev będzie obejmować pacjentów, których poprzednią terapię stanowiły pochodne platyny oraz immunoterapia. Należy podkreślić, że w Polsce refundowana terapia inhibitorami PD-1/PDL-1 we wskazaniu: rak urotelialny dostępna jest dopiero od listopada 2022. Zgodnie z wytycznymi lek Padcev może być stosowany w drugiej lub dalszej linii leczenia, jako opcja, obok paklitakselu, docetakselu lub winfluniny.

Ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania stanowią wartości orientacyjne.

Biorąc pod uwagę informacje dostępne w publikacjach wskazujące, że ok. 90% przypadków raka pęcherza stanowi typ urotelialny, oraz że wśród wszystkich przypadków raka przejściowokomórkowego ok. 90% stanowi rak pęcherza, można założyć, że ogólna liczba pacjentów z rakiem urotelialnym jest zbliżona do liczby pacjentów z nowotworem złośliwym pęcherza moczowego.

Powstały w listopadzie 2022 program lekowy dla raka urotelialnego działa zbyt krótko aby dostarczyć nam informacji na temat ilości osób które zostały włączone do programu.

W celu oszacowania populacji docelowej oparto się na opinii Konsultanta Wojewódzkiego, zamieszczonej w opracowaniu dla leku Opdivo w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Na tej podstawie przyjęto, że rocznie do leczenia inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 kwalifikować się może ok. 300 pacjentów. Ze względu na brak dostępnych danych, na potrzeby niniejszego opracowania, przyjęto taką samą liczebność jako wariant maksymalny osób mogących podjąć leczenie produktem Padcev.

Dodatkowo, w tym samym opracowaniu, po wykonaniu metaanalizy wykazano, że średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) przeciwciałami monoklonalnymi anty PD-1/PDL-1 zaawansowanego raka urotelialnego wynosi 20%. Można zatem założyć, że u 300 pacjentów poddanych immunoterapii leczenie jest skuteczne w przypadku 60 osób. Pozostali (240 osób) będą kwalifikować się do kolejnej linii leczenia, co można przyjąć jako wariant minimalny oszacowań.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 240 – 300.

Liczba osób leczonych rocznie: 240 – 300.

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (w okresie stabilnym): 135 (120 – 150).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 60 – 75.

Szacowana populacja w drugim roku: 135 (120 – 150).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie opinii eksperta to w wariancie maksymalnym ok. 300 osób, a w wariancie minimalnym ok. 240.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- oparcie obliczeń wyłącznie na opinii eksperckiej z roku 2019;
- brak danych z nowopowstałego programu lekowego dla raka urotelialnego.

¹⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opdivo (nowilumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67) – opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Analiza weryfikacyjna*, Nr: OT.422.83.2020, Warszawa, 20 sierpnia 2020 r., str. 23.

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy mieć na uwadze, że oszacowana liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ocenianą technologią może różnić się od wskazanej w powyższych obliczeniach.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Padcev we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 14.09.2022 roku, aktualizację przeprowadzono 05.01.2023. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawiona w załączniku 11.4 Strategie wyszukiwania. 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 ograniczono 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 10. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, 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)	Nie zgodna z zalecaną w kryteriach włączenia
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>

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 2 publikacje opisujące 1 badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją (EV-301), stanowiące główne badanie rejestracyjne leku Padcev. Na podstawie informacji zawartych w EPAR wyodrębniono dodatkowo dwa wspierające badania dla produktu leczniczego Padcev – badanie EV-201 fazy 2 oraz badanie EV-101 fazy 1. Charakterystykę badania EV-301 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>EV-301 <i>Powles 2021</i></p> <p><u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Global Development, Inc., Seagen Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badanie III fazy, • wielośrodkowe, • dwuramienne, • randomizowane, • otwarte <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana okresu obserwacji OS wynosiła 11,10 miesiąca; • jakość życia oceniano po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia; • zdarzenia niepożądane oceniano od momentu podania pierwszej dawki do 30 dni po ostatniej dawce (mediana [zakres] czasu przyjmowania leku wynosiła 4,99 [0,5; 19,4] miesięcy w grupie enfortumabu wedotyny i 3,45 [0,2; 15,0] miesięcy w grupie chemioterapii); • stan sprawności oceniano po zakończeniu leczenia (ang. <i>end of treatment</i>, EOT) (mediana [zakres] czasu przyjmowania leku wynosiła 4,99 [0,5; 19,4] miesięcy w grupie enfortumabu wedotyny i 3,45 [0,2; 15,0] miesięcy w grupie chemioterapii); • data odcięcia danych dla pierwotnej analizy: 15.07.2020 r. <p>Randomizacja uczestników badania odbywała się centralnie za pomocą technologii interaktywnej odpowiedzi (ang. <i>Interactive Response Technology</i>, IRT).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak urotelialny (tj. rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej). Do badania kwalifikowano osoby z rakiem urotelialnym (prześciowokomórkowym) o zróżnicowaniu płaskonabłonkowym lub z mieszanymi typami komórek. • Progresa radiograficzna lub nawrót choroby podczas lub po zastosowaniu inh bitorów punktów kontrolnych (ang. <i>checkpoint inhibitor</i>, CPI) (anty-PD-1 lub anty-PD-L1) w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Uczestnicy, którzy przerwali leczenie CPI z powodu toksyczności, kwalifikowali się do badania pod warunkiem, że mieli dowody na progresję choroby po przerwaniu leczenia. CPI nie musi być ostatnią terapią. Pacjenci, u których ostatnią terapią był schemat nie oparty na CPI, kwalifikowali się, jeśli podczas lub po ostatniej terapii nastąpiła progresja/nawrót. W przypadku miejscowo zaawansowanej choroby z zamiarem wyleczenia według lekarza prowadzącego. • Wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe zawierające platynę (cisplatynę lub karboplatynę) w przypadku choroby z przerzutami/miejscowo zaawansowanej. Jeśli platyna była podawana w schemacie adiuwantowym/neoadiuwantowym, u uczestnika musi nastąpić progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia. • Radiologicznie udokumentowana choroba przerzutowa lub miejscowo zaawansowana w momencie kwalifikacji. • Archiwalna próbka tkanki nowotworowej miała być dostępna do przekazania do laboratorium centralnego przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Jeśli archiwalna próbka tkanki guza nie była dostępna, należało dostarczyć świeżą próbkę tkanki. Jeśli świeża próbka tkanki nie mogła być dostarczona z powodu obaw o bezpieczeństwo, włączenie do badania miało być omówione z monitorem medycznym. • Wynik stanu sprawności w skali ECOG PS równy 0 lub 1. • Odpowiednia funkcja hematologiczna i narządów szczykowo niewydolnych, określone przez wyniki badań laboratoryjnych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniej istniejąca neuropatia czuciowa lub ruchowa stopnia ≥ 2. 	<p><u>Interwencja:</u> enfortumab wedotyny Uczestnicy otrzymywali enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym przez około 30 minut w dniach 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu. Uczestnicy otrzymywali leczenie w ramach badania do czasu progresji choroby w obrazie radiologicznym, zgodnie z oceną badacza, lub do czasu spełnienia innych kryteriów przerwania badania, lub do czasu zakończenia badania, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <p><u>Komparator:</u> chemioterapia Uczestnicy otrzymywali według decyzji badacza we wlewie dożylnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel 75 mg/m² (38%) przez około 1 godzinę lub • paklitaksel 175 mg/m² (36%) przez około godzinę lub • winflunina 320 mg/m² (25%) przez około 20 minut <p>w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Uczestnicy otrzymywali leczenie w ramach badania do czasu progresji choroby w obrazie radiologicznym, określonej na podstawie oceny badacza, lub do czasu spełnienia innych kryteriów przerwania badania, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>, OS). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>, PFS); • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>Objective Response Rate</i>, ORR); • wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>Disease Control Rate</i>, DCR); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Duration of response</i>, DOR); • ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-3L; • liczba uczestników z niepożądanymi zdarzeniami związanymi z leczeniem; • liczba uczestników w poszczególnych stanach sprawności skali ECOG. <p>W drugorzędowych punktach końcowych (PFS, ORR, DCR, DOR) do oceny odpowiedzi zastosowano kryteria RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>).</p> <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eksploracja genomicznych i/lub innych biomarkerów w tkance guza i we krwi obwodowej, które mogą korelować z wynikiem leczenia, w tym ekspresji nektyny-4. • Ocena farmakokinetyki enfortumabu wedotyny (całkowite przeciwciało [ang. <i>total antibody</i>, TAb], ADC i MMAE). • Ocena częstości występowania przeciwciał antyterapeutycznych

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>Uczestników przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia A (enfortumab wedotyny) lub ramienia B (wybrany przez badacza paclitaxel, docetaxel lub winflunina).</p> <p>Przed randomizacją badacze musieli wybrać jedno leczenie spośród opcji ramienia B, aby wykorzystać je w przypadku, gdy uczestnik zostanie randomizowany do ramienia B. W ramieniu kontrolnym (ramię B) ogólny odsetek uczestników otrzymujących winfluninę został ograniczony do około 35%.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Osoby z leczonymi przerzutami do OUN były dopuszczone do badania, jeśli przerzuty były stabilne klinicznie przez co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym. • Aktualnie występująca klinicznie istotna toksyczność (stopień ≥ 2 z wyjątkiem łysienia) związana z wcześniejszym leczeniem (w tym terapią systemową, radioterapią lub operacją). Pacjenci z niedoczynnością tarczycy lub niedoczynnością przysadki związaną z immunoterapią w stopniu ≥ 2 mogli zostać włączeni do badania, jeśli byli pod kontrolą stabilnej dawki hormonalnej terapii zastępczej (jeśli wskazana). Wykluczono uczestników z trwającą niedoczynnością tarczycy lub niedoborem hormonów przysadki związaną z immunoterapią w stopniu ≥ 3. Wykluczono osoby z trwającym związaniem z immunoterapią zapaleniem jelita grubego, zapaleniem błony naczyniowej oka, zapaleniem mięśnia sercowego lub zapaleniem płuc lub osoby z innymi związanymi z immunoterapią zdarzeniami niepożądanymi (ang. <i>adverse event</i>, AE) wymagającymi dużych dawek steroidów (> 20 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu). • Wcześniejsza chemioterapia z powodu raka urotelialnego z wykorzystaniem wszystkich dostępnych terapii badanych w ramieniu kontrolnym (tj. zarówno paklitaksel i docetaksel w regionach, w których winflunina nie jest zatwierdzoną terapią, lub wcześniejszy paklitaksel, docetaksel i winflunina w regionach, w których winflunina jest zatwierdzoną terapią). • Wcześniejsze leczenie więcej niż jednym schematem chemioterapii w przypadku miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (ang. <i>metastatic urothelial cancer</i>, mUC), w tym chemioterapię adiuwantową lub neoadiuwantową, jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii. Zastąpienie karboplatyny cisplatyną nie miało stanowić nowego schematu, pod warunkiem, że do schematu nie dodano nowych środków chemioterapeutycznych. • W historii stwierdzony inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki leku lub jakiegokolwiek dowody choroby resztkowej po wcześniej rozpoznanym nowotworze złośliwym. Dozwolono udział pacjentów z nieczerniakowym rakiem skóry, zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego leczonym z zamiarem wyleczenia bez dowodów na progresję, zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego niskiego lub bardzo niskiego ryzyka (zgodnie ze standardowymi wytycznymi) w ramach aktywnego 		<p>(ang. <i>anti therapeutics antibody</i>, ATA).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena PFS w kolejnej linii leczenia (PFS2) u osób leczonych enfortumabem wedotyny w porównaniu z docetakselem, paklitakselem lub winfluniną. • Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (ang. <i>healthcare resources utilization</i>, HRU).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<p>nadзору/obserwacji bez zamiaru leczenia lub rakiem in situ dowolnego typu (jeśli wykonano całkowitą resekcję).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Znane aktywne zapalenie wątroby typu B, aktywne zapalenie wątroby typu C lub znany wywiad dotyczący zakażenia HIV. • Udokumentowany wywiad dotyczący zdarzenia mózgowego naczyniowego (udar lub przemijający atak niedokrwienny), niestabilnej dławicy piersiowej, zawału serca lub objawów sercowych (w tym zastoinowej niewydolności serca) zgodnych z klasą III-IV New York Heart Association w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku badanego. • Radioterapia lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką leku badanego lub chemioterapia, terapia lekami biologicznymi, środkami w trakcie badania i/lub leczenie przeciwnowotworowe z zastosowaniem immunoterapii, które nie zostały zakończone na 2 tygodnie przed pierwszą dawką leku badanego. • Wcześniejsza chemioterapia, terapia lekami biologicznymi, środkami w trakcie badania i/lub leczenie przeciwnowotworowe z zastosowaniem immunoterapii, które nie zostały zakończone na 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku. • Aktywne zapalenie rogówki lub owrzodzenie rogówki. Dopuszcza się uczestnika z powierzchownym punktowym zapaleniem rogówki, jeśli w opinii badacza schorzenie to jest odpowiednio leczone. • Historia niekontrolowanej cukrzycy w ciągu 3 miesięcy od podania pierwszej dawki leku badanego. Niekontrolowana cukrzyca jest definiowana jako wynik hemoglobiny A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ lub HbA1c pomiędzy 7 a $< 8\%$ z towarzyszącymi objawami cukrzycy (poliuria lub polidypsja), które nie są wyjaśnione w inny sposób. <p><u>Liczba pacjentów</u> Ogółem: 608 Interwencja: 301 Komparator: 307</p>		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: European Medicines Agency, *CHMP Assessment report for Padcev*, EMA/249357/2022, 24 February 2022, s. 94–100.

Charakterystyka badania

Główne badanie rejestracyjne- EV-301

Skuteczność produktu leczniczego Padcev oceniano w badaniu EV-301 - otwartym, randomizowanym, wielośrodowym badaniu III fazy, do którego włączono 608 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którym podano wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub ligand programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był całkowity czas przeżycia (ang. *Overall Survival*, OS), a drugorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression Free Survival*, PFS), wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *Objective Response Rate*, ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *Duration of Response*, DOR) oraz wskaźnik kontroli choroby (ang. *Disease Control Rate*, DCR) [PFS, ORR, DOR i DCR były oceniane przez badacza przy użyciu kryteriów RECIST wersja 1.1] oraz bezpieczeństwo, tolerancja, jakość życia i ocena stanu zdrowia przez pacjenta.

Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 po czym otrzymali oni enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu lub jedną z następujących chemioterapii według decyzji badacza: docetaksel 75 mg/m² (38%), paklitaksel 175 mg/m² (36%) lub winfluninę 320 mg/m² (25%) w 1. dniu 21-dniowego cyklu.

Mediana wieku badanych wynosiła 68 lat (zakres od 30 do 88 lat), a 77% stanowili mężczyźni, w większości rasy białej (52%) lub azjatyckiej (33%). U wszystkich pacjentów wyjściowy stan sprawności według skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) wynosił 0 (40%) lub 1 (60%). 95% pacjentów miało chorobę przerzutową, a 5% chorobę miejscowo zaawansowaną. 81% pacjentów miało przerzuty trzewne, w tym 31% przerzuty do wątroby. 76% pacjentów miało typ histologiczny raka urotelialnego/raka przejściowokomórkowego (ang. *Transitional Cell Carcinoma*, TCC), 14% miało raka urotelialnego/przejściowokomórkowego mieszanego, a około 10% miało inne warianty histologiczne.

Łącznie 13% pacjentów otrzymało ≥3 cykle wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej. 52% pacjentów otrzymało wcześniej inhibitor PD-1, 47% otrzymało wcześniej inhibitor PD-L1 i dodatkowo 1% pacjentów otrzymało inhibitory zarówno PD-1, jak i PD-L1. Tylko 18% pacjentów odpowiedziało na wcześniejszą terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1. 63% pacjentów otrzymało wcześniej schematy oparte na cisplatinie, 26% otrzymało wcześniej schematy oparte na karboplatinie i dodatkowe 11% pacjentów otrzymało schematy oparte zarówno na cisplatinie, jak i karboplatinie.

Poziom dowodów naukowych określono kategorią C (RCT z nielicznymi [≥2] ograniczeniami metodycznymi [brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników [MIIT]).

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

Tabela 12. Wyniki wyszukiwania badań oceniających technologię Padcev w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in People With Bladder Cancer NCT05239624	2	W trakcie rekrutacji	Nie określono	02.06.2022	–	Czerwiec 2024	23	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05239624	–
Nie	Testing Combination Erdafitinib and Enfortumab Vedotin in	1	W trakcie rekrutacji	Nie określono	13.10.2021	–	01.09.2023	30	https://clinicaltrials.gov/ct2/s	–

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Metastatic Bladder Cancer After Treatment With Chemotherapy and Immunotherapy NCT04963153								how/NCT04963153	
Nie	A Study of Intravesical Enfortumab Vedotin For Treatment of Patients With Nonmuscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) NCT05014139	1	W trakcie rekrutacji	Nie określono	07.12.2021	30.06.2024	31.05.2028	58	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05014139	–
Nie	A Study to Evaluate 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 NCT04995419	2	Aktywne, nie rekrutuje	Nie określono	22.07.2021	31.10.2022	31.05.2024	40	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04995419	–
Nie	A Study of Enfortumab Vedotin in Japanese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma NCT03070990	2	Zakończone	Nie określono	24.04.2017	25.02.2019	25.02.2019	19	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03070990	–
Tak	A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (EV-201) NCT03219333	2	Aktywne, nie rekrutuje	Nie określono	08.10.2017	27.10.2020	31.05.2025	2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03219333	Pierwsza publikacja: 17.12.2021 Aktualizacja: 15.06.2022
Nie	Enfortumab Vedotin as Monotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer NCT04754191	2	W trakcie rekrutacji	Nie określono	03.02.2022	09 2023	09 2025	34	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754191	–

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	Sacituzumab Govitecan Plus EV in Metastatic UC NCT04724018	1	W trakcie rekrutacji	Nie określono	20.05.2021	01.05.2023	01.05.2023	24	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04724018	–
Nie	Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Participants Who Are Cisplatin-ineligible or Decline Cisplatin With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303) NCT03924895	3	W trakcie rekrutacji	Nie określono	27.07.2019	31.05.2023	15.12.2027	857	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03924895	–
Nie	Cabozantinib in Combination With Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer NCT04878029	2	W trakcie rekrutacji	Nie określono	02.06.2022	–	06.2024	32	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04878029	–
Nie	A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202) NCT04225117	2	W trakcie rekrutacji	Nie określono	09.03.2020	–	03.04.2024	280	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04225117	–
Nie	Treatment Combination of Durvalumab, Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab and Enfortumab Vedotin in Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer Ineligible to Cisplatin or	3	W trakcie rekrutacji	Nie określono	05.08.2021	18.07.2025	08.09.2028	830	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960709	–

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Who Refuse Cisplatin (VOLGA) NCT04960709									
Nie	An Expanded Access Treatment Protocol of Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma NCT04136808	Rozszerzenie dostępu	Zatwierdzone dla sprzedaży	–	–	–	–	–	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04136808	–
Tak	A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) NCT03474107	3	Aktywne, nie rekrutuje	Nie określono	27.06.2018	15.07.2020	28.02.2023	608	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474107	Pierwsza publikacja: 24.08.2021 Aktualizacja: 11.08.2022
Nie	Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-302) NCT04223856	3	W trakcie rekrutacji	Nie określono	30.03.2020	30.11.2023	30.09.2027	990	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04223856	–
Nie	A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer (EV-103) NCT03288545	1/2	W trakcie rekrutacji	Nie określono	11.20.2017	31.07.2023	31.12.2026	457	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03288545	–
Nie	Perioperative Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-B15/	3	W trakcie rekrutacji	Nie określono	21.04.2021	–	23.06.2026	784	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04700124	–

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	KEYNOTE-B15 / EV-304) (KEYNOTE-B15) NCT04700124									
Nie	A Study of Escalating Doses of ASG-22CE Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic Urothelial Cancer and Other Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4 (EV-101) NCT02091999	1	Aktywne, nie rekrutuje	Nie określono	04.06.2014	–	31.12.2022	213	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091999	–
Nie	Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities NCT05349383	-	Zakończone	-	22.04.2022	22.05.2022	01.06.2022	24618	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT05349383	–
Nie	Study of Sitravatinib + PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Urothelial Carcinoma NCT03606174	2	W trakcie rekrutacji	Nie określono	11.09.2018	31.01.2022	30.09.2022	425	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03606174	–
Nie	Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies) (Strata PATH) NCT05097599	2	W trakcie rekrutacji	Nie określono	19.11.2021	19.11.2026	19.11.2029	700	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05097599	–
Nie	Study of Sitravatinib With or Without Other Anticancer Therapies Receiving Clinical Benefit From Parent Study NCT04887870	2/3	W trakcie rekrutacji	Nie określono	30.06.2021	–	02.2024	200	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04887870	–
Nie	Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatments and Combinations in Patients With Urothelial Carcinoma (MORPHEUS-UC)	1/2	W trakcie rekrutacji	Nie określono	01.06.2019	06.12.2024	27.11.2027	645	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03869190	–

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	NCT03869190									

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 18.08.2022]

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Padcev (enfortumab vedotyny) w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov odnaleziono 23 badania w tym 3 badania rejestracyjne (NCT03474107, NCT03219333, NCT02091999) dotyczące miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Dla większości odnalezionych badań, wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Rezultaty zostały przedstawione jedynie dla badania rejestracyjnego EV-301 oraz towarzyszącego mu EV-201, jednak prace badawcze nadal trwają.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration

Wiarygodność badania włączonego do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia Risk of bias Tool 2.0.

W związku z faktem, iż badania EV-101 oraz EV-201 stanowią jedynie informacje wspierające dla głównego badania rejestracyjnego (EV-301) produktu leczniczego Padcev, odstąpiono od wykonania ich szczegółowej oceny jakości.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego EV-301.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP Assessment report for Padcev*, EMA/249357/2022, 24 February 2022.

WNIOSKI:

Przeprowadzono ocenę jakości badania EV-301 z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

5.4.2. Opis komparatora

W ocenianym badaniu jako komparator przyjęto chemioterapię: paklitaksemem, docetaksemem lub winfluniną.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz przedstawione w głównym badaniu rejestracyjnym kryteria selekcji, w II linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, opcję alternatywną dla ocenianej technologii w pierwszej kolejności stanowią taksany lub winflunina. Należy jednak podkreślić, iż możliwe są także inne schematy postępowania w zależności od wcześniej zastosowanego leczenia gdyż dla II i późniejszych linii leczenia w ocenianym wskazaniu nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania.

W chwili obecnej w Polsce refundowane jest leczenie taksanami.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).
- Jakości życia:
 - Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu narzędzi EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L.
- Wyleczenia: brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
 - Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
 - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR);
 - Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR).

- Bezpieczeństwa:
 - odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uważane za związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE).

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Padcev.

Niedojrzałe dane dla OS.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji, takich jak HRQoL czy zdarzenia niepożądane.

Drugorzędowe punktów końcowe (PFS, ORR, DCR, DOR) zostały ocenione przez badacza z wykorzystaniem kryteriów RECIST, a niezależny przegląd badań obrazowych nie został przeprowadzony. Jednakże ryzyko stronniczości badacza w tym badaniu jest uważane za zminimalizowane z uwagi na fakt, że OS jest pierwszorzędnym punktem końcowym.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Wybrany komparator w postaci standardowej chemioterapii jest ogólnie zgodny z zalecanymi wytycznymi, jednakże winflunina nie jest opcją leczenia dostępną w polskiej praktyce klinicznej i dlatego dla wszystkich zbiorczych wyników dla ramienia chemioterapii należy uwzględnić odsetek pacjentów, którzy mogli otrzymać to leczenie.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 1 główne badanie rejestracyjne oraz dwa wspierające badania wcześniejszej fazy dla produktu Padcev wskazanego do stosowania w monoterapii raka urotelialnego (UC) 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. EV-101 to otwarte, wieloośrodkowe, nierandomizowane, badanie fazy I, polegające na zwiększaniu/podtrzymaniu dawki, do którego zakwalifikowano pacjentów z przerzutowym UC i innymi złośliwymi guzami litymi wykazującymi ekspresję nektyny-4. EV-201 to globalne, wieloośrodkowe, jednoramienne, dwukohortowe badanie fazy II, które zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny. EV-301 to badanie otwarte, randomizowane, dwuramienne, fazy III, wieloośrodkowe, którego celem było porównanie całkowitego przeżycia (OS) uczestników z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych enfortumabem wedotyny (EV) z OS uczestników leczonych chemioterapią.

W związku z faktem, iż badania EV-101 oraz EV-201 stanowią jedynie informacje wspierające dla głównego badania rejestracyjnego (EV-301) produktu leczniczego Padcev, odstąpiono od wykonania ich szczegółowej oceny jakości.

Jakość głównego badania rejestracyjnego EV-301 oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

Poziom dowodów naukowych określono kategorią C (RCT z nielicznymi ≥ 2 ograniczeniami metodycznymi [brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników [mITT]).

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W związku z faktem, iż badania: EV-101 oraz EV-201 są badaniami fazy 1 i 2, stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Padcev, a ich wyniki potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu głównym (EV-301), odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W momencie odcięcia danych (30 lipca 2021 r.) odnotowano łącznie 444 zgony (enfortumab wedotyny: n=207; chemioterapia: n=237). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,91 miesiące (95% CI: 11,01; 14,92) w ramieniu z enfortumabem wedotyny i 8,94 miesiące (95% CI: 8,25; 10,25) w ramieniu z chemioterapią. Wartość HR wskazuje na istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji w stosunku do komparatora (HR=0,704 [95% CI: 0,581; 0,852]; p=0,00015) w zakresie przeżycia całkowitego.

Szacowane wskaźniki 6-miesięcznego przeżycia wynosiły 77,9% (95% CI: 72,74; 82,25) dla ramienia enfortumabu oraz 69,5% (95% CI: 63,85; 74,38) dla ramienia chemioterapii, następnie 12-miesięcznego przeżycia wynosiły odpowiednio 53% (95% CI: 47,05; 58,56) i 38,7% (95% CI: 33,12; 44,28) oraz 24-miesięcznego przeżycia 29,3% (95% CI: 23,92; 34,89) dla EV oraz 19,8% (95% CI: 15,28; 24,84) dla chemioterapii.

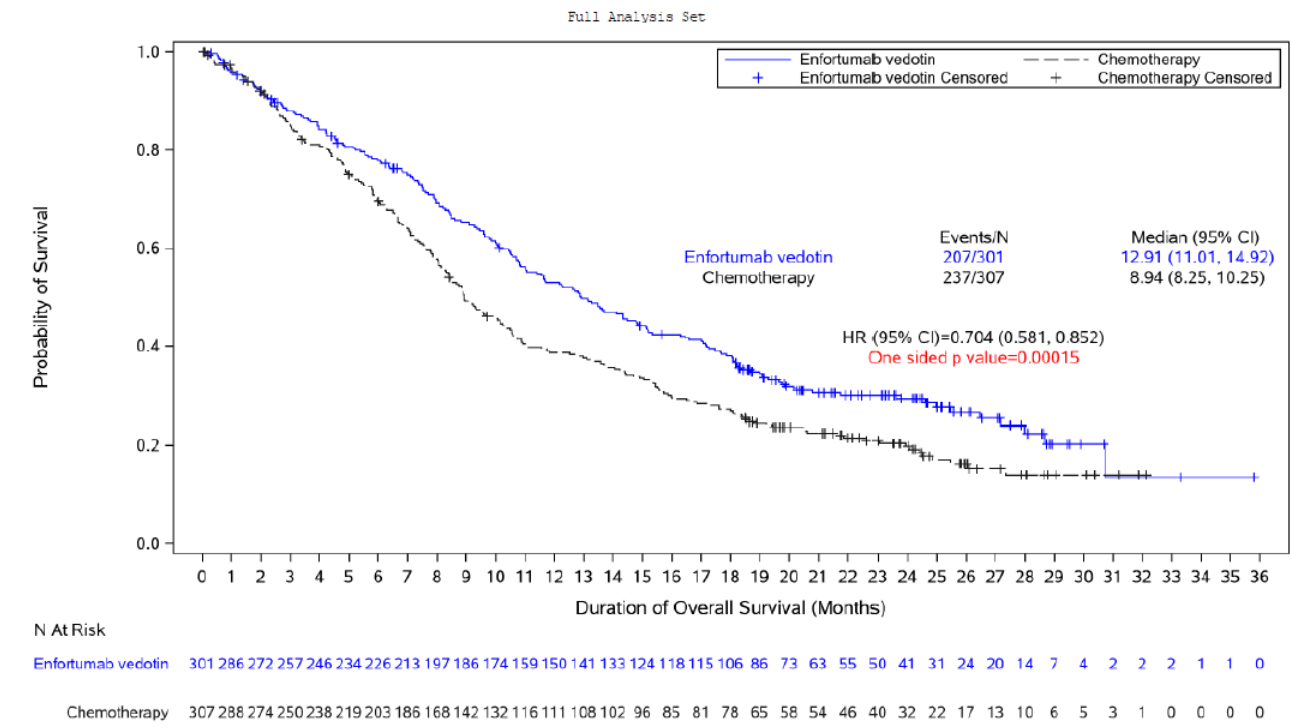
Zaktualizowane wyniki z końcowej analizy OS (data odcięcia 30 lipca 2021) charakteryzują się 73% dojrzałością danych.

W tabeli poniżej podsumowano wyniki analizy przeżycia w badaniu EV-301.

Tabela 13. Wyniki dla OS, data odcięcia 30.07.2021 (populacja FAS [full analysis set] – wszyscy pacjenci poddani randomizacji)

Całkowity czas przeżycia		
Parametr	Padcev N = 301	Chemioterapia N = 307
Pacjenci, u których nastąpił zgon [n (%)]	207 (68,8)	237 (77,2)
Mediana OS [miesiące (95% CI)]	12,91 (11,01; 14,92)	8,94 (8,25; 10,25)
Współczynnik ryzyka [HR (95% CI)]	0,704 (0,581; 0,852)	
Wartość p	0,00015	
Szacowany wskaźnik OS po 6 miesiącach [% (95%CI)]	77,9 (72,74; 82,25)	69,5 (63,85; 74,38)
Szacowany wskaźnik OS po 12 miesiącach [% (95%CI)]	53,0 (47,05; 58,56)	38,7 (33,12; 44,28)
Szacowany wskaźnik OS po 24 miesiącach [% (95%CI)]	29,3 (23,92; 34,89)	19,8 (15,28; 24,84)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Padcev*, EMA/249357/2022, 24 February 2022, str. 111.



Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera dla OS, analiza końcowa: EV-301 (FAS), data odcięcia danych: 30 lipca 2021 r

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Padcev*, EMA/249357/2022, 24 February 2022, str. 112.

Analiza jakości życia

Jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQoL) oceniano za pomocą formularzy European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) i EQ-5D.

Pacjenci wypełniali zwalidowany kwestionariusz European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) na początku, w pierwszym dniu każdego tygodnia przez pierwsze 12 tygodni, a następnie co 12 tygodni aż do przerwania leczenia. W QLQ-C30 oceniano domeny funkcjonalne, skalę/przedmioty objawów, wpływ finansowy oraz ogólny stan/jakość zdrowia. Zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi interpretacji wyników z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 minimalna istotna różnica (ang. *minimum important difference*, MID) wynosi od 5 do 10 punktów i uznawana jest jako klinicznie istotna.

Z danych dotyczących jakości życia, pochodzących z doniesień z ASCO Annual Meeting I z 2021 r. autorstwa Mamtani et al. Wynika, że 90% pacjentów w obu grupach wypełniło kwestionariusz na początku badania; w trakcie badania średnie wskaźniki wynosiły 70,2% w ramieniu enfortumabu wedotyiny (EV) i 66,9% w ramieniu standardowej chemioterapii (SC). Początkowe wyniki kwestionariusza QLQ-C30 były podobne między grupami. W tygodniu 12, wyniki w skali globalnego stanu zdrowia (ang. *global health status*, GHS) nie wykazały różnicy między grupami (EV: -2,8, chemioterapia: -5,0; $p=0,2429$), ale chemioterapia była związana z numerycznie większym pogorszeniem i większą zmiennością jakości życia (ang. *quality of life*, QoL) w ciągu pierwszych 12 tygodni. U pacjentów otrzymujących EV nastąpiło istotne zmniejszenie objawów bólowych (EV: -5,62, chemioterapia: +0,11; skorygowana różnica: -5,73, $p<0,05$), ale istotne pogorszenie utraty apetytu (EV: +8,55, chemioterapia: +1,26; skorygowana różnica: 7,29, $p<0,05$) w porównaniu z chemioterapią. Inne oceny objawów nie różniły się istotnie między grupami. Większy odsetek pacjentów w grupie EV vs SC miał istotną potwierdzoną poprawę we wszystkich domenach funkcjonowania, GHS i kilku skalach objawów (ból, zmęczenie, duszność, zaparcia). Największą różnicę w poprawie odnotowano w przypadku bólu (EV: 51,6%, chemioterapia: 28,8%; OR = 2,76 [95% CI: 1,81; 4,22])¹⁵.

¹⁵ Mamtani R., et al., *Quality of life, functioning, and symptoms in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from EV-301: A randomized phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy*. Meeting Abstract | 2021 ASCO Annual Meeting I, DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4539 Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 4539-4539.

W przypadku formularza EQ-5D-5L, 13 uczestników z 4 ośrodków zostało wykluczonych z analizy wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analog Scale*, VAS) z powodu błędu wyświetlacza urządzenia i ich dane nie zostały włączone do analizy. Wyniki opisowe EQ-5D-5L były w dużej mierze zgodne z wynikami EORTC QLQ-C30 QOL. Średnia punktacja VAS na początku wynosiła 68,2 (SD=18,1) (mediana 70,0 [zakres 0 do 100]) dla uczestników ramienia enfortumabu wedotyiny i 68,3 (18,8) (mediana 71 [zakres 0 do 100]) dla uczestników ramienia chemioterapii. Odnotowano niewielkie pogorszenie średniej (SD) punktacji VAS od wartości wyjściowej do 12. tygodnia w ramieniu enfortumabu wedotyiny (-1,8 [16,6]), przy większym spadku w tym samym okresie w ramieniu chemioterapii (-5,3 [14,5]). Częstość występowania problemów z poruszaniem się, samoopieką, zwykłymi czynnościami, bólem i lękiem/depresją w dużej mierze odzwierciedlała wyniki badania QLQ-C30.

Przeżycie wolne od progresji (PFS1)

Przeżycie wolne od progresji (PFS1) zdefiniowano jako czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny lub radiograficznej progresji choroby ocenianej zgodnie z RECIST 1.1, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej.

Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji wskazywały na istotną statystycznie wyższość ocenianej technologii w porównaniu do chemioterapii (mediana przeżycia wolnego od progresji, 5,55 vs. 3,71 miesiące; HR= 0,615; [95% CI: 0,505; 0,48]; P<0,00001). Zanotowano mniejszą liczbę progresji choroby oraz mniej przypadków śmierci bez udokumentowanej progresji w ramieniu enfortumabu (odpowiednio 172 i 29) niż w ramieniu chemioterapii (odpowiednio 195 i 36).

Tabela 14. Czas przeżycia wolnego od progresji

Czas przeżycia wolnego od progresji [†]		
Parametr/ Statystyka	Padcev N = 301	Chemioterapia N = 307
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby lub zgon bez udokumentowanej progresji [n (%)]	201 (66,8)	231 (75,2)
• Radiograficzna progresja	172 (57,1)	195 (63,5)
• Śmierć bez udokumentowanej progresji	29 (9,6)	36 (11,7)
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	5,55 (5,32; 5,82)	3,71 (3,52; 3,94)
Współczynnik ryzyka [HR (95% CI)]	0,615 (0,505; 0,748)	
Wartość p	<0,00001 [‡]	
Szacowany wskaźnik PFS po 6 miesiącach [% (95%CI)] ^{‡‡}	44,0 (37,96; 49,84)	28,2 (22,85; 33,76)
Szacowany wskaźnik PFS po 12 miesiącach [% (95%CI)] ^{‡‡}	21,7 (16,26; 27,71)	8,3 (4,61; 13,36)

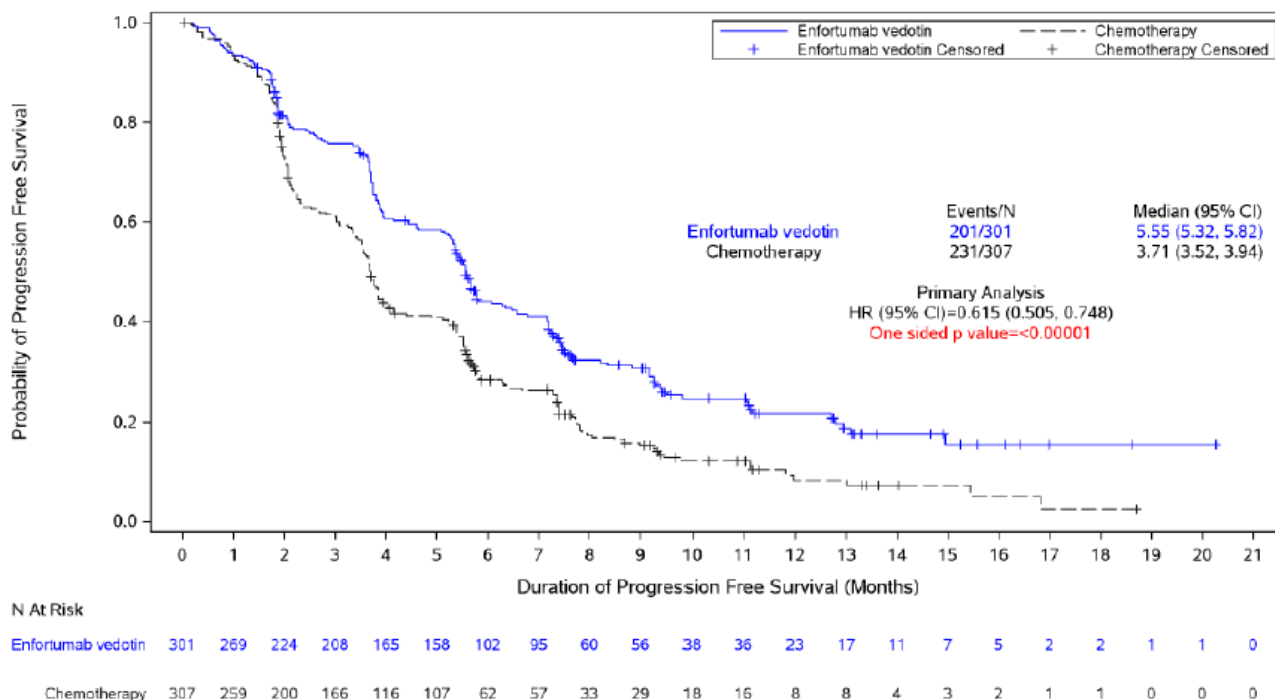
Data odcięcia 15 Lipca 2020.

[†] ocenione przez badacza przy użyciu kryteriów RECIST wersja 1.1.

[‡] wcześniej określony próg skuteczności = 0,02189, 1-stronny (dostosowany według obserwowanych 432 zdarzeń PFS1).

^{‡‡}Wskaźnik PFS i 95% CI oszacowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera i formuły Greenwooda.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Padcev*, EMA/249357/2022, 24 February 2022, s. 112.



Rysunek 5. Wykres Kaplana-Meiera dla PFS1: EV-301 (FAS)

PFS1- Przeżycie wolne od progresji 1: czas od daty randomizacji do daty radiologicznej progresji choroby (wg RECIST v1.1) wg badacza lub do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

FAS – wszyscy pacjenci poddani randomizacji

Źródło: European Medicines Agency, CHMP assessment report Padcev, EMA/249357/2022, 24 February 2022, str. 113.

Przeżycie wolne od progresji w kolejnej linii leczenia (PFS2)

Jako eksploracyjny punkt końcowy opisano PFS2 zdefiniowane jako czas od randomizacji do kolejnej progresji choroby po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Mediana PFS2 wynosiła 9,6 miesiąca w ramieniu enfortumabu, a w ramieniu chemioterapii 7,0 miesiąca. Oszacowany wskaźnik HR wskazuje na wyższość ocenianej technologii w porównaniu ze standardową chemioterapią: HR= 0,619 (95% CI: 0,497; 0,771), p<0,001.

Tabela 15. Podsumowanie PFS2 po terapii kolejnej linii według badacza

Parametr/ Statystyka	Czas przeżycia wolnego od progresji	
	Padcev N = 301	Chemioterapia N = 307
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby lub zgon bez udokumentowanej progresji [n (%)]	152 (50,5)	195 (63,5)
• Radiograficzna progresja	36 (12,0)	54 (17,5)
• Śmierć bez udokumentowanej progresji	104 (34,6)	125 (40,7)
• Inne zdarzenie PFS2 [†]	12 (4,0)	16 (6,2)
• Pacjenci cenzurowani	149 (49,5)	112 (36,5)
Czas trwania PFS2 (miesiące)*		
• Mediana PFS [(95% CI)]	9,63 (8,21; 10,58)	7,00 (6,54; 8,05)
• Zakres §	0,03+; 23,29+	0,03+; 20,27
Analiza danych stratyf kowanych¶		
• Współczynnik ryzyka [HR (95% CI)] ‡	0,619 (0,497; 0,771)	
• Jednostronna wartość p ‡‡	<0,001	

[†]Obejmuje rozpoczęcie innego leczenia kolejnej linii nowej terapii przeciwnowotworowej po zakończeniu leczenia lekiem badanym.

§+ oznacza, że obserwowany czas pochodził od uczestników cenzurowanych.

* W oparciu o oszacowanie Kaplana-Meiera.

¶ Czynniki stratyfikacji obejmowały ECOG PS, region geograficzny, przerzuty do wątroby z elektronicznego formularza opisu przypadku (Case Report Form)

‡ W oparciu o test log-rank.

‡ W oparciu o model proporcjonalnego hazardu Coxa.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Padcev*, EMA/249357/2022, 24 February 2022, s. 116.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi

Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) to odsetek uczestników z potwierdzoną całkowitą (CR) lub częściową (PR) obiektywną odpowiedzią ocenioną według badacza w oparciu o RECIST v.1.1.

Potwierdzone ORR było wyższe w grupie otrzymującej enfortumab wedotyny niż w grupie otrzymującej chemioterapię (40,6% [95% CI: 34,9; 46,5] vs. 17,9% [95% CI: 13,7; 22,8]; $p < 0,001$). Całkowitą odpowiedź obserwowano u 4,9% pacjentów (14 z 288) w grupie enfortumabu wedotyny i u 2,7% pacjentów (8 z 296) w grupie chemioterapii.

Tabela 16. Podsumowanie najlepszej odpowiedzi ogólnej według badacza: EV-301 (RES)

Odpowiedź ogólna		
Parametr/Statystyka	Padcev (N = 288)	Chemoterapia (N = 296)
Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie [n (%)]†		
CR	14 (4,9)	8 (2,7)
PR	103 (35,8)	45 (15,2)
SD	90 (31,3)	105 (35,5)
PD	44 (15,3)	83 (28,0)
NE	37 (12,8)	55 (18,6)
ORR [n (%)]	117 (40,6)	53 (17,9)
95% CI (%) ‡	(34,90; 46,54)	(13,71; 22,76)
Wartość p §	< 0.001*	

Data odczytu 15 Lipca 2020.

CI- przedział ufności; CR- całkowita odpowiedź; ORR- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; PR- częściowa odpowiedź; NE- nie można ocenić; RES- narzędzie do oceny odpowiedzi; DOR- czas trwania odpowiedzi na leczenie; SD- odchylenie standardowe; PD- choroba progresywna. † Definicja najlepszej odpowiedzi ogólnej była zgodna z RECIST 1.1. CR/PR musiały zostać potwierdzone w 2 skanach w odstępie co najmniej 4 tygodni. Minimalny czas trwania stabilnej choroby wynosił 7 tygodni.

‡ Przy użyciu dokładnej metody opartej na rozkładzie dwumianowym [Clopper & Pearson, 1934].

§ Na podstawie testu Cochrań-Mantela-Haenszela. Czynniki stratyfikacji były ECOG PS, region i przerzuty do wątroby na podstawie IRT. Dla wartości p dla ORR i DCR, * oznacza, że wartości p punktów końcowych są \leq wcześniej ustalonej 1-stronnej granicy skuteczności 0,025 (skorygowanej o 100% frakcji informacji).

* W oparciu o oszacowanie Kaplana-Meiera.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Padcev*, EMA/249357/2022, 24 February 2022, s. 113 – 114.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi (DOR) zdefiniowano jako czas od daty pierwszej odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR) wg RECIST v1.1 (w zależności od tego, która z nich zostało odnotowana jako pierwsza), która była potwierdzona przez badacza, do daty progresji radiologicznej lub daty zgonu dla uczestników, którzy osiągnęli CR lub PR.

U pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,39 miesiąca w grupie otrzymującej enfortumab wedotyny i 8,11 miesiąca w grupie otrzymującej chemioterapię.

Tabela 17. Wyniki dla czasu trwania odpowiedzi

Czas trwania odpowiedzi		
Parametr/ Statystyka	Padcev N = 117	Chemioterapia N = 53
Zdarzenia [n(%)]	63 (53,8)	29 (54,7)
• Radiograficzna progresja	62 (53,0)	28 (52,8)
• Śmierć bez udokumentowanej progresji	1 (0,9)	1 (1,9)

Czas trwania odpowiedzi		
Parametr/ Statystyka	Padcev N = 117	Chemioterapia N = 53
Cenzurowani uczestnicy [n(%)]	54 (46,2)	24 (45,3)
• Brak zdarzeń	52 (44,4)	23 (43,3)
• Zdarzenie po nowej terapii przeciwnowotworowej	2 (1,7)	1 (1,9)
DOR (miesiące)*		
• Mediana DOR (95% CI)	7,39 (5,59; 9,46)	8,11 (6,56; 9,56)
• Zakres ‡	1,84+; 18,23+	3,48; 16,89+
Odsetek pacjentów bez progresji ani zgonu [% (95% CI)][§]		
• Po 6 miesiącach	53,8 (43,67; 62,97)	56,0 (40,13; 69,24)
• Po 12 miesiącach	27,7 (17,00; 39,53)	19,8 (7,04; 37,18)

Data odcięcia danych 15 lipca 2020.

* W oparciu o oszacowanie Kaplana-Meiera.

‡ + oznacza, że obserwowany czas pochodził od uczestników cenzurowanych.

§ Odsetek pacjentów bez progresji ani zgonu od momentu pierwszego potwierdzenia CR lub PR. Wskaźniki dla pozostałych punktów czasowych i 95% CI oszacowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera i formuły Greenwooda.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Padcev*, EMA/249357/2022, 24 February 2022, s. 114.

Wskaźnik kontroli choroby

Wskaźnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany został jako odsetek uczestników z najlepszą całkowitą odpowiedzią w postaci potwierdzonej CR lub potwierdzonej PR lub SD, zgodnie z oceną badacza według RECIST v1.1. Kontrolę choroby obserwowano u 71,9% (95% CI: 66,3; 77,0) w grupie przyjmującej Padcev i u 53,4% (95% CI: 47,5; 59,2) w grupie przyjmującej chemioterapię (p<0,001).

PODSUMOWANIE

W końcowej analizie skuteczności w badaniu EV-301 mediana OS wynosiła 12,91 miesiąca (95% CI: 11,01; 14,92) w ramieniu enfortumabu wedotyny i 8,94 miesiące (95% CI: 8,25; 10,25) w ramieniu chemioterapii. Zastosowanie leku Padcev zmniejszyło ryzyko zgonu, co wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia w porównaniu z chemioterapią (HR=0,70 [95% CI: 0,58; 0,85]; p=0,00015).

Również w zakresie przeżycia wolnego od progresji ramię, które otrzymało enfortumab wedotyny, charakteryzowało się lepszymi wynikami niż ramię chemoterapii (mediana przeżycia wolnego od progresji: 5,55 vs. 3,71 miesiące; współczynnik ryzyka dla progresji lub zgonu wynosił 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75; p<0,001).

Enfortumab wedotyny wykazywał wyższą skuteczność w zakresie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi z ORR wynoszącym 40,6% w porównaniu z 17,9% dla ramienia chemioterapii (p < 0,001). Łącznie 4,9% i 35,8% pacjentów osiągnęło potwierdzoną całkowitą i częściową odpowiedź odpowiednio w ramieniu enfortumabu wedotyny, w porównaniu z 2,7% i 15,2% w ramieniu chemioterapii. Z kolei wyniki dla mediany czasu trwania odpowiedzi wskazywały na wyższą skuteczność chemioterapii w porównaniu do leku Padcev (8,11 miesiąca vs 7,39 miesiąca).

W porównaniu z chemioterapią, pacjenci otrzymujący enfortumab wedotyny odnotowali mniejsze pogorszenie i zmiany w jakości życia w ciągu pierwszych 12 tygodni. U większej liczby pacjentów w grupie EV nastąpiła poprawa w porównaniu z chemioterapią w 10 z 15 domen QLQ-C30; poprawa w zakresie odczuwania bólu wykazała największą korzyść.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Główne badanie rejestracyjne: EV-301

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była ogólnie wysoka i podobna w obu grupach (93,9% w grupie enfortumabu wedotyny i 91,8% w grupie chemioterapii). Mediana ekspozycji na enfortumab wedotyny wynosiła 4,99 miesiąca, natomiast na chemioterapię 3,45 miesiąca. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego związane z leczeniem wystąpiły u 51,4% pacjentów w grupie enfortumabu wedotyny i u 49,8% w grupie chemioterapii. Po dostosowaniu do ekspozycji na leczenie, wskaźnik wynosił 2,4 i 4,3 zdarzenia na pacjento-rok odpowiednio w grupie enfortumabu wedotyny i grupie chemioterapii. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego związane z leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w grupie otrzymującej enfortumab wedotyny obejmowały wysypkę plamistą (7,4%), zmęczenie (6,4%) i zmniejszenie liczby neutrofilów (6,1%) w porównaniu ze zmniejszeniem liczby neutrofilów (13,4%), niedokrwistością (7,6%), zmniejszeniem liczby białych krwinek (6,9%), neutropenią (6,2%) i neutropenią gorączkową (5,5%) u pacjentów leczonych chemioterapią.

W ramieniu enfortumabu wedotyny, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) występującymi u $\geq 20\%$ uczestników były: łysienie, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, biegunka, obwodowa neuropatia czuciowa, świąd, nudności, zaparcia, dysgeuzja i gorączka.

W ramieniu chemioterapii najczęstszymi TEAE występującymi u $\geq 20\%$ uczestników były łysienie, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, nudności, zaparcia, biegunka i obwodowa neuropatia czuciowa.

Spśród zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z lekiem, które wystąpiły u $\geq 10\%$ uczestników w każdym z ramion w badaniu EV-301, częstość występowania obwodowej neuropatii czuciowej, dysgeuzji, świądu, wysypki, suchej skóry i wysypki plamisto-grudkowej była większa w ramieniu enfortumabu wedotyny.

W ramieniu enfortumabu wedotyny, TEAEs stopnia 3 lub 4 wg NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) występujące u $\geq 5\%$ uczestników to niedokrwistość, zmęczenie, zmniejszenie liczby neutrofilów, hiperglikemia, zmniejszenie apetytu i wysypka plamista. W ramieniu chemioterapii najczęstszymi TEAE stopnia 3 lub 4 występującymi u $\geq 5\%$ uczestników były: zmniejszenie liczby neutrofilów, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek i neutropenia gorączkowa. Chociaż biegunka była częstym zdarzeniem niepożądanym (ang. *adverse event*, AE) w przypadku EV (34,8%), stopień 3-4 obserwowano tylko u 3,7% [ramię chemioterapii; 22,7% (wszystkie AE) i 1,7% (stopień 3-4)].

Częstość występowania zakażeń stopnia 3-4 w badaniu EV-301 była większa w ramieniu EV, pomimo neutropenii występującej częściej w ramieniu chemioterapii. Ekspozycja była o 1,5 miesiąca dłuższa w ramieniu EV.

W badaniu EV-301 hiperglikemia stopnia 3-4 wystąpiła u 21 pacjentów (7,1%;) w ramieniu EV i u 2 pacjentów (0,7%) w ramieniu chemioterapii.

Ostre uszkodzenie nerek wystąpiło u 8 pacjentów (2,7%) w ramieniu EV-301 EV w porównaniu do 2 pacjentów (0,7%) w ramieniu chemioterapii.

W badaniu 301, w ramieniu enfortumabu wedotyny, zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 uznanymi za związane z lekiem, występującymi u $\geq 5\%$ uczestników były zmęczenie, zmniejszenie liczby neutrofilów i wysypka plamisto-grudkowa. W ramieniu chemioterapii najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 związanymi z lekiem, występującymi u $\geq 5\%$ uczestników, były: neutropenia, niedokrwistość, neutropenia gorączkowa, zmniejszenie liczby neutrofilów i zmniejszenie liczby białych krwinek.

Zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia (ang. *adverse events of special interest*, AEOI) dla enfortumabu wedotyny obejmują reakcje skórne (ciężkie skórne reakcje niepożądane i wysypka), hiperglikemię, neuropatię obwodową, biegunkę, nudności, wymioty, zespół suchego oka, niedokrwistość, zdarzenia związane z wynaczynieniem, neutropenię, reakcje związane z infuzją (inne niż zdarzenia związane z wynaczynieniem), zaburzenia rogówki, niewyraźne widzenie i przeciwciała antyterapeutyczne (ang. *Anti Therapeutics Antibody*, ATA).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, skutkujące zmniejszeniem dawki, przerwaniem leczenia lub wycofaniem z badania wystąpiły u 32,4%, 51,0% i 13,5% pacjentów w grupie enfortumabu wedotyny, oraz u 27,5%, 18,9% i 11,3% w grupie otrzymującej chemioterapię.

Informacje z ChPL:

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi enfortumabu wedotyny były łysienie (48,8%), zmęczenie (46,8%), zmniejszony apetyt (44,9%), neuropatia obwodowa czuciowa (38,7%), biegunka (37,6%), nudności (36%), świąd (33,4%), zaburzenia smaku (29,9%), niedokrwistość (26,5%), zmniejszenie masy ciała (23,4%), wysypka plamisto-grudkowa (22,9%), suchość skóry (21,6%), wymioty (18,4%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (15,3%), hiperglikemia, (13,1%), zespół suchego oka (12,8%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (12,1%) i wysypka (10,4%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były biegunka (2%) i hiperglikemia (2%). Dziewięć procent pacjentów trwale odstawiło enfortumab wedotyny z powodu działań niepożądanych; najczęstszym działaniem niepożądanym ($\geq 2\%$) prowadzącym do odstawienia dawki była neuropatia obwodowa czuciowa (4%). Działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania dawki wystąpiły u 44% pacjentów; najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do przerwania podawania dawki były: neuropatia obwodowa czuciowa (15%), zmęczenie (7%), wysypka plamisto-grudkowa (4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (4%), niedokrwistość (3%), biegunka (3%) i hiperglikemia (3%). Trzydzieści pięć procent pacjentów wymagało zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych; najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: neuropatia obwodowa czuciowa (10%), zmęczenie (5%), wysypka plamisto-grudkowa (4%) i zmniejszony apetyt (2%).

Bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny w monoterapii oceniano u 680 pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy w badaniach klinicznych otrzymali dawkę 1,25 mg/kg mc. w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu. Mediana czasu narażenia pacjentów na enfortumab wedotyny wynosiła 4,7 miesiąca (zakres od 0,3 do 34,8 miesiąca).

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono w tabeli poniżej według częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 18. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych Padcevem zgodnie z ChPL

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niedokrwistość
Nieznana ¹	Neutropenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba neutrofilii
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiperglikemia, zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Neuropatia obwodowa czuciowa, zaburzenia smaku
Często	Neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa, parestezja, niedoczulica, zaburzenia chodu, osłabienie mięśni
Niezbyt często	Polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia, neurotoksyczność, dysfunkcja ruchowa, zaburzenia czucia, atrofia mięśni, neuralgia, porażenie nerwu strzałkowego, utrata czucia, uczucie pieczenia skóry, uczucie pieczenia
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Zespół suchego oka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Łysienie, świąd, wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, suchość skóry
Często	Wykwit polekowy, złuszczenie skóry, zapalenie spojówek, dermatoza pęcherzowa, powstawanie pęcherzy, zapalenie jamy ustnej, zespół erytrodstezji dłoniowo-podeszwowej, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka pęcherzykowa

Niezbyt często	Uogólnione złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczeniowa, pemfigoid, wysypka plamisto-pęcherzykowa, zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wyprzenie, podrażnienie skóry, wyprysk zastoinowy, pęcherz z krwią
Nieznana ¹	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, związane z lekiem symetryczne wyprzenie i wykwyty zgięciowe,
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie
Często	Wynacznienie w miejscu wlewu
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszona masa ciała

¹ Na podstawie danych zgromadzonych na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Źródło: ChPL Padcev s. 9 – 10.

W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁶, na dzień 01.02.2023 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Padcev.

W bazie VigiAccess¹⁷ prowadzonej przez WHO, na dzień 01.02.2023 r., odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 955 pacjentów. Najczęściej odnotowywano:

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (401), w tym m.in.: rumień (156), świąd (39), zespół Stevensa-Johnsona (30), działanie toksyczne na skórę (28), łysienie (26);
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (298), w tym m. in.: zmęczenie (91), śmierć (44), astenia (42), postępowanie choroby (19);
- Zaburzenia układu nerwowego (224), w tym przede wszystkim neuropatia obwodowa (142);
- Zaburzenia żołądka i jelit (165), w tym m.in.: biegunka (67), nudności (53), wymioty (26);
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (144), w tym m.in.: hiperglikemia (48), spadek apetytu (36), odwodnienie (20);
- Zaburzenia krwi i układu limfatycznego (112), w tym m.in.: neutropenia (42), anemia (21), trombocytopenia (20);
- Infekcje i zakażenia (112), w tym m.in.: sepsa (22), infekcje układu moczowego (20).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁸, na dzień 01.02.2023 r., odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Padcev. Zidentyfikowano 1 041 przypadków działań niepożądanych, w tym 786 ciężkich, a w tym 200 zgonów.

W bazie EudraVigilance¹⁹, na dzień 01.02.2023 r. odnotowano 917 zgłoszeń działań niepożądanych.

Podsumowanie

Najczęstszymi TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) występującymi u $\geq 20\%$ uczestników w ramieniu z enfortumabem wedotyny były łysienie, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, biegunka, obwodowa neuropatia czuciowa, świąd, nudności, zaparcia, dysgeusia i gorączka.

¹⁶ <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa> [data dostępu: 01.02.2023 r.]

¹⁷ <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 01.02.2023 r.]

¹⁸ <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> [data dostępu: 01.02.2023 r.]

¹⁹ <https://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html> [data dostępu: 01.02.2023 r.]

Częstość występowania wszystkich reakcji skórnych i ciężkich skórnych działań niepożądanych w ramieniu EV w badaniu EV-301 w porównaniu z ramieniem chemioterapii (53,7% / 26,0% vs 19,9% / 9,3%) była wysoka.

Neuropatia obwodowa występowała powszechnie u osób leczonych enfortumabem wedotyny (50,3% w ramieniu EV i 34,4% w ramieniu chemioterapii w badaniu EV-301), głównie w stopniu niskim; u niewielu osób wystąpiły zdarzenia stopnia 3, a u 1 osoby wystąpiło zdarzenie stopnia 4. Zdarzenia związane z neuropatią obwodową miały głównie charakter czuciowy. Neuropatia obwodowa była najczęstszym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia w populacji bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny (4,8% w ramieniu enfortumab wedotyny badania EV-301 w porównaniu z 2,1% w ramieniu chemioterapii i 7,2% w badaniu EV-201/C1).

Hiperglikemia jest kluczowym zdarzeniem niepożądanym będącym przedmiotem zainteresowania. W badaniu EV-301 u 11,8% uczestników w ramieniu EV i 2,7% w ramieniu chemioterapii wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie związane z hiperglikemią, przy czym hiperglikemia stopnia 3-4 wystąpiła u 21 pacjentów (7,1%;) w ramieniu EV i u 2 pacjentów (0,7%) w ramieniu chemioterapii. Przypadek śmiertelny z powodu hiperglikemii związanej z leczeniem wystąpił w ramieniu enfortumabu wedotyny. Dane w szczególności z randomizowanego badania 301 sugerowały, że zdarzenia związane z hiperglikemią były częstsze u osób z wyjściowym BMI ≥ 30 kg/m² oraz u pacjentów z wcześniejszą hiperglikemią w wywiadzie, którzy byli leczeni enfortumabem wedotyny.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, skutkujące zmniejszeniem dawki, przerwaniem leczenia lub wycofaniem z badania wystąpiły u 32,4%, 51,0% i 13,5% pacjentów w grupie enfortumabu wedotyny, oraz u 27,5%, 18,9% i 11,3% w grupie otrzymującej chemioterapię. Stosunkowo wysoki odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji, szczególnie tych które prowadziły do przerwania leczenia, może sugerować, że zdarzenia te wpływały na jakość życia pacjentów.

Zdarzenia niepożądane odnotowane podczas prowadzenia badania EV-301 są zbliżone do działań niepożądanych zarejestrowanych po dopuszczeniu leku do obrotu.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

W związku z faktem, iż badania: EV-101 oraz EV-201 stanowią informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Padcev, a ich wyniki potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu głównym (EV-301), odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

Skuteczność

a. Wpływ na przeżycie

W momencie odcięcia danych odnotowano łącznie 301 zgonów (enfortumab wedotyny, n=134; chemioterapia, n=167). W porównaniu z chemioterapią, enfortumab wedotyny zmniejszył ryzyko zgonu o 30% (HR=0,70 [95% CI: 0,56-0,89]; p=0,00142), co skutkowało statystycznie istotną poprawą przeżycia całkowitego. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,88 miesięcy (95% CI: 10,58-15,21 miesięcy) z enfortumabem wedotyny i 8,97 miesięcy (95% CI: 8,05-10,74 miesięcy) z chemioterapią. Szacowane wskaźniki 12-miesięcznego przeżycia (95% CI) wynosiły 51,5% (44,6-58,0) i 39,2% (32,6-45,6) odpowiednio z enfortumabem wedotyny i chemioterapią.

Lek Padcev w porównaniu z chemioterapią wykazywał wyższość w zakresie przeżycia całkowitego. Różnica mediany przeżycia wynosiła 3,91 miesiąca na korzyść ocenianej technologii.

b. Odpowiedź na leczenie

Potwierdzony ogólny odsetek odpowiedzi był wyższy u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny (40,6% [95% CI: 34,9-46,5]) niż u pacjentów leczonych chemioterapią (17,9% [95% CI: 13,7-22,8]; p<0,001). Całkowitą odpowiedź uzyskano odpowiednio u 4,9% (n=14/288) i 2,7% (n=8/296) w grupie enfortumabu wedotyny i chemioterapii; wskaźnik kontroli choroby wyniósł odpowiednio 71,9% (95% CI: 66,3-77,0) i 53,4% (95% CI: 47,5-59,2; p<0,001). U pacjentów z ogólną odpowiedzią czas trwania odpowiedzi wynosił odpowiednio 7,39 i 8,11 miesiąca.

Wyższy odsetek pacjentów u których uzyskano potwierdzoną ogólną odpowiedź na leczenie przemawia za wyższością enfortumabu wedotyny w porównaniu do chemioterapii. Korzystne wyniki dla leku Padcev można również zaobserwować w zakresie wskaźnika kontroli choroby.

c. Przeżycie wolne od progresji choroby

Enfortumab wedotyny istotnie poprawił przeżycie wolne od progresji, z 38% zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu (HR=0,62 [95% CI: 0,51-0,75]; P<0,00001). Mediana przeżycia wolnego od progresji przy zastosowaniu enfortumabu wedotyny wynosiła 5,55 miesiąca (95% CI: 5,32-5,82) i 3,71 miesiąca (95% CI: 3,52-3,94) przy

zastosowaniu chemioterapii. Również w przypadku esktrapolowanego punktu PSF2 wyniki wskazują na wyższość ocenianej technologii: mediana była liczbowo dłuższa w ramieniu enfortumabu (9,6 miesiąca) w porównaniu z ramieniem chemioterapii (7,0 miesiąca), HR= 0,619 (95% CI: 0,497: 0,771), p<0,001.

d. Czas trwania odpowiedzi

U pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,39 miesiąca w grupie otrzymującej enfortumab wedotyny i 8,11 miesiąca w grupie otrzymującej chemioterapię. W zakresie tego punktu końcowego uzyskane wyniki nie wskazywały na wyraźną wyższość żadnej z zastosowanych terapii.

e. Pozostałe punkty końcowe

W porównaniu z chemioterapią, pacjenci otrzymujący enfortumab wedotyny mieli liczbowo mniejsze pogorszenie i zmienność QoL w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia. Więcej pacjentów w interwencji miało poprawę w stosunku do chemioterapii w 10 z 15 domen kwestionariusza QLQ-C30; poprawa w zakresie bólu wykazała największą korzyść.

Bezpieczeństwo

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna między ramionami.

Zidentyfikowano kilka zdarzeń niepożądanych specyficznie związanych z enfortumabem wedotyny. Najbardziej niepokojące zdarzenia to ciężkie reakcje skórne, włączając przypadki śmiertelne, hiperglikemia i polineuropatia. Istotne znaczenie mają również zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego wpływające na jakość życia. Podsumowując, profil bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny jest możliwy do opanowania klinicznie i nie budzi większych zastrzeżeń.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: „Zalecana dawka enfortumabu wedotyony 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 do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.”
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Padcev, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ($\approx 1,82$ dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg).
- Koszt paklitakselu oraz docetakselu obliczono w oparciu o cenę wyliczoną z danych sprawozdawczych NFZ.
- Wyliczono roczny koszt terapii lekiem Padcev.
- Średni czas podawania leku wynosił 5,36 miesięcy dla enfortumabu (min. 0,5; max. 19,4) oraz 3,96 miesiąca (min. 0,2; max. 15,0) dla chemioterapii (na podstawie informacji z badania EV-301).
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID, tj. 01.12.2022 r., dane o cenie leku Padcev były dostępne dla pięciu krajów europejskich tj. Danii, Wielkiej Brytanii, Niderlandów oraz Słowenii gdzie lek jest refundowany oraz Norwegii, gdzie nie jest on refundowany. Do wyliczeń przyjęto cenę z rynku słoweńskiego, która jest [REDAKOWANE].
- Dostępna cena była ceną hurtową. Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 01.09.2023 r.

Założenia dla komparatorów:

- Zgodnie z badaniem rejestracyjnym za komparator przyjęto: docetaksel oraz paklitaksel. Zrezygnowano z winfluiny, ponieważ nie jest ona finansowana w Polsce.
- Dawkowanie leków przyjęto wg głównego badania rejestracyjnego: docetaksel 75 mg/m² lub paklitaksel 175 mg/m² podawany dożylnie w 1. dniu 21-dniowego cyklu.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ($\approx 1,82$ dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg).
- Cena poszczególnych leków jest średnią ceną efektywną wyliczoną jako koszt, jaki w czerwcu 2021 roku NFZ zapłacił świadczeniodawcom za 1 mg docetakselu lub paklitakselu podawanych drogą dożylną.
- Koszty roczny terapii komparatorów oraz koszt terapii komparatorów do wartości oczekiwanej czasu do progresji oszacowano zgodnie z założeniami dla ocenianej technologii.
- W kosztach terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 19. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,697	Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-09
Dawka zalecana enfortumabu na podanie [mg]	87,5	ChPL Padcev
Cykl leczenia [dni]	28	ChPL Padcev
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	3	ChPL Padcev
Cena enfortumabu za mg [PLN]		Baza EURIPID – cena ze Słowenii

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 20. Dane wejściowe – komparator

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka paklitakselu zalecana na podanie [mg]	318,5	ChPL Padcev
Dawka docetakselu zalecana na podanie [mg]	136,5	ChPL Padcev
Cykl leczenia [dni]	21	ChPL Padcev
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Padcev
Cena za 1 mg paklitakselu [PLN]	7,31	średnia cena produktu jednostkowego z bazy SWIAD NFZ
Cena za 1 mg docetakselu [PLN]	0,788	średnia cena produktu jednostkowego z bazy SWIAD NFZ

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych oraz dla średniego czasu podania kosztów terapii lekiem enfortumab oraz komparatorów, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL.

Tabela 21. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
Oceniana technologia: enfortumab						
Enfortumab	87,5	28	3	13		
Komparator: paklitaksel						
Paklitaksel	318,5	21	1	17	7,31	39 580
Komparator: docetaksel						
Docetaksel	136,5	21	1	17	0,79	1 833

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 22. Oszacowanie kosztów terapii dla średniego czasu podania

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli dla średniego czasu podania	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
Oceniana technologia: enfortumab						
Enfortumab	87,5	28	3	6		
Komparator: paklitaksel						
Paklitaksel	318,5	21	1	4	7,31	9 313
Komparator: docetaksel						
Docetaksel	136,5	21	1	4	0,79	431

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Założenia

Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego EV-301, przyjęto model oparty na przeżyciach.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu badania i horyzontu dożywotniego.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu IPDfromKM w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 22. miesiąc. Szczegóły dotyczące odczytu danych z wykresu oraz wyznaczenia wartości inkrementalnej RMST zostały opisane poniżej.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (oceniając technologią i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania efektów zdrowotnych.

Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Padcev

1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmuje:

- wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*);
- dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia;
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu;
- w przypadku przeprowadzenia analizy z innymi założeniami dotyczącymi punktów obcięcia niż opisane w metodyce, należy określić i zdefiniować nowy punkt czasowy do którego ma być wyliczony wskaźnik LYG.

3. Metodyka

- analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio);
- do analizy zostało włączone badanie dwuramienne dotyczące przeżycia całkowitego (*ang. overall survival, OS*);

- w analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI);
- wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (*ang. restricted mean survival time, RMST*);
- zyskane lata życia (*ang. life years gained, LYG*) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

Etapy procesu

3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*IPD - individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu pakietu *IPDfromKM*²⁰. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

3.2 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie badania

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie badania (*tau* = maksymalny wspólny punkt czasowy dla obydwu ramion badania) został oszacowany przy wykorzystaniu pakietu *survRM2*²¹.

3.3 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*²². Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia został zastosowany rozkład Gamma o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (*ang. Akaike Information Criterion, AIC*), a dodatkowo rozkład Weibulla.

3.4 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv*²³. Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

Założenia do analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN):

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów, która odpowiada polu pod krzywą i tym samym przewidywanym latom życia w populacji generalnej. Szacowanie metodą sumy pól prostokątów ma ograniczoną precyzję.
- Przewidywane lata życia dla leku i komparatora odpowiadają powyższym założeniom.
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia związane z chorobą, zyskane lata życia po zastosowaniu nowej opcji postępowania, a także odsetek zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanych lat życia populacji generalnej.

Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględnia dodatkowo następujące punkty:

- zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby;
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii (koszt komparatora był stały);
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

²⁰ Liu 2020

²¹ Uno 2020

²² Baio 2020

²³ Jackson 2016

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność;
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

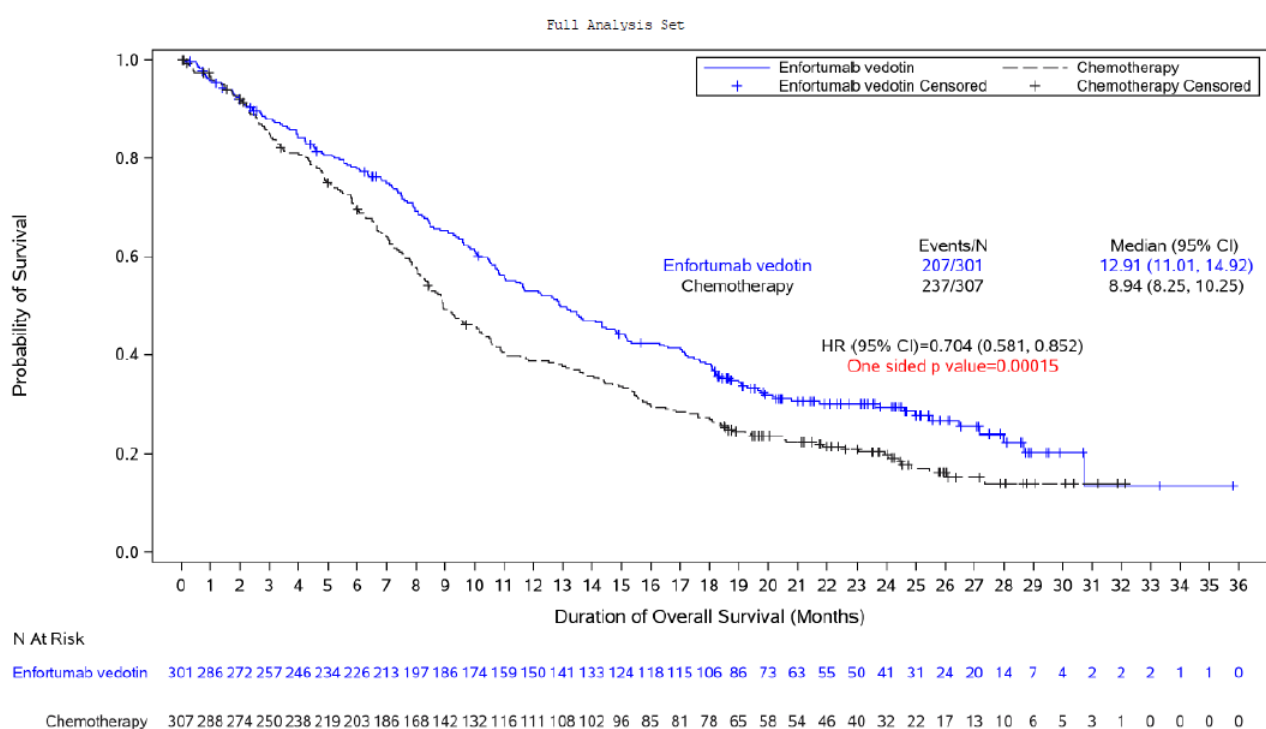
Założenia dotyczące oszacowania kosztów terapii i komparatora zostały przedstawione w rozdziale 7.2.1

7.2.2. Dane wejściowe

Analiza kliniczna

Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej, opisanymi w rozdziale 7.3.1, dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego EV-301 z zastosowaniem pakietu IPDfromKM w środowisku R.

Poniżej przedstawiono wykres źródłowy, dla którego dokonano odczytu danych.



Rysunek 6. Wykres Kaplana-Meiera dla OS, analiza końcowa: EV-301 (populacja FAS [full analysis set] – wszyscy pacjenci poddani randomizacji), data odcięcia danych: 30 lipca 2021 r.

Źródło: European Medicines Agency, CHMP assessment report Padcev, EMA/249357/2022, 24 February 2022, str. 112.

Analiza ekonomiczna

Dane wejściowe stanowiły oszacowane roczne koszty ocenianej interwencji i komparatora, dla których założenia i wyniki zostały przedstawione w rozdziale 7.1.

7.2.3. Wyniki

Analiza kliniczna

Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (arm 0) wraz z przedziałem ufności
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (arm 1) wraz z przedziałem ufności

- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. life years gained, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (arm 0) względem wartości RMST komparatora (arm 1).
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowaną przy użyciu rozkładów Weibulla i Gamma funkcjami rozkładu dla horyzontu dożywoźnego.

Tabela 23. Wartości RMST (w miesiącach) oraz LYG w horyzoncie badania (tau =22 msc)

	tau = 22 msc	0.95 LCI	0.95UCI
RMST arm0 [msc]	12,86	11,82	13,9
RMST arm1 [msc]	11,13	10,15	12,12
ΔRMST [msc]	1,73	1,67	1,78
LYG	0,14		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

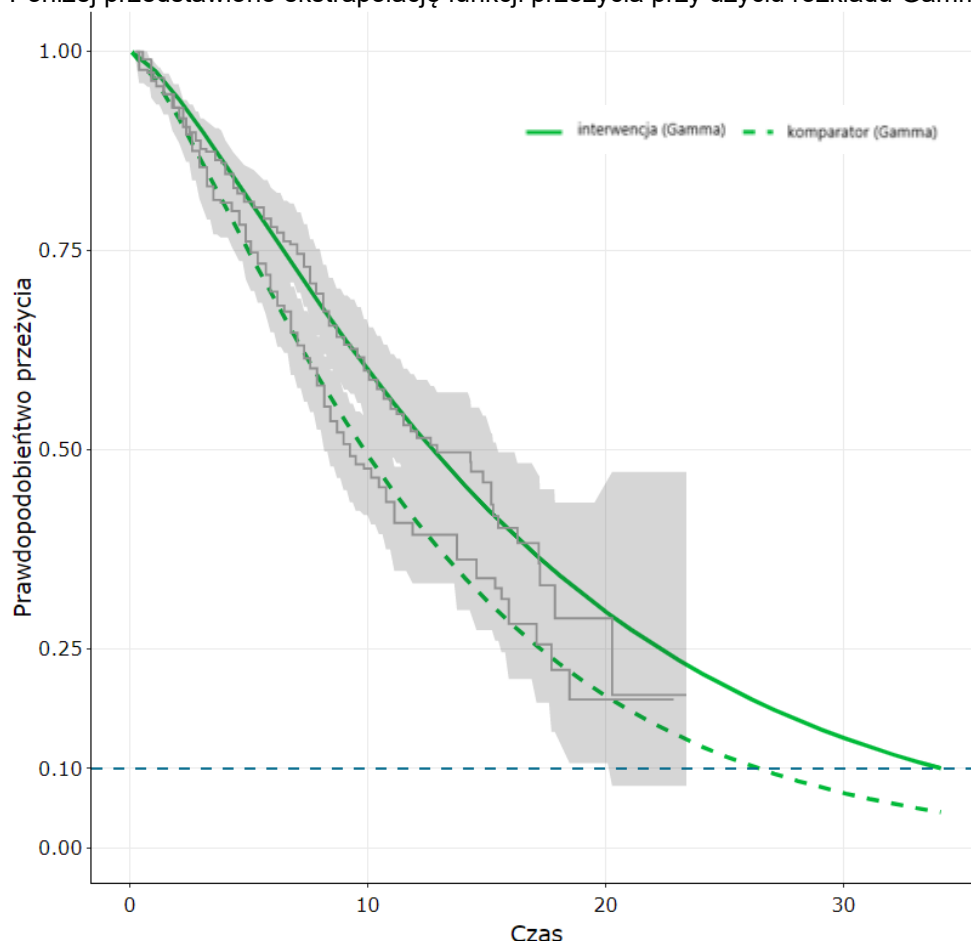
Tabela 24. Wartości RMST (w miesiącach) oraz LYG w horyzoncie dożywoźnym (tau =35 msc)

	Rozkład Gamma		
	tau = 35	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	15,18	13,65	16,9
RMST arm1 [msc]	12,25	10,92	13,68
ΔRMST [msc]	2,93	2,73	3,22
LYG	0,24		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

W przypadku zastosowania rozkładu Weibulla wartość LYG dla tau 33 msc wyniosła 14,91 (95% CI: 13,21; 16,57).

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Gamma.



Rysunek 7. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Gamma

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

W Tabeli 26 oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.

Tabela 25. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny przy zastosowaniu rozkładu Gamma

Horyzont badania			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	0,99	0,85	0,14
Oczekiwany	1,07	0,93	0,14
Maksymalny (95%CI)	1,16	1,01	0,15
Optymistyczny	1,16	0,85	0,31
Pesymistyczny	0,99	1,01	-0,03
Horyzont dożywni			
Rozkład Gamma			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	1,12	0,91	0,20
Oczekiwany	1,27	1,02	0,24
Maksymalny (95%CI)	1,39	1,14	0,26
Optymistyczny	1,39	0,91	0,48
Pesymistyczny	1,12	1,14	-0,02

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie badania wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,14 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 0,31 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,03 LYG;

natomiast w horyzoncie dożywnim przy zastosowaniu rozkładu Gamma:

- w wariancie oczekiwanym: 0,24 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 0,48 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,02 LYG;

z kolei przy zastosowaniu rozkładu Weibulla:

- w wariancie oczekiwanym: 0,24 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 0,47 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,01 LYG.

Dla porównania w odnalezionych analizach HTA z innych krajów, w dokumentach dostarczonych przez wnioskodawcę do CADTH, zawarto informację o efekcie inkrementalnym 0,31 QALYs dla ocenianej interwencji w porównaniu z docetakselem lub paklitakselem. TLV obliczyło efekt na poziomie 0,19 QALYs w porównaniu z winfluną. Z kolei w publikacji Wu 2022 efekty inkrementalne wyniosły 0,16 – 0,17 QALY.

Analiza ekonomiczna

Poniżej oszacowano roczne koszty terapii w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii, przy założeniu stałych kosztów komparatora.

Tabela 26. Oszacowanie kosztów terapii w porównaniu do średniego kosztu komparatora

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Padcev)		20 707	
Średni		20 707	
Maksymalny (+20% ceny Padcev)		20 707	

Źródło: Opracowanie własne.

Poniżej przedstawiono oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, w oparciu o ekstrapolację rozkładem Gamma.

Tabela 27. Koszt uzyskania spodziewanych efektów zdrowotnych [PLN] w porównaniu do średniego kosztu komparatora

Horyzont badania				Horyzont dożywotni			
Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny		19 206		Minimalny		21 138	
Oczekiwany		19 206		Oczekiwany		21 138	
Maksymalny		19 206		Maksymalny		21 138	

Źródło: Opracowanie własne.

Poniższa tabela (Tabela 28) przedstawiają oszacowanie (w oparciu o ekstrapolację rozkładem Gamma) inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym 175 926 PLN.

Tabela 28. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów [PLN/LYG]

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont badania	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont badania	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG			–	–
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG			–	–
Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG			–	–
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG			–	–

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł [redacted] PLN/LYG w horyzoncie badania i [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim, [redacted] próg opłacalności kosztowej odpowiednio o [redacted]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano koszty interwencji uwzględniające +/- 20% ceny podstawowej enfortumabu. W obu scenariuszach ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [redacted] PLN/LYG w horyzoncie badania i [redacted] aktualny próg efektywności kosztowej [redacted]. W horyzoncie dożywotnim współczynnik ten mieścił się w zakresie [redacted] PLN/LYG i [redacted] próg efektywności kosztowej [redacted]

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie PLN/LYG w horyzoncie badania dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego (). W horyzoncie dożywotnym współczynnik ten wyniósł w obu scenariuszach PLN/LYG dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego. Ze względu na to, że w obu horyzontach pesymistyczny LYG wyszedł ujemny, odstąpiono od uwzględniania ICER dla tego wariantu.

Analizy farmakoekonomiczne przeprowadzone przez inne agencje wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER próg refundacyjny, wskazując na w stosunku do oferowanych korzyści zdrowotnych. W odnalezionych zagranicznych analizach HTA wskazuje się na konieczność obniżenia ceny leku w celu osiągnięcia efektywności kosztowej interwencji – wymagana redukcja ceny w celu osiągnięcia efektywności kosztowej wg CADTH powinna wynosić obniżenie o 93%.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 05.01.2023 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „padcev”, „enfortumab”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie analizy HTA, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2022 Kanada</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0251REC-Padcev%20Final-meta.pdf</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0251-Padcev.pdf</p>	<p><u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, którzy wcześniej otrzymali obie następujące metody leczenia: inhibitor PD-1 lub PD-L1 oraz chemioterapię zawierającą platynę.</p> <p><u>Leczenie:</u> Enfortumab wedotyny 1,25 mg/kg podawany dożylnie przez 30 minut w dniach 1, 8 i 15 co 28 dni (dawka maksymalna 125 mg dla pacjentów o masie ciała > 100 kg)</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis), model typu „partitioned survival”</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> Dożywotni (10 lat).</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> Kanadyjski płatnik publiczny.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Badanie rejestracyjne EV-301.</p>	<p>Taksany (docetaksel lub paklitaksel)</p>	<p><u>Analiza firmy:</u> Ocenianą technologię porównywano z chemioterapią taksanami (docetaksel lub paklitaksel). Enfortumab wedotyny wiązał się z kosztami inkrementalnymi w wysokości 96 788 CAD i 0,31 QALY w porównaniu z docetakselem lub paklitakselem. Koszty leczenia enfortumabem wedotyny na 28-dniowy cykl: 17 718 CAD (≈58 074 PLN) ICUR: 316 921 CAD/QALY (≈1 038 772 PLN/QALY*)</p> <p><u>Reanaliza CADTH:</u> ICUR: 506 439 CAD/QALY (≈1 659 955 PLN/QALY*)</p> <p>CADTH zidentyfikował następujące kluczowe ograniczenia w analizie wnioskodawcy: udziały w rynku dla enfortumabu wedotyny zostały niedoszacowane, wykorzystano medianę czasu trwania leczenia zamiast średniej długości leczenia oraz uwzględniono</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	<p>Próg opłacalności: 50 tys. CAD</p> <p>Dyskontowanie: b.d.</p>		<p>względne intensywności dawek (ang. <i>relative dose intensities</i>, RDI) dla wszystkich leków, co wiąże się z niepewnością. Ponowna analiza CADTH zwiększyła udziały w rynku dla enfortumabu wedotyny, zastosowano średni czas trwania leczenia i przyjęto RDI na poziomie 100%.</p> <p>Terapia enfortumabem wedotyny wiązała się z ICUR wynoszącym 506 439 CAD/QALY, a prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy progu 50 000 CAD za QALY wynosiło 0%. Aby osiągnąć efektywność kosztową przy tym progu, konieczne byłoby obniżenie ceny o 93%.</p>
<p>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2022 Szwecja</p> <p>https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2022-11-09-halsoekonomiska-bedomning-av-padcevid-lokalt-avancerad-eller-metastaserad-urotelial-cancer.html</p>	<p>Analiza opłacalności, którą wykonała firma, jest zbudowana jako model trójstanowy, w którym pacjent jest początkowo wolny od progresji na leczeniu trzeciej linii. Pozostałe stany w modelu to progresja i śmierć.</p> <p>Horyzont czasowy obejmuje okres życia pacjentów.</p>	Winflunina	<p>Niepewność wyników jest bardzo duża i dotyczy głównie czasu trwania leczenia oraz długości życia pacjenta.</p> <p>Analiza firmy:</p> <p>Ocenianą technologię porównywano z chemioterapią winfluniną. Enfortumab wedotyny wiązał się z kosztami inkrementalnymi w wysokości 422 095 SEK (≈178 842 PLN) i 0,36 QALY w porównaniu z winfluniną. Koszt jednego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie 1 155 973 SEK/QALY (≈489 786 PLN/QALY).</p> <p>Reanaliza TLV:</p> <p>Enfortumab wedotyny wiązał się z kosztami inkrementalnymi w wysokości 434 656 SEK (≈184 164 PLN) i 0,19 QALY w porównaniu z winfluniną. Koszt jednego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie 2 259 370 SEK/QALY (≈957 295 PLN/QALY).</p> <p>Poza aktualizacją kosztów administracji, wszystkie założenia TLV mają istotny wpływ na koszt za uzyskany QALY. Wg TLV niepewność w analizie jest duża. Co prawda zarówno PFS, jak i czas trwania leczenia mają wysoki współczynnik dojrzałości danych, ponieważ u wielu chorych doszło do progresji i zakończenia leczenia Padcevem lub winfluniną. Niemniej jednak różne założenia dotyczące ekstrapolacji czasu trwania leczenia mają znaczący wpływ na koszt za uzyskany QALY. Względny wpływ na długoterminowe OS jest również zmienną, która przyczynia się do dużej niepewności.</p>

* Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 05.01.2023 r. (1 CAD = 3,2777 PLN; 1 SEK = 0,4237) <https://www.nbp.pl/kursy/kursyc.html> [dostęp: 05.01.2023].

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Dodatkowo odnaleziono ocenę wpływu na budżet dokonaną przez niemiecki Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)²⁴. Ocena dotyczyła dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię zawierającą platynę oraz inhibitor PD-1 lub PD-L1. Porównywano monoterapię enfortumabem wedotyny z terapią skojarzoną cisplatyna + gembitabina, terapią winfluniną oraz BSC (best supportive care). Całkowity roczny koszt ocenianej terapii zgodnie z danymi od firmy wyniósł: 144 671,67 EUR (≈682 648 PLN*). Dla terapii porównawczych całkowite koszty wg danych od firmy kształtowały się następująco: cisplatyna + gembitabina: koszt roczny terapii

²⁴ IQWiG 2022

równy 15 076,31 – 15 243,48 EUR (≈71 139 – 71 928 PLN*); winflunina: koszt roczny terapii równy 70 494,53 EUR (≈332 635 PLN*) oraz BSC: przy zastosowaniu dziennej stawki ryczałtowej wynoszącej 225 EUR (≈1062 PLN), roczny koszt terapii wyniósł 82 125 EUR (≈387 515 PLN*).

* zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 05.01.2023 r. (1 EUR = 4,7186)

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej leku Padcev 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, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 15.09.2022 r., aktualizację przeprowadzono 05.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku [Strategie wyszukiwania](#).

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji. Do przeglądu systematycznego włączono 1 analizę farmakoekonomiczną, dotyczącą efektywności kosztów. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>Wu 2022 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8796084/</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym rakiem urotelialnym leczonym już pochodnymi platyny oraz inhibitorami PD-1 lub PD-L1.</p> <p><u>Leczenie:</u> Enfortumab wedotyny</p> <p><u>Komparator:</u> Chemioterapia (paklitaksel, docetaksel, winflunina)</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>, CEA). Model Markowa (ang. <i>three-state Markov model</i>) z podziałem na trzy stany zdrowia: przeżycia wolnego od progresji, progresji choroby, zgonu.</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> 10 lat</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> Płatnik USA, Wielka Brytania, Chiny</p> <p><u>Próg gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness-to-pay</i>, WTP):</u> 150 000 USD/QALY (≈713 190 PLN/QALY*) w USA, 41 666,67 USD/QALY (≈198 108,349 PLN/QALY*) w Wielkiej Brytanii oraz 30 447,09 USD/QALY (≈144 763, 734 PLN/QALY*) w Chinach.</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> 3% dla USA, 3,5% dla Wielkiej Brytanii, 5% dla Chin dla kosztów</p> <p><u>Źródła danych:</u> Wyniki badania EV-301, koszty z Czerwonej Księgi (Red Book), opublikowanej literatury i innych dostępnych źródeł</p>	<p>enfortumab wedotyny vs. paliksatel lub docetaksel lub winflunina</p>	<p>Efekty inkrementalne: 0,16 – 0,17 QALY</p> <p><u>Analiza podstawowa:</u> <i>USA</i> ICUR: 2 168 746,71 USD/QALY (≈9 677 165 PLN/QALY *)</p> <p><i>Wielka Brytania</i> ICUR: 2 164 494,38 USD/QALY (≈9 658 190 PLN/QALY *)</p> <p><i>Chiny</i> ICUR: 1 775 576,56 USD/QALY (≈7 922 760 PLN/QALY *)</p> <p><u>Analiza wrażliwości:</u> Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wynik miała wartość użytkowa dla przeżycia wolnego od progresji, a następnie cena leku Padcev. ICUR był znacząco powyżej progu WTP dla Stanów Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii i Chin. Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że prawdopodobieństwo opłacalności EV przy zaproponowanej cenie wynosi 0%. Dlatego też przeprowadzono analizę z wykorzystaniem 10% wartości obecnej ceny. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności dla EV wynosiły około 68,5%, 7,4% i 1,1% prawdopodobieństwa opłacalności dla progów równych 150 000 USD, 41 666,67 USD i 30 447,09 USD odpowiednio w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii i Chinach.</p>

* Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 05.01.2023 r. (1 USD = 4,4621 PLN) <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html> [dostęp: 05.01.2023].
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

WNIOSKI:

Wyniki dla analiz ekonomicznych odnalezionych na stronach internetowych agencji i organizacji HTA we wskazaniu zgodnym z ocenianym:

- Szacunkowe QALYG dla horyzontu dożywności obliczone przez wnioskodawcę dla CADTH wynosiło 0,31, przez TLV 0,19 natomiast LYG obliczone przez Agencję 0,24.
- Wg analiz kanadyjskiej agencji CADTH terapia ocenianą technologią nie jest efektywna kosztowo. Terapia enfortumabem wedotyny wiązała się z ICUR wynoszącym 506 439 CAD/QALY (≈1 659 955 PLN/QALY), a prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy progu 50 000 CAD za QALY wynosiło 0%. Aby osiągnąć efektywność kosztową przy tym progu, konieczne byłoby obniżenie ceny o 93%. Również obliczenia Agencji wskazują na to, że leczenie enfortumabem wedotyny [redacted] ICER w horyzoncie dożywności dla oczekiwanego efektu [redacted]
- Wg analizy TLV terapia enfortumabem wedotyny wiązała się z ICUR wynoszącym 2 259 370 SEK/QALY (≈957 295 PLN/QALY). Dla Szwecji nie ma sztywnego, ustalonego progu efektywności kosztowej, jednak często wspomniana jest wartość 500 000 SEK (≈211 850 PLN) za QALY, co również przemawia za tym, że oceniana technologia nie jest efektywna kosztowo. Dodatkowo TLV podkreśla, że niepewność wyników jest bardzo duża i dotyczy głównie czasu trwania leczenia i długości życia pacjenta.
- Agencja z Wielkiej Brytanii odstąpiła od oceny leku Padcev ze względu na brak dowodów na efektywność kosztową we wskazanej populacji.

Wyniki dla analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego:

- Obecne oszacowania sugerują, że jest mało prawdopodobne, aby terapia enfortumabem wedotyny była efektywna kosztowo jako strategia leczenia kolejnej linii zaawansowanego raka urotelialnego z perspektywy pacjenta w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii czy Chinach. Jednakże biorąc pod uwagę efekty kliniczne, które mogą wynikać z zastosowania leku Padcev, należy podjąć szersze dyskusje i negocjacje na temat cen, optymalnego screeningu wskazanej populacji i związanego z nią wsparcia medycznego.

Podsumowując wyniki ocen dokonanych przez zagraniczne agencje HTA oraz wyniki przedstawione w odnalezionych publikacjach, należy stwierdzić, że niepewności dotyczące skuteczności ocenianej technologii oraz wysoka cena produktu wpływają na nieefektywność kosztową terapii. Aby terapia była opłacalna konieczna jest redukcja ceny leku.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>

- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.01.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „padcev” oraz „efortumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, pozytywne. W przypadku 3 instytucji odstąpiono od oceny i wydania rekomendacji, natomiast 1 instytucja jest w trakcie opracowywania rekomendacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

W stanie Ontario lek jest obecnie poddawany ocenie i nie ma jeszcze wystawionej rekomendacji dla ocenianej interwencji. W Wielkiej Brytanii odstąpiono od oceny leku Padcev ze względu na brak przedstawienia przez producenta wystarczających dowodów potwierdzających efektywność kosztową dla tej populacji. Z powodu decyzji NICE w Walii również odstąpiono od oceniania omawianej technologii. Z kolei w Szkocji nie podjęto się oceny ponieważ nie wpłynął do nich wniosek o ocenę leku w takim wskazaniu w związku czym wydano negatywną rekomendację dla tego produktu leczniczego.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Padcev

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2022 Kanada https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0251REC-Padcev%20Final-meta.pdf	Do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię zawierającą platynę oraz inhibitor receptora programowanej śmierci-1 lub inhibitora ligandu programowanej śmierci 1	Pozytywna warunkowo	CADTH zaleca, aby Padcev był refundowany w zakresie leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (UC), jeśli zostaną spełnione określone warunki. Padcev powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest przepisywany jako monoterapia przez lekarza, który ma doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaawansowanym UC, jeśli cena leku Padcev zostanie obniżona. Uzasadnienie: <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badania klinicznego III fazy wykazały, że Padcev powodował poprawę przeżycia w porównaniu do standardowej chemioterapii i wiązał się z dobrą odpowiedzią na leczenie, co jest ważne dla pacjentów. • Dowody ekonomiczne wskazują, że konieczna jest 93% obniżka ceny, aby lek był efektywny kosztowo. • Szacuje się, że Padcev będzie kosztował publiczne programy lekowe dodatkowo 99 379 089 CAD w ciągu 3 lat.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2022 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/ta797/resources/en/fortumab-vedotin-for-previously-treated-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-terminated-appraisal-pdf-82611622341061	dla wcześniej leczonego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego	Odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny ze względu na brak dowodu na efektywność kosztową w danej populacji.
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2022 Walia https://awtc.nhs.wales/acc/essing-medicines/medicine-	Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię zawierającą platynę oraz inhibitor receptora programowanej śmierci-1 lub programowanego ligandu śmierci 1	Odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę NICE.

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
recommendations/enfortumab-vedotin-padcev/			
Healthcare Improvement Scotland (HIS) Scottish Medicines Consortium 2022 Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6984/enfortumab-vedotin-padcev-non-sub-final-june-2022-for-website.pdf	Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię zawierającą platynę oraz inhibitor receptora programowanej śmierci-1 lub programowanego ligandu śmierci 1	Rekomendacja negatywna	Nie złożono w SMC wniosku dotyczącego tego produktu w tym wskazaniu. W związku z tym odstąpiono od oceny leku Padcev.
Gemeinsamer Bundesausschusse (G-BA) 2022 Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/836/	rak urotelialny, wstępnie leczony chemioterapią na bazie platyny i inhibitorem PD(L)1	Rekomendacja pozytywna	Na posiedzeniu w dniu 1 grudnia 2022 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), uzupełniając załącznik XII, zachowując porządek alfabetyczny, o substancję czynną enfortumab wedotyny we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię zawierającą platynę oraz inhibitor receptora programowanej śmierci 1 lub ligandu programowanej śmierci 1. <u>Uzasadnienie:</u> Dla pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii odnaleziono dowody na istnienie znaczącej, dodatkowej korzyści zdrowotnej. Natomiast dla pacjentów nie kwalifikujących się do chemioterapii nie udowodniono dodatkowych korzyści. W porównaniu enfortumabu z chemioterapią G-BA jako korzyści z zastosowanej technologii wymienia przewagę w przeżyciach całkowitych oraz poprawę jakości życia. Jednocześnie podkreśla niską wiarygodność danych. Nie stwierdzono różnic w zakresie zachorowalności oraz występowania działań niepożądanych. Roczny koszt terapii enfortumabem wedotyny wyniósł 141 589,50–198 225,30 EUR (≈668 100 – 935 450 PLN*), natomiast komparatorów 71 224,29 EUR (winflunina) [≈336 100 PLN*] oraz 8 520,59 EUR (cisplatyna + gemcytabina) [≈40 200PLN*].
Ontario Ministry of Health and Long-Term Care Kanada 2021 https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/submission_reports/pdf/padcev.pdf	Do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię zawierającą platynę oraz inhibitor receptora programowanej śmierci-1 lub inhibitora ligandu programowanej śmierci 1	W trakcie	-

* zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 05.01.2023 r. (1 EUR = 4,7186)
Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

W Kanadzie CADTH wydało pozytywną rekomendację dla tego leku, jednak pod warunkiem obniżenia jego ceny. Jako uzasadnienie podano (na podstawie badania EV-301) poprawę przeżycia w porównaniu do standardowej chemioterapii oraz dobrą odpowiedź na leczenie. W Niemczech również lek Padcev uzyskał pozytywną rekomendację G-BA. W porównaniu enfortumabu z chemioterapią G-BA jako korzyści z zastosowanej technologii wymienia przewagę w przeżyciach całkowitych oraz poprawę jakości życia. Jednocześnie podkreśla niską wiarygodność danych.

7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Podsumowując wyniki ocen dokonanych przez zagraniczne agencje HTA oraz wyniki przedstawione w odnalezionych publikacjach, należy stwierdzić, że niepewności dotyczące skuteczności ocenianej technologii oraz [redacted] cena produktu wpływają na [redacted] terapii. Aby terapia była [redacted] konieczna jest [redacted] ceny leku. W Kanadze, gdzie wydano rekomendację pozytywną warunkowo, zwrócono uwagę na poprawę przeżycia po zastosowaniu enfortumabu wedotyny w porównaniu do chemioterapii, natomiast podkreśla się, że należy obniżyć cenę leku, aby terapia była opłacalna. Dodatkowo NICE zupełnie odstąpiła od oceny leku ze względu na brak dowodów na efektywność kosztową terapii z wykorzystaniem leku Padcev.

Szacunkowe QALYG dla horyzontu dożywnego obliczone przez wnioskodawcę dla CADTH wyniosło 0,31, przez TLV 0,19 natomiast LYG obliczone przez Agencję 0,24. Z kolei wskaźniki ICUR wyniosły odpowiednio 506 439 CAD/QALY (\approx 1 659 955 PLN/QALY), 2 259 370 SEK/QALY (\approx 957 295 PLN/QALY) oraz [redacted], co znacznie przekraczało progi efektywności dla Kanady [redacted]. Dla Szwecji nie ma sztywnego, ustalonego progu efektywności kosztowej, jednak często wspomiana jest wartość 500 000 SEK (\approx 211 850 PLN) za QALY, co [redacted] przemawia za tym, że oceniana technologia nie jest efektywna kosztowo.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Dane dotyczące wyników dla OS są tylko częściowo dojrzałe.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, podmiot odpowiedzialny będzie przedkładał okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania w celu dalszego zbadania bezpieczeństwa.
- Badanie EV-301 zostało wcześniej przerwane z powodu pozytywnych wyników w planowanej analizie okresowej, dlatego umiarkowanie znacząca korzyść w zakresie OS może być przeszacowaniem rzeczywistej korzyści, jaką może przynieść enfortumab wedotyny.
- Zaktualizowane wyniki zostały przedstawione jedynie dla pierwszorzędowego punktu końcowego z pominięciem pozostałych.
- Drugorzędowe punktów końcowe (PFS, ORR, DCR, DOR) zostały ocenione przez badacza z wykorzystaniem kryteriów RECIST, a niezależny przegląd badań obrazowych nie został przeprowadzony.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badania nie były prowadzone w warunkach polskich.
- Ponad połowa pacjentów była rasy białej (51,6%), Azjaci stanowili prawie jedną trzecią (32,9%), w przypadku 14,6% nie podano informacji o pochodzeniu, pozostali byli Afroamerykanami oraz jedna osoba była rodowitym hawajczykiem lub inny mieszkańcem wysp pacyficznych.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Możliwe niedoszacowanie populacji objętej leczeniem.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Nie uwzględniono innych kosztów (poza kosztami leków).
- Pacjent przyjmuje lek dożywotnio, w rzeczywistości terapia będzie przerwana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w [rozdziale 7](#). Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Wyniki analiz są zbliżone do uzyskanych w innych modelach.
- Znaczna pewność, że terapia jest [redacted] (wyniki analiz AOTMiT i innych agencji).
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania umożliwiając jednocześnie zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoeconomicznego. Jednakże zarówno szacunki Agencji, jak i CADTH, TLV oraz wynikające z analizy Wu 2022 wskazują na [redacted]

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym EV-301, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na przeżycie pacjenta. Kluczowe znaczenie mają:

- Śmiertelność: OS – czas od daty rozpoczęcia leczenia do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jakość życia: HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjenta przy użyciu narzędzia EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L.
- Inne punkty końcowe:
 - PFS – czas od daty rozpoczęcia leczenia do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
 - ORR – odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie w postaci całkowitej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR);
 - DOR – czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
 - DCR – odsetek pacjentów z najlepszą całkowitą odpowiedzią w postaci potwierdzonej CR lub potwierdzonej PR lub SD.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Mediana PFS – 6 miesięcy dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 11,1 miesięcy.
- Mediana OS – 13 miesięcy dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 11,1 miesięcy.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 40,6% leczonych.
- Mediana DOR – 8 miesięcy.
- Odsetek pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną (DCR) – 71,9% leczonych.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Matsubara 2022	Matsubara N. 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> , <i>Cancer Medicine</i> . 2022;00:1–11.
Powles 2021	Powles T. et al., <i>Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma</i> , <i>The New England Journal of Medicine</i> 2021;384:1125-35; March 25, 2021.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWTTC 2022	The All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, <i>enfortumab vedotin (Padcev®)</i> , https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/enfortumab-vedotin-padcev/ [dostęp 05.01.2023].
CADTH 2022	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Reimbursement Recommendation Enfortumab Vedotin (Padcev)</i> , <i>Canadian Journal of Health Technologies</i> , January 2022 Volume 2 Issue 1.
CADTH 2022a	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Reimbursement Review Enfortumab Vedotin (Padcev)</i> , <i>Canadian Journal of Health Technologies</i> , May 2022 Volume 2 Issue 5.
EAU Bladder Cancer	Witjes J.A. et al., <i>EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer</i> , <i>European Association of Urology</i> 2022.
EAU Upper Track	Rouprêt M., Babjuk M. et al., <i>EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma</i> , <i>European Association of Urology</i> 2022.
ESMO 2021	European Society for Medical Oncology. <i>Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Published: November 30, 2021.
G_BA 2022	Gemeinsamer Bundesausschusse, <i>Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor)</i> , https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/836/ [dostęp: 05.01.2023].
HIS 2022	Healthcare Improvement Scotland Scottish Medicines Consortium, <i>enfortumab vedotin (Padcev®)</i> , https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6984/enfortumab-vedotin-padcev-non-sub-final-june-2022-for-website.pdf [dostęp: 01.02.2023].
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer</i> , Version 2.2022 — May 20, 2022.
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Enfortumab vedotin for previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (terminated appraisal)(TA797)</i> , Published: 15 June 2022.
ONTARIO 2021	Ontario Ministry of Health and Long-Term Care <i>Ministry of Health OHIP, Pharmaceuticals and Devices Division Drug Submission Status</i> , Updated: December 2, 2021.
PTOK 2022	Wysocki P.J. et al., <i>Zalecenia postępowania diagnostycznego – terapeutycznego w raku pęcherza moczowego</i> , Opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Urologiczne, 2022.
TLV 2022	Tandvärds- och läkemedelsförmånsverket, https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html# [dostęp: 04.01.2023].
Wu 2020	Wu Q. et al., <i>Cost-effectiveness of enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma</i> , <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i> , 2022, Vol. 14: 1–11.
IQWiG 2022	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <i>Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</i> , Dossierbewertung A22-61, 29.08.2022
Pozostałe publikacje	
AWA Bavencio	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” – Analiza weryfikacyjna</i> , Nr: OT.4231.58.2021, Warszawa, 20 stycznia 2022 r.
AWA Opdivo	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (nowolumab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny – Analiza weryfikacyjna</i> , Nr: OT.4331.2.2018, Warszawa, 28 marca 2018 r.
Baio 2020	Baio G (2020). “survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.” <i>Journal of Statistical Software</i> , *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 (URL: https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14)
ChPL Padcev	Charakterystyka Produktu Leczniczego Padcev.
EPAR Padcev	European Medicines Agency, <i>CHMP Assessment report for Padcev</i> , EMA/249357/2022, 24 February 2022.
ESMO BCMS	https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=enfortumab [dostęp: 01.02.2023]
FDA 2023	U.S. Food & Drug Administration, <i>FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard</i> , https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard [dostęp: 01.02.2023].

Jackson 2016	Christopher Jackson (2016). flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. Journal of Statistical Software, 70(8), 1-33. doi:10.18637/jss.v070.i08
Lui 2020	Na Liu and J.Jack Lee (2020). IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data. R package version 0.1.10. https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM
Mamtani 2021	Mamtani R., et al., <i>Quality of life, functioning, and symptoms in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from EV-301: A randomized phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy</i> . Meeting Abstract 2021 ASCO Annual Meeting I, DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4539 Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 4539-4539. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4539 [dostęp: 18.10.2022].
Miyazaki 2017	Miyazaki J., Nishiyama H., <i>Epidemiology of urothelial carcinoma</i> , International Journal of Urology (2017) 24, 730 – 734.
Nowotwory 2019	Wojciechowska U. , Didkowska J. i in., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku</i> , Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie http://onkologia.org.pl/publikacje/ [dostęp: 09.09.2022].
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
OP Keytruda	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</i> , Warszawa, 2020.
OP Opdivo 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 111/2019 z dnia 17 grudnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , Warszawa, 2019.
OP Opdivo 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 98/2020 z dnia 26 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , Warszawa, 2020.
ORP Keytruda	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności stosowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9)</i> , Warszawa, 2020.
ORP Opdivo 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 415/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie zasadności stosowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65)</i> , Warszawa, 2019.
ORP Opdivo 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 203/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności stosowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67),</i> , Warszawa, 2020.
RP Bavencio	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 12/2022 z dnia 4 lutego 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio, Avelumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 04054839462153, we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”,</i> Warszawa, 2022.
RP Keytruda	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”,</i> Warszawa, 2019.
RP Opdivo 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 31/2018 z dnia 11 kwietnia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml; Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”,</i> Warszawa, 2018.
SRP Bavencio	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”,</i> Warszawa, 2022.
SRP Keytruda	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”,</i> Warszawa, 2019.
SRP Opdivo 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny,</i> Warszawa, 2019.

- Uno 2020** Hajime Uno, Lu Tian, Miki Horiguchi, Angel Cronin, Chakib Battioui and James Bell (2020). survRM2: Comparing Restricted Mean Survival Time. R package version 1.0-3. <https://CRAN.R-project.org/package=survRM0032>
- URPL 2023** <https://www.urpl.gov.pl/pl/search/node/padcev> [dostęp: 01.02.2023].
- VigiAccess 2023** World Health Organization, VigiAccess, <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 01.02.2023].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

The applicant applies for the therapeutic use of Padcev (enfortumab vedotin) for the treatment of adult patients with locally advanced (LA) or metastatic urothelial cancer (mUC) who have received a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor and who have received a platinum-containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant, locally advanced or metastatic setting.

Epidemiology and risk factors

Urothelial Cancer (UC) is an aggressive malignancy that kills more than 212000 patients annually (Bladder Globocan Factsheet, 2020). UC that originates in the bladder accounts for 90% of all UC cases, while the remaining originates in other parts of the urinary tract (Hepp et al, 2020; Miyazaki & Nishiyama, 2017). The UC is the 10th most common cancer worldwide, with more than 570000 new cases in 2020 (Bladder Globocan Factsheet, 2020; Hepp et al, 2020; Rouprêt et al, 2015). Approximately 203000 new cases of bladder cancer were diagnosed in 2020 in Europe, with approximately 67000 deaths (Bladder Globocan Factsheet, 2020).

Bladder Cancer epidemiology shows a clear male predominance, and incidence and mortality rates differ per European country, probably due to differences in risk factors, detection, and availability of treatments. Tobacco smoking intensity is the most well-established risk factor for and directly related to BC, causing 50–65% of male cases and 20–30% of female cases (EAU Guideline invasive metastatic bladder cancer, 2020).

Biologic features

Enfortumab vedotin targets Nectin-4, a type I transmembrane protein found to be highly expressed in a number of epithelial cancers, including, but not limited to, urothelial, lung, ovarian, head and neck, breast and pancreatic cancer specimens (Challita-Eid et al, 2016). In normal tissue, Nectin-4 expression goes from moderate to weak and is mainly found in the epithelium of the bladder, skin, salivary gland ducts, gastrointestinal tract and breast ducts.

Clinical presentation and diagnosis

UC is a progressive disease with a subset of patients presenting with, or progressing to, locally advanced or metastatic UC. Untreated metastatic UC is associated with a median survival time rarely exceeding 3 to 6 months (Bellmunt et al, 2012). Among patients treated with a cisplatin-containing regimen as the first-line treatment, the median OS is approximately 12 to 14 months and the 5-year mortality rate exceeds 85% (von der Maase et al, 2005). Locally advanced or metastatic UC is an incurable disease with poor long-term survival and represents a high unmet medical need.

UC presents the highest recurrence rate among solid tumours and is the second leading cause of death in genitourinary cancers. Despite recent advances in the understanding of the pathophysiology of the disease, the management of UC patients remains a clinically challenging problem (Siegel et al. 2014).

Approximately 10%-15% of patients present with metastatic UC at the time of diagnosis. Despite the low frequency of de novo disease, approximately half of the patients with locally advanced UC progress to metastatic disease within two years of cystectomy.

The most common presenting symptom is painless haematuria, seen in >80% of patients. Others may also present with irritative symptoms such as dysuria, frequency or urgency. Symptoms of metastases such as bone or flank pain are rare. (ESMO guideline for bladder cancer, 2014).

Management

Standard first-line treatment for fit patients with a good renal function is cisplatin-based combination chemotherapy. Most used regimens are GemCis or methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin

(MVAC) or dose-dense MVAC demonstrating median OS of 12–14 months (EAU guideline for muscle-invasive and metastatic bladder cancer 2020). Cisplatin unfit is defined by at least one of the following criteria: PS > 1, glomerular filtration rate (GFR) ≤60 ml/min, grade ≥ 2 audiometric loss, peripheral neuropathy, and New York Heart Association (NYHA) class III heart failure, which comprises over 50% of patients with BC. Gemcitabine and carboplatin (GemCarbo) have long been the standard systemic treatment for cisplatin-unfit patients based on a phase 2/3 RCT by the EORTC where GemCarbo was more effective (overall response rate (ORR) 42% vs 30%) with less toxicity than methotrexate/ carboplatin/vinblastine. Pembrolizumab and atezolizumab are approved by

the FDA and European Medicines Agency for first-line treatment in cisplatin-ineligible patients, but only for those whose tumours express PD-L1.

The only chemotherapy drug approved as second-line treatment in Europe was vinflunine. The approval was based on a phase 3 RCT, showing an ORR of 8.6% and a favourable safety profile. Statistically significant was found in the per-protocol patient population but not in the intention-to-treat (ITT) population). Another strategy is represented by the rechallenge of former cisplatin-sensitive patients if progression occurred at least 6–12 months after first-line cisplatin-based combination chemotherapy. Currently, vinflunine is reserved for patients with contraindications to immunotherapy or as third- or later-line treatment.

Most recently, second-line immunotherapy with PD-1/ PD-L1 checkpoint inhibitors has been established and is still being studied as standard second-line therapy. Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, and durvalumab have demonstrated similar efficacy and safety in second-line phase 1–3 trials. A phase 3 RCT with pembrolizumab, a PD-1 inhibitor, showed significant OS benefit over chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine, 10.3 vs 7.4 mo, HR: 0.73; 95% CI: 0.59–0.91), leading to approval. The benefit was independent of PD-L1 expression levels, but consistent with longer follow-up.

There is no consensus for the treatment of patient relapsing or refractory to second-line therapy. Options include chemotherapy, immunotherapy, clinical trial or best supportive care according to EAU guideline. ESMO eUpdate published in December 2019 recommends Enfortumab vedotin in patients with platinum- and CPI-refractory urothelial carcinoma (III, B) or after ChT in patients who are ineligible for CPIs. No treatment options are currently approved in the third-line setting for patients with metastatic urothelial cancer after failure of platinum-based and PD-1/PD-L1 therapies. While taxanes or vinflunine can be used, historically only approximately 10% of patients respond after platinum-based chemotherapy, irrespective of whether they have received prior PD-1/PD-L1 inhibitors, and the poor outcomes with taxane chemotherapy highlight the importance of developing more effective therapies for patients with advanced urothelial cancer (Keytruda SmPC, 2020; Drakaki et al, 2018; Powles et al, 2018). Thus, there is a significant unmet medical need, which is further underscored by the limitations of current standard of care in frail or elderly patients who are not eligible for the currently available intervention strategies.

11.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	6
#2	(((((((cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter]))	1 530 252
#1	((padcev) OR (enfortumab)) AND (english[Filter])	164

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Padcev w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	20
#2	(Padcev[Title/Abstract]) OR (enfortumab[Title/Abstract])	161
#1	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1 469 690

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Padcev w bazie Embase

Search number	Query	Results
#14	limit 13 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial)	56
#13	9 AND 12	115
#12	10 OR 11	515
#11	enfortumab.ab.ti.	506
#10	Padcev.ab.ti.	20
#9	limit 8 to "humans only (removes records about animals)"	3 403 058
#8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	3 719 396
#7	"trial".ti.	808 724
#6	"randomly".ab.ti.	1 038 145
#5	exp "clinical trial (topic)"/	414 819
#4	"placebo".ab.ti.	687 140
#3	"randomized".ab.ti.	1 827 350
#2	"controlled clinical trial".pt.	95 151
#1	"randomized controlled trial".pt.	583 914

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

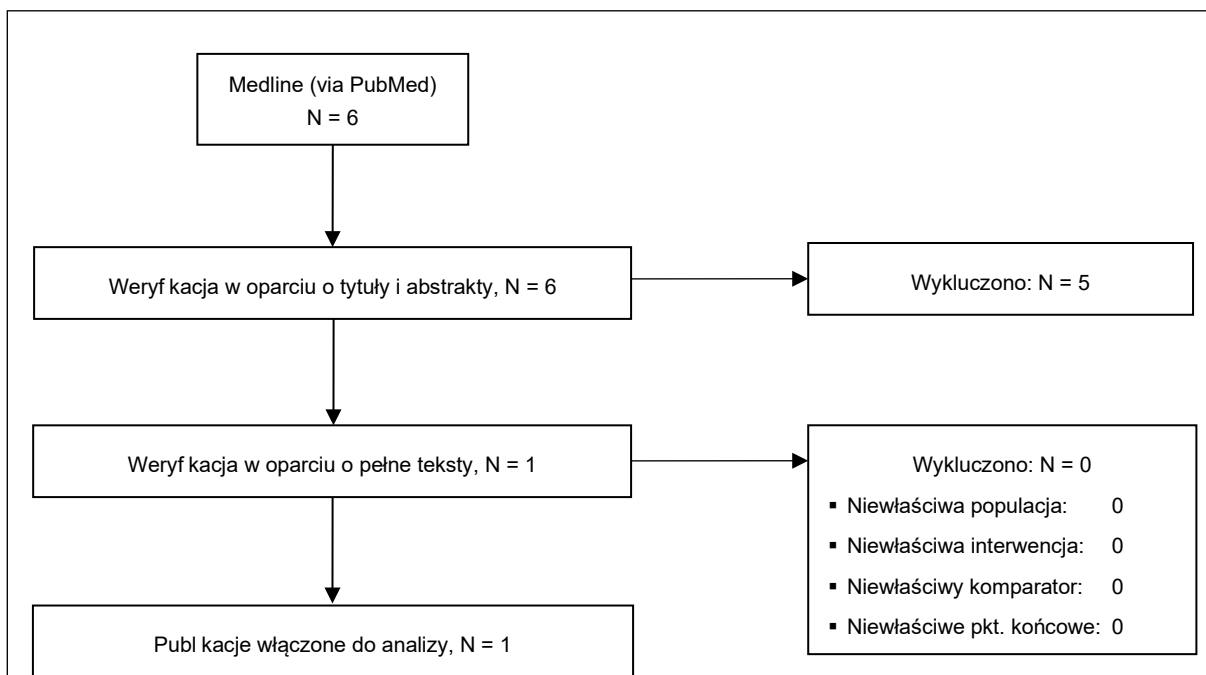
Tabela 35. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Padcev w bazie Cochrane Library

Search number	Query	Results
#15	#11 AND #14	38
#14	#12 OR #13	48
#13	(enfortumab):ti,ab,kw	48
#12	(Padcev):ti,ab,kw	4
#11	#8 NOT #9 NOT #10	824 326
#10	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	658 852
#9	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	658 865
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 338 200
#7	("trial"):ti	383 722
#6	("randomly"):ti,ab,kw	293 603
#5	MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees	48 738
#4	("placebo"):ti,ab,kw	346 798
#3	("randomized"):ti,ab,kw	1 045 939

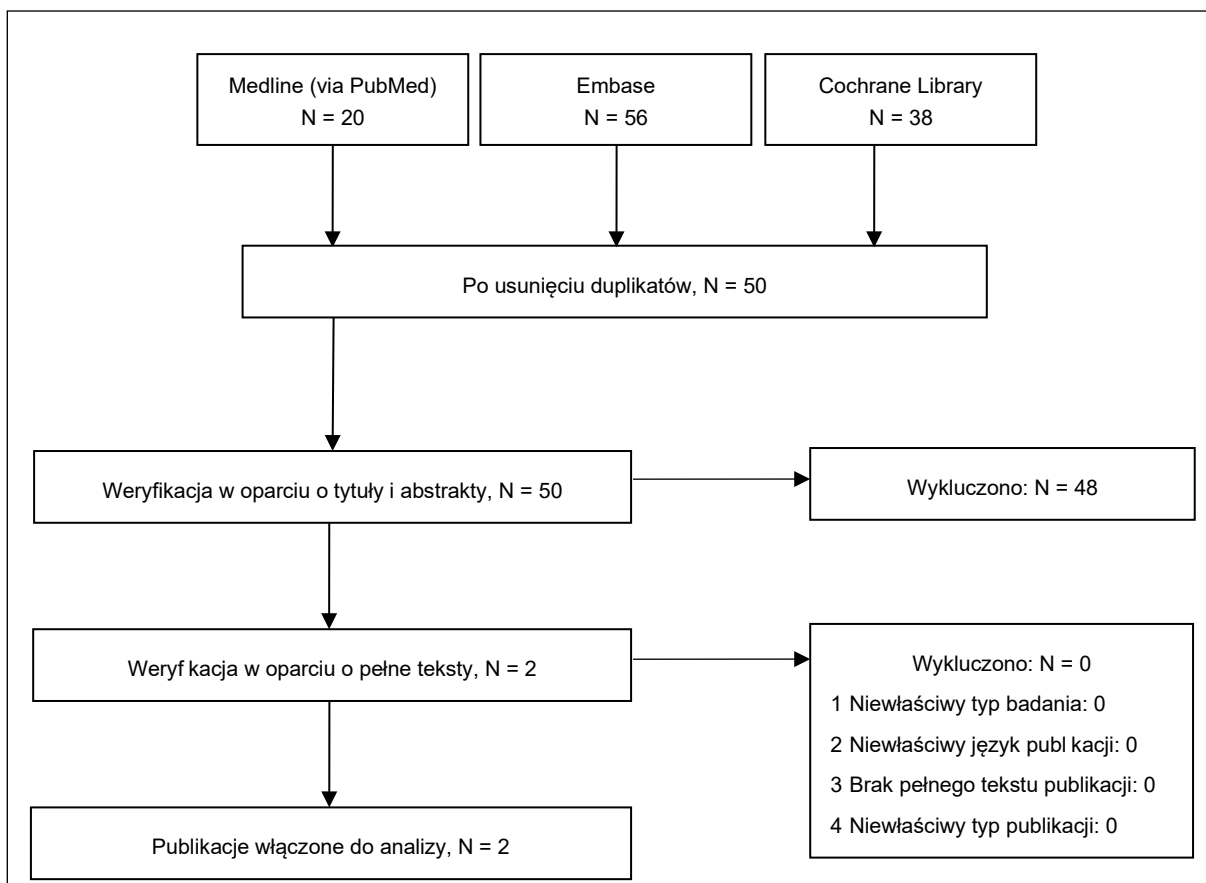
Search number	Query	Results
#2	("controlled clinical trial"):ti,ab,kw	170 232
#1	("randomized controlled trial"):ti,ab,kw	584 682

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Diagramy selekcji publikacji



Rysunek 8. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych



Rysunek 9. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dot. leku Padcev