



Rekomendacja nr 97/2025

z dnia 25 lipca 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny)
w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym
(ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), **pod warunkiem** zastosowania dodatkowego mechanizmu podziału ryzyka polegającego na zabezpieczeniu całkowitych wydatków płatnika publicznego (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest włączenie produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w skojarzeniu z pembrolizumabem do programu lekowego B.141.FM w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65–C68), wcześniej niepoddanych leczeniu.

Aktualnie w analizowanym wskazaniu finansowana jest chemioterapia, a od 1 lipca 2025 r. również chemoimmunoterapia z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują skojarzenie pembrolizumabu z enfortumabem wedotyny (P+EV) jako preferowaną opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego.

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania RCT KEYNOTE-A39 / EV-302, które wykazały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych P+EV w porównaniu z chemioterapią. Mediana OS wyniosła 33,8 miesiąca w ramieniu P+EV vs 15,9 miesiąca w ramieniu CHT, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 29,1 miesiąca.

Z analizy ekonomicznej wynika, że stosowanie terapii P+EV wiąże się z wyższymi kosztami, ale jednocześnie przynosi większe korzyści zdrowotne w porównaniu z chemioterapią (CHT), niezależnie od przyjętego wariantu RSS. Oszacowane wartości ICUR wyniosły ok. [redacted] zł/QALY z RSS, co wskazuje na efektywność kosztową.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego o ok. [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji w wariantcie uwzględniającym RSS.

Wzięto także pod uwagę rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu Padcev we wnioskowanym wskazaniu. W pozytywnych lub pozytywnych warunkowych rekomendacjach podkreślano skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej, a warunki odnosiły się do obniżenia ceny EV.

W kontekście prowadzonych równolegle postępowań refundacyjnych, uwzględniono również ocenę wniosku dotyczącego leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (Padcev) w tym samym wskazaniu. W obu przypadkach podstawą analizy klinicznej jest badanie EV-302, a modele ekonomiczne oparto na porównywalnych założeniach.

Uwzględniając powyższe argumenty, w szczególności istotne obciążenie budżetu płatnika publicznego, oraz biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Padcev na warunkach określonych w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Padcev (enfortumab wedotyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiolka proszku, GTIN 05909991487447, proponowana cena zbytu netto: [REDAKCE] zł;
- Padcev (enfortumab wedotyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg, 1 fiolka proszku, GTIN 05909991487430, proponowana cena zbytu netto: [REDAKCE] zł,

w programie lekowym B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68).

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w ramach istniejącej grupy limitowa: 1291.0, enfortumab wedotyny.

Problem zdrowotny

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie).

Rokowanie w raku urotelialnym zależy od stopnia zaawansowania, typu histologicznego, stanu ogólnego pacjenta oraz zastosowanego leczenia. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak powierzchniowy nawraca u 50–80% chorych, a u 10–25% przechodzi w postać inwazyjną.

Według danych NFZ w 2024 r. liczba pacjentów wg rozpoznania w programie lekowym B.141.FM wynosiła:

- 190 683 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego;
- 3 153 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej;
- 1 854 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C66 - Nowotwór złośliwy moczowodu;
- 44 485 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego;
- 106 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C68 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca, jako komparator dla ocenianej technologii, wskazał gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną (GemCis) lub karboplatiną (GemCarbo), z możliwością zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem u pacjentów bez progresji choroby.

Wybór uznaje się za zasadny. Należy jednak podkreślić, że od lipca 2025 r. w przedmiotowym wskazaniu finansowana jest również chemioimmunoterapia z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (gdzie leczenie w pierwszej linii trwa maksymalnie 24 miesiące).

Opis wnioskowanego świadczenia

Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciało-lek (ang. *antibody-drug conjugate*, ADC) ukierunkowany na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Składa się z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule (jednometylowana aurystatyna E, ang. *monomethyl auristatin E*, MMAE) za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Padcev jest wskazany m.in. do stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem w I linii leczenia dorosłych z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do przeglądu włączono wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją (RCT) KEYNOTE-A39 / EV-302 (NCT04223856, Powles 2024, Powles 2025, Gupta 2025, Brave 2024), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (P+EV) w porównaniu z chemioterapią opartą na platynach (CTH) u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami rakiem urotelialnym i wcześniej nieleczonych systemowo z powodu choroby przerzutowej.

Skuteczność kliniczna

W badaniu KEYNOTE-A39 wykazano istotnie statystycznie różnice (IS) na korzyść P+EV w porównaniu z CTH w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych:

- przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) w ocenie niezależnej komisji (BICR):
 - HR=0,45 (95%CI: 0,38; 0,54) – dla mediany okresu obserwacji 17,2 miesiąca. Mediana PFS w grupie P+EV wyniosła 12,5 mies. vs 6,3 mies. w grupie CTH;
 - HR=0,48 (95%CI: 0,41; 0,57) – dla mediany okresu obserwacji 29,1 miesiąca. Mediana PFS w grupie P+EV wyniosła 12,5 mies. vs 6,3 mies. w grupie CTH;
- przeżycia całkowitego (OS):
 - HR=0,47 (95%CI: 0,38; 0,58) – dla mediany okresu obserwacji 17,2 miesiąca. Mediana OS w grupie P+EV wyniosła 31,5 mies. vs 16,1 mies. w grupie CTH;
 - HR=0,51 (95%CI: 0,43; 0,61) – dla mediany okresu obserwacji 29,1 miesiąca. Mediana OS w grupie P+EV wyniosła 33,8 mies. vs 15,9 mies. w grupie CTH.

W badaniu KEYNOTE-A39 / EV-302 oceniano jakość życia pacjentów na podstawie czasu do pogorszenia bólu (TTPP) oraz zmian w zakresie najgorszego bólu według kwestionariusza BPI-SF, a także średnich zmian względem wartości wyjściowej w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L i skali VAS. Mediana TTPP była dłuższa w grupie P+EV (14,2 vs 10 mies.), lecz różnica nie była istotna statystycznie, co wykluczyło formalną analizę zmiany bólu w 26. tygodniu. Niemniej według publikacji Gupta 2025, w obu grupach odnotowano redukcję bólu (P+EV: -0,74 vs CTH: -0,36 pkt). W podgrupie pacjentów z bólem ≥ 5 pkt poprawa była klinicznie istotna (-2,96 vs -2,43 pkt). W zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) według EORTC QLQ-C30 po 26 tyg. wyniki były lepsze w P+EV (LSMD: 2,54 pkt), lecz klinicznie nieistotne. Zmiany w domenach funkcjonowania fizycznego, poznawczego i ról społecznych były również istotne statystycznie, ale nieklinicznie.

Bezpieczeństwo

W badaniu KEYNOTE-A39 / EV-302 w zakresie zdarzeń niepożądanych (AEs) związanych z leczeniem w grupie P+EV w porównaniu z CTH wykazano istotnie statystycznie:

- mniejsze ryzyko wystąpienia:
 - AEs ≥ 3 st. – P+EV: 56% vs CTH: 70%, OR=0,56 (95%CI: 0,42; 0,73);
- większe ryzyko wystąpienia:
 - ciężkich AEs – P+EV: 29% vs CTH: 20%, OR=-1,57 (95%CI: 1,15; 2,15);
 - AEs prowadzących do przerwania leczenia - P+EV: 35% vs CTH: 19%, OR=2,38 (95%CI: 1,74; 3,25).

Różnice nie były istotne statystycznie w częstości występowania AE ogółem, AE prowadzących do zgonu oraz AE prowadzących do zmniejszenia dawki.

Ponadto w badaniu KEYNOTE-A39 / EV-302 wykazano, że w grupie pacjentów leczonych P+EV istotnie statystycznie częściej niż w grupie CTH występowały działania niepożądane o szczególnym znaczeniu klinicznym (AESI, ang. *Adverse Events of Special Interest*) związane z enfortumabem wedotyną (EV). Najczęściej zgłaszane AESI związane z EV obejmowały: reakcje skórne (67%), neuropatię obwodową (64%) oraz zaburzenia okulistyczne (22%). Natomiast w przypadku AESI istotnie częstszych przy stosowaniu pembrolizumabu raportowano głównie: ciężkie reakcje skórne (18%), niedoczynność tarczycy (12%) oraz zapalenie płuc (10%).

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej i analizie klinicznej wnioskodawcy.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- do badania KEYNOTE-A39 / EV-302 kwalifikowano pacjentów z stanem sprawności ECOG 2, którzy nie spełnialiby kryteriów włączenia do programu lekowego ograniczonego do chorych z ECOG 0–1;
- kryteria włączenia do badania wykluczały pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1, podczas gdy program lekowy dopuszcza zastosowanie P+EV u pacjentów po adjuwantowej immunoterapii, pod warunkiem upływu co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia do nawrotu choroby;
- w protokole badania przewidziano ograniczenia liczby cykli poszczególnych składników terapii (np. do 6 cykli CTH, do 35 cykli pembrolizumabu), których nie wprowadzono w programie lekowym. Może to wpływać na porównywalność danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, zwłaszcza w kontekście dłuższej ekspozycji na P+EV w badaniu.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (CEA), porównując enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (P+EV) z gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną ± terapią podtrzymującą awelumabem (CTH). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30-letni).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie P+EV w miejsce CTH jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wynosi 352 444 zł/QALY bez RSS i [REDACTED] z RSS¹. Wartość ICUR z RSS znajduje się poniżej progu opłacalności (217 641 zł/QALY).

Ceny progowe produktu leczniczego Padcev wynoszą [REDACTED]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy to brak danych o odsetku pacjentów stosujących terapię podtrzymującą awelumabem, nieznaną odsetek pacjentów otrzymujących kolejnej linii leczenia oraz [REDACTED]

¹ Efekt inkrementalny [QALY] to 1,43.

[REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.);

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku oraz [REDAKTOWANE] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 126,2 mln zł [REDAKTOWANE] w I roku refundacji;
 - ok. 374,4 mln zł [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:
 - [REDAKTOWANE] w I roku refundacji;
 - [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Padcev w wariantcie z RSS wynosi [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku analizy.

Ograniczenia

Oszacowanie liczby pacjentów w populacji docelowej oraz udziałów rynkowych terapii EV+P obarczone jest niepewnością – odpowiednio związaną z wykorzystaniem danych literaturowych oraz trudnościami w przewidzeniu wpływu refundacji na praktykę kliniczną w warunkach polskich.

Dodatkowo, od 1 lipca 2025 refundację w tym samym wskazaniu uzyskała terapia niwolumab + CTH, co – wraz z powyższymi niepewnościami – może wpłynąć na rzeczywisty wynik analizy wpływu na budżet.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTOK 2024, EAU 2025a/EAU 2025b, ESMO 2024, NCCN 2025.1, CUA-GUMOC 2024). Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, preferowaną terapią pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego jest skojarzenie pembrolizumabu z enfortumabem wedotyny (P+EV). W przypadku, gdy leczenie P+EV jest niedostępne lub pacjent nie kwalifikuje się do tej terapii, zaleca się zastosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny (gemcytabina z cisplatyną lub karboplatiną), a następnie wdrożenie terapii podtrzymującej z użyciem awelumabu i niwolumabu. W przypadku braku możliwości zastosowania terapii P+EV ani chemioterapii opartej na związkach platyny, alternatywą terapeutyczną może być leczenie z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 pozytywne (G-Ba 2025, HAS 2024, PBAC 2024, Medicinrådet 2024) oraz 1 pozytywną warunkowo (CDA-AMC 2024) rekomendacje refundacyjne. W rekomendacjach podkreśla się znaczącą korzyść wnioskowanej terapii w porównaniu do standardowej chemioterapii. W warunkowo pozytywnej rekomendacji, zalecenia uzależniono od obniżenia ceny enfortumabu wedotyny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Padcev w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.05.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.791.2025.14.ELA, PLR.4500.792.2025.14.ELA), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych: Padcev (enfortumab wedotyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiolka proszku, GTIN 05909991487447; Padcev (enfortumab wedotyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg, 1 fiolka proszku, GTIN 05909991487430, w ramach programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 90/2025 z dnia 21 lipca 2025 roku w sprawie oceny leku Padcev (enfortumabum vedotini) w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 90/2025 z dnia 21 lipca 2025 roku w sprawie oceny leku Padcev (enfortumabum vedotini) w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”;
2. Raport nr OT.423.1.35.2025 „Padcev (enfortumab wedotyny) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 9 lipca 2025 r.