



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Padcev (enfortumab vedotyny)**

we wskazaniu:

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

Analiza weryfikacyjna

DIPOTM.423.1.2.2025

Data ukończenia: 9 października 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Astellas Pharma Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

Wykaz wybranych skrótów

ADC	koniugat przeciwciało-lek (antibody drug conjugate)
AE	analiza ekonomiczna
AESI	zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego monitorowania (adverse events of special interest)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
APD	analiza problemu decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (complete response)
CrCl	klirens kreatyniny (creatinine clearance)
CrI	przedział wiarygodności (credible interval)
CTH	chemioterapia (chemotherapy)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DCO	data odcięcia danych (data cut-off)
DCR	odsetek pacjentów z kontrolą choroby (disease control rate)
DDMVAC	intensyfikowany schemat dawkowania: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response)
DP	docetaksel, paklitaksel
EAU	European Association of Urology
ECOG	skala sprawności wg Wschodniej Kooperacyjnej Grupy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group)
eGFR	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ-C30	Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka – Kwestionariusz Jakości Życia, wersja C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire, Core 30)
EQ-5D-5L	pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels)
ERDA	erdafitynib
ESMO	European Society for Medical Oncology
EV	enfortumab vedotyny (enfortumab vedotin)
EV+P	enfortumab vedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FGFR	receptor czynnika wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor receptor)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICI	inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych (immune checkpoint inhibitor)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

IHC	immunohistochemia (immunohistochemistry)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
la/mUC	miejscowo zaawansowany/przerzutowy rak urotelialny (locally advanced/metastatic urothelial carcinoma)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (least squares)
MAIC	porównanie z dopasowaniem populacji (matching-adjusted indirect comparison)
MD	średnia różnica (mean difference)
MMAE	monometylo aurystatyna E (monomethyl auristatin E)
mUC	przerzutowy rak urotelialny (metastatic urothelial carcinoma)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	odpowiedź na leczenie ogółem (overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PD	progresja choroby (progressive disease)
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (programmed death receptor-1)
PD-L1	ligand programowanej śmierci komórki 1 (programmed cell death-ligand 1)
pERC	Ogólnokanadyjska Komisja Ekspertów ds. Przeglądu Leków Onkologicznych (pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (progression-free survival)
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (partial response)
PROs	punkty końcowe oceniane przez pacjenta (patient reported outcomes)
PSM	model przeżycia podzielonego (partitioned survival model)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia (quality of life)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RDI	względna intensywność dawki (relative dose intensity)
RECIST 1.1	Kryteria Oceny Odpowiedzi w Nowotworach Litych, wersja 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1)
RES	populacja pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi (response-evaluable population)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	rzeczywista praktyka kliniczna (real world evidence)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych

TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAE	zdarzenie uznane za związane z leczeniem (treatment-related adverse event)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
VAS	wizualna skala analogowa (visual analogue scale)
VBA	Visual Basic for Application
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.1.2. Ocena badań	23
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
5. Ocena analizy ekonomicznej	36
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	36
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	37
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2. Wyniki analizy progowej	38
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	39
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	41
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	42
6. Ocena analizy wpływu na budżet	43
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	43
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	43
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	43
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	43
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	43
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	44
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	46
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	46

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	48
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	49
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	51
10.	Źródła	59

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.08.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1511.2025.2.ELA
PLR.4500.1512.2025.2.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Padcev (enfortumab wedotyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991487430;
 - Padcev (enfortumab wedotyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991487447.
- Wnioskowane wskazanie:

W monoterapii leczenia 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.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- 1291.0, Enfortumab wedotyny

Proponowana cena zbytu netto:

– fiolka 20 mg – [] zł; fiolka 30 mg – [] zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden
Holandia

Wnioskodawca

Astellas Pharma Sp. z o.o.
Żwirki i Wigury 16C
02-092 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Padcev we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Padcev jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i dotyczy monoterapii leczenia 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.

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) obejmuje:

[REDACTED]

W aktualnie obowiązującym RSS zagwarantowano ponadto:

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Padcev

Wariant	Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Bez RSS	Padcev proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg, 1 fiol. proszku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	bezpłatnie	0,00
Z RSS		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0,00
Bez RSS	Padcev proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	bezpłatnie	0,00
Z RSS		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0,00

[REDACTED]

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Problem zdrowotny^{4,5}

Rak urotelialny to nowotwór wywodzący się z nabłonka przejściowego, który najczęściej lokalizuje się w pęcherzu moczowym (ok. 90% przypadków), rzadziej w miedniczce nerkowej, moczowodzie lub cewce moczowej i innych narządach układu moczowego. Choroba występuje głównie u osób starszych, a szczyt zachorowalności przypada na 65-69 rok życia. W Polsce w 2022 roku zarejestrowano ok. 6,9 tys. nowych zachorowań i ok. 4 tys. zgonów z powodu raka pęcherza moczowego. W ostatnich dekadach obserwowany jest systematyczny wzrost zapadalności, związany m.in. ze starzeniem się populacji. Polska cechuje się jednocześnie jednym z najwyższych wskaźników śmiertelności w Unii Europejskiej.

Objawy raka pęcherza obejmują przede wszystkim krwiomocz, a także dolegliwości dyzuryczne i bólowe. W zaawansowanym stadium występują: wodonercze, silne bóle wymagające leczenia opioidami, a także ogólne objawy wyniszczenia, które znacząco obniżają jakość życia pacjentów.

Rokowanie w raku urotelialnym jest zróżnicowane i zależy od stopnia zaawansowania, typu histologicznego, stanu ogólnego pacjenta oraz zastosowanego leczenia. Odsetek pięcioletnich przeżyć wynosi poniżej 50%. Postacie powierzchniowe nawracają u 50-80% chorych, a w 10-25% przypadków progresują do raka inwazyjnego. Nowotwór często przerzuca się do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości, a w przypadku uogólnienia rokowanie jest niepomyślne – pięcioletnie przeżycia osiąga jedynie ok. 8% pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, poza enfortumabem vedotyny, pacjentom z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po uprzednim leczeniu chemioterapią platynową i immunoterapią zaleca się chemioterapię, tj. paklitaksel lub docetaksel, winfluninę, gemcyabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną lub z paklitakselem, a także gemcyabinę w schemacie z ifosfamidem i doksorubicyną.

Pacjentom z rearanżacją w genie FGFR2/3 lub FGFR3 rekomenduje się terapię erdafitynibem, z kolei chorzy z ekspresją genów HER2, IHC 3+ powinni być leczeni z wykorzystaniem trastuzumabu derukstekanu. W wybranych sytuacjach klinicznych, m. in. pacjentom w dobrym stanie ogólnym, u których nie powiodły się poprzednie linie leczenia (w tym terapie celowane, tj. immunoterapia, enfortumab vedotyny lub erdafitynib), zaleca się terapię sacytuzumabem gowitekanu.

Poza ww. opcjami terapeutycznymi, wytyczne rekomendują również leczenie z wykorzystaniem DDMVAC (intensyfikowanego schematu dawkowania: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna; ang. *dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin*) z terapią wspomagającą czynnikami wzrostu, nefrouretektoami (w ramach leczenia paliatywnego u pacjentów z miejscowo zaawansowanymi guzami, które można usunąć chirurgicznie) oraz udział w badaniach klinicznych.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych – do dnia publikacji AWA nie otrzymano żadnej opinii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przegląd systematyczny wnioskodawcy uwzględniał różne badania i publikacje dotyczące leku Padcev, w tym badanie rejestracyjne EV-301, 3 badania jednoramienne (EV-201, EV-101 i EV-203) oraz 35 badań z rzeczywistej praktyki klinicznej.

⁴ AWA Balversa, OT.423.1.13.2025, https://bip.aotm.gov.pl/bip2024/assets/files/zlecenia_mz/2025/028/AWA/028_AWA_OT.423.1.13.2025_Balversa_REOPTR.pdf [dostęp: 11.09.2025].

⁵ APD wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia, które nie byłyby uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

W randomizowanym, otwartym badaniu EV-301 oceniano skuteczność enfortumabu wedotyny w porównaniu ze standardową chemioterapią (paklitakselem, docetakselem lub winfluniną) u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których doszło do progresji choroby po leczeniu chemioterapią opartą o pochodną platyny oraz inhibitor PD-1/PD-L1. Ocenę większości punktów końcowych przeprowadzono dwukrotnie: w zaplanowanej analizie śródkresowej (mediana okresu obserwacji: 11,1 mies.; data odcięcia danych: 15.07.2020 r.) oraz po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji (data odcięcia danych: 30.07.2021 r.).

Enfortumab wedotyny wykazał statystycznie istotną przewagę nad chemioterapią w zakresie OS, PFS, ORR i DCR w obu analizach (śródkresowej oraz w wydłużonym okresie obserwacji).

Wyniki dla mediany okresu obserwacji 23,9 miesiąca (DCO: 30.07.2021 r.) wyglądały następująco:

- mediana OS (EV vs. CTH) [mies.]: 12,9 vs. 9,0; HR = 0,70, p = 0,00015;
- mediana PFS (EV vs. CTH) [mies.]: 5,6 vs. 3,7; HR=0,63, p < 0,00001;
- wartość ORR (EV vs. CTH) [%]: 41,3 vs. 18,6; RR = 2,22, RD = 0,23, p < 0,0001;
- wartość DCR (EV vs. CTH) [%]: 71,9 vs. 53,5; RR = 1,35, RD = 0,18, p < 0,0001.

Zarówno mediana DOR, jak i szacowany odsetek pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 6 miesięcy były nieznacznie niższe wśród chorych leczonych EV w porównaniu do tych przyjmujących terapię CTH w obu analizowanych okresach. Z kolei TTR był zbliżony między EV a CTH (ok. 1,9 miesiąca). Autorzy badania nie przeprowadzili statystycznego porównania DOR i TTR między grupami EV i CTH.

Jakość życia (QoL) pacjentów w badaniu oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L. Wyniki analizy EORTC-QLQ-C30 wykazały, że w porównaniu ze standardową CTH, leczenie EV wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania potwierdzonej, klinicznie istotnej poprawy w zakresie wszystkich sześciu skal funkcjonalnych i czterech skal objawowych, tj. w odniesieniu do zmęczenia, bólu, duszności i zaparć (p < 0,05). Analiza skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L również wykazała, że terapia EV wiązała się z większym, niż leczenie CTH, istotnym statystycznie prawdopodobieństwem uzyskania poprawy w zakresie QoL: 26,0% vs. 18,3%; RR = 1,42. W przypadku obu kwestionariuszy nie stwierdzono, aby średnia różnica wyników między grupami w zakresie zmian w punktacji po 12 tygodniach leczenia była statystycznie istotna.

W analizach przedstawionych przez wnioskodawcę nie uwzględniono erdafitynibu (ERDA) jako komparatora. Należy podkreślić, że lek ten – zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. – stanowi obecnie alternatywną opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacjami w genie FGFR3 w ocenianym wskazaniu. Pomimo, że erdafitynib został objęty refundacją po złożeniu wniosku refundacyjnego przez wnioskodawcę, jego nieuwzględnienie stanowi istotne ograniczenie analizy.

W związku z powyższym, analitycy Agencji zdecydowali o zaprezentowaniu wyników pośredniego porównania metodą MAIC (porównanie z dopasowaniem populacji, ang. *matching-adjusted indirect comparison*): ERDA vs. EV (Van Sanden 2024). Wyniki te wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz uzyskania obiektywnej odpowiedzi choroby pomiędzy ERDA a EV.

W ramach oceny efektywności leczenia enfortumabem wedotyny w warunkach polskiej praktyki klinicznej, opracowanej przez AOTMiT na podstawie danych z SMPT dla programu lekowego B.141.FM oraz systemu sprawozdawczego NFZ, możliwa była ocena punktów końcowych obejmująca OS, PFS, ORR, DCR i DOR. Odsetek ORR uzyskany w populacji pacjentów leczonych w ramach programu lekowego był porównywalny z wynikami odnotowanymi w badaniu EV-301 (43,2% vs. 40,6%). Mediana OS w analizowanej populacji pacjentów była nieznacznie niższa w porównaniu z wynikami EV-301 (11,9 vs. 12,9 mies.), natomiast mediany PFS i DOR (odpowiednio 7,7 vs. 5,6 mies. i 9,4 vs. 7,4 mies.), oraz wskaźnik DCR (86,5% vs. 71,9%) okazały się wyższe niż w grupie chorych uczestniczących w badaniu rejestracyjnym.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu EV-301 zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u większości pacjentów leczonych zarówno EV, jak i CTH (98% vs. 99%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 47% pacjentów w grupie EV i 44% chorych w grupie CTH. W grupie EV, częściej w porównaniu do grupy CTH, raportowano TEAEs ≥ 3 . stopnia oraz TEAEs prowadzące do zgonu.

Najczęściej występujące, w grupach EV i CTH, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) obejmowały m.in. kolejno: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (17,6% vs. 11,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (8,1% vs. 8,2%), zaburzenia żołądka i jelit (7,1% vs. 9,3%), zaburzenia nerek i dróg moczowych (9,5% vs. 5,2%) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (4,1% vs. 11%).

Zdarzenia uznane za związane z leczeniem (TRAEs) i prowadzące do wycofania leczenia oraz TRAEs prowadzące do zgonu występowały nieznacznie częściej w grupie EV, niż w grupie CTH. TRAEs dowolnego stopnia nasilenia występowały częściej wśród pacjentów leczonych z wykorzystaniem EV, w porównaniu do chorych otrzymujących CTH. W grupie EV rzadziej, niż w grupie CTH, obserwowano natomiast zaburzenia hematologiczne (DCO: 15.07.2020 r.).

Wyniki analizy długookresowej były spójne z wynikami analizy głównej w odniesieniu do występowania TRAEs (DCO: 30.07.2021 r.).

W przedstawionym przez analityków Agencji porównaniu pośrednim ERDA vs. EV (analiza MAIC, *Van Sanden 2024*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. Otrzymane wyniki wskazują, iż ERDA może powodować częstsze, lecz potencjalnie mniej ciężkie zdarzenia niepożądane.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie enfortumabu wedotyny w miejsce chemioterapii (paklitaksel, docetaksel) [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania EV vs. DP wyniósł ok. [REDAKTOWANE] zł/QALY w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się [REDAKTOWANE] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, wynosi dla Padcev 1 fiole. a 20 mg [REDAKTOWANE] zł w wariancie uwzględniającym RSS oraz [REDAKTOWANE] zł w wariancie nie uwzględniającym RSS, a dla Padcev 1 fiole. a 30 mg [REDAKTOWANE] zł w wariancie z RSS oraz [REDAKTOWANE] zł w wariancie bez RSS. Oszacowane wartości progowe są [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zgodnie z przeprowadzoną probabilistyczną analizą wrażliwości wnioskodawcy, przy aktualnym progu opłacalności, prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia będzie efektywna kosztowo wynosi [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariancie bez RSS.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedną analizę użyteczności kosztów EV vs. CTH (*Wu 2022*). W publikacji tej inkrementalny efekt EV był ponad 2-krotnie niższy niż w analizie wnioskodawcy, co wynika prawdopodobnie z wykorzystania innych źródeł użyteczności stanów zdrowia. Wspólnym wnioskiem dla obu analiz jest brak efektywności kosztowej EV przy założonych dla danych krajów progów opłacalności. Zidentyfikowane rozbieżności względem odnalezionych analiz ekonomicznych oraz wykorzystanych w nich modeli wynikały natomiast głównie z odmiennych przyjętych założeń lub innego kontekstu refundacyjnego.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania enfortumabu wedotyny ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o około [REDAKTOWANE] zł w 1. roku oraz o około [REDAKTOWANE] zł w 2. roku (z uwzględnieniem RSS). Z kolei w przypadku braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 40 mln zł w 1. roku oraz około 59 mln zł w 2. roku.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości największy wpływ na zwiększenie wydatków inkrementalnych miało zachowanie planowej wielkości dawki (RDI = 100%) oraz wykładniczy wzrost liczby pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą awelumabem w pierwszej linii leczenia. Najwyższy spadek wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego uzyskano przy założeniu rozpoczęcia refundacji terapii enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P) w ramach pierwszej linii leczenia. Analiza wrażliwości potwierdziła względną stabilność uzyskanych wyników – wzrost rocznych wydatków inkrementalnych względem oszacowania podstawowego w każdym ze scenariuszy nie przekraczał 30%.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy prognozowaną liczbą pacjentów, którzy będą stosować enfortumab vedotyny w przypadku jego dalszej refundacji ze środków publicznych. Wnioskodawca wskazuje, że wynika ona z prognozowanego zwiększenia liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy w związku z rozpowszechnieniem się terapii uzupełniającej niwolumabem. Należy również zaznaczyć, że ewentualne objęcie refundacją terapii EV+P w pierwszej linii leczenia Ia/mUC (obecnie trwające postępowania refundacyjne), może wpłynąć z kolei na zmniejszenie liczebności populacji docelowej dla ocenianej technologii. Dodatkowo, od 1 lipca 2025 r. dostępna jest opcja alternatywna (erdafitynib), właściwa dla grupy pacjentów z mutacjami FGFR3 w ocenianym wskazaniu, której nie uwzględniono w analizach wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów uzgodnionego programu lekowego.

Należy przy tym zaznaczyć, że w APD wnioskodawcy odniesiono się do programu lekowego, który obowiązywał do końca czerwca 2025 r. (17 czerwca 2025 r. opublikowano Obwieszczenie MZ obowiązujące od 1 lipca 2025 r., uwzględniające nowe refundowane opcje terapeutyczne dostępne w programie lekowym B.141.FM.).

Ponadto w zamieszczonym w APD projekcie programu lekowego wnioskodawca uwzględnił refundację EV w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia, jednakże schemat ten, zgodnie z obecnie obowiązującym programem lekowym, nie jest aktualnie refundowany.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (CDA-AMC, G-BA, HAS) oraz informację o jednej przerwanej ocenie (NICE). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z chemioterapią. W rekomendacji CDA-AMC zalecono refundację enfortumabu vedotyny w ocenianym wskazaniu pod warunkiem spełnienia określonych warunków, w tym obniżenia ceny leku.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Padcev (enfortumab wedotyny) 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; 1 fiolka; GTIN: 05909991487430 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; 1 fiolka; GTIN: 05909991487447
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, inne środki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01FX13
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 mikrotubule monometylo aurystatyną E (ang. <i>Monomethyl Auristatin E</i> , MMAE). Aktywność przeciwnowotworowa enfortumabu wedotyny polega na wiązaniu ADC do komórek wykazujących ekspresję nektyny-4, a następnie internalizacji kompleksu ADC-nektyna4 i uwolnieniu MMAE przez rozszczepienie proteolityczne. Uwolnienie MMAE rozrywa sieć mikrotubul w komórce, powodując następnie zatrzymanie cyklu komórkowego, apoptozę oraz immunogenną śmierć komórki.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej; 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG; 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy); 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego; 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego; 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; 12) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 13) progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i> , PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (ang. <i>programmed death ligand 1</i> , PD-L1). Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	13.04.2022 r. Padcev 20 mg – EU/1/21/1615/001; Padcev 30 mg – EU/1/21/1615/002
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem jest wskazany w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny. 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 programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1.
Status leku sierociego	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).

Źródło: ChPL Padcev, Program lekowy B.141.FM.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1, przeszukano następujące źródła danych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org>);
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<https://www.eortc.org>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- Alberta Health Services (AHS) (<https://www.albertahealthservices.ca>);
- European Association of Urology (EAU) (<https://uroweb.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11 września 2025 r. i ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji produktu leczniczego Padcev w ocenianym wskazaniu, to jest do wytycznych opublikowanych w 2022 r. lub później. Włączono i opisano pięć dokumentów wytycznych: polskie (PTOK 2024), europejskie (EAU 2025, ESMO 2022 i ESMO 2024) oraz amerykańskie (NCCN 2025).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2024 (Polska)	Leczenie zaawansowanego raka urotelialnego po wcześniejszej chemioterapii i immunoterapii • enfortumab wedotyny (I, A), • erdafitynib – pacjenci z rearanzacją genu FGFR3 (I, A), • sacytuzumab gowitekan – pacjenci w dobrym stanie ogólnym, u których nie powiodły się poprzednie linie leczenia, w tym chemioterapia oparta na pochodnych platyny oraz terapie celowane (immunoterapia, enfortumab wedotyny lub erdafitynib) (II, B), • paklitaksel, docetaksel lub winflunina – pacjenci w dobrym stanie ogólnym, u których nie powiodły się poprzednie linie leczenia, w tym chemioterapia oparta na pochodnych platyny oraz terapie celowane (immunoterapia, enfortumab wedotyny, sacytuzumab gowitekan lub erdafitynib) (II, B). <i>Jakość dowodów naukowych:</i> <i>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją.</i> <i>II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego).</i> <i>III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</i> <i>IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów.</i> <i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej.</i> <i>B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej.</i> <i>C – Wskazania określone indywidualnie.</i>
European Association of Urology EAU 2025 (Europa)	Leczenie przerzutowego raka urotelialnego górnych dróg moczowych <u>Pacjenci leczeni uprzednio chemioterapią opartą na pochodnych platyny i immunoterapią:</u> • enfortumab wedotyny (silna rekomendacja), • erdafitynib – pacjenci z rearanzacją genu FGFR2/3 lub FGFR3 (silna rekomendacja), • trastuzumab derukstekan – pacjenci z ekspresją HER2, IHC 3+, • chemioterapia: paklitaksel, docetaksel lub winflunina, • udział w badaniach klinicznych, • nefrouretektoomia – jako leczenie paliatywne u pacjentów z miejscowo zaawansowanymi guzami, które można usunąć chirurgicznie (rekomendacja słaba).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
European Society for Medical Oncology ESMO 2022/2024 (Europa)	Leczenie pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po uprzednim leczeniu chemioterapią platynową i immunoterapią • enfortumab wedotyny (I, A), • erdafitynib – pacjenci z wybranymi fuzjami w DNA i mutacjami w genie FGFR3 (I, A), • winflunina (II, C), • taksany (III, C), • sacytuzumab gowitekan (III, B). <i>Poziomy dowodów naukowych</i> <i>I – Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez istotnej heterogeniczności.</i> <i>II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów metodologicznych (niższa jakość) albo metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność wyników.</i> <i>III – Prospektywne badania kohortowe.</i> <i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania typu przypadek–kontrola.</i> <i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i> <i>Stopnie zaleceń</i> <i>A – Mocne dowody skuteczności oraz istotna korzyść kliniczna – zdecydowanie zalecane.</i> <i>B – Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną – ogólnie zalecane.</i> <i>C – Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka albo niekorzyści (działania niepożądane, koszty itp.) – stosowanie opcjonalne.</i> <i>D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik – generalnie niezalecane.</i> <i>E – Mocne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik – zdecydowanie niezalecane.</i>
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2025 (Stany Zjednoczone)	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego po wcześniejszej chemioterapii i immunoterapii <u>Preferowane opcje leczenia:</u> • enfortumab wedotyny (kat. 1), • terapia ukierunkowana na biomarkery: ◦ erdafitynib (pacjenci z mutacją w genie FGFR3), ◦ trastuzumab derukstekan (pacjenci z ekspresją HER2, IHC 3+). <u>Inne zalecane opcje leczenia:</u> • enfortumab wedotyny i pembrolizumab, • paklitaksel lub docetaksel • gemcytabina, • gemcytabina i cisplatyna, • DDMVAC z terapią wspomagającą czynnikami wzrostu, • ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina (kat. 2B), • gemcytabina i paklitaksel (kat. 2B). Przydatne w wybranych sytuacjach klinicznych: • sacytuzumab gowitekan. <i>Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej.</i> <i>Sila zaleceń:</i> <i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna,</i> <i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna,</i> <i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna,</i> <i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, brak zgody NCCN, że interwencja jest poprawna.</i>

DDMVAC – intensyfikowany schemat dawkowania: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna (ang. *dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie odnalezionych wytycznych.

Według wytycznych klinicznych zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po uprzednim leczeniu chemioterapią platynową i immunoterapią obejmują m.in. enfortumab wedotyny, paklitaksel, docetaksel, winfluninę, gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną lub z paklitakselem, a także gemcytabinę w schemacie z ifosfamidem i doksorubicyną. Ponadto u pacjentów z mutacją w genie FGFR2/3 lub FGFR3 rekomenduje się terapię erdafitynibem, a chorzy z ekspresją genów HER2, IHC 3+ powinni być leczeni z wykorzystaniem trastuzumabu derukstekanu. Jako alternatywną opcję terapeutyczną dla pacjentów w ocenianym wskazaniu, w wybranych sytuacjach klinicznych, wymieniano sacytuzumab gowitekan.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Docetaksel, paklitaksel	Tak	„Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w rozpatrywanym wskazaniu do możliwych opcji leczenia należy zaliczyć: docetaksel (Wysocki 2024, Warren 2019, Merseburger 2019) lub paklitaksel (Warren 2019, Merseburger 2019), a także winfluninę (Wysocki 2024, Valderrama 2022, Merseburger 2019) lub gemcytabinę (NCCN 1.2025).” „(...) kierując się opiniami ekspertów odnoszącymi się do praktyki polskiej oraz mając na uwadze polskie wytyczne kliniczne (Wysocki 2024) należy wskazać chemioterapię standardową, a zwłaszcza refundowane taksany, jako komparator dla enfortumabu wedotyny w rozpatrywanym wskazaniu.”	Wybór prawidłowy. Zachowano spójność wyboru komparatora w przedłożonych analizach.
Gemcytabina	Nie	„Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w rozpatrywanym wskazaniu do możliwych opcji leczenia należy zaliczyć: docetaksel (Wysocki 2024, Warren 2019, Merseburger 2019) lub paklitaksel (Warren 2019, Merseburger 2019), a także winfluninę (Wysocki 2024, Valderrama 2022, Merseburger 2019) lub gemcytabinę (NCCN 1.2025).” „Nie odnaleziono żadnego badania z bezpośrednim porównaniem enfortumabu wedotyny do gemcytabiny w monoterapii. Odrębne przeprowadzone wyszukiwanie nie doprowadziło do identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie pośredniego porównania enfortumabu wedotyny ze wspomnianym komparatorem.”	Wybór prawidłowy. W APD i AKL wnioskodawcy wskazano gemcytabinę jako komparator dodatkowy. Z uwagi na brak dostępnych dowodów naukowych przedstawiających bezpośrednie porównanie lub pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego, w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono zestawienia skuteczności gemcytabiny i enfortumabu wedotyny. W AE i BIA nie uwzględniono gemcytabiny jako potencjalnego komparatora.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie analiz wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji

W analizach przedłożonych przez wnioskodawcę nie uwzględniono erdafitynibu jako alternatywnej opcji terapeutycznej, refundowanej w Polsce dla pacjentów w ocenianym wskazaniu, z mutacjami w genie FGFR3. Należy przy tym nadmienić, że opcja ta pojawiła się w katalogu refundowanych terapii po złożeniu wniosku refundacyjnego przez wnioskodawcę, tj. obowiązuje od 1 lipca 2025 roku. Niemniej jednak, brak ujęcia erdafitynibu jako jednej z możliwych technologii opcjonalnych stanowi istotne ograniczenie przedstawionych przez wnioskodawcę analiz.

Ponadto, wśród aktualnie refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych dla pacjentów z rakiem urotelialnym, znajdują się również wskazywane przez wytyczne NCCN 2025 schematy skojarzone, tj. gemcytabina + cisplatyna, ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina oraz gemcytabina + paklitaksel. Wnioskodawca nie uznał jednak ww. schematów jako potencjalnych komparatorów dla leku Padcev, argumentując to tym, że w wytycznych są one opisane jako schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych, którym przypisano kategorię rekomendacyjną 2B. Wnioskodawca uznał więc, że technologie te nie będą pierwszym wyborem w leczeniu chorych w ocenianym wskazaniu i mogą być stosowane u potencjalnie węższego grona pacjentów.

Należy zaznaczyć jednak, iż wybrana przez wnioskodawcę jako komparator dodatkowy gemcytabina wymieniana jest w wytycznych NCCN, podobnie jak ww. schematy skojarzone, wśród innych rekomendowanych opcji dla pacjentów po uprzedniej chemio- i immunoterapii. Ponadto kategoria rekomendacji dla gemcytabiny jest zbieżna z kategorią rekomendacji dla schematu gemcytabina + cisplatyna (2A).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa enfortumabu vedotyny (Padcev) stosowanego w monoterapii w leczeniu 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.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- Dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; - rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; - progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1); - stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG.	- Brak wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub brak informacji o takim leczeniu; - brak wcześniejszego leczenia inhibitorem PD-1 lub PD-L1 lub brak informacji o takim leczeniu; - publikacje prezentujące wyniki w subpopulacjach nieodpowiadających polskiej populacji chorych (np. Azjatów) z włączonych badań, dla których dostępne są wyniki uzyskane w całej (szerszej) populacji; - wykluczano próby kliniczne, w których jednoznacznie w kryteriach włączenia albo opisie wcześniejszej interwencji nie sprecyzowano, że pacjenci otrzymywali przed EV chemioterapię z udziałem pochodnych platyny i ICI (inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych, ang. <i>immune checkpoint inhibitor</i>), a jeśli nie podano takiej informacji, uwzględniano badania, w których nie można określić na podstawie wyjściowych charakterystyk, że $\geq 90\%$ pacjentów otrzymywało wcześniejszej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i ICI (albo jako odsetek podany łącznie dla tych interwencji albo dla każdej z nich osobno; jeśli w tabelce z charakterystyką wymieniono różne rodzaje chemioterapii opartej na pochodnych platyn lub ICI to przyjęto, że ich sumaryczny odsetek także musiał wynosić $\geq 90\%$) lub zaprezentowano oddzielne wyniki dla takiej podgrupy włączonych pacjentów; kryteria te nie obowiązywały w przypadku badań przeprowadzonych tylko w populacji polskiej, jak i odnośnie poszerzonej oceny bezpieczeństwa, których wyniki zaprezentowano bez spełnienia w 100% wymogów	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		dotyczących wcześniejszego leczenia; • obecność przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.	
Interwencja	Enfortumab wedotyny w monoterapii, dawkowany zgodnie z ChPL ^a	• Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z chemioterapią lub innym leczeniem przeciwnowotworowym; • enfortumab wedotyny dawkowany niezgodnie z ChPL; • leczenie bez udziału enfortumabu wedotyny.	–
Komparatory	• Komparatory główne: standardowa chemioterapia (CTH) +/- placebo – monoterapie: docetaksel, paklitaksel; • komparator dodatkowy: gemcytabina +/- placebo.	• Terapie eksperymentalne; • inhibitory PD-1/PD-L1.	–
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • odpowiedź na leczenie (ORR); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR); • kontrola choroby (DCR); • PFS w kolejnej linii leczenia; • jakość życia pacjentów; • bezpieczeństwo terapii.	• Farmakokinetyka/farmakodynamika leku; • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa).	–
Typ badań	• Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej ^b (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne typy publikacji (doniesienia konferencyjne, rekordy rejestrów, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań posiadających publikację pełnotekstową; • w poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano także serie przypadków zawierające syntetyczny opis wyników (statystyki opisowe); • przeglądy systematyczne oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo enfortumabu wedotyny w docelowej populacji chorych.	• Badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne, • serie przypadków niezawierające syntetycznego opisu wyników (statystyk opisowych) dla całej serii (wyłącznie opisy indywidualnych pacjentów) lub niezawierające danych dotyczących bezpieczeństwa; • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej.	–
Inne kryteria	–	–	–

^aSzczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w APD wnioskodawcy, rozdz. 5.

^bUzupełniająco w ocenie efektywności klinicznej (badania kliniczne bez grupy kontrolnej) oraz w ocenie efektywności praktycznej (badania obserwacyjne) uwzględniano również badania bez komparatora (w tym: z niewłaściwym komparatorem – w takich sytuacjach opisywano wyłącznie wyniki grup spełniających kryteria włączenia).

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 46 badań, w tym:

- 1 pierwotne badanie z randomizacją (EV-301) porównujące enfortumab wedotyny (EV) z chemioterapią (docetakselem, paklitakselem i winfluniną),
- 3 pierwotne badania kliniczne bez grupy kontrolnej (EV-201, EV-101 oraz EV-203),
- 35 badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE) (m.in. 28 badań przeprowadzonych w populacji japońskiej),
- 7 badań prezentujących dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa EV w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Wnioskodawca odnalazł ponadto cztery przeglądy systematyczne (*Cheng 2025, Deininger 2021, Wang 2023 i Yajima 2025*), których kryteria włączenia były szersze niż ocena terapii z wykorzystaniem EV w ocenianym wskazaniu. Szczegółową charakterystykę ww. przeglądów przedstawiono w rozdziale 3. AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Embase przez Ovid oraz Medline przez Pubmed z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji i wnioskowanego wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.09.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono opis charakterystyki randomizowanego badania EV-301.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
EV-301 <i>Powels 2021, Petrylak 2021</i> (doniesienia konferencyjne; <i>Mamtani 2021</i> – abstrakt i poster; <i>Rosenberg 2021a</i> – abstrakt i poster, <i>Rosenberg 2021b</i> – abstrakt i prezentacja)	<u>Typ badania:</u> • randomizowane, • otwarte, • wieloośrodkowe, • dwuramienne, • III fazy. <u>Hipoteza:</u> superiority. <u>Okres obserwacji:</u> • analiza główna: mediana – 11,1 miesiąca, • analiza wydłużona: mediana – 23,8 miesiąca.	<u>Interwencja:</u> Enfortumab wedotyny (EV) w dawce 1,25 mg/kg masy ciała, we wlewach dożylnych, w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu. <u>Komparator:</u> Chemioterapia (CTH), w tym: • docetaksel – 75 mg/m² (o ile nie była konieczna modyfikacja dawki), we wlewie dożylnym w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu, • paklitaksel – 175 mg/m² (o ile nie była konieczna modyfikacja dawki), we wlewie dożylnym, w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu, • winflunina – 320 mg/m² (o ile nie była konieczna modyfikacja dawki), we wlewie dożylnym, w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu. <u>Populacja:</u> • EV: N=301, • CTH: N=307.	<u>Kryteria włączenia:</u> • Dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka urotelialnego (tj. raka pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej), z uwzględnieniem pacjentów z rakiem urotelialnym z różnicowaniem płaskonabłonkowym lub o mieszanym utkaniu histologicznym. • Pacjenci, u których doszło do radiologicznej progresji lub wznowy w trakcie lub po ukończeniu immunoterapii inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) anty-PD-1 lub anty-PD-L1, prowadzonej z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Pacjenci, u których leczenie anty-PD-1/PD-L1 ICI przerwano z powodu toksyczności mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem dowodów progresji choroby, do której doszło po przerwaniu leczenia, przy czym immunoterapia anty-PD-1/PD-L1 ICI nie musiała być ostatnią linią leczenia poprzedzającą włączenie do badania. Pacjenci, u których ostatnia terapia systemowa była inna niż ICI mogli być	<u>Pierwszorzędowy:</u> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> • zmiana wyniku kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L, • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), • odpowiedź na leczenie ogółem (ang. <i>overall response rate</i>, ORR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR), • wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR), • ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			włączeni do badania, jeżeli doszło u nich do progresji lub wznowy w trakcie lub po ostatniej linii leczenia. Pacjenci z chorobą w stadium miejscowo-zaawansowanym nie mogli kwalifikować się, w opinii lekarza prowadzącego, do radykalnej resekcji. • Wcześniejsza chemioterapia w schemacie zawierającym pochodną platyny (cisplatynę lub karboplatynę), prowadzona w leczeniu raka miejscowo zaawansowanego lub w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym. W przypadku stosowania pochodnej platyny w adiuwancie lub neoadiuwancie wymagana była progresja w okresie do 12 miesięcy od ukończenia chemioterapii. • Wyjściowo stadium miejscowo zaawansowane lub przerzutowe, potwierdzone badaniami radiologicznymi. • Archiwalna próbka tkanki nowotworu dostępna do wysłania do centralnego laboratorium przed rozpoczęciem leczenia; w przypadku braku materiału archiwalnego – dostarczenie świeżej próbki tkanki. Jeżeli świeża próbka nie może zostać dostarczona z powodów związanych z bezpieczeństwem pacjenta możliwość włączenia do badania musiała zostać przedyskutowana z monitorem badania. • Ocena sprawności wg ECOG 0 lub 1. • Wyniki badań laboratoryjnych spełniające następujące kryteria: ○ neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$; ○ płytki $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$; ○ hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$; ○ bilirubina całkowita w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub $\leq 3 \times \text{GGN}$ u chorych z zespołem Gilberta; ○ $\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$ (wartość szacowana wg standardów ośrodka lub w zbiorce dobowej; możliwe również włączenie na podst. wartości eGFR zamiast CrCl); ○ ALT i AST $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub $\leq 3 \times \text{GGN}$ u chorych z przerzutami do wątroby; ○ docetaksel nie mógł być wskazany jako komparator	

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			dla pacjentów z całkowitą bilirubiną > GGN lub AST lub ALT > 1,5 × GGN, jednocześnie z ALP > 2,5 × GGN. - W przypadku kobiet: brak możliwości zajścia w ciążę (przejście menopauzy, udokumentowane ubebpłodnienie chirurgiczne) lub zgoda na niepodejmowanie próby zajścia w ciążę przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku, ujemny wynik testu ciążowego oraz zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku a także zgoda na niepodejmowanie karmienia piersią lub donacji komórek jajowych od dnia wizyty skriningowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku. - W przypadku mężczyzn: mężczyźni mający partnerkę zdolną do zajścia w ciążę – zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji od dnia wizyty skriningowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku; zgodna na niepodejmowanie donacji nasienia od dnia wizyty skriningowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku; mężczyźni mający partnerkę w ciąży lub karmiącą piersią – zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie prezerwatyw w czasie trwania badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku. - Zgoda na nieuczestniczenie w innym interwencyjnym badaniu klinicznym w czasie trwania leczenia w badaniu.	

EV – enfortumab vedotyny (ang. *enfortumab vedotin*)

CTH – chemioterapia (ang. *chemotherapy*)

ICI – inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitor*)

ECOG – skala sprawności wg Wschodniej Kooperacyjnej Grupy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)

GGN – górna granica normy

CrCl – klirens kreatyniny (ang. *creatinine clearance*)

ALT – aminotransferaza alaninowa

AST – aminotransferaza asparaginianowa

EORTC-QLQ-C30 – Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka – Kwestionariusz Jakości Życia, wersja C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire, Core 30*)

EQ-5D-5L – pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (ang. *European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels*)

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 17.11.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania oraz opis pozostałych badań pierwotnych bez grupy kontrolnej, które zostały włączone do przeglądu systematycznego, znajduje się w rozdziale 17.11. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Poprawność wyszukiwania systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę

- Zakres źródeł i zgodność z wytycznymi Agencji:
 - Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Elsevier w przypadku opracowań pierwotnych) oraz Cochrane Library. Zakres źródeł jest zgodny z wytycznymi Agencji i adekwatny do tematu analizy — nie stwierdzono pominięcia kluczowych źródeł informacji.
- Strategia wyszukiwania:
 - Zastosowano odpowiednią kombinację słów kluczowych i deskryptorów dla substancji czynnej enfortumab vedotyny. Połączenia logiczne były prawidłowe.
- Rzetelność wyszukiwania:
 - Nie stwierdzono niespójności pomiędzy opisem wyszukiwania a przedstawionymi wynikami.

Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji

- Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Embase (przez Ovid) oraz Medline (przez Pubmed). Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia, które nie byłyby uwzględnione w analizie wnioskodawcy.
- Wyniki wyszukiwania Agencji potwierdzają kompletność wyszukiwania wnioskodawcy.

Ocena jakości badań

Badania włączone do AKL wnioskodawcy:

- badanie RCT (EV-301) oceniono na podstawie:
 - skali Jadad na 3/5 punktów ze względu na brak zaślepienia w badaniu;
 - wytycznych AOTMiT na poziom IIA w klasyfikacji doniesień naukowych;
 - narzędzia Cochrane RoB2 dla wybranych punktów końcowych dotyczących efektywności leczenia (OS, PFS, ORR, oceny jakości życia oraz występowania zdarzeń niepożądanych). Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w oparciu o OS oceniono jako niskie. Na podstawie oceny PFS, ORR oraz występowania zdarzeń niepożądanych ryzyko oszacowano na średnie – zwiększone ryzyko wynikało m.in. z niepełnej obiektywności oceny w badaniu. Z kolei w przypadku oceny jakości życia ryzyko oszacowano na wysokie ze względu na stosunkowo niski odsetek pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze. Ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu wnioskodawca ocenił jako niskie ze względu na wynik oceny ryzyka oszacowany w oparciu o pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim jest OS. Wyniki oceny dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu EV-301 wg narzędzia RoB2

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

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.1.

Wyniki przeprowadzonej oceny ryzyka dla poszczególnych punktów końcowych są zgodne z oceną analityków Agencji. Analitycy poddają jednak w wątpliwość ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu EV-301 przedstawioną przez wnioskodawcę na podstawie wyniku oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (OS). Należy zaznaczyć, iż w przypadku oceny pozostałych punktów końcowych ryzyko błędu uznano za średnie lub wysokie.

- Badania bez grupy kontrolnej (EV-101, EV-201 i EV-203) – oceniono za pomocą skali NICE na 7/8 punktów. W każdym przypadku punktu nie przyznano za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów w badaniach przebiegała w sposób konsekwentny.

- Badania RWE – oceniono na podstawie wytycznych AOTMiT oraz skali NICE (szczegółowy opis oceny jakości badań znajduje się w rozdz. 7. i 17.1. AKL wnioskodawcy).
- Badania dotyczące poszerzonej oceny bezpieczeństwa EV w rzeczywistej praktyce klinicznej – oceniono na podstawie wytycznych AOTMiT oraz skali NICE (szczegółowy opis oceny jakości badań znajduje się w rozdz. 8. AKL wnioskodawcy).

Przeglądy systematyczne *Cheng 2025*, *Deininger 2021*, *Wang 2023* i *Yajima 2025* oceniono na podstawie skali AMSTAR 2, gdzie wszystkie uzyskały ocenę świadczącą o krytycznie niskiej jakości.

Ograniczenia jakości badań wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 15. AKL wnioskodawcy, s. 388-392):

- *Badanie z randomizacją EV-301 zostało przeprowadzone bez zaślepienia pacjentów, jak i personelu medycznego, co wpływa na ryzyko błędów systematycznych związanych z oceną punktów końcowych, których ocena nie jest w pełni obiektywna. (...)*
- *W badaniu z randomizacją EV-301 możliwe było wskazanie przez lekarza prowadzącego i zastosowanie, w przypadku wylosowania pacjenta do grupy kontrolnej, jako standardowej chemioterapii leczenia winfluniną – lekiem, który jest w Polsce dopuszczony do obrotu, ale nie jest objęty refundacją w ocenianym wskazaniu. Z uwagi na fakt niedostępności tej terapii także w innych krajach w protokole badania przyjęto, że proporcja pacjentów otrzymujących winfluninę nie może przekroczyć 35% – ostatecznie lek ten otrzymało 117 na 307 pacjentów w grupie CTH (38,1%). Wyniki analiz w podgrupach wyodrębnionych względem rodzaju CTH wybranej dla pacjenta przed randomizacją, dostępne dla OS, PFS i ORR, były spójne z wynikami oceny ITT, niezależnie od zastosowanego schematu CTH.*

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z wynikami badania EV-301 w odniesieniu do OS, istotne statystycznie korzyści po zastosowaniu EV raportowano w podgrupie pacjentów włączonych do grupy kontrolnej stosującej docetaksel (HR=0,67 (0,48; 0,92)) w ramach chemioterapii. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku podgrup stosujących paklitaksel (HR=0,78 (0,58; 1,04)) lub winfluninę (HR=0,75 (0,51; 1,09)). W zakresie PFS, istotne statystycznie korzyści po zastosowaniu EV odnotowano w podgrupach pacjentów leczonych docetakselem (HR=0,54 (0,38; 0,75)) i paklitakselem (HR=0,63 (0,47; 0,84)), nie raportowano natomiast istotnych statystycznie różnic w przypadku grupy stosującej winfluninę (HR=0,83 (0,57; 1,23)). Wyniki dotyczące ORR były spójne z wynikami uzyskanymi dla populacji ITT. Należy przy tym mieć na uwadze, że brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej. Ponadto wyniki analizy podgrup, z uwagi na brak stratyfikacji są bardziej podatne, niż analiza ITT, na wpływ czynników zakłócających.

- *Wiarygodność oceny jakości życia w badaniu z randomizacją EV-301 jest ograniczona z powodu znaczącej niekompletności wyników oceny kwestionariuszowej: odsetki pacjentów w populacji ITT, którzy wypełnili kwestionariusz wyniosły w tygodniach od 2 do 12, odpowiednio, od 44% do 62% w grupie EV oraz od 34% do 52% w grupie CTH (dane dostępne dla narzędzia EORTC-QLQ-C30). (...)*
- *Z uwagi na niski odsetek kobiet w badaniu EV-301 i, związany z tym, szeroki 95% CI wokół wyników w tej podgrupie nie można jednoznacznie oszacować korzyści klinicznych dla pacjentek z la/mUC ze stosowania EV w zakresie PFS i OS. (...)*
- *Z uwagi na jednoznaczną przewagę EV nad CTH w OS w zaplanowanej analizie śródkresowej badanie EV-301 zostało wcześniej przerwane, decyzją niezależnego komitetu monitorującego dane i bezpieczeństwo pacjentów w tym badaniu (jednocześnie, zgodnie z rekomendacją komitetu, zaprzestano także zaślepiania stosowanych terapii), co potencjalnie mogło skutkować przeszacowaniem korzyści z leczenia EV. (...)*
- *Część wyników oceny wpływu EV na QoL stanowią analizy post-hoc – dotyczy to wszystkich analiz typu czas-do-zdarzenia przeprowadzonych na danych z oceny PROs/QoL. Ponadto w dostępnych źródłach nie podano wartości progowych dla przyjętych definicji „poprawy” i „pogorszenia” wyniku w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L, wyznaczających minimalną zmianę istotną klinicznie; dane takie były natomiast dostępne dla oceny QoL narzędziem EORTC-QLQ-C30.*
- *W badaniu z randomizacją EV-301 nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa z wyodrębnieniem podgrup leczonych chemioterapiami refundowanymi w Polsce (docetakselem lub paklitakselem); wyniki takie były dostępne wyłącznie dla punktów końcowych skuteczności.*
- *Wyniki analizy długookresowej (przeprowadzonej po ok. roku miesiącach od daty odcięcia danych do analizy głównej) miały charakter eksploracyjny; niemniej były one w pełni spójne z wynikami planowej analizy głównej.*
- *Z trzech badań eksperymentalnych bez grupy kontrolnej włączonych do analizy, w pełni kryteria dotyczące poprzedniego zastosowania chemioterapii opartej na platynie i inhibitorów PD-(L)1 spełniły dwa z nich: kohorta 1 próby EV-201 i badanie EV-203. Natomiast, w próbie EV-101 chorzy otrzymujący*

wcześniej chemioterapię opartą na platynie stanowili 94% populacji pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali dawkę 1,25 mg/kg EV (nie zaprezentowano dla tej podgrupy osobnych rezultatów), a pacjenci, którzy przyjmowali wcześniejszą terapię anty-PD-(L)1 – 79% tej populacji (dostępne były dla nich oddzielne wyniki, które opisano w niniejszym raporcie).

- Dla oceny PROs wykonanej w próbie EV-201, badacze wskazali, że wykorzystane skale (EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-3L) mogą nie być najlepszym odzwierciedleniem jakości życia włączonych pacjentów w tym schorzeniu, zwłaszcza w kontekście analizy takich zdarzeń, jak ból, wysypka czy neuropatia.
- W jednoramiennym badaniu klinicznym EV-203, dostępne dane dotyczyły stosunkowo krótkiego okresu obserwacji (mediana 6,5 miesiąca), co mogło ograniczać możliwości wykonania wiarygodnych analiz dla części punktów końcowych (w szczególności: przeżycie całkowite, do tego czasu zgony wystąpiły u 10 z 40 pacjentów [25,0%]). (...)
- Autorzy badań RWE w populacji ogólnej zwrócili także uwagę, że uwzględnienie pacjentów z ośrodków akademickich może powodować, że analizowana populacja może mieć więcej niestandardowych cech klinicznych, jak i bardziej agresywny przebieg schorzenia (Adib 2022) oraz, że nieco lepsze wyniki niż w próbach klinicznych mogą wynikać z włączenia pacjentów na wcześniejszym etapie choroby, braku zaślepienia podczas oceny, jak i ściśle określonego harmonogramu badań obrazowych, a także niedostępności w pełni dojrzałych niektórych wyników (UNITE).
- W badaniach RWE w populacji ogólnej u części pacjentów występował stopień sprawności ≥ 2 wg ECOG, niemniej jednak większość analizowanych w nich chorych charakteryzowała się stopniem 1 wg ECOG.
- W badaniu UNITE nie podano precyzyjnej informacji o stosowanej dawce EV, jednak przyjęto, że była ona odpowiednia, gdyż zgodnie z danymi z publikacji Koshkin 2022 do badania włączano chorych, którzy otrzymywali EV w ramach badania klinicznego (78% analizowanych pacjentów), jak i chorych leczonych zgodnie z lokalnymi rekomendacjami (22%); podobnie szczegółowych informacji o stosowanej terapii nie podano także w próbach Klümper 2023, choć sprecyzowano odpowiednio, że pacjenci byli leczeni w ramach rutynowej praktyki klinicznej.
- W większości badań uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa analizowano małą liczbę pacjentów – od 6 do 18 – co wynika z ich retrospektywnego charakteru oraz ogólnie małej liczby przypadków z rzadkimi zdarzeniami niepożądanymi, które przeważnie stanowiły w nich przedmiot oceny (...); dodatkowo wskazać można, że w badaniach tych nie podano szczegółowych informacji na temat dawkowania EV, jednak przyjęto, że było one zgodne z wymogami charakterystyki produktu leczniczego (...); co więcej część wyników odnotowanych w badaniach uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa odbiegała od rezultatów z prób klinicznych (...); w części badań włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa brak jest również pełnych informacji o wcześniej stosowanym leczeniu, zwłaszcza odsetki chorych otrzymujących chemioterapię opartą na platynie i inhibitory PD-(L)1; w badaniach Huang 2024, Nguyen 2021 i Yu 2024 autorzy zaznaczyli także, że prezentowane informacje są ograniczone sposobem zgłaszania zdarzeń niepożądanych do programów nadzorujących bezpieczeństwo leków, takich jak FAERS czy VigiAccess.

Komentarz analityków Agencji

Drugorzędowe punkty końcowe (tj. PFS, ORR, DCR, DOR) w badaniu EV-301 zostały ocenione przez badacza z wykorzystaniem kryteriów RECIST, a niezależny przegląd badań obrazowych nie został przeprowadzony.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Zidentyfikowano jedno badanie RCT dla enfortumabu vedotyny, które spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy. Analiza kliniczna opierała się na jakościowym i ilościowym podsumowaniu wyników jedyne go dostępnego randomizowanego badania EV-301.

Ekstrakcja danych została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby.

Analizy danych dokonywano zgodnie ze zdefiniowanymi i przejrzystymi zasadami:

- wyekstrahowano dane dla dat odcięcia: 15.07.2020 r. oraz 30.07.2021 r.;
- w analizie cech dychotomicznych obliczano ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR), korzyść względną (ang. *relative benefit*, RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD);
- w przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry liczby leczonych pacjentów, na którą uzyskiwany jest dodatkowy efekt zdrowotny – korzystny lub niekorzystny (ang. *number needed to treat / harm*, NNT/NNH);

- dane ciągle oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (ang. *mean difference*, MD);
- dane typu czas do zdarzenia oceniano za pomocą hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR).

W analizie klinicznej przedstawiono również opis metaanaliz odnalezionych podczas przeglądu systematycznego, na podstawie których stwierdzono, że wyniki badania EV-301 odbiegały od wyników dwóch pozostałych badań jednoramiennych (EV-201 i EV-101) ze względu na występującą istotną heterogeniczność. Nie wyjaśniono jednak przyczyn obserwowanej niejednorodności.

Wnioskodawca powołał się również na wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów badania EV-301 m.in. w zakresie OS, wskazując, że były one spójne z wynikami analizy głównej.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 15. AKL wnioskodawcy, s. 387-388):

- *Zidentyfikowano tylko jedno badanie z grupą kontrolną (RCT EV-301). Niemniej było to badanie z dużą próbą (N = 608), okresem obserwacji adekwatnym do oczekiwanego czasu przeżycia pacjentów (okres obserwacji o medianie ok. 2 lat), z dobrze reprezentowanymi podgrupami chorych obciążonych pogorszonym rokowaniem (chorzy z przerzutami do wątroby, nieodpowiadający na immunoterapię, poddani ≥ 3 liniom leczenia systemowego raka zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego), oceniające szerokie spektrum punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa.*
- *Nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego EV z gemcytabiną w monoterapii, która była terapią wskazaną jako dodatkowy komparator. Dostępne było natomiast bezpośrednie porównanie z komparatorami głównymi – docetakselem i paklitakselem w monoterapii – które były stosowane w grupie kontrolnej RCT EV-301. (...)*
- *Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w polskiej populacji pacjentów, ponadto znaczny udział w badaniach klinicznych stanowią grupy o pochodzeniu etnicznym słabo reprezentowanym w warunkach polskich (prawie jedną trzecią próby RCT EV-301 stanowili Azjaci).*
- *Populacja wnioskowanego programu obejmuje (między innymi) pacjentów którzy przed kwalifikacją do leczenia EV zostali poddani więcej niż jednej linii chemioterapii oraz chorych, u których chemioterapia z udziałem pochodnej platyny została zastosowana jako leczenie neoadjuwantowe lub uzupełniające, a do wznowy nowotworu po tej terapii doszło po 12 miesiącach od jej ukończenia – wymienione grupy chorych nie były kwalifikowane do RCT EV-301. Niemniej do przeglądu włączono także trzy prospektywne próby kliniczne, EV-201 (kohorta 1), EV-101 i EV-203, do których kwalifikowano pacjentów z Ia/mUC bez ograniczeń dotyczących liczby wcześniejszych chemioterapii. Wyniki uzyskane w bardziej „przeleczzonej” populacji tych badań były w pełni spójne z wynikami badania RCT. Pacjenci po więcej niż jednej linii chemioterapii, jak i po późnej wznowie po CTH z udziałem pochodnej platyny mogli uczestniczyć także, zgodnie z rejestracją produktu leczniczego Padcev, we włączonych do analizy klinicznej badaniach obserwacyjnych. Badania oceniające efektywność praktyczną EV (UNITE, Adib 2022, ARON2EV, Klümper 2023 i Zschäbitz 2023) wykazały wysokie odsetki odpowiedzi w rzeczywistej populacji pacjentów – nie odbiegające od ocenionych w warunkach kontrolowanych.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę nie uwzględniono erdafitynibu jako jednej z możliwych opcji alternatywnych – lek ten zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ stanowi obecnie alternatywną opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacjami w genie FGFR3 w ocenianym wskazaniu.
- Najczęściej otrzymywane terapie anty-PD-(L)1 w badaniu EV-301 stanowiły pembrolizumab (48,5%), atezolizumab (28,6%) oraz durwalumab (11,6%). Należy wskazać, iż atezolizumab i durwalumab nie podlegają aktualnie finansowaniu w ocenianym wskazaniu.
- Większość badań RWE włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzona była wyłącznie w populacji japońskiej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie rejestracyjne EV-301 – EV vs. CTH

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o dane z otwartego, randomizowanego badania EV-301. Opisano wyniki dotyczące wybranych punktów końcowych, tj. OS, PFS, ORR, DCR, DOR, TTR oraz jakości życia. Ocenę większości ww. punktów przeprowadzono dwukrotnie:

w zaplanowanej analizie śródkresowej (mediana okresu obserwacji: 11,1 mies.; data odcięcia danych: 15.07.2020 r.) oraz po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji (data odcięcia danych: 30.07.2021 r.).

Szczegółowy opis analizy skuteczności oraz analiza wyników w podgrupach pacjentów zostały przedstawione w rozdziale 5. AKL wnioskodawcy.

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu EV-301 przeżycie całkowite analizowano w populacji ITT (zgodnej z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention to treat*).

Według wyników zarówno analizy śródkresowej, jak i wydłużonego okresu obserwacji (mediana obserwacji ok. 23,8 miesiąca), zastosowanie terapii EV zamiast standardowej CTH skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu.

Tabela 8. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EV-301 (populacja ITT)

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	EV (N=301)	CTH (N=307)	HR (95% CI), p
Liczba chorych ze zdarzeniem		n=134	n=167	
11,1 (DCO: 15.07.2020 r.)	Mediana OS (95% CI) [mies.]	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)	0,70 (0,56; 0,89) p = 0,001
	6-mies. OS (95% CI) [%]	77,9 (72,7; 82,3)	69,5 (63,9; 74,4)	
	12-mies. OS (95% CI) [%]	51,5 (44,6; 58,0)	39,2 (32,6; 45,6)	
Liczba chorych ze zdarzeniem		n=207	n=237	
23,8 (DCO: 30.07.2021 r.)	Mediana OS (95% CI) [mies.]	12,9 (11,0; 14,9)	8,9 (8,3; 10,3)	0,70 (0,58; 0,85) p = 0,00015
	6-mies. OS (95% CI) [%]	77,9 (72,7; 82,3)	69,5 (63,9; 74,4)	
	12-mies. OS (95% CI) [%]	53,0 (47,1; 58,6)	38,7 (33,1; 44,3)	
	24-mies. OS (95% CI) [%]	29,3 (23,9; 34,9)	19,8 (15,3; 24,8)	

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*)

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5. oraz publikacje Powels 2021, Rosenberg 2023 i EPAR Padcev.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Analizę PFS przeprowadzono w populacji ITT, w zaplanowanej analizie śródkresowej (mediana obserwacji: 11,1 mies.) oraz dodatkowo po 12 miesiącach (mediana obserwacji ok. 23,8 mies.).

Terapia z wykorzystaniem EV wiązała się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS względem CTH zarówno w okresie obserwacji o medianie 11,1 miesiąca, jak i w analizie wydłużonej o dodatkowe 12 miesięcy.

Tabela 9. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EV-301 (populacja ITT)

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	EV (N=301)	CTH (N=307)	HR (95% CI), p
Liczba chorych ze zdarzeniem		n=201	n=231	
11,1 (DCO: 15.07.2020 r.)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)	0,62 (0,51; 0,75) p < 0,001
	6-mies. PFS (95% CI) [%]	44,0 (38,0; 49,8)	28,2 (22,9; 33,8)	
	12-mies. PFS (95% CI) [%]	21,7 (16,3; 27,7)	8,3 (4,6; 13,4)	
Liczba chorych ze zdarzeniem		n=231	n=248	

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	EV (N=301)	CTH (N=307)	HR (95% CI), p
23,8 (DCO: 30.07.2021 r.)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	5,6 (5,3; 6,3)	3,7 (3,5; 3,9)	0,63 (0,53; 0,76) p < 0,00001
	6-mies. PFS (95% CI) [%]	bd	bd	
	12-mies. PFS (95% CI) [%]	bd	bd	

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); bd – brak danych

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5. oraz publikacje *Powels 2021*, *Rosenberg 2023* i EPAR Padcev

Odpowiedź na leczenie (ORR, DCR)

Ocenę ORR i DCR przeprowadzono w populacji pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi (ang. *response-evaluable population*, RES).

W analizie śródkresowej stwierdzono, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było ponad dwukrotnie wyższe u pacjentów leczonych EV, względem pacjentów otrzymujących CTH. Różnica ta była istotna statystycznie. Podobnie w przypadku DCR – u wyższego odsetka chorych leczonych EV, w porównaniu do CTH, uzyskano kontrolę choroby. Różnica w DCR na korzyść EV również była istotna statystycznie.

W obserwacji długoterminowej stwierdzono utrzymanie się istotnej statystycznie przewagi EV nad CTH w zakresie ORR i DCR.

Tabela 10. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniu EV-301 (populacja RES)

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	EV (N=288)	CTH (N=296)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
11,1 (DCO: 15.07.2020 r.)	ORR (95% CI) [%]	40,6 (34,9; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)	2,27 (1,71; 3,01) p < 0,0001	0,23 (0,16; 0,30) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
	DCR (95% CI) [%]	71,9 (66,3; 77,0)	53,4 (47,5; 59,2)	1,35 (1,18; 1,53) p < 0,0001	0,18 (0,11; 0,26) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001
23,8 (DCO: 30.07.2021 r.)	ORR (95% CI) [%]	41,3 (35,6; 47,3)	18,6 (14,3; 23,5)	2,22 (1,69; 2,93) p < 0,0001	0,23 (0,16; 0,30) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
	DCR (95% CI) [%]	71,9 (66,3; 77,0)	53,4 (47,5; 59,2)	1,35 (1,18; 1,53) p < 0,0001	0,18 (0,11; 0,26) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*)

*Obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach *Powels 2021* i *Rosenberg 2023*.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5. oraz publikacje *Powels 2021* i *Rosenberg 2023*.

Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) analizowano w populacji chorych, u których była możliwa ocena odpowiedzi na leczenie, i którzy uzyskali potwierdzoną odpowiedź całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub częściową (ang. *partial response*, PR).

Zarówno mediana DOR, jak i szacowany odsetek pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 6 miesięcy były nieznacznie niższe wśród chorych leczonych EV w porównaniu do tych przyjmujących terapię CTH w obu analizowanych okresach (mediana 11,1 mies. i mediana ok. 23,8 mies. okresu obserwacji). Z kolei szacowany odsetek pacjentów, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się po upływie 12 i 24 miesięcy był wyższy w grupie chorych leczonych EV niż wśród pacjentów przyjmujących CTH.

Autorzy badania nie przeprowadzili statystycznego porównania DOR pomiędzy grupami EV i CTH.

Tabela 11. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniu EV-301 (populacja RES)

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	EV (n/N)	CTH (n/N)	HR (95% CI), p
		63/117	29/53	
11,1 (DCO: 15.07.2020 r.)	Mediana DOR (95% CI) [mies.]	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)	bd
	6-mies. DOR (95% CI) [%]	53,8 (43,7; 63,0)	56,0 (40,1; 69,2)	
	12-mies. DOR (95% CI) [%]	27,7 (17,0; 39,5)	19,8 (7,0; 37,2)	
		81/119	42/55	
23,8 (DCO: 30.07.2021 r.)	Mediana DOR (95% CI) [mies.]	7,6 (5,7; 11,2)	8,2 (5,7; 9,6)	bd
	6-mies. DOR [%]	57,0	58,7	
	12-mies. DOR [%]	37,7	27,4	
	24-mies. DOR [%]	26,4	19,1	

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); bd – brak danych

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5. oraz publikacje *Powels 2021*, *Rosenberg 2023* i EPAR Padcev.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

TTR w badaniu EV-301 oszacowano w populacji RES (mediana okresu obserwacji: 11,1 mies.).

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był zbliżony między grupami EV i CTH (ok. 1,9 mies.). Nie przeprowadzono statystycznego porównania TTR między ocenianymi grupami pacjentów.

Tabela 12. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniu EV-301 (populacja RES)

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	EV (N=288)	CTH (N=296)	HR (95% CI), p
11,1 (DCO: 15.07.2020 r.)	Mediana TTR (zakres) [mies.]	1,9 (1,1; 5,7)	1,9 (1,2; 8,6)	bd

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5. oraz publikacja *Powels 2021*.

Ocena jakości życia

Oceny jakości życia (ang. *quality of life*, QoL) pacjentów w badaniu EV-301 dokonano za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 (wersja 3) i EQ-5D-5L – opisane wyniki pochodzą z publikacji *Rosenberg 2024* (EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L) oraz *Mamtani 2021* (EORTC-QLQ-C30). Oceny dokonywano na początku badania, co tydzień przez pierwsze 12 tygodni, a następnie co 12 tygodni aż do przerwania leczenia.

Potwierdzoną poprawę QoL, ocenianą za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, zdefiniowano jako istotną klinicznie poprawę stwierdzoną podczas dwóch kolejnych wizyt kontrolnych.

Wyniki analizy wykazały, że w porównaniu ze standardową CTH, leczenie EV wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania potwierdzonej, klinicznie istotnej poprawy w zakresie wszystkich sześciu skal funkcjonalnych i czterech skal objawowych, tj. w odniesieniu do zmęczenia, bólu, duszności i zaparc (p < 0,05).

Tabela 13. Potwierdzona, istotnie klinicznie poprawa jakości życia (QoL) w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – badanie EV-301 (populacja pacjentów, dla których były dostępne dane)

Domena	EV	CTH	RR (95% CI)*, p	RD (95% CI)*, p	OR (95% CI)
	n/N (%)				
Skale funkcjonalne					
Globalny stan zdrowia	76/257 (29,6)	52/260 (20,0)	1,48 (1,09; 2,01) p = 0,0127	0,10 (0,02; 0,17) NNT = 11 (6; 47) p = 0,0112	1,67 (1,11; 2,50)

Domena	EV	CTH	RR (95% CI)*, p	RD (95% CI)*, p	OR (95% CI)
	n/N (%)				
Funkcjonowanie fizyczne	56/190 (29,5)	32/199 (16,1)	1,83 (1,25; 2,70) p = 0,0021	0,13 (0,05; 0,22) NNT = 8 (5; 20) p = 0,0015	2,22 (1,35; 3,64)
Pełnienie ról społecznych	58/160 (36,3)	36/179 (20,1)	1,80 (1,26; 2,58) p = 0,0012	0,16 (0,07; 0,26) NNT = 7 (4; 16) p = 0,0009	2,39 (1,45; 3,92)
Funkcjonowanie emocjonalne	62/154 (40,3)	43/177 (24,3)	1,66 (1,20; 2,29) p = 0,0022	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 17) p = 0,0017	2,15 (1,33; 3,48)
Funkcjonowanie poznawcze	59/136 (43,4)	41/144 (28,5)	1,52 (1,10; 2,10) p = 0,0104	0,15 (0,04; 0,26) NNT = 7 (4; 27) p = 0,0086	1,91 (1,16; 3,13)
Funkcjonowanie społeczne	59/137 (43,1)	41/144 (28,5)	1,51 (1,10; 2,09) p = 0,0119	0,15 (0,03; 0,26) NNT = 7 (4; 29) p = 0,0099	1,97 (1,19; 3,28)
Skale objawowe i inne					
Trudności finansowe	27/76 (35,5)	20/69 (29,0)	1,23 (0,76; 1,98) p = 0,4037	0,07 (-0,09; 0,22) p = 0,3983	1,49 (0,71; 3,12)
Zmęczenie	79/229 (34,5)	40/239 (16,7)	2,06 (1,48; 2,88) p < 0,0001	0,18 (0,10; 0,26) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001	2,62 (1,69; 4,06)
Nudności i wymioty	32/59 (54,2)	33/63 (52,4)	1,04 (0,74; 1,44) p = 0,8372	0,02 (-0,16; 0,20) p = 0,8372	1,35 (0,59; 3,11)
Ból	98/190 (51,6)	59/205 (28,8)	1,79 (1,39; 2,31) p < 0,0001	0,23 (0,13; 0,32) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	2,76 (1,81; 4,22)
Duszności	43/112 (38,4)	23/107 (21,5)	1,79 (1,16; 2,75) p = 0,0084	0,17 (0,05; 0,29) NNT = 6 (4; 21) p = 0,0054	2,18 (1,18; 4,03)
Bezsenna noc	57/149 (38,3)	49/148 (33,1)	1,16 (0,85; 1,57) p = 0,3558	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3538	1,26 (0,78; 2,04)
Utrata apetytu	38/128 (29,7)	43/138 (31,2)	0,95 (0,66; 1,37) p = 0,7945	-0,01 (-0,13; 0,10) p = 0,7942	0,96 (0,57; 1,62)
Zaparcia	67/121 (55,4)	49/122 (40,2)	1,38 (1,05; 1,80) p = 0,0194	0,15 (0,03; 0,28) NNT = 7 (4; 36) p = 0,0164	1,70 (1,00; 2,90)
Biegunka	23/48 (47,9)	22/49 (44,9)	1,07 (0,70; 1,64) p = 0,7657	0,03 (-0,17; 0,23) p = 0,7656	1,14 (0,50; 2,61)

RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

*Obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5. oraz publikacja Rosenberg 2024.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania średnich zmian wyników w poszczególnych skalach funkcjonalnych EORTC-QLQ-C30 po 12 tygodniach leczenia EV, względem wartości wyjściowych. Średnie różnice wyników między grupami nie były statystycznie istotne. Należy również nadmienić, że wartości wyjściowe wyników poszczególnych skal były zbliżone między ocenianymi grupami.

Tabela 14. Średnia zmiana w skalach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości wyjściowej po 12 tygodniach leczenia w badaniu EV-301 (populacja pacjentów, dla których były dostępne dane)

Domena	EV	CTH	EV	CTH	MD (95% CI)
	N		Średnia zmiana LS (SD)*		
Globalny stan zdrowia	257	260	-2,8 (1,3)	-5,0 (1,5)	2,2 (-1,5; 5,8)
Funkcjonowanie fizyczne	190	199	-2,9 (1,5)	-6,2 (1,6)	3,3 (-0,7; 7,3)

Domena	EV	CTH	EV	CTH	MD (95% CI)
	N		Średnia zmiana LS (SD)*		
Pełnienie ról społecznych	160	179	-5,4 (2,0)	-9,9 (2,2)	4,6 (-0,9; 10,0)
Funkcjonowanie emocjonalne	154	177	2,9 (1,3)	2,3 (1,5)	0,7 (-3,0; 4,3)
Funkcjonowanie poznawcze	136	144	-1,0 (1,3)	-1,0 (1,5)	0,0 (-3,6; 3,6)
Funkcjonowanie społeczne	137	144	-4,8 (1,9)	-4,8 (2,1)	0,1 (-5,1; 5,2)

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); LS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*)

*Nie podano liczebności pacjentów uwzględnionych w analizie zmian dla poszczególnych skal; w obliczeniach przyjęto liczebności chorych podane dla analizy zdarzeń potwierdzonej poprawy QoL w EORTC-QLQ-C30.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5. oraz publikacje *Rosenberg 2024* i *Mamtani 2021*.

W zakresie skal objawowych, po 12 tygodniach leczenia, pacjenci otrzymujący EV wykazywali redukcję dolegliwości bólowych o średnio 5,6 punktu względem wartości wyjściowych. Średnia różnica zmian między grupami – 5,7 (95% CI: 0,7; 10,8) punktu na korzyść EV była istotna statystycznie ($p = 0,027$). Jednocześnie pacjenci w grupie EV doświadczali przeciętnie większego niż chorzy w grupie CTH pogorszenia objawu utraty apetytu, o odpowiednio 8,6 vs. 1,3 punktu – różnica zmian między grupami była istotna statystycznie ($p = 0,026$). Nie odnotowano innych istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Uczestnicy badania dokonywali również oceny swojego stanu zdrowia poprzez wizualną skalę analogową (ang. *visual analogue scale*, VAS) w kwestionariuszu EQ-5D-5L. Wartość „0” wg. VAS oznacza najgorszy, a „1” najlepszy stan zdrowia, jaki może wyobrazić sobie pacjent.

W porównaniu ze standardową CTH leczenie EV wiązało się z większym, istotnym statystycznie prawdopodobieństwem uzyskania poprawy w zakresie QoL w skali VAS: 26,0% vs. 18,3%; RR = 1,42 (95% CI: 1,02; 1,97). Średnie pogorszenie oceny QoL względem wartości wyjściowej było mniejsze w grupie EV, niż w grupie CTH. Różnica zmian między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 15. Średnia zmiana w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości wyjściowej po 12 tygodniach leczenia w badaniu EV-301 (populacja pacjentów, dla których były dostępne dane)

EV	CTH	EV	CTH	MD (95% CI)
Średnia wartość wyjściowa (SD)		Średnia zmiana skorygowana (SD)		
68 (18)	68 (19)	-2,02 (1,3)	-3,79 (1,4)	1,8 (-1,7; 5,3)

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD – średnia różnica (z ang. *mean difference*)

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5. oraz publikacja *Rosenberg 2024*.

Efektywność w rzeczywistej praktyce klinicznej⁶

W odniesieniu do oceny efektywności przygotowanej przez Agencję na podstawie danych pozyskanych z bazy SMPT dla programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ, możliwe było porównanie punktów końcowych dotyczących OS, PFS oraz odpowiedzi na leczenie (ORR, DCR, DOR). Wyniki efektywności w zakresie ORR okazały się zbliżone do rezultatów uzyskanych w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Padcev (43,2% vs. 40,6%). Stwierdzono natomiast, że mediany PFS (7,7 vs. 5,6 mies.) i DOR (9,4 vs. 7,4 mies.), a także wynik DCR (86,5% vs. 71,9%) były wyższe w grupie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego w porównaniu do pacjentów z badania EV-301. Mediana OS wśród chorych leczonych EV w programie lekowym była natomiast nieznacznie niższa, niż ta uzyskana wśród pacjentów z badania rejestracyjnego (11,9 vs. 12,9 mies.). Biorąc powyższe pod uwagę można uznać, iż uzyskane w polskiej praktyce klinicznej rezultaty są spójne z wynikami badania EV-301.

Komentarz analityków Agencji

Ponieważ w analizach przedstawionych przez wnioskodawcę nie uwzględniono erdafitynibu (ERDA) jako komparatora, a lek ten – zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu

⁶<https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2025%2007%2031%20OT%20425%204%202025%20Ocena%20efektywno%C5%9Bci%20Padcev.pdf> [dostęp: 11.09.2025].

refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. – stanowi obecnie alternatywną opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacjami w genie FGFR3 w ocenianym wskazaniu, zdecydowano o zaprezentowaniu wyników pośredniego porównania metodą MAIC (porównanie z dopasowaniem populacji, ang. *matching-adjusted indirect comparison*): ERDA vs. EV (Van Sanden 2024). W analizie tej uwzględniono dane z dwóch randomizowanych badań III fazy: THOR, w którym ERDA porównywano z CTH (docetaksel, winflunina) u chorych z mutacją FGFR3 oraz badania rejestracyjnego technologii Padcev – EV-301.

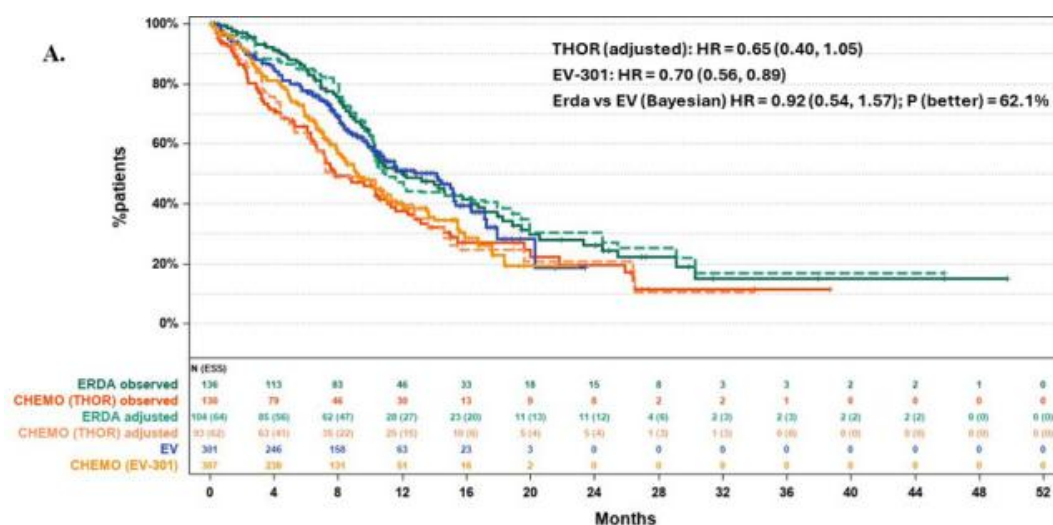
Zakres analizy skuteczności obejmował OS, PFS, ORR i CR. Wyniki porównania ERDA vs. EV przedstawiono, w zależności od typu analizowanego punktu końcowego, jako wartości współczynnika hazardu (HR) lub ilorazu szans lub ryzyka (OR, RR) wraz z 95% przedziałem wiarygodności (ang. *credible interval*, CrI) oraz wyrażonym w wartościach procentowych prawdopodobieństwem przewagi ERDA nad EV.

Populację badania THOR dostosowano do kryteriów włączenia oraz cech wyjściowych populacji badania EV-301 (m.in. ECOG 0-1, wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie). Po dopasowaniu efektywna wielkość próby wyniosła 126 pacjentów. Poniżej zaprezentowano wyniki analizy MAIC dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 16. Podsumowanie wyników analizy MAIC dla punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności

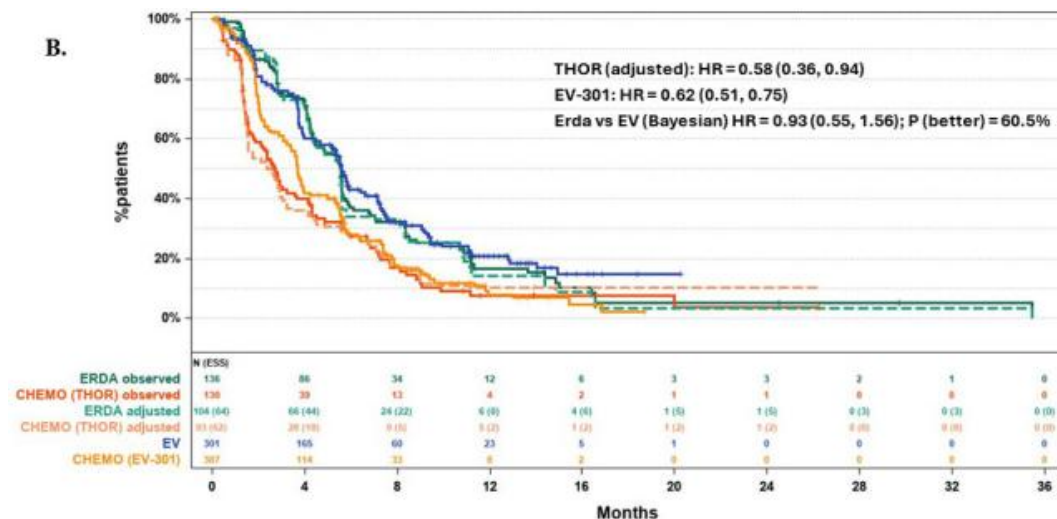
Punkt końcowy	ERDA vs. EV HR/RR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA
OS	HR: 0,92 (0,54; 1,57)	62,1 %
PFS	HR: 0,93 (0,55; 1,56)	60,5 %
ORR	RR: 1,49 (0,56; 3,90)	72,6 %
CR	RR: 2,89 (0,27; 30,33)	81,3 %

Źródło: Publikacja Van Sanden 2024.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) ERDA vs. EV – porównanie pośrednie

Źródło: Publikacja Van Sanden 2024.



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) ERDA vs. EV – porównanie pośrednie

Źródło: Publikacja Van Sanden 2024.

Podsumowując, wyniki analizy MAIC wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności. W przeprowadzonej analizie wrażliwości uzyskano wyniki, które potwierdzają odporność rezultatów analiz podstawowej na przyjęte założenia.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie rejestracyjne EV-301 – EV vs. CTH

Analizy danych dotyczących bezpieczeństwa z badania EV-301 dokonano dwukrotnie – w ramach analizy głównej (data odcięcia danych: 15.07.2020 r.) oraz po kolejnych 12 miesiącach – w ramach analizy aktualizacyjnej (data odcięcia danych: 30.07.2021 r.). Czas leczenia pacjentów wyniósł odpowiednio ok. 5 miesięcy w grupie EV oraz ok. 3,5 miesiąca w grupie CTH w przypadku obu analiz.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs) była zbliżona między grupami EV i CTH. Wśród pacjentów leczonych z wykorzystaniem EV, częściej w porównaniu do chorych leczonych CTH, raportowano TEAEs ≥ 3 . stopnia oraz TEAEs prowadzące do zgonu (DCO: 15.07.2020 r.). Wyniki analizy długookresowej, przeprowadzonej w odniesieniu do zdarzeń uznanych za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAEs), były spójne z wynikami analizy głównej. TRAEs prowadzące do wycofania leczenia oraz TRAEs prowadzące do zgonu występowały nieznacznie częściej w grupie EV, niż w grupie CTH.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników analizy bezpieczeństwa. Szczegóły dotyczące zareportowanych zdarzeń niepożądanych zostały opisane w rozdziale 5.5. AKL wnioskodawcy.

Tabela 17. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w badaniu EV-301 – porównanie EV vs. CTH

Punkt końcowy	DCO: 15.07.2020 r.		DCO: 30.07.2021 r.	
	EV n/N (%)	CTH n/N (%)	EV n/N (%)	CTH n/N (%)
Jakiegolwiek TEAE	290/296 (98,0)	288/291 (99,0)		
Ciężkie TEAE	138/296 (46,6)	128/291 (44,0)		
TEAE ≥ 3 . stopnia	210/296 (70,9)	193/291 (66,3)		
TEAE prowadzące do wycofania leczenia	51/296 (17,2)	51/291 (17,5)		
TEAE prowadzące do zgonu	21/296 (7,1)	16/291 (5,5)		
Jakiegolwiek TRAE	278/296 (93,9)	267/291 (91,8)	278/296 (93,9)	267/291 (91,8)
Ciężkie TRAE	–	–	67/296 (22,6)	68/291 (23,4)
TRAE ≥ 3 . stopnia	152/296 (51,4)	145/291 (49,8)	155/296 (52,4)	147/291 (50,5)

Punkt końcowy	DCO: 15.07.2020 r.		DCO: 30.07.2021 r.	
	EV n/N (%)	CTH n/N (%)	EV n/N (%)	CTH n/N (%)
TRAE prowadzące do wycofania leczenia	–	–	45/296 (15,2)	36/291 (12,4)
TRAE prowadzące do zgonu	7/296 (2,4)	3/291 (1,0)	7/296 (2,4)	3/291 (1,0)

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*)

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.5. oraz publikacje *Powels 2021* i *Rosenberg 2023*.

Najczęściej występujące, w grupach EV i CTH, ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAEs) obejmowały m.in. kolejno: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (17,6% vs. 11,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (8,1% vs. 8,2%), zaburzenia żołądka i jelit (7,1% vs. 9,3%), zaburzenia nerek i dróg moczowych (9,5% vs. 5,2%) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (4,1% vs. 11,0%) (DCO: 15.07.2020 r.).

TRAEs dowolnego stopnia nasilenia (obserwowane u $\geq 20\%$ chorych) występowały częściej wśród pacjentów leczonych z wykorzystaniem EV, w porównaniu do chorych otrzymujących CTH. Wyniki analizy aktualizacyjnej potwierdzają te uzyskane w analizie głównej. W grupie EV rzadziej, niż w grupie CTH, obserwowano natomiast zaburzenia hematologiczne tj. niedokrwistość, zmniejszoną liczbę neutrofili, neutropenię czy zmniejszoną liczbę białych krwinek.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) dowolnego stopnia nasilenia, obserwowane u $\geq 20\%$ chorych w badaniu EV-301 – porównanie EV vs. CTH

Rodzaj zdarzenia	DCO: 15.07.2020 r.		DCO: 30.07.2021 r.	
	EV n/N (%)	CTH n/N (%)	EV n/N (%)	CTH n/N (%)
Łysienie	134/296 (45,3)	106/291 (36,4)	135/296 (45,6)	108/291 (37,1)
Obwodowa neuropatia czuciowa*	100/296 (33,8)	62/291 (21,3)	103/296 (34,8)	63/291 (21,6)
Świąd	95/296 (32,1)	13/291 (4,5)	96/296 (32,4)	14/291 (4,8)
Zmęczenie	92/296 (31,1)	66/291 (22,7)	93/296 (31,4)	66/291 (22,7)
Oslabiony apetyt	91/296 (30,7)	68/291 (23,4)	92/296 (31,1)	69/291 (23,7)
Biegunka	72/296 (24,3)	48/291 (16,5)	74/296 (25,0)	49/291 (16,8)
Zaburzenia smaku	72/296 (24,3)	21/291 (7,2)	73/296 (24,7)	22/291 (7,6)
Nudności	67/296 (22,6)	63/291 (21,6)	71/296 (24,0)	64/291 (22,0)

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*)

*Wyjściowo obwodowa neuropatia czuciowa występowała u 113 chorych (55 w grupie EV i 58 w grupie CTH).

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.5. oraz publikacje *Powels 2021* i *Rosenberg 2023*.

Wśród TRAEs będących przedmiotem specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*, AESI) w badaniu EV-301 wymieniano: reakcje skórne, neuropatię obwodową, zaburzenia oka, reakcje związane z wlewem oraz hiperglikemię (DCO: 15.07.2020 r.).

Komentarz analityków Agencji

Ponieważ w analizach przedstawionych przez wnioskodawcę nie uwzględniono erdafitynibu (ERDA) jako komparatora, a lek ten stanowi obecnie alternatywną opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacjami w genie FGFR3 w ocenianym wskazaniu, zdecydowano o zaprezentowaniu wyników pośredniego porównania metodą MAIC: ERDA vs. EV (*Van Sanden 2024*).

W analizie MAIC uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: występowanie jakichkolwiek TEAE, ciężkich TEAE, TEAE ≥ 3 . stopnia, TEAE prowadzących do zakończenia leczenia, TEAE prowadzących do zgonu, jakichkolwiek TRAE oraz TRAE ≥ 3 . stopnia.

Populację badania THOR dostosowano do kryteriów włączenia oraz cech wyjściowych populacji badania EV-301. Po dopasowaniu efektywna wielkość próby wyniosła 126 pacjentów. Poniżej zaprezentowano wyniki analizy MAIC dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 19. Podsumowanie wyników analizy MAIC dla punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa

Zdarzenie	ERDA vs. EV RR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA
Jakiegolwiek TEAE	1,02 (0,98; 1,06)	13,0%
Ciężkie TEAE	1,09 (0,68; 1,73)	36,0%
TEAE $\geq$ 3. stopnia	1,00 (0,75; 1,34)	51,5%
TEAE prowadzące do zakończenia leczenia	0,95 (0,38; 2,37)	54,2%
TEAE prowadzące do zgonu	1,10 (0,23; 5,19)	44,9%
Jakiegolwiek TRAE	1,09 (0,99; 1,21)	0,8%
TRAE $\geq$ 3. stopnia	0,86 (0,57; 1,28)	77,9%

Źródło: Publikacja *Van Sanden 2024*.

W przeprowadzonej analizie metodą MAIC z dopasowaniem populacji, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę powyższe zestawienie wyników ERDA może powodować częstsze, lecz potencjalnie mniej ciężkie zdarzenia niepożądane.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Padcev porównano z chemioterapią z zastosowaniem docetakselu lub paklitakselu w monoterapii (ramię leczenia DP).

Populacja docelowa

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

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioskodawca wskazał, iż ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjenta w trakcie terapii raka urotelialnego (koszty związane z wnioskowaną technologią są w całości pokrywane ze środków budżetowych w ramach programu lekowego), przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 10-letni horyzont czasowy (tożsamy z horyzontem dożywotnim).

Model

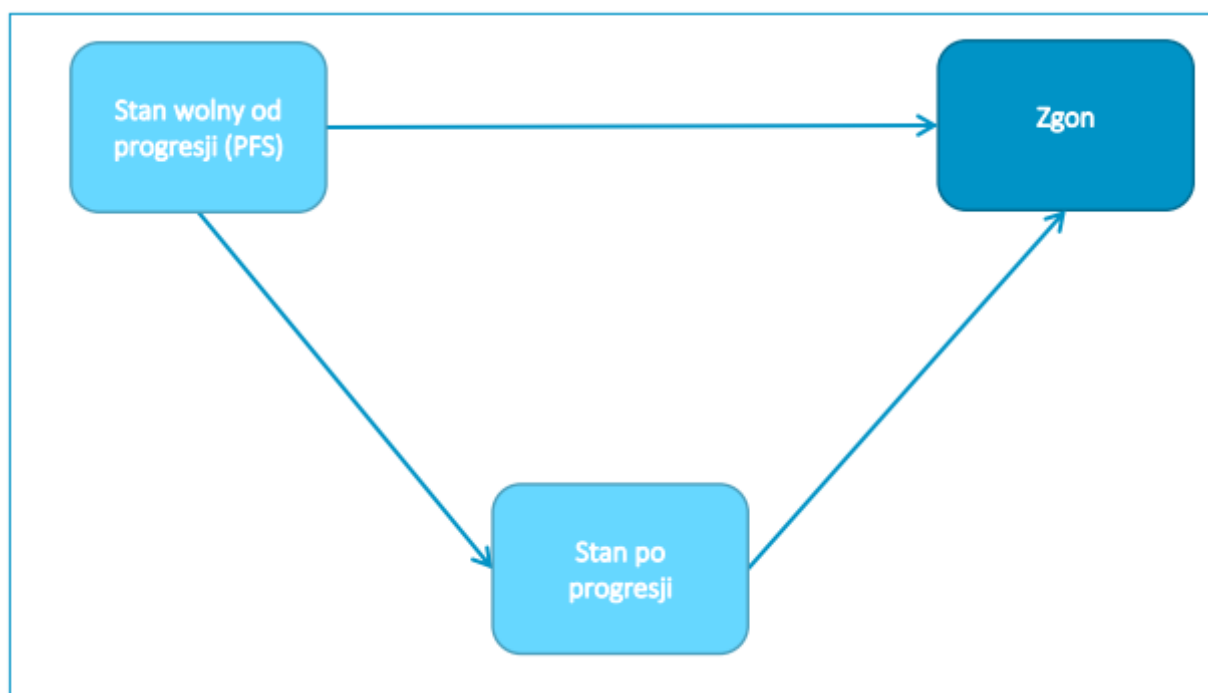
W analizie wykorzystano model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM), uwzględniający następujące stany:

- stan przed progresją choroby – stan początkowy modelu, uwzględniający wszystkich pacjentów bez progresji lub z chorobą stabilną; odsetek pacjentów w tym stanie zależy od krzywej PFS modelowanej w oparciu o dane z badania EV-301;
- stan po progresji – uwzględnia pacjentów, u których doszło do progresji lub nawrotu choroby; odsetek pacjentów w tym stanie stanowi różnicę między odsetkiem pacjentów pozostających przy życiu, wyznaczonym na podstawie krzywej przeżycia całkowitego (OS) z badania EV-301 a odsetkiem pacjentów wolnych od progresji choroby;
- zgon – zmarli pacjenci są włączani i pozostają w stanie „zgon” w całym horyzoncie analizy; odsetek pacjentów w tym stanie jest równy różnicy 1-OS.

Model skonstruowano w programie MS Excel w wykorzystaniu VBA (ang. *Visual Basic for Application*). Model został zaadaptowany do warunków polskich.

W modelu przyjęto 1-miesięczny cykl. Nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Jak wskazuje wnioskodawca, przyjęta metodyka modelowania czasu leczenia z wykorzystaniem wartości średnich, uzyskanych w badaniu EV-301 kolidowała z możliwością zastosowania korekty połowy cyklu.

Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Schemat graficzny modelu

Źródło: AE wnioskodawcy rozdział 4.3., str. 26.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną enfortumabu vedotyny w porównaniu z chemioterapią oceniano w randomizowanym badaniu III fazy EV-301. Dane dotyczące wnioskowanej technologii zaczerpnięto z ramienia stosującego EV (n=301), natomiast dane dotyczące komparatora z połączonych ramion leczenia docetakselem i paklitakselem (n=229, w tym 117 stosujących docetaksel i 112 stosujących paklitaksel).

Szczegóły dotyczące skuteczności klinicznej enfortumabu vedotyny w analizowanym wskazaniu przedstawiono w rozdziale 4.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- koszty porównywanych interwencji (EV, docetaksel, paklitaksel),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty monitorowania choroby po progresji,
- koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Zgodnie z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego, w analizie nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wykorzystano dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uzyskane w badaniu EV-301 na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L. Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia (EV-301)

Stan zdrowia	Ramię leczenia	Liczba pacjentów wypełniających EQ-5D	Średnia wartość użyteczności	Błąd standardowy średniej (SE)
PFS	EV	270		

Stan zdrowia	Ramię leczenia	Liczba pacjentów wypełniających EQ-5D	Średnia wartość użyteczności	Błąd standardowy średniej (SE)
	DP	186		
PD	Łączna populacja	262		

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.5.2.

W analizie podstawowej uwzględniono obniżenie użyteczności wynikające z rosnącego wieku pacjentów w modelu, w horyzoncie dożywoć. Dane dotyczące użyteczności zostały zaczerpnięte z publikacji *Golicki 2021*, gdzie wartości te podano w przedziałach 10-letnich.

Tabela 21. Użyteczności w populacji ogólnej wg publikacji *Golicki 2021*

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji ogólnej (mężczyźni)	Użyteczność w populacji ogólnej (kobiety)
35-44 lat	0,969	0,966
45-54 lat	0,947	0,924
55-64 lat	0,890	0,908
65-74 lat	0,880	0,845
75+ lat	0,780	0,749

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.5.3.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	EV	DP
Efekt [QALY]	1,05	0,67
Efekt inkrementalny [QALY]		0,38
Bez uwzględnienia RSS		
Koszt leczenia [zł]		44 316
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		564 254
Z uwzględnieniem RSS		
Koszt leczenia [zł]		44 316
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 9.1.-9.2; plik obliczeniowy AE wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie enfortumabu vedotyny w miejsce chemioterapii (paklitaksel, docetaksel) [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania EV vs. DP wyniósł ok. [redacted] zł/QALY w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla Padcev 1 fiol. a 20 mg

⁷ 217 641 zł/QALY

zł w wariancie uwzględniającym RSS oraz zł w wariancie nie uwzględniającym RSS, a dla Padcev 1 fioł. a 30 mg zł w wariancie z RSS oraz zł w wariancie bez RSS. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Szczegółowe informacje oraz parametry podlegające przeprowadzonym analizom wrażliwości znajdują się w rozdziałach 8. oraz 10. AE wnioskodawcy.

Analiza deterministyczna

W żadnym z analizowanych wariantów nie wykazano zmian we wnioskowaniu z analizy podstawowej. Wpływ poszczególnych parametrów modelu na wyniki był spójny w wariancie z uwzględnieniem i bez uwzględniania RSS.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Parametrem o największym wpływie na wyniki analizy była wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR) zgonu pomiędzy DP a EV. Przy założeniu minimalnej efektywności EV, ICUR wzrasta o 53% w wariancie z RSS i o 56% w wariancie bez RSS, natomiast w wariancie maksymalnej efektywności EV, ICUR spada o 21% w wariancie z RSS i o 22% w wariancie bez RSS. Pozostałe parametry analizy powodowały niewielką zmianę wartości ICUR (<10%).

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zmiana wartości ICUR w analizowanych scenariuszach nie przekroczyła 30%.

Najwyższą wartość ICUR, wyższą o 26% w wariancie z RSS i o 28% w wariancie bez RSS względem wartości podstawowej, otrzymano w scenariuszu, gdzie OS w ramieniu komparatora modelowano z wykorzystaniem krzywej wykładniczej zamiast zastosowania wartości HR.

Najniższą wartość ICUR, niższą o 13%, zarówno w wariancie z jak i bez RSS, względem wartości podstawowej, otrzymano przy zastosowaniu alternatywnych wartości użyteczności na podstawie publikacji *Srivastava 2020*.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono symulację dla 1 000 powtórzeń, w której wybrane parametry wejściowe (dotyczące charakterystyki populacji, intensywności dawek, hazardu względnego OS i PFS, kosztów, użyteczności stanów zdrowia, oraz parametrów modeli wykorzystanych do ekstrapolacji danych z badania EV-301 w ramach analizy przeżycia) zostały wylosowane z określonych rozkładów. W przypadku braku informacji o wartości błędu standardowego danego parametru przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości średniej.

Zgodnie z analizami wnioskodawcy, przy aktualnym progu opłacalności, prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia będzie efektywna kosztowo wynosi zł w wariancie z RSS oraz zł w wariancie bez RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Omówiono w rozdziale 3.3. niniejszej AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Wnioskodawca wskazał, iż ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjenta w trakcie terapii raka urotelialnego, przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto 10-letni horyzont czasowy (tożsamy z horyzontem dożywności). W ramach analizy wrażliwości testowano 5-letni i 15-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono wartości niepublikowane, oszacowane na podstawie danych z badania EV-301.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 11. AE wnioskodawcy):

Średni czas leczenia pacjentów w ramieniu EV oraz DP

Wartości średniego czasu leczenia wykorzystywane w modelu kosztowej efektywności (EV: 5,36 mies., docetaksel: 3,90 mies., paklitaksel: 3,62 mies.) zaczerpnięto z badania rejestracyjnego EV-301. Ze względu na brak dostępnych danych, dotyczących wiarygodnych średnich długości leczenia terapią EV oraz DP w warunkach polskiej praktyki klinicznej, przyjęte wartości stanowią ograniczenie analizy.

Koszty leczenia oraz opieki medycznej po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami

Po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana i zależy od stanu pacjenta. W niniejszej analizie koszty jednostkowe oszacowano według odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu opieki zdrowotnej oraz polskich analiz kosztów. Przyjęte koszty cechują się pewnym zakresem niepewności.

Ograniczenia badania rejestracyjnego EV-301

Skuteczność porównywanych technologii w analizie ekonomicznej oparto na wynikach badania rejestracyjnego EV-301 dla enfortumabu vedotyny we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, ograniczenia badania, przedstawione szczegółowo w analizie klinicznej, przekładają się pośrednio na niepewność wyników modelu.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W niniejszej analizie modelowano efekty zdrowotne na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy, co wiąże się z niepewnością. Należy przy tym zaznaczyć, że wnioskodawca uwzględnił dodatkowe warianty modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.
- Dane dotyczące skuteczności komparatora stanowią połączone dane z ramion leczenia docetakselem i paklitakselem z badania rejestracyjnego EV-301, przy czym wnioskodawca wskazał, że nie zostały one opublikowane. Należy przy tym zaznaczyć, iż przedstawione wyniki skuteczności DP (docetaksel + paklitaksel) są spójne z wynikami dla całego ramienia CTH (docetaksel + paklitaksel + winflunina).

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Opis i działanie modelu są spójne, a przedstawione obliczenia zgodne z deklarowanymi założeniami.

Walidacja wewnętrzna

W ramach analizy wewnętrznej weryfikowano wpływ zastosowania wartości zerowych lub skrajnych na wyniki modelu, testowano powtarzalność wyników przy tych samych wartościach wejściowych oraz sprawdzano poprawność formuł obliczeniowych w arkuszu MS Excel. Przeprowadzona przez wnioskodawcę walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W zakresie oceny konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oraz porównano model z innymi modelami opisanymi w odnalezionych dokumentach.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedną analizę użyteczności kosztów EV vs. CTH (Wu 2022). W publikacji tej inkrementalny efekt EV był ponad 2-krotnie niższy niż w analizie wnioskodawcy, co wynika prawdopodobnie z wykorzystania innych źródeł użyteczności stanów zdrowia. Wspólnym wnioskiem dla obu analiz jest brak efektywności kosztowej EV przy założonych dla danych krajów progów opłacalności. W ramach przeglądu agencji HTA odnaleziono 4 przeprowadzone oceny. Modele ekonomiczne wykorzystane w ww. analizach były zbliżone do modelu przedstawionego przez wnioskodawcę. Obserwowane różnice wyników wynikały głównie z innych przyjętych założeń lub innego kontekstu refundacyjnego (np. dostępność winfluniny we francuskich warunkach ochrony zdrowia).

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje względną spójność wykonanej analizy z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej. zgodnie z dostępnymi danymi, mediana czasu leczenia EV uzyskana w badaniu rejestracyjnym jest zbliżona do wartości uzyskiwanych w realnej praktyce klinicznej. Jednocześnie wykonana walidacja wskazuje na zmienność w przeżyciu całkowitym pacjentów leczonych EV w zależności od badanej populacji.

⁸<https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2025%2007%2031%20OT%20425%204%202025%20Ocena%20efektywno%C5%9Bci%20Padcev.pdf> [dostęp: 11.09.2025].

5.3.2. Obliczenia własne Agencji



Parametr	EV	DP
Koszt leczenia [zł]		44 316
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu oraz danych wejściowych nie wykazała innych ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2026 do końca 2027 roku.

Struktura modelu

Model oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego, które przedstawiono w rozdziale 5.1.1. niniejszej analizy weryfikacyjnej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że udziały rynkowe leczenia standardową chemioterapią (docetakselem lub paklitakselem) będą wynosić 100%. Z kolei w scenariuszu nowym założono, że w pierwszym roku analizy produkt leczniczy Padcev osiągnie 100% udziału w rynku i poziom ten utrzyma się również w drugim roku analizy.

Uwzględnione koszty

Kategorie kosztowe analizy wpływu na budżet przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* Liczba chorych leczonych EV w programie lekowym B.141.FM – stan na 02.2025 r. (wg analiz wnioskodawcy).

Źródło: BIA wnioskodawcy, rozdz.4. oraz 5.2.

Aktualnie enfortumab wedotyny jest finansowany w ramach programu lekowego B.141.FM.

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z danymi uzyskanymi z bazy SMPT, na potrzeby raportu z oceny efektywności oraz jakości leczenia lekiem Padcev⁹, w okresie od 2 listopada 2023 r. do 9 czerwca 2025 r. do leczenia EV w ramach programu lekowego B.141.FM. zakwalifikowano 279 pacjentów. Każdy włączony pacjent otrzymał leczenie ocenianą technologią.

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	4 989 317 zł	9 673 977 zł	4 989 317 zł	9 673 977 zł
Koszty sumaryczne	4 989 317 zł	9 673 977 zł	4 989 317 zł	9 673 977 zł
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	5 721 863 zł	10 938 766 zł	5 721 863 zł	10 938 766 zł
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	732 545 zł	1 264 789 zł	732 546 zł	1 264 789 zł
Koszty sumaryczne	39 581 798 zł	58 473 312 zł		

Źródło: Plik obliczeniowy BIA wnioskodawcy, rozdz. 9.1. BIA wnioskodawcy.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania enfortumabu wedotyny ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około zł w 1. roku oraz około zł w 2. roku. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 39,6 mln zł w 1. roku oraz około 58,5 mln zł w 2. roku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez 12 scenariuszy analizy wrażliwości. Analiza wrażliwości potwierdziła względną stabilność uzyskanych wyników – wzrost rocznych wydatków inkrementalnych względem oszacowania podstawowego w każdym ze scenariuszy nie przekraczał 30%.

Największy wpływ na zwiększenie wydatków inkrementalnych miało zachowanie planowej wielkości dawki (RDI = 100%, wzrost wydatków inkrementalnych o 27% i 26% kolejno w roku 1. i 2.) oraz wykładniczy wzrost liczby pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą awelumabem w pierwszej linii leczenia (wzrost o 7% i 14% kolejno w 1. i 2. roku).

Najwyższy spadek wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego uzyskano przy założeniu rozpoczęcia refundacji terapii enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach pierwszej linii leczenia (spadek o 1% i 28% kolejno w 1. i 2. roku), co powiązano z kryterium proponowanym w programie lekowym B.141.FM dla terapii EV+P, uniemożliwiającym stosowanie produktu leczniczego Padcev u osób uprzednio leczonych tym preparatem w pierwszej linii leczenia.

⁹<https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2025%2007%2031%20OT%20425%204%202025%20Ocena%20efektywno%C5%9Bci%20Padcev.pdf> [dostęp: 11.09.2025].

Wpływ poszczególnych parametrów na wyniki analizy był spójny w wariancie z uwzględnieniem i bez uwzględniania RSS.

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, znajduje się w rozdz. 8. BIA wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji

W ramach zlecenia nr 75/2025 dotyczącego refundacji leczenia EV+P w I. linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym Prezes Agencji zarekomendował¹⁰ objęcie refundacją produktu Padcev, pod warunkiem zastosowania dodatkowego mechanizmu podziału ryzyka.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie liczby nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce (ICD-10: C67) zaczerpniętych z KRN i bazy Globocan oraz danych literaturowych,
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W analizach nie uwzględniono erdafitynibu jako komparatora, który zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. stanowi alternatywną opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacjami w genie FGFR3 w ocenianym wskazaniu. Należy jednak nadmienić, że opcja ta pojawiła się w katalogu refundowanych terapii po złożeniu wniosku refundacyjnego przez wnioskodawcę.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AKL wnioskodawcy jako komparator dodatkowy dla enfortumabu vedotyny przyjęto gemcytabinę. W przeglądzie nie odnaleziono jednak żadnych badań umożliwiających porównanie obu leków.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Przedstawione we wniosku dane dotyczące wielkości dostaw leku w 1. i 2. roku odpowiadają liczbie zrefundowanych opakowań leku Padcev opisanych w BIA wnioskodawcy jako wariant maksymalny.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości (12 scenariuszy).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

¹⁰ Rekomendacja Prezesa Agencji nr 97/2025 z dnia 25 lipca 2025 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/075/REK/RP%20nr%2097_2025%20Padcev%20PEV%20BIP%20REOPTR.pdf [dostęp: 19.09.2025].

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. BIA wnioskodawcy):Oszacowanie liczebności pacjentów otrzymujących enfortumab wedotyny w rozpatrywanym wskazaniu

Oszacowanie liczby pacjentów, którzy realnie otrzymają leczenie terapią EV w rozpatrywanym wskazaniu stanowi ograniczenie analizy, ze względu na niepewność związaną z prognozowanym zwiększeniem liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy (prognozowany wzrost rozpowszechnienia się terapii uzupełniającej niwolumabem). Jednocześnie, w analizie wykorzystano liczebności pacjentów, którzy w polskiej praktyce klinicznej otrzymywali enfortumab wedotyny w ramach programu B.141.FM (11.2023-02.2025, NFZ 2025), co zwiększa wiarygodność niniejszego oszacowania. Przyjęcie uzyskanych liczebności jako wariant minimalny pozwoliło także na uwzględnienie wspomnianego prognozowanego wzrostu liczebności populacji docelowej.

Oszacowanie liczby pacjentów włączanych na leczenie podtrzymujące awelumabem

Liczebność pacjentów włączanych na leczenie podtrzymujące awelumabem w kolejnych latach analizy przybliżono poprzez ekstrapolację statystyk dotyczących leczenia powyższym inhibitorem PD-L1 w polskiej praktyce klinicznej (NFZ 2025, dane niepublikowane). Sposób oszacowania powyższych wartości stanowi jednak ograniczenie analizy ze względu na konieczność przyjęcia założenia dotyczącego sposobu ekstrapolacji danych z realnej praktyki klinicznej. W wariancie podstawowym założono, że liczba pacjentów poddawanych terapii podtrzymującej awelumabem w kolejnych latach będzie wzrastać liniowo. W celu uwzględnienia niepewności oszacowania, wariant z ekstrapolacją wykładniczą testowano w ramach analizy wrażliwości. Wpływ powyższego parametru w analizie wrażliwości miał umiarkowany wpływ na wyniki analizy (wzrost wydatków inkrementalnych o 7% w roku 1. i wzrost o 14% w roku 2. w wariancie z RSS).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Analiza wnioskodawcy nie uwzględnia aktualnie refundowanego (od 1 lipca 2025 r.) erdafitynibu, który obejmuje część populacji docelowej dla leku Padcev (pacjenci z obecnością zmian genu FGFR3). Biorąc pod uwagę powyższe, populacja pacjentów, którzy będą przyjmować EV prawdopodobnie będzie mniejsza niż oszacowano w BIA.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W ramach weryfikacji poprawności dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Oceniono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz. Poprawność działania modelu sprawdzono m.in. testując działanie zawartych sekwencji obliczeń oraz wprowadzając wartości zerowe. Nie odnaleziono błędów uniemożliwiających działanie modelu.

Analizę wpływu na budżet oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Brak uwag do zapisów uzgodnionego programu lekowego.

Różnice między opisem projektu programu lekowego zamieszczonym w APD wnioskodawcy i obowiązującym od 1 lipca 2025 r. programie lekowym B.141.FM dotyczą ujęcia w nowym Obwieszczeniu MZ kolejnych refundowanych schematów leczniczych (erdafitynib, pembrolizumab oraz niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną).

Ponadto należy nadmienić, iż w zamieszczonym w APD projekcie programu lekowego wnioskodawca uwzględnił refundację enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia, jednakże schemat ten, zgodnie z obecnie obowiązującym programem lekowym (Obwieszczenie MZ z dnia 17.06.2025 r.), nie jest aktualnie refundowany.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania 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/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.09.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Padcev i enfortumab wedotyny. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne oraz informację o jednej przerwanej ocenie. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z chemioterapią. W rekomendacji CDA-AMC zalecono refundację enfortumabu wedotyny w ocenianym wskazaniu pod warunkiem spełnienia określonych warunków, w tym obniżenia ceny leku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla leku Padcev (enfortumab wedotyny) w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2022 Kanada Link/Link	W leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (mUC), którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią zawierającą platynę oraz inhibitorami PD-1 lub PD-L1.	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> • Wyniki badania klinicznego III fazy wykazały, że Padcev poprawiał przeżycie w porównaniu ze standardową chemioterapią i wiązał się z dobrą odpowiedzią na leczenie. • Pacjenci wskazali na potrzebę wprowadzenia opcji terapeutycznych, które mogłyby skutkować dłuższym przeżyciem, dłuższą remisją, mniejszą liczbą poważnych skutków ubocznych oraz poprawą jakości życia. Ogólnokanadyjska Komisja Ekspertów ds. Przeglądu Leków Onkologicznych (ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee</i>, pERC) CADTH zgodziła się, że istnieją poważne niezaspokojone potrzeby w tym zakresie. • Na podstawie publicznych cen katalogowych, Padcev nie jest uważany za opłacalny przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 50 tys. USD/QALY. Dane sugerują, że aby Padcev był opłacalny przy tym progu, konieczna jest 93% obniżka ceny. • Szacuje się, że Padcev będzie kosztował publiczne programy lekowe dodatkowo ok. 99 mln USD w ciągu 3 lat. <u>Warunki refundacji</u> pERC zaleca refundację enfortumabu wedotyny w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem pęcherza moczowego, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na platynie i terapię inhibitorami PD-1 lub PD-L1, wyłącznie pod warunkiem spełnienia określonych warunków, w tym m.in.: obniżenia ceny leku.
G-BA 2022 Niemcy Link/Link	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią opartą na platynie oraz inhibitorami PD-1 lub PD-L1.	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badania rejestracyjnego: a) dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię zawierającą platynę oraz inhibitor PD-1 lub PD-L1 i kwalifikują się do chemioterapii: o wskazanie znaczącej wartości dodanej. Ogólna ocena wskazuje na znaczną dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania enfortumabu wedotyny w porównaniu z chemioterapią w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię zawierającą platynę oraz inhibitor PD-1 lub PD-L1. Różnica efektu leczenia zależnie od płci (tylko u mężczyzn zaobserwowano istotnie statystyczny wynik) dla punktu końcowego OS powoduje istotną niepewność co do tego, w jakim stopniu można założyć, że zakres zidentyfikowanej dodatkowej korzyści ma zastosowanie do całej populacji pacjentów.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		b) Dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię zawierającą platynę oraz inhibitor PD-1 lub PD-L1 i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii. o dodatkowa korzyść nie została udowodniona. Nie przedstawiono danych, które pozwoliłyby na ocenę dodatkowej korzyści.
HAS 2024 Francja Link	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię opartą na platynie oraz inhibitorami PD-1 lub PD-L1.	Rekomendacja pozytywna (odnowienie zezwolenia na wczesny dostęp) <u>Treść rekomendacji</u> Komisja wydała pozytywną opinię w sprawie przedłużenia zezwolenia na wczesny dostęp dla Padcev (enfortumab wedotyny) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię opartą na platynie oraz inhibitor PD-1 lub PD-L1. Jest to opinia wydana przez komisję ds. przejrzystości, decyzja o zezwoleniu lub odmowie wczesnego dostępu należy do kolegium HAS. Komisja zaleca przedłużenie zezwolenia na wczesny dostęp na okres 12 miesięcy. <u>Uzasadnienie</u> • Żadne nowe dane nie mogą zmienić poprzednich wniosków (decyzja HAS z dnia 30 listopada 2023 r.). Preparat jest przeznaczony do leczenia poważnej, rzadkiej i powodującej niepełnosprawność choroby. • Od czasu decyzji HAS z dnia 30 listopada 2023 r., strategia terapeutyczna na tym etapie choroby, którą obejmuje lek Padcev we wczesnym dostępie, nie uległa zmianie (trzecia linia leczenia). • Lek Balversa (erdafitynib) posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ograniczonym zakresie i jest zalecany na tym samym etapie leczenia co Padcev u pacjentów z wrażliwymi na leczenie zmianami genetycznymi FGFR3, ale nie jest dostępny w powszechnej praktyce we Francji w momencie oceny. W związku z czym nie ma odpowiedniejszego leczenia w rozważanym wskazaniu niż Padcev. • Lek ten może być uznany za innowacyjny, ponieważ: - o od momentu pierwszego zatwierdzenia przez kolegium HAS w dniu 16 czerwca 2022 r. oraz przedłużenia ważności w dniach 8 grudnia 2022 r. i 30 listopada 2023 r., Padcev stanowił nową metodę leczenia, przynosząc znaczną poprawę całkowitego czasu przeżycia w świetle danych z badania EV-301. Jego miejsce w terapii ulegnie jednak zmianie w przyszłości, w następstwie decyzji kolegium HAS z dnia 12.09.2024 r., zezwalającej na wczesny dostęp do Padcev w połączeniu z Keytruda (pembrolizumab) już od pierwszej linii leczenia.
NICE 2022 Wielka Brytania Link	W leczeniu wcześniej leczonego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.	Ocena przerwana <u>Uzasadnienie</u> NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania enfortumabu wedotyny (Padcev) w leczeniu wcześniej leczonego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Wynika to z faktu, że firma Astellas nie dostarczyła dowodów potwierdzających skuteczność leku.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Padcev 1 fiołka 20 mg

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny) oraz 2. linii leczenia (Padcev stosowany 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).		
Belgia	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Bulgaria	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny) oraz 2. linii leczenia (Padcev stosowany 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).		
Chorwacja	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			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).		
Dania	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny) oraz 2. linii leczenia (Padcev stosowany 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).		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Francja	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Grecja	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Hiszpania	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1).		
Holandia	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Irlandia	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny) oraz 2. linii leczenia (Padcev stosowany 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).		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny) oraz 2. linii leczenia (Padcev stosowany 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).		
Norwegia	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny).		
Portugalia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Szwajcaria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Szwecja	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny) oraz 2. linii leczenia (Padcev stosowany 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).		
Węgry	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Padcev 1 fiołka 30 mg

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny) oraz 2. linii leczenia (Padcev		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			stosowany 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).		
Belgia	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Bulgaria	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny) oraz 2. linii leczenia (Padcev stosowany 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).		
Chorwacja	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Dania	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny) oraz 2. linii leczenia (Padcev stosowany 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).		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Francja	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Grecja	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Hiszpania	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Holandia	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany w monoterapii raka urotelialnego miejscowo		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			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).		
Irlandia	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny) oraz 2. linii leczenia (Padcev stosowany 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).		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny) oraz 2. linii leczenia (Padcev stosowany 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).		
Norwegia	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny).		
Portugalia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		
Szwajcaria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Szwecja	Tak	Tak	Lek refundowany w 1. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny) oraz 2. linii leczenia (Padcev stosowany 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).		
Węgry	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	Lek refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (Padcev stosowany 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).		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Padcev 20 mg oraz Padcev 30 mg jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 17 krajach lek jest refundowany od 2. linii leczenia raka urotelialnego (w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1), a dodatkowo w 6 z nich w 1. linii leczenia raka urotelialnego (w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny). Ponadto w 1 kraju lek jest refundowany wyłącznie w 1. linii leczenia raka urotelialnego (w skojarzeniu z pembrolizumabem).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

APD	Padcev® (enfortumab vedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków, 23.06.2025 r.
AKL	Padcev® (enfortumab vedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków, 24.06.2025 r.
AE	Padcev® (enfortumab vedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków, 18.06.2025 r.
BIA	Padcev® (enfortumab vedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1, Analiza wpływu na budżet, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków, 18.06.2025 r.

Badania pierwotne i wtórne

Adib 2022	Adib E. et.al., FGFR2/3 genomic alterations and response to Enfortumab Vedotin in metastatic urothelial carcinoma. BJUI Compass 2022; 3(2):169-172. DOI: 10.1002/bco2.125
Cheng 2025	Cheng R. et.al., Increased Risk of Hyperglycemia in Advanced Urothelial Cancer Patients Treated with Enfortumab Vedotin: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancer Invest 2025; 43(5):293-304. DOI:10.1080/07357907.2025.2502992
Deininger 2021	Deininger S. et.al., Current Systemic Treatment Options in Metastatic Urothelial Carcinoma after Progression on Checkpoint Inhibition Therapy-A Systemic Review Combined with Single-Group Meta-Analysis of Three Studies Testing Enfortumab Vedotin. Cancers (Basel) 2021; 13(13). DOI: 10.3390/cancers13133206
Huang 2024	Huang Y, Xu M, Ma X, Wang W, Shen C, Liu F, Chen Z, Wang J, Guo Q, Li X. Characterizing ADRs of Enfortumab vedotin and Erdafitinib in bladder cancer treatment: a descriptive analysis from WHO-VigiAccess. Front Pharmacol 2024; 15. DOI:10.3389/fphar.2024.1503154
Klümper 2023	Klümper N. et.al., Membranous NECTIN-4 Expression Frequently Decreases during Metastatic Spread of Urothelial Carcinoma and Is Associated with Enfortumab Vedotin Resistance. Clin Cancer Res 2023; 29(8):1496-1505. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-1764
Koshkin 2022	Koshkin V.S. et.al., Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer: Analysis from the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) study. Cancer 2022; 128(6):1194-1205. DOI: 10.1002/cncr.34057
Mamtani 2021	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. Journal of Clinical Oncology 2021; 39 (suppl 15): 4539-4539 [abstract i poster]. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4539
Nguyen 2021	Nguyen M.N. et.al., Postmarketing Cases of Enfortumab Vedotin–Associated Skin Reactions Reported as Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. JAMA Dermatology. 2021;157(10):1237-1239. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.3450
Petrylak 2021	Petrylak D.P. et.al., Enfortumab Vedotin in Advanced Urothelial Carcinoma. Reply N Engl J Med 2021; 385(1):93-94. DOI: 10.1056/NEJMc2106975
Powles 2021	Powles T. et.al., Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021; 384(12):1125-1135. DOI: 10.1056/NEJMoa2035807
Rosenberg 2021a	Rosenberg J.E. et.al., 698P Analysis of hard-to-treat subgroups from EV-301: A phase III trial of enfortumab vedotin (EV) vs chemotherapy for previously treated advanced urothelial carcinoma. Annals of Oncology 2021; 32 (suppl 5): S710-S711 [abstrakt i poster]. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.094 https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(21)02308-5/fulltext
Rosenberg 2021b	Rosenberg J.E. et.al., Long-term outcomes in EV-301: 24-month findings from the phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. Journal of Clinical Oncology 2022; 40 (suppl 16): 4516-4516 [abstrakt i prezentacja]. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4516
Rosenberg 2023	Rosenberg J.E. et.al., EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol 2023; 34(11):1047-1054. DOI:10.1016/j.annonc.2023.08.016

Rosenberg 2024	Rosenberg J.E. et.al., Health-related Quality of Life in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma from EV-301: A Phase 3 Trial of Enfortumab Vedotin Versus Chemotherapy. <i>Eur Urol</i> 2024; 85(6):574-585. DOI:10.1016/j.eururo.2024.01.007
Wang 2023	Wang L. et.al., Efficacy and safety of enfortumab vedotin in the treatment of advanced urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Anticancer Drugs</i> 2023; 34(4):473-478. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001449
Yajima 2025	Yajima S. et.al., Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JAMA Netw Open</i> 2025; 8(3):e250250. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2025.0250
Yu 2024	Yu M. et.al., Post-marketing drug safety surveillance of enfortumab vedotin: an observational pharmacovigilance study based on a real-world database. <i>Front Immunol</i> 2024; 15:1397692. DOI:10.3389/fimmu.2024.1397692
Zschäbitz 2023	Zschäbitz S. et.al., Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Carcinoma: Survival and Safety in a European Multicenter Real-world Patient Cohort. <i>Eur Urol Open Sci</i> 2023; 53:31-37. DOI:10.1016/j.euros.2023.04.018

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CDA-AMC 2022	Canada's Drug Agency, CADTH Reimbursement Recommendation Enfortumab Vedotin (Padcev), Canadian Journal of Health Technologies, 2022: 2(1) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0251REC-Padcev%20Final-meta.pdf [dostęp: 11.09.2025]
EAU 2025	European Association of Urology, EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma, 2025 https://d56bochluxgnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2025_2025-06-02-054038_pezz.pdf [dostęp: 11.09.2025]
ESMO 2022	Powles T. et.al., Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 33 (3): 244–258, 2022 https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904827-4 [dostęp: 11.09.2025]
ESMO 2024	Powles T. et.al., ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma, <i>Annals of Oncology</i> 35 (6): 485–490, 2024 https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2900075-9 [dostęp: 11.09.2025]
G-BA 2022	Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor), 2022 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/836/#beschluesse [dostęp: 11.09.2025]
HAS 2024	Haute Autorité de Santé, PADCEV (enfortumab vedotin) - Carcinome urothelial. Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce, 2024 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3576072/fr/padcev-enfortumab-vedotin-carcinome-urothelial [dostęp: 11.09.2025]
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Bladder Cancer Version 1.2025 – March 25, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf [dostęp: 11.09.2025]
PTOK 2024	Wysocki P.J. et.al., Optimization of systemic treatment in patients with bladder, ureter, and renal pelvis cancer — expert opinion of the Polish Society of Clinical Oncology, <i>Oncology in Clinical Practice</i> 2025, 21 (3): 177–192 https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/102532/80847 [dostęp: 11.09.2025]

Pozostałe publikacje

AWA Balversa, OT.423.1.13.2 025	Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 28/2025, AWA Balversa, OT.423.1.13.2025 https://bip.aotm.gov.pl/bip2024/assets/files/zlecenia_mz/2025/028/AWA/028_AWA_OT.423.1.13.2025_Balversa_REOPTR.pdf [dostęp: 11.09.2025]
AOTMiT REK 97/2025	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 97/2025 z dnia 25 lipca 2025 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/075/REK/RP%20nr%2097_2025%20Padcev%20PEV%20BIP%20REOPTR.pdf [dostęp: 19.09.2025]
ChPL Padcev	Charakterystyka Produktu Leczniczego Padcev (wersja z dnia 17.01.2025 r.) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/padcev-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.09.2025]
EPAR Padcev	European Public Assessment Report Padcev https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 11.09.2025]

**Obwieszczeni
e MZ**

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r> [dostęp: 19.08.2025]

**Ocena
efektywności
Padcev**

Raport z oceny efektywności dla leku Padcev, Agencja Oceny Technologii Medycznych, 2025 r. <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2025%2007%2031%20OT%20425%204%202025%20Ocena%20efektywno%C5%9Bci%20Padcev.pdf> [dostęp: 11.09.2025]

**Van Sanden
2024**

Van Sanden S. et al., Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Erdafitinib vs. Enfortumab Vedotin in Patients with Locally Advanced Metastatic Urothelial Carcinoma. J Health Econ Outcomes Res 2024; 11(2):49-57. DOI:10.36469/001c.120954 [dostęp: 19.09.2025]