



**Rekomendacja nr 152/2025
z dnia 24 października 2025 r.**

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

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

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy kontynuacji refundacji produktu leczniczego Padcev (enfortumab vedotyny, EV) w programie lekowym B.141.FM 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.

Produkt leczniczy Padcev od dnia 1 listopada 2023 roku podlega refundacji w programie lekowym B.141.FM jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności i jest finansowany w ramach Funduszu Medycznego.

Aktualnie w analizowanym wskazaniu finansowana jest chemioterapia (m. in. docetaksel i paklitaksel), a od 1 lipca 2025 r. również erdafitynib u pacjentów z mutacjami w genie FGFR3.

Zgodnie z wytycznymi, we wnioskowanym wskazaniu, zaleca się enfortumab vedotyny, paklitaksel, docetaksel, winfluninę, gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną albo paklitakselem, a także gemcytabinę z ifosfamidem i doksorubicyną. W przypadku mutacji FGFR2/3 lub FGFR3 rekomenduje się erdafitynib, przy ekspresji HER2 IHC 3+ stosuje się trastuzumab derukstekan.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii EV oparto na wynikach badania EV-301, w którym wykazano istotną statystycznie przewagę EV nad chemioterapią (CTH) w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, odsetka odpowiedzi na leczenie oraz kontroli choroby. Dodatkowo, leczenie EV wiązało się z istotną poprawą jakości życia pacjentów, szczególnie w zakresie funkcjonowania i objawów takich jak zmęczenie, ból, duszność i zaparcia. Wyniki oceny efektywności praktycznej w warunkach polskich są spójne z wynikami badania klinicznego. Dostępne porównanie pośrednie wskazuje na brak różnic względem erdafitynibu.

W ocenie ekonomicznej wykazano, że stosowanie leku Padcev względem chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR, zarówno z RSS, jak i bez RSS, znajdują się powyżej progu opłacalności.

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

Wnioskodawca nie uwzględnił w analizach erdafitynibu.

Zwraca się także uwagę, że zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne są pozytywne, w kanadyjskiej wskazano na konieczność obniżenia ceny leku.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, w szczególności znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego oraz brak efektywności kosztowej ocenianej technologii, a także stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Padcev na warunkach określonych w sentencji.

Przedmiot wniosku

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

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

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

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

Problem zdrowotny

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

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

Według danych NFZ w 2024 r. liczba pacjentów wg rozpoznania w programie lekowym B.141.FM wynosiła: 190 683 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego; 3 153 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej; 1 854 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C66 - Nowotwór złośliwy moczowodu; 44 485 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego; 106 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C68 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca, jako komparatory dla ocenianej technologii, wskazał docetaksel i paklitaksel. Dodatkowo wskazano gemcytabinę.

Wybór uznaje się za zasadny. Należy jednak podkreślić, że od lipca 2025 r., w przedmiotowym wskazaniu, dla pacjentów z mutacją w genie FGFR3, finansowana jest również terapia erdafitynibem.

Opis wnioskowanego świadczenia

Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciało-lek (ang. *antibody-drug conjugate*, ADC) ukierunkowany na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Składa się z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule (jednometylowana aurystatyna E, ang. *monomethyl auristatin E*, MMAE) za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozzszczepianego przez proteazę. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Padcev jest wskazany m.in. 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. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z zarejestrowanym.

Produkt leczniczy Padcev od dnia 1 listopada 2023 roku podlega refundacji w programie lekowym B.141.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności i jest finansowany w ramach Funduszu Medycznego. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do przeglądu włączono wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją (RCT) EV-301 (Powels 2021, Petrylak 2021), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny (EV) z chemioterapią (docetaksem, paklitaksem i winfluniną) u dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i immunoterapię anty-PD-1 lub anty-PD-L1.

W niniejszej rekomendacji wzięto także pod uwagę wyniki efektywności praktycznej stosowania produktu Padcev w warunkach krajowych, pochodzące z opracowania Agencji: *Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego* (OT.425.4.2025).

W analizach przedstawionych przez wnioskodawcę nie uwzględniono erdafitynibu (ERDA) jako komparatora, mimo że zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 17 czerwca 2025 r. stanowi on obecnie refundowaną alternatywę terapeutyczną dla pacjentów z mutacjami w genie FGFR3. W związku z tym zaprezentowano wyniki pośredniego porównania metodą MAIC dla ERDA vs. EV (Van Sanden 2024), wykorzystując dane z dwóch badań III fazy: THOR (ERDA vs. CTH) oraz EV-301 (EV vs. CTH).

Skuteczność kliniczna

Badanie rejestracyjne EV-301 – EV vs. CTH

W badaniu EV-301 dla mediany okresu obserwacji 23,8 miesiąca wykazano istotnie statystycznie różnice (IS) na korzyść EV w porównaniu z CTH w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS): HR=0,70 (95%CI: 0,58; 0,85). Mediana OS w grupie EV wyniosła 12,9 mies. vs 8,9 mies. w grupie CTH;
- przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): HR=0,63 (95%CI: 0,53; 0,76). Mediana PFS w grupie EV wyniosła 5,6 mies. vs 3,7 mies. w grupie CTH;
- odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR): RR=2,22 (95%CI: 1,69; 2,93);
- odsetka pacjentów z kontrolą choroby (DCR): RR=1,35 (95%CI: 1,18; 1,53).

W badaniu EV-301 potwierdzono poprawę oceny jakości życia (QoL) ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, zdefiniowaną jako istotną klinicznie poprawę stwierdzoną podczas dwóch kolejnych wizyt kontrolnych. Wyniki analizy wykazały, że w porównaniu ze CTH, leczenie EV wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania potwierdzonej, klinicznie istotnej poprawy we wszystkich sześciu skalach funkcjonalnych¹ oraz czterech skalach objawowych: zmęczenia, bólu, duszności i zaparc (p < 0,05). Zmiany w pozostałych domenach nie były istotne statystycznie ani klinicznie.

Analiza MAIC – ERDA vs. EV

Analiza MAIC nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ERDA a EV w zakresie OS, PFS, ORR i całkowitej odpowiedzi (CR).

Bezpieczeństwo

Badanie rejestracyjne EV-301 – EV vs. CTH

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs) była porównywalna w grupach EV i CTH. W grupie EV częściej obserwowano TEAEs ≥ 3 . stopnia oraz TEAEs zakończone zgonem (mediana okresu obserwacji 11,1 mies.). Analiza długookresowa (mediana okresu obserwacji

¹ globalny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne

23,8 mies.) dla zdarzeń związanych z leczeniem (TRAEs) potwierdziła wyniki analizy głównej. TRAEs prowadzące do przerwania leczenia i zgonu występowały nieznacznie częściej w grupie EV. Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) w obu grupach dotyczyły zakażeń (17,6% vs. 11,7%), zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (8,1% vs. 8,2%), przewodu pokarmowego (7,1% vs. 9,3%), nerek i dróg moczowych (9,5% vs. 5,2%) oraz układu krwiotwórczego (4,1% vs. 11,0%) (mediana okresu obserwacji 11,1 mies.). TRAEs dowolnego stopnia ($\geq 20\%$ pacjentów) częściej występowały w grupie EV. W tej grupie rzadziej obserwowano natomiast zaburzenia hematologiczne, takie jak niedokrwistość, neutropenia czy leukopenia.

Analiza MAIC – ERDA vs. EV

Analiza MAIC nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ERDA a EV w zakresie występowanie jakichkolwiek TEAE, ciężkich TEAE, TEAE ≥ 3 . stopnia, TEAE prowadzących do zakończenia leczenia, TEAE prowadzących do zgonu, jakichkolwiek TRAE oraz TRAE ≥ 3 . stopnia. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji i analizie klinicznej wnioskodawcy.

Efektywność praktyczna (Polska)

Przeprowadzono analizę efektywności na podstawie danych z bazy SMPT (B.141.FM) oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ, uwzględniając punkty końcowe: OS, PFS, ORR, DCR i DOR. Wartość ORR była zbliżona do wyników badania EV-301 (43,2% vs. 40,6%), natomiast w populacji objętej programem lekowym odnotowano wyższe wartości dla PFS (7,7 vs. 5,6 mies.), DOR (9,4 vs. 7,4 mies.) oraz DCR (86,5% vs. 71,9%). Mediana OS była nieznacznie niższa (11,9 vs. 12,9 mies.). Wyniki uzyskane w polskiej praktyce klinicznej są zgodne z danymi z badania rejestracyjnego.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- brak uwzględnienia erdafitynibu jako alternatywnej opcji terapeutycznej, mimo że zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia lek ten stanowi dostępne leczenie dla pacjentów z mutacjami w genie FGFR3 w ocenianym wskazaniu;
- w badaniu EV-301 najczęściej stosowanymi terapiami anty-PD-(L)1 były: pembrolizumab (48,5%), atezolizumab (28,6%) oraz durwalumab (11,6%). Należy jednak wskazać, że atezolizumab i durwalumab nie są obecnie finansowane w ocenianym wskazaniu, co ogranicza możliwość bezpośredniego odniesienia wyników badania do warunków polskiej praktyki klinicznej.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS)



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), porównując enfortumab wedotyny (EV) z chemioterapią (docetaksel lub paklitaksel w monoterapii). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (10-letni).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie EV w miejsce CTH jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wynosi 564 254 zł/QALY bez RSS i [REDAKTOWANO] z RSS². Wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności (217 641 zł/QALY).

Ceny progowe produktu leczniczego Padcev wynoszą [REDAKTOWANO].

Ograniczenia

W analizie modelowano efekty zdrowotne w horyzoncie czasowym dłuższym niż ten uwzględniony w badaniach, co wiąże się z niepewnością.

Dodatkowo dane dotyczące skuteczności komparatora pochodzą z połączonych ramion leczenia docetakselem i paklitakselem w badaniu EV-301, które nie zostały opublikowane. Wnioskodawca wskazał, że wyniki dla DP są zgodne z ramieniem CTH (docetaksel + paklitaksel + winflunina).

Obliczenia własne Agencji

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

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

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

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

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

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Padcev spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 39,6 mln zł w I roku refundacji;
 - ok. 58,5 mln zł w II roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:
 - [REDAKTOWANO] w I roku refundacji;
 - [REDAKTOWANO] w II roku refundacji.

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

Ograniczenia

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

² Efekt inkrementalny [QALY] to 0,38.

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

Obliczenia własne Agencji

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki analizy wpływ na budżet, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTOK 2024, EAU 2025, ESMO 2022, ESMO 2024, NCCN 2025). Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, uprzednio leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny oraz immunoterapią, zaleca się zastosowanie takich opcji terapeutycznych jak enfortumab wedotyny, paklitaksel, docetaksel, winflunina, gemcytabina w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną albo paklitakselem, a także gemcytabina w schemacie z ifosfamidem i doksorubicyną. U pacjentów wykazujących mutację w genie FGFR2/3 lub FGFR3 rekomenduje się terapię erdafitynibem, natomiast chorzy z ekspresją genów HER2, IHC 3+ powinni być leczeni z wykorzystaniem trastuzumabu derukstekanu. W wybranych sytuacjach klinicznych jako alternatywną opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu wskazuje się również sacytuzumab gowitekan.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 pozytywne (G-Ba 2022, HAS 2024) oraz 1 pozytywną warunkowo (CDA-AMC 2022) rekomendacje refundacyjne. Zidentyfikowano także informację o jednej przerwanej ocenie (NICE 2022).

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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Padcev w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.08.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1511.2025.2.ELA, PLR.4500.1512.2025.2.ELA), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych: Padcev (enfortumab wedotyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiolka proszku, GTIN 05909991487447; Padcev (enfortumab wedotyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg, 1 fiolka proszku, GTIN 05909991487430, w ramach programu lekowego B.141.FM.Leczenie pacjentów

z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 144/2025 z dnia 20 października 2025 roku w sprawie oceny leku Padcev (enfortumabum vedotini) w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 144/2025 z dnia 20 października 2025 roku w sprawie oceny leku Padcev (enfortumabum vedotini) w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Padcev (enfortumab wedotyny) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68). Analiza weryfikacyjna DIPOTM.423.1.2.2025. Data ukończenia: 9 października 2025 r.