



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Padcev (enfortumabum vedotini), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991487430,*
- *Padcev (enfortumabum vedotini), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991487447,*

w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia RSS zapewniającego osiągnięcie efektywności kosztowej.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wniosek dotyczy objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Padcev (enfortumabum vedotini) w ramach programu lekowego 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Padcev jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zaproponowany RSS obejmuje:



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.

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 daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości, a w przypadku uogólnienia rokowanie jest nieopimysłne – pięcioletnie przeżycia osiąga jedynie ok. 8% pacjentów.

Enfortumab vedotyny to koniugat przeciwciało-lek (ang. Antibody Drug Conjugate, 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. Monomethyl Auristatin E, 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.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, poza enfortumabem wedotyny, pacjentom z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po uprzednim leczeniu chemioterapią platynową i immunoterapią zaleca się chemioterapię, tj. paklitaksel lub docetaksel, winfluninę, gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną lub z paklitakselem, a także gemcytabinę 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 wedotyny 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, nefrouretektością (w ramach leczenia paliatywnego u pacjentów z miejscowo zaawansowanymi guzami, które można usunąć chirurgicznie) oraz udział w badaniach klinicznych.

Lek był już dwukrotnie przedmiotem oceny AOTMiT:

- TLI 2023 – został umieszczony na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności;
- AWA nr OT.423.1.35.2025 – lek oceniany był w innym wskazaniu (w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia).

Dowody naukowe

Przegląd systematyczny wnioskodawcy uwzględnił 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.

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.).

W grupie leczonych enfortumabem wedotyny wykazano 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.

Istotnym ograniczeniem analizy było również nieuwzględnienie jako komparatora erdafitynibu (ERDA), który stanowi obecnie alternatywną opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacjami w genie FGFR3 w ocenianym wskazaniu, ale został objęty refundacją po złożeniu wniosku refundacyjnego przez wnioskodawcę. Wyniki pośredniego porównania metodą MAIC (porównanie z dopasowaniem populacji, ang. matching-adjusted indirect comparison): ERDA vs. EV (Van Sanden 2024) wskazują jednak na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz uzyskania obiektywnej odpowiedzi choroby pomiędzy ERDA a EV.

Z danych z SMPT dla programu lekowego B.141.FM oraz systemu sprawozdawczego NFZ wynika, że w warunkach polskiej praktyki klinicznej 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.

Wyniki analizy jakości życia (QoL) ocenianej za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L 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). 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 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.).

Wytyczne kliniczne

Wnioskowane leczenie jest rekomendowane we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych: polskich (PTOK 2024), europejskich (EAU 2025, ESMO 2022 i ESMO 2024) oraz amerykańskich (NCCN 2025). We wszystkich poziom cytowanych dowodów naukowych uznano za wysoki.

Problem ekonomiczny

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie enfortumabu wedotyny w miejsce chemioterapii (paklitaksel, docetaksel) jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania EV vs. DP wyniósł ok. [REDACTED] zł/QALY

w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się [] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

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 [] zł w 1. roku oraz o około [] 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.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy prognozowaną liczbą pacjentów, którzy będą stosować enfortumab wedotyny 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.

Rekomendacje refundacyjne

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 wedotyny w ocenianym wskazaniu, pod warunkiem spełnienia określonych warunków, w tym obniżenia ceny leku.

Główne argumenty decyzji

- Ważny problem medyczny – celowane leczenie choroby o dużej zapadalności, złym rokowaniu i wyższej niż w innych krajach europejskich umieralności;
- Skuteczność potwierdzona w badaniach naukowych;
- Leczenie rekomendowane w polskich (PTOK 2024), europejskich (EAU 2025, ESMO 2022 i ESMO 2024) oraz amerykańskich (NCCN 2025) wytycznych klinicznych;
- Pozytywne rekomendacje refundacyjne (CDA-AMC, G-BA, HAS);
- Zapewnienie kontynuacji leczenia pacjentom już otrzymującym lek;

- *Istotne zwiększenie wydatków dla płatnika publicznego;*
- *Niepewność oszacowania liczby pacjentów, którzy będą stosować enfortumab wedotyny w II linii leczenia.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: DIPOTM.423.1.2.2025 „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)”, data ukończenia: 9 października 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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 2022 r., 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) 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).

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

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