Rekomendacja nr 55/2025

z dnia 8 maja 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Balversa (erdafitynib)

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Balversa, erdafitinibum w programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, po pogłębieniu zaproponowanego RSS poprzez obniżenie ceny do poziomu pozwalającego na osiągnięcie efektywności kosztowej oraz wprowadzeniu mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego zgodnie z wynikami minimalnego scenariusza analizy wpływu na budżet.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy objęcia refundacją erdafitynibu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów (ECOG 0-2) z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium.

Wytyczne we wnioskowanym wskazaniu w leczeniu II linii po niepowodzeniu terapii opartej na platynie zalecają enfortumab wedotyny, natomiast erdafitynib rekomendowany jest u pacjentów z mutacją FGFR3 po chemio- i immunoterapii.

Obecnie w programie lekowym B.141.FM w drugiej lub trzeciej linii leczenia raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia pacjentów (ECOG 0-1), u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor PD-1 lub PD-L1 finansowany jest enfortumab wedotyny w monoterapii. Dodatkowo we wnioskowanym wskazaniu dostępne są również leki w ramach katalogu chemioterapia.

Skuteczność analizowanej technologii została oceniona na podstawie randomizowanego badania THOR, w którym erdafitynib (ERDA) wykazał istotnie statystycznie dłuższy całkowity czas przeżycia (OS), czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w porównaniu z chemioterapią (CTH). Wyniki badania THOR w zakresie bezpieczeństwa wskazują na wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym prowadzących do redukcji dawki lub czasowego wstrzymania terapii. Jednocześnie w grupie ERDA odnotowano niższe ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Ponadto dla porównania erdafitynibu z enfortumabem wedotyny we wnioskowanej populacji przedstawiono wyniki pośredniego porównania przeprowadzonego metodą MAIC - Van Sanden 2024. Wyniki MAIC wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla porównania ERDA vs EV zarówno w zakresie oceny skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Wyniki analizy ekonomicznej (CUA) wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Balversa w miejsce chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze, ale nieefektywne kosztowo. Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów w wariancie z RSS stosowanie erdafitynibu w programie lekowym B.141.FM wiąże się z

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przy uwzględnieniu RSS, wydatki płatnika mogą zwiększyć się o w pierwszym roku, w drugim roku i w trzecim roku refundacji.

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje - HAS 2025 oraz CDA 2025.

Istotnym ograniczeniem przedstawionych analiz jest brak porównania bezpośredniego erdafitynibu z enfortumabem wedotyny. Dodatkowo skuteczność erdafitynibu porównano jedynie do chemioterapii z zastosowaniem docetakselu lub winfluniny, przy czym winflunina nie jest obecnie refundowana w Polsce. Nie uwzględniono porównania z innymi chemioterapiami finansowanymi w ocenianym wskazaniu, takimi jak paklitaksel oraz schematy skojarzone, np. paklitaksel z gemcytabiną lub paklitaksel z karboplatyną. Ponadto istnieje niepewność w obszarze skutków finansowych, która wynika z ograniczeń dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej.

Mając na uwadze powyższe, w szczególności brak efektywności kosztowej i wysokie koszty leczenia, po zapoznaniu się ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii zgodnie z uwagami wskazanymi w sentencji. Prezes nie wskazuje dodatkowego warunku, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Przedmiot wniosku

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

- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 28 szt., GTIN: 05413868125863;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 28 szt., GTIN: 05413868125757;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 3 mg, 84 szt., GTIN: 05413868125771;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 3 mg, 56 szt., GTIN: 05413868125870;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 56 szt., GTIN: 05413868125764,

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

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).

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u osób starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Rocznie w Polsce notuje się 5,6 tysiąca nowych zachorowań i 3 tysiące zgonów na raki urotelialne (dane za 2021 rok).

Rokowanie pacjentów z rakiem urotelialnym jest bardzo zróżnicowane i zależy od stopnia zaawansowania, typu histopatologicznego, stanu ogólnego pacjenta oraz zastosowanego leczenia. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%.

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68 w 2024 r. leczonych w PL B.141FM wynosiła odpowiednio: 176 289, 2 714, 1 629, 39 566, 304 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca za komparator dla erdafitynibu (ERDA) dla podgrupy pacjentów z ECOG 0-1 wskazał enfortumab wedotyny, natomiast w całym zakresie wnioskowanych wskazań (ECOG 0-2)

chemioterapię (CTH) (z wyszczególnieniem taksanów). Wybór jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, jednak nie uwzględnia wszystkich możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych.

Przedstawiono porównanie skuteczności ERDA z CTH z uwzględnieniem docetakselu lub winfluniny (przy czym winflunina nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce). Jednocześnie, nie uwzględniono porównania z innymi chemioterapiami finansowanymi w ocenianym wskazaniu i zalecanymi lub dopuszczanymi do stosowania w wytycznych klinicznych, takimi jak paklitaksel czy schematy skojarzone: paklitaksel z gemcytabiną lub paklitaksel z karboplatyną. Dodatkowo nie uwzględniono najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), które zgodnie z wytycznymi klinicznymi stanowi zalecaną opcję, zwłaszcza w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Erdafitynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej pan-receptora czynnika wzrostu fibroblatów (ang. *pan-fibroblast growth factor receptor*, FGFR).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Balversa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. *urothelial carcinoma*, UC), z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium.

Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego włączono randomizowane badania THOR - dla porównania erdafitynibu (ERDA) z chemioterapią (CTH).

Uwzględniono także porównanie pośrednie ERDA vs EV wykonane metodą zakotwiczonego (ang. *anchored*) MAIC (Van Sanden 2024), z wykorzystaniem danych z badań z randomizacją THOR (ERDA vs CTH) i EV-301 (EV vs CTH).

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie: ERDA vs CTH - RCT THOR

Analiza wyników badania THOR, przeprowadzona dla mediany okresu obserwacji 15,9 miesięcy wykazała istotnie statystycznie różnice na korzyść ERDA w porównaniu do CTH w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS): HR: 0,64 (95% CI: 0,46; 0,88). Mediana OS wyniosła 12,1 mies. w grupie ERDA i 7,8 mies. w grupie CTH;
- przeżycia wolnego od progresji (PFS): HR = 0,58 (95%CI: 0,44; 0,78). Mediana PFS wyniosła wynosiła 5,6 mies. w grupie ERDA oraz 2,7 mies. w grupie CTH;
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR): RD=0,34 (95%CI: 0,24; 0,44). Obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 45,6% (62) pacjentów leczonych ERDA oraz u 11,5% (15) pacjentów otrzymujących CTH, w tym odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą był równy 6,6% (9 pacjentów) oraz 0,8% (1 pacjent).

Porównanie pośrednie metodą MAIC: ERDA vs EV (Van Sanden 2024)

Wyniki MAIC wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) dla porównania ERDA vs EV.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie: ERDA vs CTH - RCT THOR

Wyniki badania THOR w zakresie bezpieczeństwa w grupie ERDA w porównaniu do CTH wykazały:

- IS większe ryzyko wystąpienia:
  - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs): RR = 1,12 (95% CI: 1,04; 1,21);
  - zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do redukcji dawki: RR = 2,86 (95% CI: 2,02; 4,05);
  - TRAEs prowadzące do redukcji dawki: RR = 3,08 (95% CI: 2,11; 4,48);

- AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: RR = 2,30 (95% CI: 1,71; 3,09);
- TRAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: RR = 3,36 (95% CI: 2,26; 4,98);

– IS mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs) związanych z leczeniem: RR = 0,55 (95%CI: 0,32; 0,95).

Nie odnotowano znamiennej różnicy dla AEs ogółem, AES 3-4 stopnia, AEs ≥3 stopnia, TRAEs 3-4 stopnia, TRAEs ≥3 stopnia, SAEs 3-4 stopnia, SAEs 3-4 stopnia związane z leczeniem, AEs prowadzące do zakończenia leczenia, TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia, AEs prowadzące do zgonu.

Pozostałe wyniki bezpieczeństwa zostały przedstawione w Analizie weryfikacyjnej.

Porównanie pośrednie metodą MAIC: ERDA vs EV (Van Sanden 2024)

W porównaniu pośrednim ERDA vs EV nie wykazano IS różnic w zakresie bezpieczeństwa.[1]

Ograniczenia

Przedstawiona analiza kliniczna nie zawiera bezpośredniego porównania z enfortumabem wedotyny we wnioskowanej populacji, co wiązało się z koniecznością przedstawienia wyników pośredniego porównania przeprowadzonego metodą MAIC, które charakteryzuje się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników.

Ponadto w badaniu THOR w grupie kontrolnej stosowano chemioterapię standardową – docetaksel lub winfluninę, przy czym w Polsce refundowany jest jedynie docetaksel.

Dodatkowo należy wskazać, że jednym z ograniczeń badania THOR była niewielka liczba pacjentów z oceną sprawności ECOG 2 – grupa ta obejmowała jedynie 12 osób (8,8%), co ogranicza wiarygodność oceny efektów klinicznych w tej populacji.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocenę opłacalności przeprowadzono z zastosowaniem:

– analizy użyteczności kosztów (CUA) dla porównania erdafitynibu (ERDA) z chemioterapią (CTH) w dożywotnim horyzoncie czasowym (34 lata);
– minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania ERDA z enfortumabem wedotyny (EV) w perspektywie rocznej, jako średni roczny koszt dwuletniej terapii.

Analiza użyteczności kosztów wykazała, że zastosowanie erdafitynibu w miejsce chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 800 150 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz w wariancie z RSS. Oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leku wynoszą z RSS oraz bez RSS.

Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów w wariancie z RSS stosowanie erdafitynibu w programie lekowym B.141.FM . Różnica w kosztach pomiędzy ERDA a EV w przypadku wariantu bez RSS wyniosła 204 345 zł.

Ograniczenia

Ograniczenia w analizie klinicznej przekładają się na ograniczenia analizy ekonomicznej.

Dodatkowo istnieją niepewności dotyczące kosztów chemioterapii oraz kolejnych linii leczenia.

[1] Jedyną istotną statystycznie różnicą była zwiększona u leczonych erdafitynibem szansa wystąpienia dowolnego (bez względu na ciężkość i nasilenie) zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (OR = 8,59 [95% CrI: 1,49; 48,52]). Oszacowany dla tego samego punktu końcowego wskaźnik ryzyka względnego wskazywał na zbliżone prawdopodobieństwa występowania TRAE dla porównywanych terapii (RR = 1,09 [95% CrI: 0,99; 1,21]).

Zwraca się również uwagę na niepewność związaną z powszechnością wykonywania badań genetycznych oraz na wykorzystanie niepublikowanych danych dotyczących jakości życia (użyteczności stanów zdrowia) pochodzących z badania THOR.

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

Zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji dla porównania ERDA vs EV.

Cena zbytu netto produktu leczniczego Balversa, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania komparatora (względem EV) wynosi w wariancie uwzględniającym RSS oraz w wariancie nie uwzgledniającym RSS.

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie. Liczebność populacji docelowej oszacowano w scenariuszu nowym na pacjentów w I roku, pacjentów w II roku oraz pacjentów w III roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Balversa spowoduje wzrost wydatków o:

- w wariancie bez RSS:
  - ok. 2,5 mln zł w I roku refundacji:
  - ok. 6,5 mln zł w II roku refundacji;
  - ok. 9,3 mln zł w III roku refundacji;
- w wariancie z RSS:
  - w I roku refundacji;
  - w II roku refundacji;
  - w III roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Balversa wynosi:

- w wariancie bez RSS w I roku, w II roku oraz w III roku.
- w wariancie z RSS w I roku w II roku oraz w III roku.

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest niepewność związana z liczebnością populacji docelowej. Eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję wskazali, że liczebność populacji stosującej wnioskowany lek w scenariuszu nowym może być nawet

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze w szczególności wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet, a także ograniczenia wynikające z przeprowadzonych analiz, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Program lekowy nie zawiera precyzyjnych zapisów dotyczących możliwości zastosowania ERDA po zakończeniu leczenia uzupełniającego immunoterapią z użyciem inhibitora punktów kontrolnych oraz nie odnosi się do możliwości kwalifikacji neoadjuwantowej/adjuwantowej chemioterapii lub immunoterapii jako linii leczenia systemowego choroby nieresekcyjnej/przerzutowej.

Uwagi do proponowanego programu lekowego zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W pierwszej linii leczenia raka urotelialnego zaleca się chemioterapię opartą na cisplatynie z gemcytabiną u pacjentów w dobrym stanie ogólnym. Po stabilizacji choroby wdraża się leczenie podtrzymujące awelumabem (inhibitor PD-L1). W przypadku przeciwwskazań do cisplatyny (np. niewydolność nerek) stosuje się karboplatynę z gemcytabiną. U pacjentów niekwalifikujących się do terapii platyną i z ekspresją PD-L1 rekomenduje się immunoterapię (pembrolizumab lub atezolizumab).

W drugiej linii, po niepowodzeniu leczenia platyną, wszystkie odnalezione wytyczne (PTOK 2024, EAU 2025, ESMO 2024, NCCN 2025.1) rekomendują enfortumab wedotynę. U pacjentów z mutacją FGFR3 zaleca się erdafitynib – jako opcję drugiego rzutu po chemio- i immunoterapii (PTOK, ESMO, NCCN), niemniej EAU 2025 rekomenduję erdafitynib w mniejszym stopniu niż enfortumab wedotyny. Z kolei w wytycznych NCCN 2025.1 erdafitynib jest wskazany jako jedna z preferowanych opcji terapeutycznych w leczeniu zaawansowanego raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu leczenia związkami platyny oraz immunoterapii, pod warunkiem obecności mutacji w genie *FGFR*.

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje: HAS 2025 i CDA 2025, a także informacje o wyniku tzw. „szybkiej oceny" przeprowadzonej przez NCPE w 2024 roku, w której zrezygnowano z pełnej oceny HTA ze względu na zaproponowaną cenę produktu oraz trwające również oceny w NICE, SMC i G-BA. W dostępnych rekomendacjach pozytywnych podkreślono skuteczność terapii. W rekomendacji CAD wskazano, że leczenie odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów, jednak zwraca się uwagę na jego wysoki koszt. Natomiast w dokumencie HAS zaznaczono potrzebę przedstawienia danych z dłuższego okresu obserwacji.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Balversa jest finansowany:

- Balversa tabl. powl. 3 mg, 56 szt. - w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 4 krajach jest refundowany na indywidualne wnioski;
- Balversa tabl. powl. 3 mg, 84 szt. - w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 3 krajach jest refundowany na indywidualne wnioski;
- Balversa tabl. powl. 4 mg, 28 szt. - w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 2 krajach jest refundowany na indywidualne wnioski;
- Balversa tabl. powl. 4 mg, 56 szt. - w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 4 krajach jest refundowany na indywidualne wnioski;
- Balversa tabl. powl. 5 mg, 28 szt. - w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 4 krajach jest refundowany na indywidualne wnioski.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.03.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.176.2025.12.ELA, PLR.4500.177.2025.10.ELA, PLR.4500.178.2025.10.ELA, PLR.4500.179.2025.10.ELA, PLR.4500.180.2025.11.ELA) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie oceny leku Balversa (erdafitinibum), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 51/2025 z dnia 5 maja 2025 roku w sprawie oceny leku Balversa (erdafitynib) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)".

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2025 z dnia 5 maja 2025 roku w sprawie oceny leku Balversa (erdafitynib) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)";

2. Raport nr OT.423.1.13.2025. Wniosek o objęcie refundacją leku Balversa (erdafitynib) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 24 kwietnia 2025 r.