

# Analiza Ekonomiczna

## Padcev<sup>®</sup> (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych  
chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. [REDACTED]  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Astellas Pharma Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 31 marca 2025 r.

## Spis treści

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykaz skrótów .....                                                                                         | 6  |
| Streszczenie .....                                                                                          | 10 |
| ANALIZA EKONOMICZNA .....                                                                                   | 15 |
| 1 Cel analizy.....                                                                                          | 16 |
| 2 Problem decyzyjny.....                                                                                    | 16 |
| 2.1 Populacja .....                                                                                         | 17 |
| 2.2 Oceniana interwencja .....                                                                              | 18 |
| 2.3 Komparatory .....                                                                                       | 19 |
| 2.4 Efekty zdrowotne.....                                                                                   | 20 |
| 3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Padcev oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją..... | 21 |
| 4 Metodyka analizy ekonomicznej .....                                                                       | 26 |
| 4.1 Strategia analityczna .....                                                                             | 26 |
| 4.2 Technika analityczna .....                                                                              | 27 |
| 4.3 Struktura modelu ekonomicznego.....                                                                     | 29 |
| 4.4 Perspektywa analizy.....                                                                                | 30 |
| 4.5 Horyzont czasowy .....                                                                                  | 30 |
| 4.6 Długość cyklu modelu .....                                                                              | 31 |
| 4.7 Dyskontowanie .....                                                                                     | 31 |
| 5 Parametry kliniczne modelu (CUA) .....                                                                    | 31 |
| 5.1 Charakterystyka populacji docelowej .....                                                               | 32 |
| 5.2 Analiza przeżycia.....                                                                                  | 32 |
| 5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS).....                                                          | 33 |
| 5.2.1.1 Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem.....                                            | 33 |
| 5.2.1.2 Leczenie standardowe (SoC) .....                                                                    | 35 |
| 5.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) .....                                       | 36 |
| 5.2.2.1 Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem.....                                            | 36 |
| 5.2.2.2 Leczenie standardowe (SoC) .....                                                                    | 38 |
| 5.3 Czas do zakończenia leczenia (TTD) .....                                                                | 40 |
| 5.3.1.1 Enfortumab wedotyny i pembrolizumab (EV+P).....                                                     | 41 |
| 5.3.1.2 Leczenie standardowe (SoC) .....                                                                    | 43 |

|         |                                                                        |    |
|---------|------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.4     | Zdarzenia niepożądane .....                                            | 45 |
| 5.5     | Użyteczności stanów zdrowia .....                                      | 46 |
| 5.5.1   | Przegląd systematyczny użyteczności.....                               | 46 |
| 5.5.2   | Jakość życia pacjentów w badaniu <i>EV-302</i> .....                   | 51 |
| 5.5.3   | Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej .....                     | 51 |
| 6       | Analiza kosztów .....                                                  | 53 |
| 6.1     | Koszty jednostkowe substancji czynnych.....                            | 55 |
| 6.2     | Zużycie leków i koszt cyklu leczenia .....                             | 56 |
| 6.3     | Koszty podania leków .....                                             | 59 |
| 6.4     | Koszty diagnostyki i monitorowania .....                               | 61 |
| 6.5     | Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych .....                             | 63 |
| 6.6     | Koszty dalszego leczenia .....                                         | 65 |
| 6.7     | Koszty opieki końca życia .....                                        | 68 |
| 7       | Walidacja modelu .....                                                 | 73 |
| 7.1.1   | Walidacja wewnętrzna modelu .....                                      | 73 |
| 7.1.2   | Walidacja konwergencji.....                                            | 74 |
| 7.1.3   | Walidacja zewnętrzna .....                                             | 74 |
| 8       | Zestawienie parametrów modelu.....                                     | 76 |
| 8.1     | Analiza podstawowa .....                                               | 76 |
| 8.2     | Deterministyczna analiza wrażliwości .....                             | 78 |
| 8.2.1   | Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....                              | 78 |
| 8.2.1   | Scenariuszowa analiza wrażliwości.....                                 | 79 |
| 8.3     | Probabilistyczna analiza wrażliwości .....                             | 82 |
| 9       | Wyniki analizy ekonomicznej .....                                      | 82 |
| 9.1     | Analiza kosztów użyteczności i kosztów efektywności (EV+P vs SoC)..... | 83 |
| 9.1.1   | Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....              | 83 |
| 9.1.2   | Analiza inkrementalna .....                                            | 84 |
| 9.1.2.1 | Wariant z uwzględnieniem RSS .....                                     | 84 |
| 9.1.2.2 | Wariant bez uwzględnienia RSS .....                                    | 85 |
| 9.2     | Wyniki analizy progowej (CUA) .....                                    | 85 |
| 9.3     | Analiza wrażliwości.....                                               | 87 |
| 9.3.1   | Analiza kosztów-użyteczności (CUA).....                                | 87 |
| 9.3.1.1 | Deterministyczna analiza wrażliwości .....                             | 87 |

|          |                                                                  |     |
|----------|------------------------------------------------------------------|-----|
| 9.3.1.2  | Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) .....                 | 104 |
| 10       | Ograniczenia analizy.....                                        | 108 |
| 11       | Dyskusja .....                                                   | 109 |
| 12       | Wnioski końcowe .....                                            | 112 |
| 13       | Załączniki.....                                                  | 113 |
| 13.1     | Wkład autorów w opracowanie raportu.....                         | 113 |
| 13.2     | Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych ..... | 114 |
| 13.2.1   | Metodyka .....                                                   | 114 |
| 13.2.1.1 | Cel.....                                                         | 114 |
| 13.2.1.2 | Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....      | 114 |
| 13.2.1.3 | Wyszukiwanie danych źródłowych .....                             | 114 |
| 13.2.2   | Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych .....                    | 115 |
| 13.2.3   | Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA .....                   | 119 |
| 13.3     | Tablice trwania życia.....                                       | 121 |
| 13.4     | Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu .....                | 122 |
|          | Spis Tabel .....                                                 | 124 |
|          | Spis Wykresów .....                                              | 127 |
|          | Piśmiennictwo.....                                               | 128 |

## Wykaz skrótów

|         |                                                                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADC     | Koniugaty przeciwciało-lek (z ang. <i>Antibody-Drug Conjugates</i> )                                                                 |
| AEs     | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )                                                                                |
| AIC     | <i>Akaike information criterion</i>                                                                                                  |
| AKL     | Analiza kliniczna                                                                                                                    |
| AOS     | Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna                                                                                                 |
| AOTMiT  | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                   |
| APD     | Analiza Problemu Decyzyjnego                                                                                                         |
| ASDK    | Katalog Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnych                                                                    |
| AUC     | Area Under the Curve (pole powierzchni pod krzywą) [mg/ml]                                                                           |
| AVE     | Terapia podtrzymująca awelumabem                                                                                                     |
| AW      | analiza wrażliwości                                                                                                                  |
| AWA     | Analiza Weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                             |
| AWMSG   | All Wales Medicines Strategy Group                                                                                                   |
| AWTTC   | All Wales Therapeutics and Toxicology Centre                                                                                         |
| bd.     | Brak danych                                                                                                                          |
| BIC     | <i>Bayesian information criterion</i>                                                                                                |
| BSA     | powierzchnia ciała (z ang. <i>body surface area</i> )                                                                                |
| BSC     | Najlepsza opieka wspomagająca (z ang. <i>best supportive care</i> )                                                                  |
| CADTH   | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health                                                                                 |
| CDA-AMC | Canada's Drug Agency                                                                                                                 |
| CEA     | Analiza kosztowej-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )                                                          |
| CEM     | Model kosztowej-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness model</i> ) w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę |
| CHB     | Cena hurtowa brutto                                                                                                                  |
| CHMP    | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>                                                                                |
| ChPL    | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                 |
| CI      | Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )                                                                               |
| CMA     | Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i> )                                                            |
| CTH     | Chemioterapia                                                                                                                        |
| CUA     | Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i> )                                                                  |
| CZN     | Cena zbytu netto                                                                                                                     |
| DCR     | Odsetek chorych, u których uzyskano kontrolę choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i> )                                           |
| DGL     | Departament Gospodarki Lekami                                                                                                        |
| DOCE    | docetaksel                                                                                                                           |
| EAU     | <i>European Association of Urology</i>                                                                                               |

|          |                                                                                                                             |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EBM      | <i>Evidence Based Medicine</i>                                                                                              |
| ECOG     | Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>                                                           |
| EMA      | Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )                                                     |
| EPAR     | Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i> )                            |
| EQ-5D    | <i>EuroQol-5 Dimension</i>                                                                                                  |
| EQ-5D-3L | <i>EuroQol-5 Dimension-3 Levels</i>                                                                                         |
| EQ-5D-5L | <i>EuroQol-5 Dimension-5 Levels</i>                                                                                         |
| ESMO     | Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>European Society of Medical Oncology</i> )                          |
| EV       | Enfortumab wedotyny                                                                                                         |
| EV+P     | Enfortumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z pembrolizumabem                                                               |
| FDA      | Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )                                                  |
| G-BA     | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                                                 |
| GemCis   | Gemcytabina + cisplatyna                                                                                                    |
| GemKarbo | Gemcytabina + karboplatyna                                                                                                  |
| GTIN     | Globalny numer jednostki handlowej (z ang. <i>Global Trade Item Number</i> )                                                |
| GUS      | Główny Urząd Statystyczny                                                                                                   |
| HAS      | Haute Autorité de Santé                                                                                                     |
| HR       | Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )                                                                               |
| HRQoL    | Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )                                             |
| HTA      | <i>Health Technology Assessment</i>                                                                                         |
| ICD-10   | Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i> )                                |
| ICER     | Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )                       |
| ICI      | Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i> )                               |
| ICUR     | Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )                             |
| IQWiG    | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                                            |
| ITT      | Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )                                                 |
| JGP      | Jednorodne Grupy Pacjentów                                                                                                  |
| KE       | Komisja Europejska                                                                                                          |
| KM       | Kaplana-Meiera                                                                                                              |
| KRN      | Krajowy Rejestr Nowotworów                                                                                                  |
| la/mUC   | Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (z ang. <i>Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma</i> ) |
| LY       | Lata życia                                                                                                                  |
| LYG      | inkrementalne lata życia (z ang. <i>life-year gained</i> )                                                                  |
| MIBC     | Rak pęcherza moczowego naciekający mięśniówkę (z ang. <i>Muscle Invasive Bladder Cancer</i> )                               |
| MMRMs    | <i>mixed models for repeated measures</i>                                                                                   |
| MZ       | Ministerstwo Zdrowia                                                                                                        |

|                |                                                                                                                                                                                           |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NA             | Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )                                                                                                                       |
| NCCN           | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                                                                                                                                              |
| NCPE           | National Centre for Pharmacoeconomics                                                                                                                                                     |
| nd.            | Nie dotyczy                                                                                                                                                                               |
| NFZ            | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                                                                                  |
| NICE           | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>                                                                                                                                  |
| NMIBC          | Rak nienaciekający błonę mięśniową pęcherza moczowego (z ang. <i>Non-Muscle Invasive Bladder Cancer</i> )                                                                                 |
| NO             | Nie osiągnięto                                                                                                                                                                            |
| NS             | Nieistotne statystycznie                                                                                                                                                                  |
| OR             | Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )                                                                                                                                                  |
| OS             | całkowity czas przeżycia (z ang. <i>overall survival</i> ),                                                                                                                               |
| OWSA           | Jednokierunkowa analiza wrażliwości (z ang. <i>one-way sensitivity analysis</i> )                                                                                                         |
| p.p.           | Punkt procentowy                                                                                                                                                                          |
| PACLI          | paklitaksel                                                                                                                                                                               |
| PBAC           | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee                                                                                                                                                |
| PBO            | <i>placebo</i>                                                                                                                                                                            |
| PD             | progresja choroby (z ang. <i>progression of disease</i> )                                                                                                                                 |
| PD-1           | Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death receptor 1</i> )                                                                                                             |
| PDD            | Przepisana dzienna dawka (z ang. <i>prescribed daily dose</i> )                                                                                                                           |
| PD-L1          | Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed death-ligand 1</i> )                                                                                                       |
| per            | Percentyl                                                                                                                                                                                 |
| PFS            | czas przeżycia wolnego od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i> ),                                                                                                   |
| PICOS/<br>PICO | Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ) |
| PKB            | Produkt krajowy brutto                                                                                                                                                                    |
| PPP            | perspektywa płatnika publicznego                                                                                                                                                          |
| PSA            | Analiza probabilistyczna (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )                                                                                                              |
| PSM            | Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>partitioned survival model</i> )                                                                                                                  |
| PTAC           | Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee                                                                                                                                          |
| PTOK           | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej                                                                                                                                                  |
| QALY           | dodatkowy roku życia skorygowany o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i> )                                                                                                    |
| RAM            | ramucyrumab                                                                                                                                                                               |
| RCT            | Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )                                                                                           |
| RD             | Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )                                                                                                                                           |
| RDI            | Względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i> )                                                                                                                      |
| RDTL           | Ratunkowy Dostęp Do Technologii Lekowych                                                                                                                                                  |
| RECIST         | Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )                                                                                      |

|        |                                                                                              |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| RR     | Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )                                               |
| RSS    | instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ),                            |
| SAEs   | Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )                        |
| SD     | Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )                                   |
| SE     | Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )                                             |
| SMC    | Scottish Medicines Consortium                                                                |
| SoC    | Standard leczenia (z ang. <i>Standard of care</i> )                                          |
| TEAEs  | Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )  |
| TRAEs  | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> ) |
| TTD    | czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time to treatment discontinuation</i> ),             |
| UR NFZ | Uchwały Rady NFZ                                                                             |
| VBA    | <i>Visual Basic for Application</i>                                                          |
| WHO    | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )                      |

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania enfortumabu wedotyny (produkt leczniczy Padcev) w skojarzeniu z pembrolizumabem (produkt leczniczy Keytruda), w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym, nieresekcyjnym lub z przerzutami.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o refundację produktów leczniczych:

- Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg (nr GTIN: 05909991487430),
- Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg (nr GTIN: 05909991487447),

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

### Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące przebieg chorób nowotworowych (okres wolny od progresji choroby – PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby – PD, zgon). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 7 dni.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Padcev 2025*), wykorzystując schemat PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, rodzaj badania).

Populację docelową (P) analizy stanowią dorośli chorzy na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, odznaczający się stanem sprawności w zakresie 0-1 według kryteriów ECOG i adekwatną wydolnością narządową, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, bez względu na możliwość kwalifikacji do leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Rozważana populacja ujęta we wskazaniu refundacyjnym, uszczegółowionym we wnioskowanym programie lekowym odpowiada populacji, dla której oceniane skojarzenie zostało zarejestrowane. Zgodnie z uzasadnieniem Komitetu CHMP ostatecznie brzmienie wskazania dla skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem obejmuje pacjentów niezależnie od możliwości zastosowania u nich związków platyny (*EPAR Keytruda 2024*), stąd w analizie nie uwzględniono kryterium dotyczącego kwalifikowania się pacjentów do terapii opartej o pochodne platyny.

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie enfortumabu wedotyny (produkt leczniczy Padcev) podawanego dożylnie w dniach 1. i 8., co 21 dni (1,25 mg/kg mc.) bez ograniczeń co do maksymalnej liczby cykli leczenia w skojarzeniu z pembrolizumabem (produkt leczniczy Keytruda), podawanym dożylnie co 3 tygodnie (200 mg) lub co 6 tygodni (400 mg) maksymalnie przez 35 cykli leczenia, zgodnie z badaniem rejestracyjnym *EV-302*.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, jako komparator (C) w analizowanym wskazaniu przyjęto terapię standardową (SoC), tj.: chemioterapię dwulekową opartą na związkach platyny (gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną lub w skojarzeniu z karboplatiną) wraz z możliwością zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem u pacjentów, u których nie wystąpiła progresja po CTH.

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych zaawansowanych nowotworów: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji choroby oraz jakość życia pacjenta.

Do badań włączonych do analizy (S) należy zaliczyć: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej, badania RCT oceniające komparator, porównania pośrednie z komparatorem oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych w pełnym tekście.

Dla porównania terapii EV+P ze standardem leczenia (SoC) zastosowano technikę kosztów-żyteczności (CUA). Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowy efekt zdrowotny, przyjęty w ramach analizy kosztów-efektywności stanowiły zyskane lata życia (LY).

Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia enfortumabu wedotyny i pembrolizumabu pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy EV-302 (główna publikacja Powles 2024; zaktualizowane wyniki badania EV-302: Astellas 2025, dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.), włączonego do analizy efektywności klinicznej terapii złożonej z leku Padcev oraz Keytruda (AKL

Padcev 2025). W badaniu dokonano bezpośredniego (*head-to-head*) porównania wnioskowanej interwencji i standardu leczenia (SoC), co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia. Jako źródło wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystano dane z badania EV-302.

Modelowanie przeżycia czasu całkowitego i wolnego od progresji choroby oraz czasu leczenia przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych modeli: Weibull'a, log-logistycznego, wykładniczego, Gompertz'a, uogólnionego gamma, gamma i log-normalnego do indywidualnych danych z poziomu pacjenta z badania EV-302.

W modelu dla CUA przyjęto horyzont dożywności - obejmujący 30 lat od rozpoczęcia leczenia. Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjenta odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych oraz odnalezionych danych przetargowych. W analizie CUA uwzględniono koszty nabycia i podania leków, diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem porównywanych interwencji, a także koszty kolejnych linii leczenia po progresji choroby i paliatywnej opieki końca życia.

Ceny jednostkowe opakowań produktów Padcev oraz Keytruda ustalono na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy

dotyczących wnioskowanych warunków refundacji. Analizę przedstawiono w dwóch wariantach – bez RSS oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, [REDACTED]

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizy wrażliwości: deterministyczną (kierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania terapii enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem 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, 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” (MZ 24/10/2023).

## Wyniki analizy ekonomicznej

### Analiza kosztów-użyteczności

#### Wariant bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia RSS wartość wskaźnika ICUR (352,4 tys. zł/QALY) w porównaniu z leczeniem standardowym znajduje się powyżej progu opłacalności.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

#### Wariant z uwzględnieniem RSS

Zastosowanie schematu EV+P zamiast terapii standardowej skutkuje uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych w postaci dodatkowych QALY: **1,43 QALY** (2,01 LYG).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] w porównaniu z leczeniem standardowym (SoC). Uzyskana wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł/QALY). Analiza potwierdza, iż terapia EV+P może przyczynić się do uzyskania znaczących korzyści zdrowotnych przez pacjentów przy jednoczesnym [REDACTED]

## Analiza wrażliwości

### *Analiza kosztów-użyteczności – jednokierunkowa analiza wrażliwości*

Największe odchylenie wartości ICUR w porównaniu z SoC uzyskano przy modyfikacji odsetka pacjentów leczonych awelumabem w ramieniu SoC, oraz przy zmianie stopy dyskontowania efektów gdzie dla obu parametrów różnica względem wariantu podstawowego mieściła się w przedziale między -8,0% a +8,0% (z uwzględnieniem RSS). W przypadku pozostałych parametrów zmiana wyniku inkrementalnego nie przekroczyła 3%.

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS), wartość wskaźnika ICUR znajdowała się [REDAKTOWANO] progu opłacalności dla następujących parametrów: modyfikacja odsetka pacjentów leczonych awelumabem w ramieniu SoC, zmiana stopy dyskontowania efektów, zmiana czasu leczenia enfortumabem wedotyny w kolejnej linii leczenia po progresji w terapii SoC, odsetek pacjentów otrzymujących EV w kolejnej linii leczenia po progresji w terapii SoC oraz początkowy wiek pacjentów. W pozostałych przypadkach, wynikowa wartość wskaźnika ICUR znajdowała się [REDAKTOWANO] progu opłacalności. Wpływ modyfikacji poszczególnych parametrów modelu na wyniki w OWSA bez uwzględnienia RSS jest analogiczny jak w analizie z uwzględnieniem RSS.

### *Analiza kosztów-użyteczności – scenariuszowa analiza wrażliwości*

Największy wpływ na inkrementalne wyniki w porównaniu EV+P vs SoC w wariancie z RSS zaobserwowano w scenariuszach zakładających dopasowanie modelu wykładniczego do krzywej OS dla terapii EV+P (wzrost ICUR o 63%) oraz brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (spadek ICUR o 22%). Różnica kosztów względem wariantu podstawowego

pozostałych scenariuszach nie była wyższa niż 35%.

### *Analiza kosztów-użyteczności – probabilistyczna analiza wrażliwości*

Prawdopodobieństwo efektywności kosztów schematu EV+P przy ustawowym progu opłacalności dla technologii medycznych (217 641 zł/QALY) wynosi [REDAKTOWANO] w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka, oraz 0,1% w wariancie bez RSS.

## Wnioski końcowe

Zgodnie z uzyskanym w analizie wskaźnikiem ICUR, terapia EV+P w rozpatrywanym wskazaniu jest [REDAKTOWANO] – jego wartość wyniosła [REDAKTOWANO] w porównaniu z terapią standardową. Uzyskane wartości znajdowały się [REDAKTOWANO] obowiązującego na moment składania wniosku progu opłacalności technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 217 641 zł/QALY.

Rak urotelialny jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych w Polsce, zwłaszcza u mężczyzn (najwyższa w spośród krajów Unii Europejskiej śmiertelność na UC). Ponadto eksperci kliniczni wskazują również na niską świadomość społeczną choroby i czynników ryzyka jej rozwoju, opóźniające moment ich zgłoszenia się do lekarza przez co pacjenci zbyt często są diagnozowani za zaawansowanym stadium choroby (APD Padcev 2025)

Wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (Ia/mUC) pozwoli na zapewnienie dostępu w warunkach polskiej praktyki klinicznej do [REDAKTOWANO]

■■■■■ terapii w porównaniu do obecnego standardu leczenia (SoC), co wykazano w analizie klinicznej oraz niniejszej analizie ekonomicznej.

Szczególnie w populacji pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia pochodnymi związków platyny, ale także biorąc pod uwagę znaczną toksyczność i krótkotrwałe wydłużenie życia u pacjentów stosujących chemioterapię opartą o pochodne platyny, objęcie refundacją terapii skojarzonej enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem dla chorych z Ia/mUC, pozwoli na zaspokojenie silnej potrzeby klinicznej w zakresie udostępnienia efektywnych metod leczenia chorych na Ia/mUC.

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w skojarzeniu z pembrolizumabem (produkt leczniczy Keytruda), w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym nieresekcyjnym lub z przerzutami, którzy odznaczają się stanem sprawności w zakresie 0-1 według kryteriów ECOG i adekwatną wydolnością narządową oraz nie byli wcześniej poddani leczeniu systemowemu w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg (nr GTIN: 05909991487430),
- Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg (nr GTIN: 05909991487447),

w ramach proponowanego programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Padcev 2025*.

## 2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Padcev 2025*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICOS:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O)
- Rodzaj włączonych badań (S).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Padcev ze środków publicznych.

## 2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym nieresekcyjnym lub z przerzutami (Ia/mUC), którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, bez względu na możliwość kwalifikacji do leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Pojęcie „rak urotelialny” (z ang. *urothelial carcinoma*) obejmuje nowotwory wywodzące się z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych, których klasyfikacja (ICD-10) zależy od dokładnej lokalizacji guza pierwotnego:

- C61 – nowotwór złośliwy gruczołu krokowego,
- C65 – nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej,
- C66 – nowotwór złośliwy moczowodu,
- C67 – nowotwór złośliwy pęcherza moczowego,
- C68 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego.

Główne kryteria kwalifikowania pacjentów do leczenia enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” obejmują:

- 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) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 6) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;

- 7) wcześniejsze niestosowanie immunoterapii adiuwantowej inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (nie dotyczy chorych z nawrotem nowotworu po okresie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej immunoterapii).

Szczegółowe zapisy programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego *APD Padcev 2025*.

Populacja rozważana w analizie jest zgodna z populacją badania *EV-302* (publikacja główna: *Powles 2024* data odcięcia: 8.08.2023 r; zaktualizowane wyniki badania: *Astellas 2025*, dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.) oraz z zarejestrowanym wskazaniem produktu leczniczego Padcev, stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem (*ChPL Keytruda 2025*). Zgodnie z uzasadnieniem Komitetu CHMP, jednym z kryteriów kwalifikacji do badania *EV-302 (KEYNOTE-A39)* była możliwość zakwalifikowania pacjenta do leczenia CTH opartą na pochodnych platyny. Jednak ostateczne brzmienie wskazania dla skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem obejmuje pacjentów niezależnie od możliwości zastosowania u nich związków platyny, co wynika z ekstrapolacji wyników badania na rzadką populację chorych, którzy nie kwalifikują się nawet do podania karboplatyny (*EPAR Keytruda 2024*). W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono kryterium dotyczącego kwalifikowania się pacjentów do terapii związkami platyny.

## 2.2 Oceniana interwencja

Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciało-lek (ADC) ukierunkowany na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego (*ChPL Padcev 2025*). Zastosowanie skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem umożliwia oddziaływanie na dwa odmienne cele: nektynę-4 oraz PD-1, co prowadzi do aktywacji komórek układu odpornościowego i zwiększonej aktywności przeciwnowotworowej (*Powles 2024a*).

Produkt leczniczy Padcev po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w kwietniu 2022 r. do stosowania 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 (*ChPL Padcev 2025*). W sierpniu 2024 r. po rozszerzeniu wskazań rejestracyjnych dla leku Padcev, możliwe jest jego zastosowanie w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów (*KE Padcev 2024*).

W przypadku podawania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (terapia EV+P), zalecana dawka produktu Padcev wynosi 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8., co 21 dni, natomiast zalecana dawka pembrolizumabu to 200 mg co 3 tygodnie albo 400 mg co 6 tygodni podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut (*ChPL Padcev 2025*).

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego *APD Padcev 2025*.

## 2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparatory jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą interwencję.

Według kryteriów określonych we wnioskowanym programie lekowym, populację docelową dla leku Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem będą stanowić dorośli chorzy na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, którzy nie byli wcześniej poddani leczeniu systemowemu.

Zastosowanie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem jest postępowaniem z wyboru w 1. linii leczenia, zgodnie z następującymi polskimi i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi:

- PTOK – leczenie z wyboru u większości chorych na zaawansowanego raka urotelialnego [I, A],
- ESMO – opcja preferowana niezależnie od kwalifikacji do leczenia platyną [I, A],
- EAU – jeśli chory na przerzutowego raka pęcherza moczowego lub raka górnych dróg moczowych kwalifikuje się do leczenia skojarzonego należy zastosować skojarzenie enfortumabu wedotyny z ICI pembrolizumabem [rekomendacja: silna] oraz
- NCCN – postępowanie preferowane, niezależnie od możliwości kwalifikacji do leczenia platyn [1],

co zostało szczegółowo opisane w *APD Padcev 2025*.

W przypadku braku dostępu do leczenia enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem, standardowo stosuje się CTH opartą na pochodnych platyny. Jednocześnie, zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM. do MZ 18/12/2024), w rozpatrywanej populacji w ramach pierwszej linii leczenia możliwe jest zastosowanie terapii podtrzymującej awelumabem u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Ze względu na powyższe uwagi należy przyjąć, że komparatorem dla ocenianej interwencji jest zastosowanie **chemioterapii standardowej (CTH) tj. skojarzenia gemcytabiny z pochodną platyny: cisplatyną (GemCis) lub karboplatiną (GemKarbo), z możliwością leczenia podtrzymującego awelumabem w przypadku braku progresji po podaniu CTH**. Wspomniana terapia jest rekomendowana wytycznymi klinicznymi i stanowi powszechną praktykę kliniczną (z ang. *Standard of Care, SoC*).

## 2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat skorygowanych o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*), zdefiniowany jako czas od daty randomizacji w badaniu do momentu progresji zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 lub nawrotu choroby po całkowitej odpowiedzi na leczenie lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- całkowity czas przeżycia (OS, z ang. *overall survival*), zdefiniowany jako czas od momentu randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny;
- czas do zakończenia leczenia (TTD, z ang. *time to treatment discontinuation*), zdefiniowany jako czas leczenia do momentu progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej zarówno dla enfortumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem jak i dla leczenia standardowego (GemCis lub GemKarbo z możliwością leczenia podtrzymującego awelumabem w przypadku braku progresji po podaniu CTH) pochodziły z porównania *head-to-head* przeprowadzonego w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy dla terapii EV+P (EV-

302, publikacja główna: *Powles 2024*, data odcięcia: 8.08.2023 r; zaktualizowane wyniki badania *EV-302: Astellas 2025*, dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.), w szczególności:

- dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii zaczerpnięto z ramienia stosującego terapię EV+P w badaniu *EV-302* (populacja ITT; n=442),
- dane dotyczące skuteczności leczenia standardowego (SoC) zaczerpnięto z ramienia chemioterapii w badaniu rejestracyjnym *EV-302* (populacja ITT, n=444).

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczono dla każdej z ocenianych interwencji efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

### 3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Padcev oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Padcev (enfortumab wedotyny) podlega refundacji w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM. do MZ 18/12/2024) w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Produkt leczniczy pembrolizumab nie jest finansowany w leczeniu raka urotelialnego (MZ 18/12/2024).

Zgodnie z Analizą weryfikacyjną Agencji do wniosku o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (*AWA Keytruda 2025*), w żadnym ze wskazań dotyczących raka urotelialnego w ramach RDTL (Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych) nie ma możliwości ubiegania się o refundację terapii pembrolizumabem, stąd powyższy tryb finansowania leczenia nie został uwzględniony w analizie.

Produkt leczniczy Padcev (1 fiol. a 20 mg oraz 1 fiol. a 30 mg) umieszczony jest w grupie limitowej „1291.0, Enfortumab wedotyny”. Obecne warunki finansowania enfortumabu wedotyny podsumowano w poniższej tabeli.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w rozpatrywanym wskazaniu.

| Warunek refundacji                                                    | Opakowania jednostkowe                                  |                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Substancja czynna                                                     | enfortumab wedotyny                                     | enfortumab wedotyny                                     |
| Dawka                                                                 | 20 mg                                                   | 30 mg                                                   |
| Postać farmaceutyczna                                                 | proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji | proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji |
| Zawartość opakowania jednostkowego                                    | 1 fiol. a 20 mg                                         | 1 fiol. a 30 mg                                         |
| Kategoria dostępności refundacyjnej                                   | W ramach programu lekowego                              |                                                         |
| Cena zbytu netto <sup>1)</sup>                                        |                                                         |                                                         |
| Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>                                     |                                                         |                                                         |
| Cena hurtowa <sup>3)</sup>                                            |                                                         |                                                         |
| Cena hurtowa brutto <sup>4)</sup>                                     |                                                         |                                                         |
| Grupa limitowa <sup>5)</sup>                                          | 1291.0, Enfortumab wedotyny                             |                                                         |
| Podstawa limitu w grupie                                              |                                                         |                                                         |
| PDD <sup>6)</sup>                                                     | 9,03 mg                                                 | 9,03 mg                                                 |
| Liczba PDD w opakowaniu                                               | 2,21                                                    | 3,32                                                    |
| Wysokość limitu finansowania                                          |                                                         |                                                         |
| Cena hurtowa brutto/ PDD                                              |                                                         |                                                         |
| Poziom odpłatności                                                    | bezpłatny                                               | bezpłatny                                               |
| Dopłata świadczeniobiorcy                                             | 0 zł                                                    | 0 zł                                                    |
| Koszt dziennej terapii <sup>7)</sup>                                  |                                                         |                                                         |
| Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. <i>risk sharing scheme</i> ) |                                                         |                                                         |

<sup>1)</sup> wnioskowana cena zbytu netto; <sup>2)</sup> cena zbytu netto powiększona o podatek VAT (8%); <sup>3)</sup> cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową (6%); <sup>4)</sup> cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8%); <sup>5)</sup> istniejąca, odrębna grupa limitowa; <sup>6)</sup> schemat dawkowania zgodny z proponowanym programem lekowym, przy czym średnią masę ciała pacjentów przyjęto jako [REDACTED] zgodnie z badaniem EV-302; <sup>7)</sup> według CZN oraz PDD.

W analizie przyjęto, że wniosek dotyczący objęcia refundacją pembrolizumabu w ramach wnioskowanego wskazania będzie rozpatrywany równolegle do niniejszego wniosku refundacyjnego dla leku Padcev.

## 4 Metodyka analizy ekonomicznej

### 4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki zdrowotne, rodzaj włączonych badań) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Padcev 2025*),
- analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny we wnioskowanym wskazaniu oraz technologii opcjonalnych (*AKL Padcev 2025*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia przez autorów analizy. Model ekonomiczny sporządzono w arkuszu Microsoft Excel® z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez uwzględnienie specyficznych danych dotyczących kosztów jednostkowych, zużycia zasobów oraz innych istotnych wartości, takich jak stopa dyskontowania i próg opłacalności. Dodatkowo, przygotowano prezentację wyników oraz analizę progową, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Model ekonomiczny został również zweryfikowany na podstawie wyników przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Po adaptacji, model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzenia analizy ekonomicznej:

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),

- 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, 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 (MZ 24/10/2023).

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania ocenianych technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego pacjenta, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

## 4.2 Technika analityczna

### EV+P vs SoC

Mając na uwadze znaczący, negatywny wpływ na jakość oraz rokowania długości życia chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, istotne różnice w skuteczności na korzyść wnioskowanej terapii skojarzonej enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem, a obecnie dostępnym SOC (CTH z możliwością zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem (badanie EV-302, AKL Padcev 2025) a także zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) i polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), przeprowadzono analizę **kosztów-użyteczności** (ang. CUA, cost-utility analysis), która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- oszacowania kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023), w przeprowadzonej analizie progowej zostały obliczone ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Padcev, na poziomie których koszt uzyskania dodatkowego QALY (z uwzględnieniem efektywnej ceny produktu leczniczego Keytruda) jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski

progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 217 641 zł.

Badanie *EV-302* było globalnym badaniem III fazy z randomizacją porównującym skuteczność terapii enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem i terapii SoC u dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym nieresekcyjnym lub z przerzutami, którzy nie byli wcześniej poddani leczeniu systemowemu (publikacja *Powles 2024*, data odcięcia danych: 8.08.2023 r.; zaktualizowane wyniki badania *EV-302*: *Astellas 2025*, dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.). Randomizacji poddano 886 pacjentów, z czego 442 włączono do grupy otrzymującej terapię EV+P, a 444 do grupy leczonej terapią standardową (SoC). Mediana czasu obserwacji wynosiła 29,1 miesiąca.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) zgodnie z abstraktem *Powles 2025* (data odcięcia danych: 8.08.2024) w ramieniu EV+P wynosiła 33,8 miesiąca (95% CI: 26,1-39,3) natomiast w ramieniu SoC – 15,9 miesiąca (95% CI: 13,6-18,3). Oszacowana wartość hazardu względnego HR dla OS wnioskowanej terapii w porównaniu z SoC wyniosła 0,51 (95% CI: 0,43-0,61), co wskazuje, iż pacjenci leczeni EV+P mają o 49% niższe ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących standardowe leczenie.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ramieniu EV+P była równa 12,5 miesiąca (95% CI: 10,4-16,6), a w ramieniu SoC – 6,3 miesiąca (95% CI: 6,2-6,5). Wartość hazardu względnego HR(PFS) EV+P w porównaniu SoC wyniosła 0,48 (95% CI: 0,41-0,57), świadcząc o 52% niższym ryzyku progresji w ramieniu leczonym EV+P względem ramienia SoC. Szczegółowe wyniki badania *EV-302* przedstawiono w *AKL Padcev 2025*.

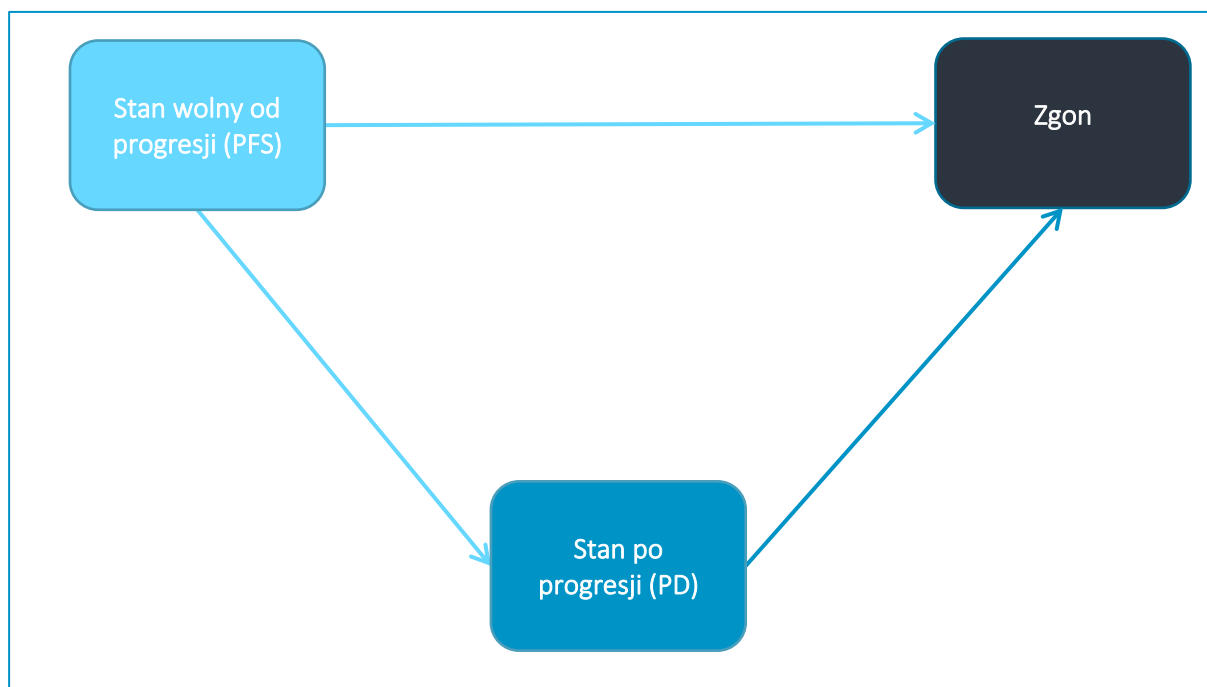
W badaniu RCT wykazano wyższą skuteczność terapii skojarzonej EV+P względem komparatora w ocenie istotnego klinicznie, pierwszorzędnego punktu końcowego jakim jest czas przeżycia całkowitego tym samym potwierdzając wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem. W związku z tym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, stąd w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

### 4.3 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoeconomiczny został skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* (zwany dalej modelem) z wykorzystaniem języka *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowana do polskich warunków została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Strukturę wykorzystanego modelu przeżycia podzielonego (PSM) przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Schemat graficzny modelu.



Do modelowania wykorzystano model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSA), w którym wyodrębniono trzy stany:

- stan przed progresją choroby – stan początkowy modelu, uwzględniający wszystkich pacjentów bez progresji choroby lub ze stabilną chorobą. Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie bezpośrednio zależy od krzywej PFS modelowanej w oparciu o dane przeżycia wolnego od progresji w badaniu EV-302.
- stan po progresji choroby – uwzględnia pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby lub doszło do jej nawrotu. Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie jest równy różnicy

między odsetkiem pacjentów pozostających przy życiu, wyznaczonym w oparciu o krzywą przeżycia całkowitego w badaniu *EV-302* oraz odsetkiem pacjentów wolnych od progresji choroby (PFS).

- zgon – włączani są zmarli pacjenci oraz pozostający w stanie zgonu przez cały przyjęty horyzont przeprowadzonej analizy. Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon równy jest różnicy 1-OS.

Każdemu ze stanów zdrowotnych przypisano koszty i użyteczności, które następnie mnożono przez prawdopodobieństwa znalezienia się w poszczególnych stanach, otrzymując ważone koszty i QALY w każdym cyklu modelu. Całkowite koszty i efekty porównywanych interwencji stanowiły sumę kosztów i QALY zgromadzonych we wszystkich cyklach dożywotniego horyzontu modelu.

## 4.4 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 24/10/2023*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej nazywaną perspektywą PPP.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika w przypadku, gdy nie chodzi o współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. W niniejszej analizie większość ponoszonych kosztów pokrywana jest z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego. Z tego względu w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P), uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

## 4.5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

W badaniu *EV-302* średni wiek pacjentów w populacji ITT wynosił [REDACTED] t, w związku z czym przyjęto horyzont czasowy równy 30 lat, co odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontu czasowego.

## 4.6 Długość cyklu modelu

Horyzont czasowy modelu (30 lat) podzielono na cykle o długości 1 tygodnia (7 dni), co pozwala dokładnie oszacować ponoszone koszty. W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku bądź końcu danego cyklu.

## 4.7 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zalecane przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016), tj. roczne stopy dyskontowe równe 5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

# 5 Parametry kliniczne modelu (CUA)

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat skorygowanych o jakość (QALY), a także niektóre kategorie kosztów np. koszty leczenia modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*);
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, z ang. *overall survival*);
- czas do zakończenia leczenia (TTD, z ang. *time-to-treatment discontinuation*),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej enfortumabu wedotyny w połączeniu z pembrolizumabem oraz standardowego leczenia (SOC) pochodzą z randomizowanego badania klinicznego III fazy EV-302 (Astellas 2025, dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.). W ramach badania porównywano strategię leczenia schematem EV+P, tj.: lekiem Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem, z terapią standardową (SoC) obejmującą gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną lub gemcytabinę w skojarzeniu z karboplatiną wraz z terapią podtrzymującą awelumabem u pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia awelumabem (AKL Padcev 2025). Dzięki bezpośredniemu porównaniu interwencji uwzględnionych w analizie w ramach badania rejestracyjnego, efektywność kliniczną wyznaczono bez konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, co pozytywnie wpływa na wiarygodność wyników analizy.

Szczegóły dotyczące badania EV-302 oraz pełny opis analizy skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii przedstawiono w analizie klinicznej AKL Padcev 2025. W kolejnych podrozdziałach ograniczono się do omówienia wyników klinicznych będących jednocześnie danymi wejściowymi modelu ekonomicznego.

## 5.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych dotyczących pacjentów z badania EV-302 dla populacji ITT. Charakterystyki wykorzystane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (dane z modelu CEM dostarczonego przez Wnioskodawcę).

| Charakterystyka pacjentów | Wartość (SD) |
|---------------------------|--------------|
| Średni wiek               | ████████     |
| Odsetek mężczyzn          | 76,7%        |
| Średnia masa ciała        | ████████     |
| Powierzchnia ciała        | ████████     |

Parametry masy i powierzchni ciała posłużyły do wyznaczenia zużycia porównywanych interwencji (zob. Rozdział 6), natomiast parametry demograficzne (wiek i odsetek mężczyzn) wykorzystano pomocniczo w kalkulacjach śmiertelności ogólnej (zob. Rozdział 5.2.2).

## 5.2 Analiza przeżycia

Dane dotyczące efektywności klinicznej zawarte w modelu uwzględniają przeżycie całkowite (OS) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS). Dopasowanie standardowych modeli parametrycznych wykorzystywanych w analizie przeżycia zostało przeprowadzone w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania rejestracyjnego EV-302, wykonanego w celu oceny różnic w przeżyciu między pacjentami z populacji ITT leczonych terapią EV+P oraz leczeniem standardowym (CTH z możliwością zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem).

Skuteczność leczenia z badania EV-302 ekstrapolowano, wykorzystując najczęściej stosowane w analizach przeżycia modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, gamma, log-normalny, log-logistyczny i uogólniony gamma. Do oceny dopasowania modeli do danych klinicznych wykorzystano kryteria informacyjne Akaike (AIC, z ang. *Akaike information criterion*) i bayesowskie (BIC, z ang. *Bayesian information criterion*) i ocenę wizualną krzywych. W poniższych podrozdziałach przedstawiono modele parametryczne wybrane do analizy podstawowej modelu kosztowej efektywności.

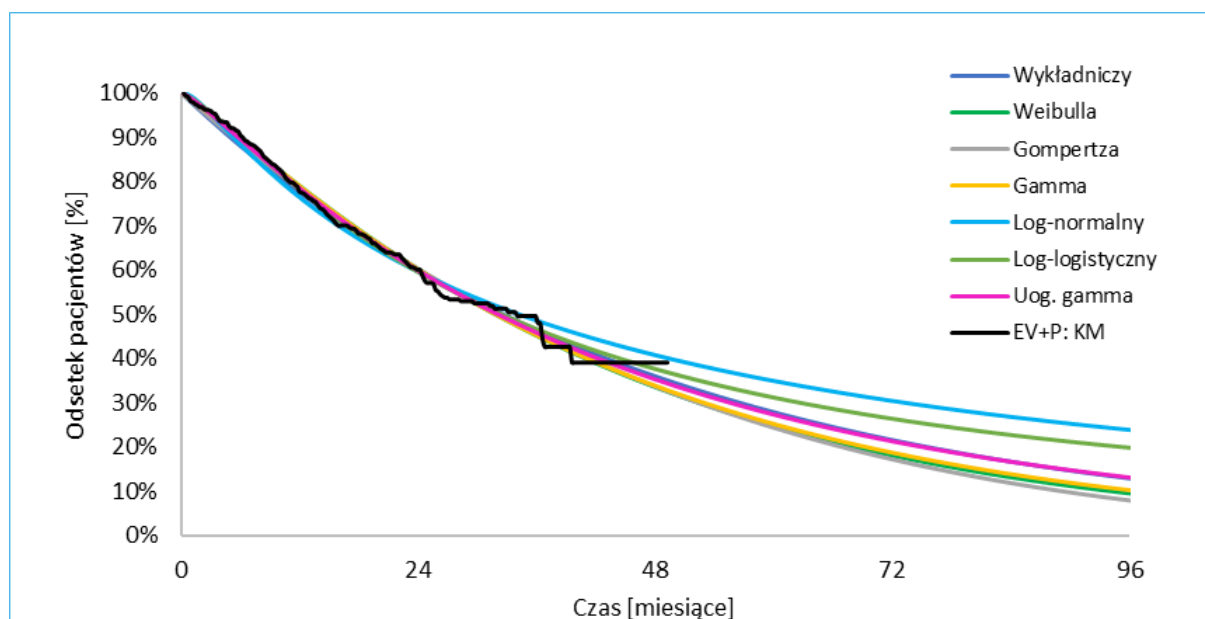
### 5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

Przeżycie całkowite zarówno dla EV+P jak i terapii standardowej (SoC) estymowano na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania EV-302 dla populacji ITT (Astellas 2025, dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.). W ramach badania rejestracyjnego wykazano dodatkowy efekt zdrowotny w postaci dłuższego przeżycia całkowitego w ramieniu EV+P [HR(OS) EV+P vs SoC: 0,51 (95% CI: 0,43-0,61)], tj. redukcji ryzyka zgonu o 49%. Estymowane przeżycie całkowite skorygowano o przeżycie ludności w populacji ogólnej (GUS 2024, dostępne dane za 2023 r.) tak, by śmiertelność chorych z rakiem urotelialnym nie była niższa niż w przypadku populacji ogólnej. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej przedstawiono w Załączniku 13.2. Zgodnie z wynikami testu Grambscha i Therneau, założenie dotyczące proporcjonalności hazardów OS dla rozpatrywanych terapii nie jest naruszone. Jednocześnie biorąc pod uwagę różnice w mechanizmie działania poszczególnych terapii, naruszenie założenia proporcjonalności hazardów dla PFS oraz wyraźnie rosnące i malejące wartości krzywej hazardów SoC zdecydowano się na niezależne dopasowanie modeli krzywych OS dla terapii EV+P i SoC.

#### 5.2.1.1 Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem

Mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu EV-302 w ramieniu EV+P wynosiła 33,8 miesiąca (95% CI: 26,1-39,3) (odcięcie danych: 8.08.2024, abstrakt Powles 2025). Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meiera dopasowano modele parametryczne, przedstawione na Wykres 2.

Wykres 2. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla terapii EV+P.



W poniższej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania poszczególnych krzywych na podstawie kryteriów oceny AIC i BIC z zaznaczeniem modelu wybranego w analizie podstawowej.

Tabela 4. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS (ramię EV+P).

| Model parametryczny    | AIC            | BIC            |
|------------------------|----------------|----------------|
| wykładniczy            | 1971,25        | 1975,34        |
| Weibulla               | 1970,97        | 1979,15        |
| Gompertza              | 1972,67        | 1980,85        |
| gamma                  | 1970,66        | 1978,84        |
| log-normalny           | 1978,52        | 1986,70        |
| <b>log-logistyczny</b> | <b>1969,96</b> | <b>1978,14</b> |
| uog. gamma             | 1972,23        | 1984,50        |

Tabela 5 przedstawia rozkład pacjentów pozostających przy życiu w czasie dla poszczególnych modeli parametrycznych.

Tabela 5. Rozkład pacjentów pozostających przy życiu – ramię EV+P.

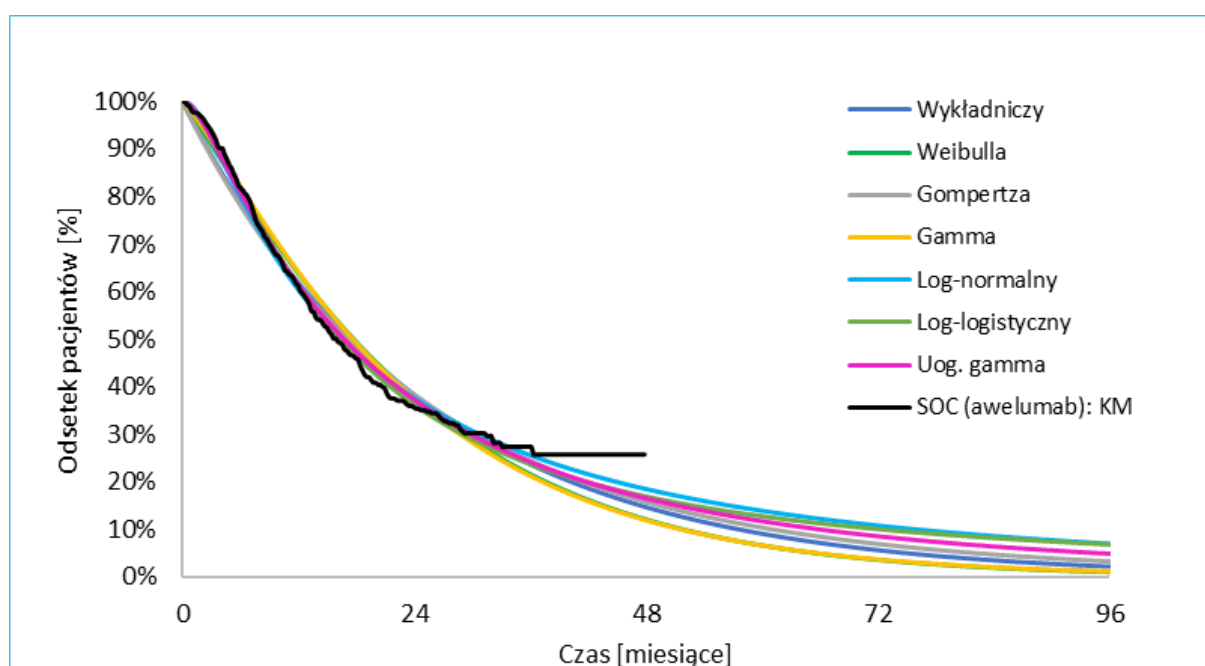
| Model parametryczny    | Rok 1         | Rok 2         | Rok 5         | Rok 10        |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| wykładniczy            | 77,54%        | 60,12%        | 28,03%        | 7,82%         |
| Weibulla               | 79,02%        | 60,29%        | 24,89%        | 5,01%         |
| Gompertza              | 78,40%        | 60,40%        | 24,55%        | 3,33%         |
| gamma                  | 78,99%        | 60,21%        | 25,39%        | 5,66%         |
| log-normalny           | 76,46%        | 59,70%        | 35,07%        | 19,47%        |
| <b>log-logistyczny</b> | <b>78,24%</b> | <b>59,64%</b> | <b>31,32%</b> | <b>15,75%</b> |
| uog. gamma             | 78,52%        | 59,98%        | 27,50%        | 8,31%         |

Najlepszym dopasowaniem do krzywej Kaplana-Meiera cechuje się model log-logistyczny, co stwierdzono na podstawie analizy kryteriów AIC i BIC oraz dzięki wizualnej ocenie wiarygodności projekcji w dłuższej perspektywie czasowej. Predykcja przeżycia po 10 latach leczenia (15,75%) była zbliżona do oszacowań ekspertów klinicznych (6% - 35% po 10 latach leczenia; wartość średnia: 17,2%) przedstawionych w niepublikowanym raporcie technicznym Wnioskodawcy (CEA TR 2025). Biorąc pod uwagę powyższe, model log-logistyczny przyjęto do estymacji przeżycia całkowitego w ramieniu EV+P w analizie podstawowej.

### 5.2.1.2 Leczenie standardowe (SoC)

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu EV-302 w ramieniu SoC (CTH z możliwością zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem) wynosiła 15,9 miesiące (95% CI: 13,6-18,3) (odcięcie danych: 8.08.2024, abstrakt Powles 2025). Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego dopasowano standardowo stosowane modele parametryczne, co przedstawiono na wykresie 3.

Wykres 3. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla terapii SoC.



Ocenę dopasowania krzywych na podstawie kryteriów AIC i BIC przedstawiono w poniższej tabeli z zaznaczeniem modelu wybranego w analizie podstawowej.

Tabela 6. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS (ramię SoC).

| Model parametryczny    | AIC            | BIC            |
|------------------------|----------------|----------------|
| wykładniczy            | 2508,00        | 2512,09        |
| Weibulla               | 2505,09        | 2513,28        |
| Gompertza              | 2509,76        | 2517,95        |
| gamma                  | 2501,71        | 2509,91        |
| log-normalny           | 2491,22        | 2499,41        |
| <b>log-logistyczny</b> | <b>2484,83</b> | <b>2493,02</b> |
| uog. gamma             | 2491,04        | 2503,33        |

Tabela 7 przedstawia rozkład pacjentów pozostających przy życiu w czasie dla poszczególnych modeli parametrycznych.

Tabela 7. Rozkład pacjentów pozostających przy życiu – ramię SoC.

| Model parametryczny    | Rok 1         | Rok 2         | Rok 5         | Rok 10       |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| wykładniczy            | 61,98%        | 38,41%        | 9,15%         | 0,83%        |
| Weibulla               | 64,00%        | 37,92%        | 6,69%         | 0,28%        |
| Gompertza              | 61,43%        | 38,43%        | 10,43%        | 1,60%        |
| gamma                  | 64,22%        | 37,57%        | 6,68%         | 0,33%        |
| log-normalny           | 60,52%        | 37,68%        | 13,97%        | 4,80%        |
| <b>log-logistyczny</b> | <b>61,39%</b> | <b>36,31%</b> | <b>12,81%</b> | <b>4,99%</b> |
| uog. gamma             | 61,48%        | 37,37%        | 11,77%        | 2,97%        |

Najlepszym dopasowaniem do krzywej Kaplana-Meiera cechuje się model log-logistyczny, co stwierdzono na podstawie analizy kryteriów AIC i BIC, uzyskując najniższe wartości w porównaniu do innych modeli a także wizualnej oceny i dobrego dopasowania do krzywej hazardu. Predykcja przeżycia po 10 latach leczenia była zbliżona do oszacowań ekspertów klinicznych (0,5% - 6% po 10 latach leczenia; wartość średnia: 4,4%), co przedstawiono w niepublikowanym raporcie technicznym Wnioskodawcy (CEA TR 2025). Model log-logistyczny przyjęto zatem do estymacji przeżycia całkowitego w ramieniu SoC w analizie podstawowej.

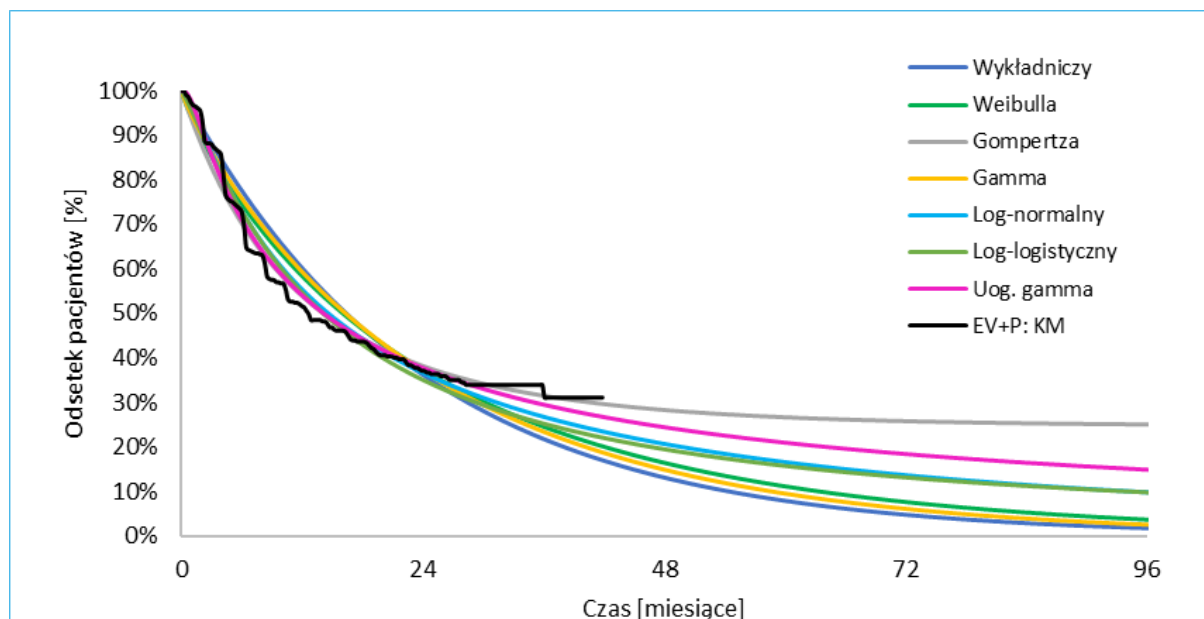
## 5.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, analogicznie do OS, ekstrapolowano na podstawie indywidualnych danych pacjentów, pochodzących z badania EV-302 (Astellas 2025, dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.). Dopasowanie krzywej PFS w ramieniu EV+P przeprowadzono w oparciu o standardowe modele parametryczne. Ze względu na naruszenie założenia dotyczącego proporcjonalności hazardów (test Grambsch-Therneau,  $p = 0,044$ ), modele dla ramion EV+P oraz SoC dopasowywano niezależnie. Biorąc dodatkowo pod uwagę, że zgon stanowi jedno ze zdarzeń PFS, w modelu zastosowano także ograniczenie krzywej PFS do OS gwarantujące, że wartość krzywej PFS nie będzie w żadnym punkcie czasu przekraczać wartości OS.

### 5.2.2.1 Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu EV-302 w ramieniu EV+P wynosiła 12,5 miesięcy (95% CI: 10,4-16,6) (odcięcie danych: 8.08.2024, abstrakt Powles 2025). Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meiera dopasowano modele parametryczne, co przedstawia poniższy wykres.

Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii EV+P.



W poniższej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania poszczególnych krzywych na podstawie kryteriów oceny AIC i BIC z zaznaczeniem modelu wybranego w analizie podstawowej.

Tabela 8. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – PFS (ramię EV+P).

| Model parametryczny | AIC            | BIC            |
|---------------------|----------------|----------------|
| wykładniczy         | 2182,96        | 2187,05        |
| Weibulla            | 2177,95        | 2186,14        |
| Gompertza           | 2146,05        | 2154,23        |
| gamma               | 2182,26        | 2190,44        |
| log-normalny        | 2135,54        | 2143,72        |
| log-logistyczny     | 2145,52        | 2153,70        |
| <b>uog. gamma</b>   | <b>2129,58</b> | <b>2141,86</b> |

Tabela 9 przedstawia rozkład pacjentów pozostających przy życiu w czasie dla poszczególnych modeli parametrycznych.

Tabela 9. Rozkład pacjentów pozostających w stanie wolnym od progresji – ramię EV+P.

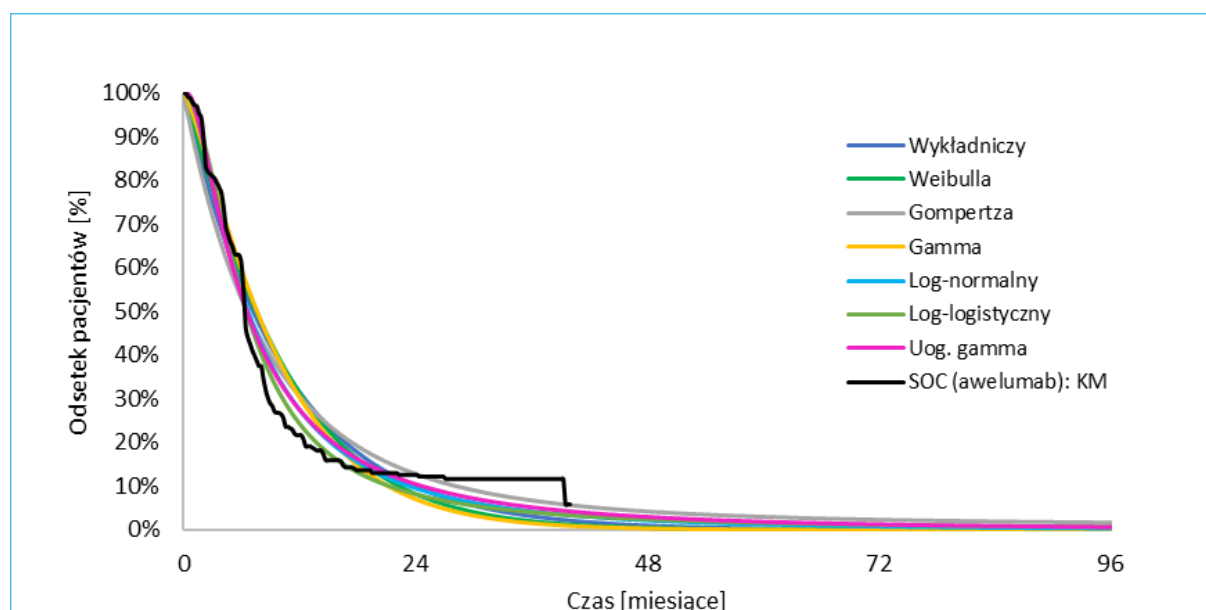
| Model parametryczny | Rok 1         | Rok 2         | Rok 5         | Rok 10        |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| wykładniczy         | 60,27%        | 36,33%        | 7,95%         | 0,63%         |
| Weibulla            | 58,50%        | 37,43%        | 11,20%        | 1,80%         |
| Gompertza           | 53,99%        | 38,25%        | 26,67%        | 24,81%        |
| gamma               | 59,42%        | 37,17%        | 9,57%         | 1,04%         |
| log-normalny        | 55,45%        | 36,73%        | 16,64%        | 7,41%         |
| log-logistyczny     | 54,77%        | 35,15%        | 15,78%        | 7,72%         |
| <b>uog. gamma</b>   | <b>54,11%</b> | <b>37,78%</b> | <b>21,00%</b> | <b>12,55%</b> |

Według kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem do krzywej Kaplana-Meiera cechuje się model uogólniony gamma. W perspektywie długookresowej, odsetek pacjentów pozostających w stanie bez progresji (12,55% po 10 latach leczenia) był zbliżony do średniego odsetka podanego przez ekspertów klinicznych (7% - 25% po 10 latach leczenia; wartość średnia: 15%), zgodnie z niepublikowanym raportem technicznym Wnioskodawcy (CEA TR 2025). W związku z powyższym, do estymowania czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu EV+P w analizie podstawowej wybrano model uogólniony gamma.

### 5.2.2.2 Leczenie standardowe (SoC)

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu EV-302 w ramieniu SoC wynosiła 6,3 (95% CI, 6,2 to 6,5) miesiąca (odcięcie danych: 8.08.2024, abstrakt Powles 2025). Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meiera z badania dopasowano standardowo stosowane modele parametryczne, co przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii SoC.



Ocenę dopasowania krzywych na podstawie kryteriów AIC i BIC przedstawiono w poniższej tabeli z zaznaczeniem modelu wybranego w analizie podstawowej.

Tabela 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – PFS (ramię SoC).

| Model parametryczny    | AIC            | BIC            |
|------------------------|----------------|----------------|
| wykładniczy            | 2121,68        | 2125,78        |
| Weibulla               | 2117,99        | 2126,18        |
| Gompertza              | 2113,59        | 2121,78        |
| gamma                  | 2105,67        | 2113,86        |
| log-normalny           | 2047,10        | 2055,29        |
| <b>log-logistyczny</b> | <b>2032,63</b> | <b>2040,82</b> |
| uog. gamma             | 2047,12        | 2059,41        |

Tabela 11 przedstawia rozkład pacjentów pozostających przy życiu w czasie dla poszczególnych modeli parametrycznych.

Tabela 11. Rozkład pacjentów pozostających w stanie wolnym od progresji – ramię SoC.

| Model parametryczny    | Rok 1         | Rok 2        | Rok 5        | Rok 10       |
|------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| wykładniczy            | 31,72%        | 10,06%       | 0,32%        | 0,00%        |
| Weibulla               | 31,58%        | 8,34%        | 0,11%        | 0,00%        |
| Gompertza              | 30,75%        | 12,90%       | 3,00%        | 1,40%        |
| gamma                  | 30,53%        | 7,14%        | 0,07%        | 0,00%        |
| log-normalny           | 27,64%        | 9,63%        | 1,25%        | 0,16%        |
| <b>log-logistyczny</b> | <b>24,46%</b> | <b>8,25%</b> | <b>1,62%</b> | <b>0,45%</b> |
| uog. gamma             | 27,66%        | 10,56%       | 1,88%        | 0,37%        |

Na podstawie kryteriów AIC i BIC, najlepsze dopasowanie spośród dopasowywanych modeli stwierdzono w przypadku modelu log-logistycznego. Według oszacowań ekspertów klinicznych, w perspektywie długookresowej dla ramienia SoC po 5 latach leczenia, odsetek pacjentów pozostających w stanie bez progresji wyniesie średnio 5% (3% - 7% pacjentów), natomiast po 10 latach będzie to średnio 3,2% (0% - 7% pacjentów). Dla każdego z modeli parametrycznych odsetki były niższe od oszacowanych przez ekspertów (*CEA TR 2025*). Biorąc jednak pod uwagę niskie wartości kryteriów AIC i BIC, w analizie podstawowej w ramieniu SoC do oszacowania czasu przeżycia wolnego od progresji choroby przyjęto model log-logistyczny.

### 5.3 Czas do zakończenia leczenia (TTD)

Zgodnie z zapisami proponowanego projektu programu lekowego, pacjenci z rakiem urotelialnym mogą otrzymywać leczenie enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem do momentu progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, co zgodne jest definicją czasu leczenia pacjentów w badaniu *EV-302*.

Zgodnie z założeniami badania rejestracyjnego, dopuszczalne jest przerwanie leczenia jednym z produktów leczniczych terapii skojarzonej EV+P (enfortumabem wedotyny lub pembrolizumabem) bez konieczności przerywania leczenia drugim produktem leczniczym terapii. Z tego względu, modelowanie krzywych TTD wykonano osobno dla każdego z wymienionych produktów leczniczych (enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu) stosowanych w terapii EV+P. Taka strategia została poparta przez opinie zarówno ekspertów klinicznych, jak i ekspertów zajmujących się analizą ekonomiczną modelu globalnego dla badania *EV-302*. Czas leczenia z badania rejestracyjnego ekstrapolowano wykorzystując najczęściej stosowane w analizach przeżycia modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma. Do oceny dopasowania modeli do danych klinicznych

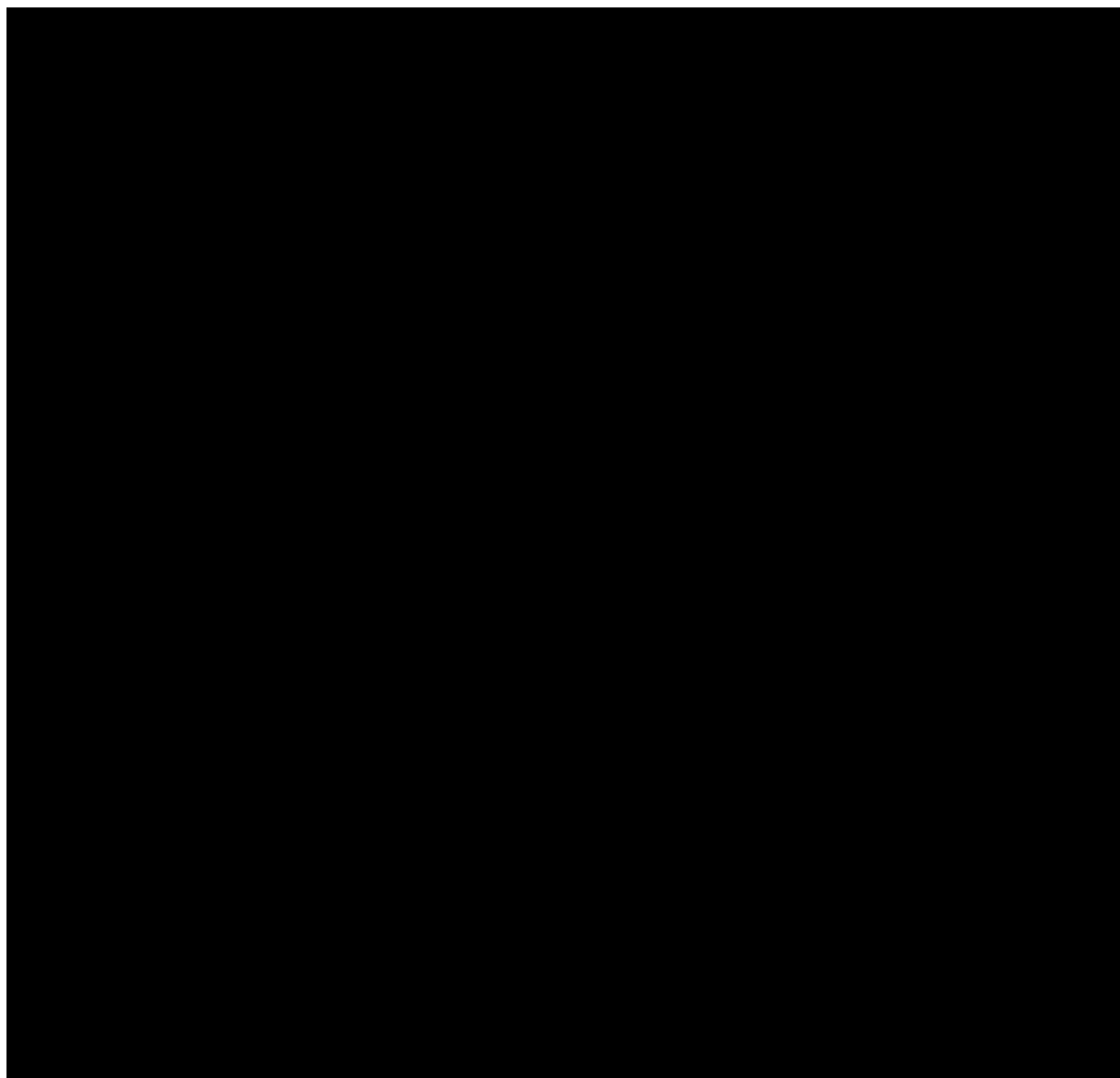
wykorzystano kryteria informacyjne Akaike (AIC, z ang. *Akaike information criterion*) i bayesowskie (BIC, z ang. *Bayesian information criterion*) i ocenę wizualną krzywych.

### 5.3.1.1 Enfortumab wedotyny i pembrolizumab (EV+P)

W momencie odcięcia danych (8.08.2024) mediana czasu leczenia w ramieniu EV+P badania *EV-302* wynosiła 9,43 miesiąca (abstrakt *Powles 2025*). Do uzyskanej krzywej Kaplana-Meiera dla enfortumabu wedotyny dopasowano modele parametryczne. Ze względu na osiągnięcie zerowej wartości odsetka pacjentów przez krzywą KM pembrolizumabu po około 31 miesiącach leczenia, jako modelowaną krzywą całkowitego czasu przeżycia (TTD) dla pembrolizumabu zdecydowano się przyjąć wspomnianą krzywą KM pembrolizumabu z badania rejestracyjnego.

Maksymalny czas leczenia pembrolizumabem, zgodnie z założeniami zdefiniowanymi w protokole badania *EV-302* określono na 35 cykli tj. 35 podań pembrolizumabu. Biorąc pod uwagę czasowe przerwy w leczeniu spowodowane wystąpieniem niektórych działań niepożądanych (*ChPL Padcev 2025*), rzeczywisty czas stosowania pembrolizumabu w terapii u niektórych pacjentów mógł przekraczać 24 miesiące (por. Wykres 6). W modelu ekonomicznym zdecydowano się jednak na zastosowanie odcięcia danych po 24 miesiącach leczenia pembrolizumabem w terapii EV+P.

Wykres 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych TTD dla enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu.



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki oceny dopasowania rozkładów czasu leczenia wg kryteriów AIC i BIC dla enfortumabu wedotyny w terapii EV+P z zaznaczeniem modelu wybranego w analizie podstawowej.

Tabela 12. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – TTD (enfortumab wedotyny, ramię EV+P).

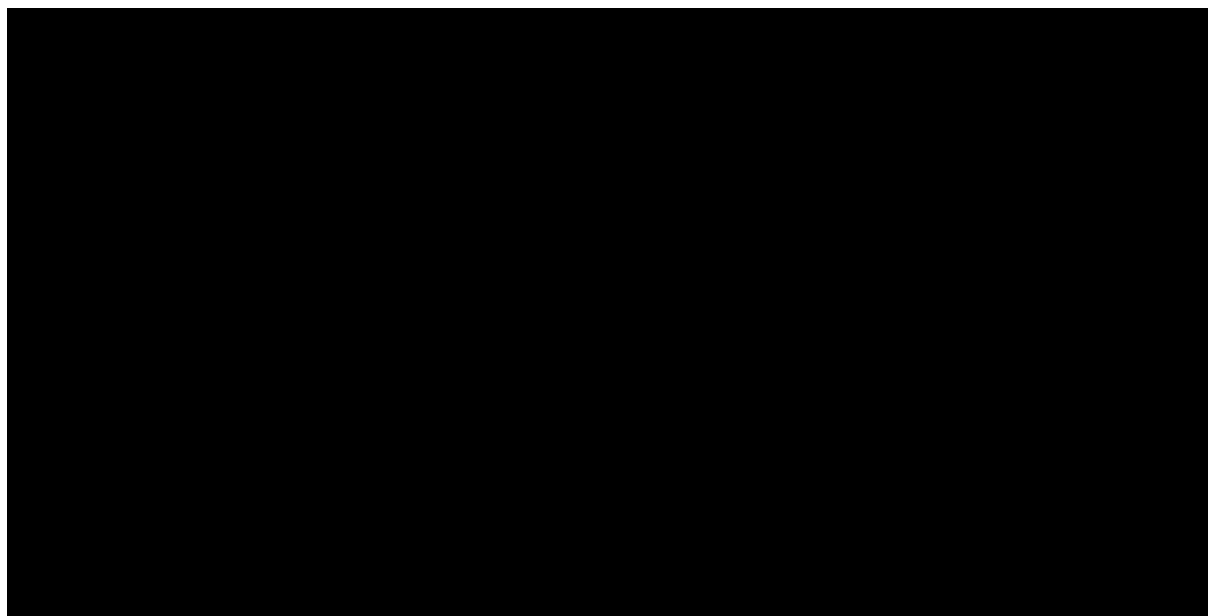
| Model parametryczny    | AIC            | BIC            |
|------------------------|----------------|----------------|
| wykładniczy            | 2648,35        | 2652,44        |
| Weibulla               | 2646,84        | 2655,02        |
| Gompertza              | 2648,64        | 2656,81        |
| gamma                  | 2642,29        | 2650,46        |
| log-normalny           | 2629,67        | 2637,84        |
| <b>log-logistyczny</b> | <b>2618,79</b> | <b>2626,96</b> |
| uog. gamma             | 2626,31        | 2638,57        |

Na podstawie wartości kryteriów AIC i BIC, wizualną ocenę poprawności dopasowania oraz odpowiednie dopasowanie modelu do krzywej hazardu TTD, najlepszym modelem dla terapii EV+P jest model log-logistyczny, dlatego też przyjęto go w analizie podstawowej dla szacowania czasu leczenia enfortumabem wedotyny w ramieniu EV+P.

5.3.1.2      Leczenie standardowe (SoC)

W momencie odcięcia danych z badania EV-302, mediana czasu leczenia w ramieniu SoC dla składowej chemioterapii (GemCis lub GemCarbo) wynosiła 4,14 miesiąca, natomiast dla terapii podtrzymującej awelumabem w ramieniu SoC mediana czasu leczenia wynosiła 7,82 miesiąca (abstrakt Powles 2025, 08.08.2024). Jako że maksymalny czas leczenia chemioterapią opartą o pochodne platyny w ramach terapii SoC wynosił 6 cykli (tj. 18 tygodni), krzywą KM wykorzystano do oszacowania odsetków pacjentów otrzymujących leczenie w kolejnych tygodniach leczenia chemioterapią. Następnie przyjęto okres 4,87 tygodnia przerwy pomiędzy chemioterapią, a leczeniem podtrzymującym w ramieniu SoC, zgodnie z globalnym modelem ekonomicznym. Do uzyskanej krzywej Kaplana-Meiera dla terapii podtrzymującej awelumabem w ramieniu SoC dopasowano modele parametryczne, co przedstawiono na poniższym wykresie. Zgodnie z założeniami badania rejestracyjnego leczenie podtrzymujące mogło być stosowane bez ograniczeń w liczbie cykli, stąd modelowanie prowadzono w horyzoncie dożywotnym (30 lat).

Wykres 7. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych TTD dla terapii SoC (terapia awelumabem, czas liczony od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego).



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny dopasowania rozkładów czasu leczenia terapią standardową według kryteriów AIC i BIC z zaznaczeniem modelu wybranego w analizie podstawowej.

Tabela 13. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – TTD (ramię SoC).

| Model parametryczny | AIC           | BIC           |
|---------------------|---------------|---------------|
| wykładniczy         | 642,67        | 645,57        |
| <b>Weibulla</b>     | <b>605,55</b> | <b>611,36</b> |
| Gompertza           | 587,68        | 593,49        |
| gamma               | 612,32        | 618,13        |
| log-normalny        | 593,07        | 598,88        |
| log-logistyczny     | 593,89        | 599,70        |
| uog. gamma          | 594,47        | 603,19        |

Natomiast Tabela 14 przedstawia rozkład pacjentów otrzymujących leczenie z ramienia SoC i terapii podtrzymującej awelumabem pozostających przy życiu w czasie dla poszczególnych modeli parametrycznych.

Tabela 14. Rozkład pacjentów otrzymujących leczenie – ramię SoC, terapia podtrzymująca awelumabem.

| Model parametryczny | Rok 1         | Rok 2         | Rok 5        |
|---------------------|---------------|---------------|--------------|
| wykładniczy         | 42,60%        | 18,15%        | 1,40%        |
| <b>Weibulla</b>     | <b>41,39%</b> | <b>26,20%</b> | <b>9,77%</b> |
| Gompertza           | 36,39%        | 31,06%        | 30,16%       |
| gamma               | 43,02%        | 25,75%        | 6,91%        |
| log-normalny        | 39,85%        | 27,85%        | 15,30%       |
| log-logistyczny     | 37,93%        | 25,74%        | 14,07%       |
| uog. gamma          | 40,01%        | 28,89%        | 17,22%       |

Najlepszym dopasowaniem dla terapii podtrzymującej ramienia SoC według kryteriów AIC i BIC cechował się rozkłady Gompertza, log-normalny i log-logistyczny, jednakże w każdym z powyższych rozkładów uzyskiwano zawyżone odsetki pacjentów w perspektywie długookresowej w porównaniu z odsetkami NICE TA788 dla leczenia podtrzymującego awelumabem (4,0-7,5% pacjentów po 5 latach leczenia). W oparciu o powyższe rozważania, do analiz w wariancie podstawowym wybrano model Weibulla.

## 5.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub wyższym. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z badania rejestracyjnego *EV-302* (*Astellas 2025*, dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.). Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

| Zdarzenie niepożądane       | Częstość wystąpienia zdarzenia w stopniu nasilenia $\geq 3$ |                            |     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------|-----|
|                             | EV+P                                                        | Leczenie standardowe (SoC) |     |
|                             |                                                             | CTH                        | AVE |
| Ostra niewydolność nerek    | ■                                                           | ■                          | ■   |
| Anemia                      | ■                                                           | ■                          | ■   |
| Zmęczenie                   | ■                                                           | ■                          | ■   |
| Hiperglikemia               | ■                                                           | ■                          | ■   |
| Hiponatremia                | ■                                                           | ■                          | ■   |
| Neutropenia                 | ■                                                           | ■                          | ■   |
| Obniżona liczba neutrofili  | ■                                                           | ■                          | ■   |
| Obniżona liczba płytek krwi | ■                                                           | ■                          | ■   |
| Wysypka plamisto-grudkowa   | ■                                                           | ■                          | ■   |

| Zdarzenie niepożądane           | Częstotliwość wystąpienia zdarzenia w stopniu nasilenia $\geq 3$ |                            |     |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----|
|                                 | EV+P                                                             | Leczenie standardowe (SoC) |     |
|                                 |                                                                  | CTH                        | AVE |
| Trombocytopenia                 | ■                                                                | ■                          | ■   |
| Zakażenie dróg moczowych        | ■                                                                | ■                          | ■   |
| Neuropatia obwodowa, stopień 2  | ■                                                                | ■                          | ■   |
| Neuropatia obwodowa, stopień 3+ | ■                                                                | ■                          | ■   |
| Biegunka                        | ■                                                                | ■                          | ■   |

## 5.5 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym dla enfortumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem, przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych, zdefiniowanych w modelu: okres przed progresją choroby, okres po progresji choroby i zgon.

### 5.5.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość czyli główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023), a w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

W pierwszej kolejności poszukiwano przeglądu systematycznego wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT 2016. Warunkiem wykorzystania zidentyfikowanego przeglądu systematycznego jako źródła danych o wartościach użyteczności są: brak wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania, aktualność (od 5 lat do momentu publikacji) oraz uwzględnienie użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.

W oparciu o wytyczne AOTMiT 2016 przeprowadzono wyszukiwanie pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń i tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 11 marca 2025 r. w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (poprzez *Pubmed*) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenia dotyczące daty publikacji (opublikowane w ostatnich 5 latach) oraz rodzaju badań (poszukiwano w pierwszej kolejności wyłącznie przeglądów systematycznych). Uwzględniono publikację w języku polskim oraz angielskim.

W pierwszej kolejności poszukiwano użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, z uwagi na jego zalecenie w polskich wytycznych AOTMIT. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

**Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku urotelialnym.**

| Kryterium       | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Kryteria wykluczenia                                                                                      |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rodzaj badania  | Przegląd systematyczny użyteczności zawierający użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu                                                                                                                                                                                                 | Inny rodzaj badania                                                                                       |
| Populacja       | Chorzy na zaawansowanego raka urotelialnego                                                                                                                                                                                                                                                           | Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia                                                       |
| Wyniki          | Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (np. podział na okres wolny od progresji i po progresji choroby)                                                                                                                                                                             | Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających co najmniej jednemu z wyróżnionych stanów modelu |
| Metoda pomiaru  | Kwestionariusz standardowo wykorzystywany do określania użyteczności stanów zdrowia (EQ-5D, SF-6D, HUI-3, 15D), w uzasadnionym przypadku, np. braku odnalezienia użyteczności mierzonej jednym ze zdefiniowanych powyżej kwestionariuszy, można rozszerzyć wyszukiwanie o alternatywne metody pomiaru | Inna metoda pomiaru niż wymieniona w kryteriach włączenia                                                 |
| Język           | Angielski lub polski                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Inny niż określony w kryteriach włączenia                                                                 |
| Data publikacji | Ostatnie 5 lat licząc od dnia wyszukiwania                                                                                                                                                                                                                                                            | Inna data niż określona w kryteriach włączenia                                                            |

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie informacji medycznej *Medline* (*Pubmed*) zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

**Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem urotelialnym (*Medline* przez *PubMed*).**

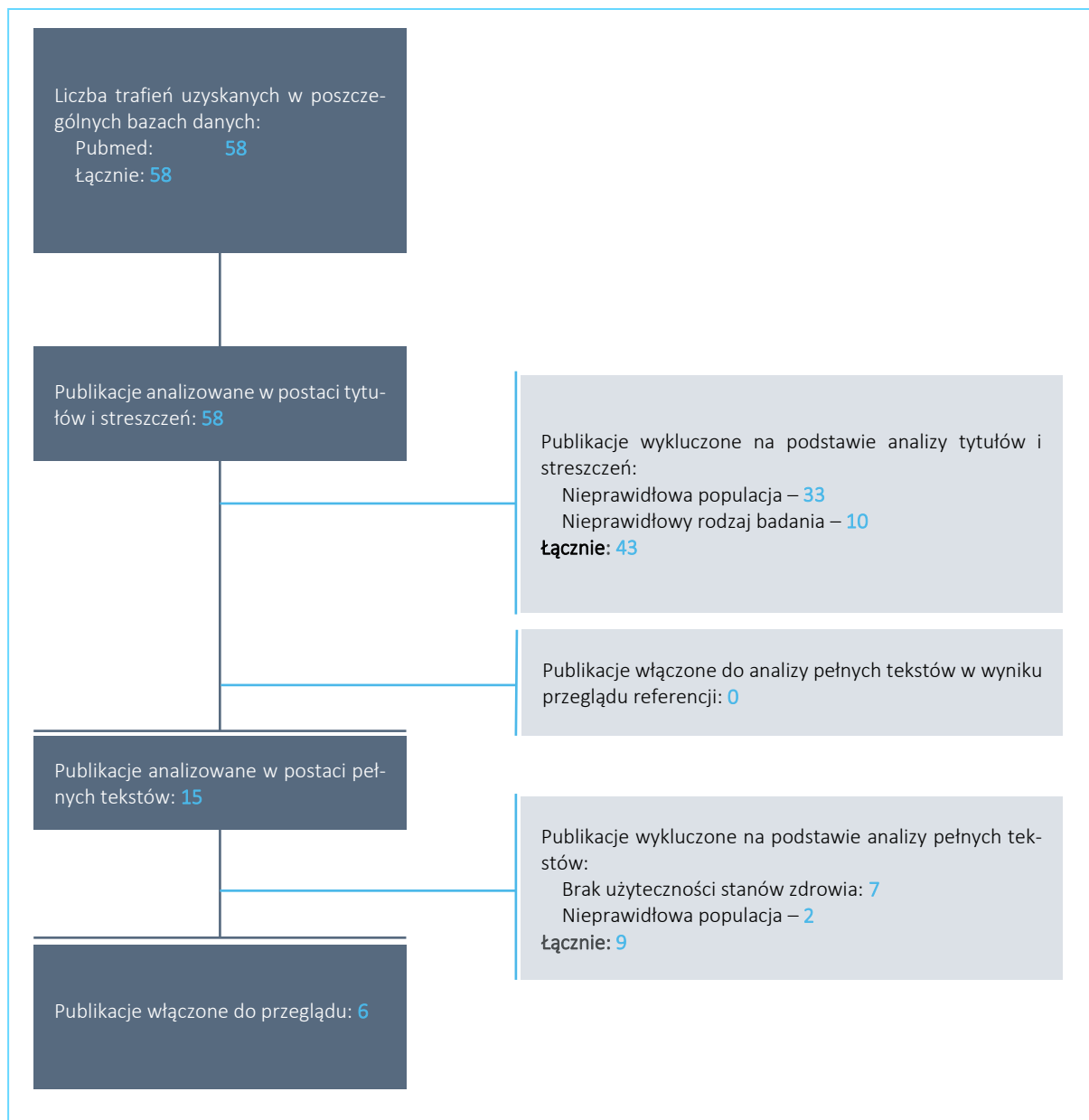
| Nr | Zapytania (kwerendy)                                                                                            | Wyniki wyszukiwania |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1  | (malignan* OR neoplasm* OR tumor* OR neoplasia OR cancer* OR carcinoma*) AND (bladder OR urothelial OR urinary) | 212 336             |

| Nr                                  | Zapytania (kwerendy)                                                                                                                                                                                                      | Wyniki wyszukiwania |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2                                   | euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab] | 21 075              |
| 3                                   | #1 AND #2                                                                                                                                                                                                                 | 117                 |
| 4                                   | Ograniczenie do ostatnich 5 lat od daty wyszukiwania                                                                                                                                                                      | 58                  |
| Data wyszukiwania: 11 marca 2025 r. |                                                                                                                                                                                                                           |                     |

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano 58 wyników. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 15 publikacji. Przeanalizowano także referencje włączonych badań, w wyniku czego do analizy pełnych tekstów nie włączono dodatkowych publikacji.

Na zamieszczonym diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem Ia/mUC.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono **6 publikacji**: *Grivas 2022, McGregor 2022, Necchi 2020, Cheng 2024, Cox 2020, Osawa 2020*. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 18. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

| Publikacja         | Rodzaj publikacji                                                                                               | Populacja                                                                                                      | Metodyka | Podane wartości użyteczności                                                                 |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Grivas 2022</i> | Wyniki raportowane przez pacjentów z randomizowanego badania III fazy <i>JAVELIN Bladder 100</i> , oceniającego | Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem urotelialnym, bez progresji po terapii gemcytabina + | EQ-5D-5L | <ul style="list-style-type: none"> <li>awelumab + BSC: 0,7 (95% CI: 0,74 – 0,80),</li> </ul> |

| Publikacja    | Rodzaj publikacji                                                                                                                                                                                                                                                                 | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Metodyka | Podane wartości użyteczności                                                                                                                                                                              |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | skuteczność leczenia awelumabem + BSC vs BSC                                                                                                                                                                                                                                      | cisplatyna/karboplatyna, z dodatnią ekspresją genu PD-L1 (N = 358), z podziałem na ramiona: <ul style="list-style-type: none"> <li>awelumab + BSC (n = 189),</li> <li>ramię BSC (n = 169).</li> </ul>                                                                                                                                              |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>BSC: 0,74 (95% CI: 0,70 – 0,78)</li> </ul>                                                                                                                         |
| McGregor 2022 | Publikacja mająca na celu przedstawienie HRQoL pacjentów z badania II fazy EV-201 chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego leczonych erdafitynibem po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny i terapii inhibitorami PD-1/PD-L1 | Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, wcześniej leczeni chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorami PD-1/PD-L1 (N = 125)                                                                                                                                                                          | EQ-5D-3L | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wyjściowo: 0,80</li> <li>Po 2 cyklach: 0,77</li> <li>Po 5 cyklach: 0,81</li> <li>Po 10 cyklach: 0,91</li> </ul>                                                    |
| Necchi 2020   | Publikacja mająca na celu przedstawienie HRQoL chorych z badania RCT RANGE, oceniającego skuteczności leczenia terapią skojarzoną ramucyrumabem (RAM) z docetakselem (DOC)                                                                                                        | Chorzy z zaawansowanym rakiem urotelialnym, którzy są oporni na leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>RAM + DOC (n = 263)</li> <li>PBO + DOC (n = 267)</li> </ul>                                                                                                                     | EQ-5D-5L | <p><b>RAM + DOC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wyjściowo: 0,77 (SD: 0,23)</li> </ul> <p><b>PBO + DOC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wyjściowo: 0,78 (SD: 0,19)</li> </ul> |
| Cheng 2024    | Przedstawienie charakterystyki pacjentów, schematów leczenia oraz jakości życia QoL pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym w Arabii Saudyjskiej, Korei Południowej, Tajwanie i Turcji                                                           | Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, nie leczeni w ramach badań klinicznych (N = 988), w podziale ze względu na kraj pochodzenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Arabia Saudyjska (n = 240)</li> <li>Korea Południowa (n = 298)</li> <li>Tajwan (n = 150)</li> <li>Turcja (n = 300)</li> </ul> | EQ-5D    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Arabia Saudyjska: 0,1</li> <li>Tajwan: 0,7</li> <li>Turcja: 0,2</li> </ul>                                                                                         |
| Cox 2020      | Oszacowanie kosztów leczenia i HRQoL pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego oraz ocena efektów nawrotu choroby i progresji do inwazyjnego raka pęcherza moczowego na podstawie badania BOXIT                                                                         | Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego NMIBC (N = 472), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>o ryzyku wysokim (n = 346)</li> <li>o ryzyku pośrednim (n = 126)</li> <li>z progresją choroby do MIBC (n = 29)</li> <li>z chorobą nawrotową (n = 282)</li> </ul>                                                                 | EQ-5D-3L | <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy pacjenci: 0,87 (SD: 0,15)</li> <li>progresja choroby: 0,87 (SD: 0,13)</li> <li>nawrót choroby: 0,85-0,91</li> </ul>                                        |
| Osawa 2020    | Badanie mające na celu validację nowej wersji <i>Bladder Cancer Index</i> dla Japonii                                                                                                                                                                                             | Pacjenci z rakiem pęcherza w wieku powyżej 20 lat, w stanie ECOG 0-1 (N = 397)                                                                                                                                                                                                                                                                     | EQ-5D-5L | <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci bez terapii wewnętrzzpęcherzowej: 0,87</li> </ul>                                                                                                         |

Odnalezione publikacje, dla których zaprezentowano wartości użyteczności stanów zdrowia, w większości cechują się względną zgodnością z wnioskowaną populacją. W wykonanym przeglądzie systematycznym uzyskano następujące wartości użyteczności: 0,7 (95% CI: 0,74 – 0,80) [Grivas 2022, terapia awelumabem + BSC], 0,74 (95% CI: 0,70 – 0,78) [Grivas 2022, BSC], wyjściowo: 0,80; po 2 cyklach: 0,77; po 5 cyklach: 0,81; po 10 cyklach: 0,91 [McGregor 2022, terapia erdafitynibem], wyjściowo: 0,77 (SD: 0,23) [Necchi 2020, leczenie ramucyrumabem z docetakselem], wyjściowo: 0,78 (SD: 0,19) [Necchi 2020,

placebo z docetakselem], Arabia Saudyjska: 0,1; Tajwan: 0,7; Turcja: 0,2 [Cheng 2024, różne schematy leczenia], cała populacja pacjentów: 0,87 (SD: 0,15); pacjenci z progresją choroby: 0,87 (SD: 0,13); pacjenci z nawrotem choroby: 0,85-0,91 [Cox 2020, celekoksyb + BSC lub placebo + BSC], 0,87 [Osawa 2020, pacjenci bez terapii wewnątrzprężkowej].

5.5.2 Jakość życia pacjentów w badaniu EV-302

W ramach badania EV-302 przeprowadzano badania kwestionariuszowe z wykorzystaniem kwestionariuszy *The EuroQol-5-dimension-5 level* (EQ-5D-5L), na podstawie których oszacowano użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowotnych. Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone było przed rozpoczęciem leczenia, a następnie raz na tydzień po rozpoczęciu terapii w tygodniach 1. do 12. oraz 14. oraz co 3 tygodnie od 17. tygodnia leczenia. Dla okresu przed progresją, użyteczność zdrowotną obliczono jako średnie wyniki kwestionariusza EQ-5D od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby, natomiast wartości użyteczności dla okresu po progresji uzyskano z ocen po progresji. Wykorzystując metodę mieszanych modeli z powtarzanymi pomiarami (MMRMs, ang. *mixed models for repeated measures*) wyznaczono wartości użyteczności dopasowane do populacji pacjentów z Wielkiej Brytanii (zgodne z EQ-5D-3L). W kolejnej tabeli przedstawiono użyteczności obliczone na podstawie danych z badania EV-302.

Tabela 19. Użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania EV-302 (Astellas 2025, dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.).

| Stan zdrowia                          | Użyteczność |
|---------------------------------------|-------------|
| Stan wolny od progresji choroby (PFS) |             |
| EV+P                                  |             |
| SoC                                   |             |
| Stan po progresji choroby (PD)        |             |
| EV+P                                  |             |
| SoC                                   |             |

Użyteczność w stanie wolnym od progresji wyniosła w ramieniu EV+P oraz w ramieniu SoC, natomiast w stanie po progresji choroby wspólna dla obu ramion użyteczność wyniosła

5.5.3 Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

W analizie ekonomicznej przyjęto wartości użyteczności dla następujących stanów:

- stan wolny od progresji choroby w ramieniu leczenia EV+P,
- stan wolny od progresji choroby w ramieniu leczenia SoC,

- stan po progresji choroby (dalsze linie leczenia).

W analizie podstawowej, zarówno dla stanów wolnych od progresji choroby w ramieniu EV+P lub SoC, jak i po progresji choroby, przyjęto użyteczności z badania EV-302 (zob. Rozdział 5.5.2), tzn. w stanie PFS przyjęto wartości odpowiednio [ ] oraz [ ], natomiast w stanie po progresji choroby (PD) – [ ].

Dodatkowo na podstawie źródeł literaturowych w niniejszej analizie uwzględniono obniżenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, zarówno w stanie wolnym od progresji choroby jak i po progresji choroby.

Czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie danych z badania EV-302 obliczoną jako średni czas trwania poszczególnych AEs (*Astellas 2025, dane niepublikowane*; data odcięcia: 8.08.2024 r.). Dane dotyczące obniżenia użyteczności przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 20. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

| Zdarzenie niepożądane           | Obniżenie użyteczności | SE    | Czas trwania zdarzenia (dni) | SE   | Źródło                                                        |
|---------------------------------|------------------------|-------|------------------------------|------|---------------------------------------------------------------|
| Ostra niewydolność nerek        | -0,075                 | 0,008 | 7,0                          | 0,7  | NICE TA772                                                    |
| Anemia                          | -0,090                 | 0,009 | 28,0                         | 2,8  | Beusterien et al. 2010, TA581, TA788                          |
| Zmęczenie                       | -0,073                 | 0,007 | 108,0                        | 10,8 | Nafees et al. 2008, TA581, TA788                              |
| Hiperglikemia                   | -0,090                 | 0,009 | [ ]                          | 1,4  | analogicznie jak w anemii, EV-302 ( <i>Astellas 2025</i> )    |
| Hiponatremia                    | -0,090                 | 0,009 | [ ]                          | 1,4  | analogicznie jak w hiperglikemii                              |
| Neutropenia                     | -0,090                 | 0,009 | 12,3                         | 1,2  | Nafees et al. 2008; TA772                                     |
| Obniżona liczba neutrofili      | -0,090                 | 0,009 | 12,3                         | 1,2  | analogicznie jak w neutropenii                                |
| Obniżona liczba płytek krwi     | -0,080                 | 0,008 | 34,0                         | 3,4  | analogicznie jak w trombocytopenii                            |
| Wysypka plamisto-grudkowa       | -0,032                 | 0,003 | [ ]                          | 3,0  | Nafees et al. 2008, TA788, EV-302 ( <i>Astellas 2025</i> )    |
| Trombocytopenia                 | -0,080                 | 0,008 | 34,0                         | 3,4  | TA581, TA780                                                  |
| Zakażenie dróg moczowych        | -0,009                 | 0,001 | 14,0                         | 1,4  | Sullivan et al. 2006, TA788                                   |
| Neuropatia obwodowa, stopień 2  | -0,174                 | 0,017 | [ ]                          | 8,6  | Hagiwara et al. 2018, EV-302 ( <i>Astellas 2025</i> )         |
| Neuropatia obwodowa, stopień 3+ | -0,330                 | 0,033 | [ ]                          | 8,6  | Swinburn et al., 2015, TA772, EV-302 ( <i>Astellas 2025</i> ) |

| Zdarzenie niepożądane | Obniżenie użyteczności | SE    | Czas trwania zdarzenia (dni) | SE  | Źródło                           |
|-----------------------|------------------------|-------|------------------------------|-----|----------------------------------|
| Biegunka              | -0,047                 | 0,005 | 3,4                          | 0,3 | Nafees et al. 2008, TA772, TA858 |

Ponadto w obliczeniach wprowadzono korektę o użyteczności związanej z wiekiem dla populacji ogólnej. Dane zaczerpnięto z publikacji *Golicki 2021*, w której podano wartości użyteczności w przedziałach 10-letnich (zob. Tabela 21).

Tabela 21. Użyteczność w populacji ogólnej (*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                                     |

Użyteczności z populacji ogólnej naliczano w przypadkach, gdy użyteczności stanów zdrowotnych miały wyższą wartość od użyteczności w populacji ogólnej. Opisana korekta wynika z racjonalnego założenia, że średnia jakość życia osób z populacji ogólnej nie powinna być niższa niż jakość życia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

## 6 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (EV+P, SoC),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia oraz po zakończeniu leczenia),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty dalszego leczenia,
- koszty opieki terminalnej.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ, MZ i danych przetargowych:

- o obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2025 r. (MZ 18/12/2024),
- o platforma zakupowa dla podmiotów publicznych (*platformazakupowa.pl*),
- o komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2024 r. (DGL 26/02/2025),
- o raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r. (NFZ 02/09/2024),
- o Uchwała Rady NFZ z dnia 17.10.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. (UR NFZ 17/10/2024).

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.5.2024) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 13/06/2024) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli. W obliczeniach przyjęto zaproponowane wyceny punktów rozliczeniowych według Wariantu 3. zatwierdzonego do realizacji przez Ministra Zdrowia.

**Tabela 22. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (wycena punktów rozliczeniowych od 1 lipca 2024 r.).**

| Kategoria świadczeń                                                                   | Średnia cena punktu |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)        | 1,77 zł             |
| SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP                                             | 1,84 zł             |
| SZP – katalog produktów odrębnych                                                     | 1,84 zł             |
| SZP – katalog produktów do sumowania                                                  | 1,84 zł             |
| SZP – katalog radioterapii                                                            | 1,55 zł             |
| AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)                                                 | 1,77 zł             |
| AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans) | 1,49 zł             |

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

## 6.1 Koszty jednostkowe substancji czynnych

W poniższym podrozdziale omówiono oszacowanie kosztów jednostkowych poszczególnych leków uwzględnionych w analizie, składających się na porównywane interwencje: enfortumab wedotyny + pembrolizumab (EV+P), gemcytabina + cisplatyna/karboplatyna z możliwością zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem po chemioterapii (SoC) oraz leki stosowane w ramach dalszego leczenia.

Koszty jednostkowe opakowań produktu leczniczego Padcev, razem z kosztami uwzględniającymi proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka (RSS, zob. Rozdział 3) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Koszty jednostkowe opakowań leku Padcev (enfortumab wedotyny).

| Opakowanie              | Cena dla płatnika (bez RSS) | Cena efektywna dla płatnika (z RSS) |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Padcev, 20 mg x 1 fiol. |                             |                                     |
| Padcev, 30 mg x 1 fiol. |                             |                                     |

Cenę jednostkową gemcytabiny, cisplatyny oraz karboplatyny oszacowano na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych oraz chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2024 r. (DGL 26/02/2025) i wykorzystano wartość dla miesiąca grudnia 2024 r. Jednocześnie koszty jednostkowe awelumabu i pembrolizumabu oszacowano na podstawie wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r. (NFZ 02/09/2024) oraz Uchwały Rady NFZ z dnia 17.10.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. (UR NFZ 17/10/2024). Oszacowane wyceny jednostkowe substancji czynnych przyjęte w analizie zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 24. Ceny jednostkowe komparatorów dla wnioskowanej terapii oraz pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z wnioskowanym produktem leczniczym Padcev.

| Substancja czynna | Cena jednostkowa | Źródło                            |
|-------------------|------------------|-----------------------------------|
| gemcytabina       | 0,0633 zł/mg     | DGL 26/02/2025                    |
| cisplatyna        | 0,6263 zł/mg     |                                   |
| karboplatyna      | 0,2485 zł/mg     |                                   |
| awelumab          | 11,00 zł/mg      | NFZ 02/09/2024, UR NFZ 17/10/2024 |
| pembrolizumab     | 69,35 zł/mg      |                                   |

Ceny jednostkowe leków stosowanych w ramach dalszego leczenia oszacowano na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2024 r. (DGL 26/02/2025). Wartości uwzględnione w analizie podstawowej wyznaczono jako średni koszt jednostkowy danego leku dla miesiąca grudnia 2024 r.

Oprócz kosztów jednostkowych substancji czynnych stosowanych w ramieniu E+P lub w ramieniu SoC z badania EV-302, poniżej wyszczególniono także substancje czynne stosowane w kolejnych liniach leczenia po progresji oraz ich jednostkowe koszty.

Enfortumab wedotyny jest refundowany w ramach programu lekowego B.141.FM od 1 listopada 2023 r. (MZ 18/12/2024), w związku z czym na dzień złożenia wniosku dostępne są dane dotyczące wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów, określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych, z okresu od stycznia do czerwca 2024 r. (NFZ 02/09/2024) oraz za II kwartał 2024 r. (UR NFZ 17/10/2024) umożliwiające oszacowanie rzeczywistego kosztu jednostkowego leku Padcev. Pozostałe ceny jednostkowe wyznaczono na podstawie komunikatu DGL 26/02/2025, jako wartości z miesiąca grudnia 2024 r. Koszty przyjęte w dalszej analizie przedstawiono w Tabeli 25.

Tabela 25. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych po progresji choroby.

| Substancja czynna    | Cena jednostkowa | Źródło                            |
|----------------------|------------------|-----------------------------------|
| gemcytabina          | 0,0633 zł/mg     | DGL 26/02/2025                    |
| cisplatyna           | 0,6263 zł/mg     |                                   |
| karboplatyna         | 0,2485 zł/mg     |                                   |
| docetaksel           | 1,0552 zł/mg     |                                   |
| paklitaksel          | 0,3975 zł/mg     |                                   |
| enfortumab wedotyny* | 87,72 zł/mg      | NFZ 02/09/2024, UR NFZ 17/10/2024 |

\* stosowany w kolejnej linii leczenia po progresji w ramieniu SoC, por. podrozdział 6.6

Koszty jednostkowe, wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji.

## 6.2 Zużycie leków i koszt cyklu leczenia

Średnią liczbę zużytych jednostek substancji czynnych w przeliczeniu na 1-tygodniowy cykl modelu obliczono jako iloczyn liczby zużytych jednostek (miligramów) zgodnie z planowanym dawkowaniem oraz względnej intensywności dawki (RDI) poszczególnych substancji czynnych.

Planowe dawki enfortumabu wedotyny, pembrolizumabu, gemcytabiny, cisplatyny, karboplatyny i awelumabu przyjęto następująco:

- zgodnie z *ChPL Padcev 2025* zalecana dawka enfortumabu wedotyny przy stosowaniu w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosi 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała  $\geq 100$  kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym przez 30 minut w 1. i 8. dniu każdego trzytygodniowego (21-dniowego) cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności;
- zgodnie z *ChPL Keytruda 2025* zalecana dawka pembrolizumabu to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. W analizie przyjęto, że wybór jednego z dwóch sposobów dawkowania nie będzie miał wpływu na zużycie leku, a koszty administracji terapii EV+P niezależnie od przyjętego dawkowania (200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni) będą zbliżone ze względu na planowane podanie obu leków (pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny) w 1. dniu cyklu. W badaniu rejestracyjnym RCT III fazy *EV-302* stosowano dawkowanie 200 mg co 3 tygodnie, stąd taki schemat przyjęto w dalszej analizie. Pembrolizumab w schemacie EV+P podawany był w badaniu *EV-302* maksymalnie przez 35 cykli (gdzie długość cyklu wynosiła 21 dni). W niniejszej analizie przyjęto wspomniane ograniczenie dotyczące maksymalnej liczby cykli leczenia (35 cykli) pembrolizumabem w terapii EV+P zgodnie z badaniem rejestracyjnym;
- gemcytabina podawana jest we wlewie dożylnym w dawce  $1000 \text{ mg/m}^2$  pc. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli;
- cisplatyna podawana jest we wlewie dożylnym w dawce  $70 \text{ mg/m}^2$  pc. w 1. dniu 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli;
- karboplatyna podawana jest we wlewie dożylnym w dawce AUC 4,5 (dawka wyznaczana na podstawie oszacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej). W dalszych analizach przyjęto szacunkową dawkę wynoszącą 450 mg karboplatyny, zgodnie z globalnym modelem ekonomicznym. Lek podawany jest w 1. dniu 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli;
- zgodnie z *ChPL Bavencio 2024* zalecana dawka awelumabu w monoterapii to 800 mg podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie aż do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

W obliczeniach dotyczących zużycia leków uwzględniono wartości rzeczywistych intensywności dawkowania (RDI, ang. *relative dose intensity*) dla poszczególnych substancji czynnych, zgodnie z badaniem

EV-302. W przypadku enfortumabu wedotyny, w obliczeniach wykorzystano wartości RDI zależne od czasu leczenia (Tabela 26), natomiast dla pozostałych leków skorzystano ze średnich wartości RDI z badania EV-302 (Astellas 2025, dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.).

Tabela 26. Wartości rzeczywistych intensywności dawkowania dla kolejnych tygodni leczenia enfortumabem wedotyny w terapii EV+P (Astellas 2025, dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.).

| Tydzień leczenia enfortumabem wedotyny w terapii EV+P | RDI [%] |
|-------------------------------------------------------|---------|
| 1 – 24                                                | ■       |
| 25 – 48                                               | ■       |
| 49 – 72                                               | ■       |
| 73 – 96                                               | ■       |
| 97 – 120                                              | ■       |
| 121 – 144                                             | ■       |
| >145                                                  | ■       |

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie zużycie substancji czynnych stosowanych w leczeniu raka urotelialnego z uwzględnieniem wartości RDI.

Tabela 27. Średnie zużycie substancji czynnych w przeliczeniu na cykl leczenia (źródło: EV-302, Astellas 2025, dane niepublikowane).

| Substancja czynna (schemat leczenia) | Strategia leczenia | Dawka planowa                                               | Liczba miligramów / cykl | RDI | Realna liczba miligramów / cykl |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|-----|---------------------------------|
| enfortumab wedotyny                  | EV+P               | 1,25 mg/kg mc. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu             | 189,7 mg                 | ■   | ■                               |
| pembrolizumab                        |                    | 200 mg w 1. dniu 21-dniowego cyklu                          | 200,0 mg                 | ■   | ■                               |
| gemcytabina                          | SoC                | 1000 mg/m <sup>2</sup> pc. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu | 3760,0 mg                | ■   | ■                               |
| cisplatyna                           | SoC                | 70 mg/m <sup>2</sup> pc. w 1. dniu 21-dniowego cyklu        | 131,6 mg                 | ■   | ■                               |
| karboplatyna                         | SoC                | AUC 4,5 w 1. dniu 21-dniowego cyklu                         | 450,0 mg                 | ■   | ■                               |
| awelumab                             | SoC                | 800 mg w 1. dniu 14-dniowego cyklu                          | 800,0 mg                 | ■   | ■                               |

\* źródło: TA788, strona 149

Tabela 28 przedstawia oszacowane koszty lekowe cyklu leczenia w ramach poszczególnych terapii w kontekście wydatków z perspektywy płatnika.

Tabela 28. Koszty lekowe w uwzględnieniu RDI w trakcie pierwszej linii leczenia Ia/mUC w przeliczeniu na cykl.

| Strategia leczenia                | Substancja czynna   | Koszt terapii/cykl                   |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| EV+P                              | enfortumab wedotyny |                                      |
|                                   |                     |                                      |
|                                   |                     |                                      |
|                                   |                     |                                      |
|                                   |                     |                                      |
|                                   |                     |                                      |
|                                   | pembrolizumab       | Cykl 1-35 (3 tyg.): 12 802,90 zł     |
| SoC: GemCis lub GemCarbo          | gemcytabina         | Cykl 1-6 (3 tyg.): 188,15 zł         |
| SoC: GemCis                       | cisplatyna          | Cykl 1-6 (3 tyg.): 75,41 zł          |
| SoC: GemCarbo                     | karboplatyna        | Cykl 1-6 (3 tyg.): 111,84 zł         |
| SoC: terapia podtrzymująca po CTH | awelumab            | I. cykli bez ograniczeń: 8 360,85 zł |

Średni całkowity koszt leczenia jednego pacjenta w modelu obliczano na podstawie przedstawionych kosztów cyklicznych oraz rozkładu czasu do zakończenia leczenia, omówionego w Rozdziale 5.3.

### 6.3 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów niepożądanych.

Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku do stosowania doustnego, krótkiego podania podskórnego lub domięśniowego. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W poniżej tabeli przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych” (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL), w ramach których możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w analizie. Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024.

Tabela 29. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego i chemioterapii (zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL oraz zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL).

| Kod świadczenia                          | Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Cena punktu | Koszt |
|------------------------------------------|-------------------|------------------|-------------|-------|
| Świadczenia z zakresu programów lekowych |                   |                  |             |       |

| Kod świadczenia                     | Nazwa świadczenia                                                              | Wartość punktowa | Cena punktu | Koszt     |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-----------|
| 5.08.07.0000001                     | hospitalizacja związana z wykonaniem programu                                  | 486,72           | 1,77 zł     | 861,49 zł |
| 5.08.07.0000003                     | hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu            | 486,72           | 1,77 zł     | 861,49 zł |
| 5.08.07.0000004                     | przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu      | 108,16           | 1,77 zł     | 191,44 zł |
| Świadczenia z zakresu chemioterapii |                                                                                |                  |             |           |
| 5.08.05.0000172                     | kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii                       | 313              | 1,77 zł     | 554,01 zł |
| 5.08.05.0000173                     | podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii                        | 181              | 1,77 zł     | 320,37 zł |
| 5.08.05.0000175                     | hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków | 390              | 1,77 zł     | 690,30 zł |

Preparaty Padcev i Keytruda (potencjalnie rozliczane w ramach proponowanego programu lekowego B.141.FM), jak i preparat Bavencio (obecnie rozliczany w programie B.141.FM) podawane są w infuzji dożylniej. Ponad 90% jednostek rozliczeniowych w programie lekowym B.141.FM: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym” w pierwszym półroczu 2024 roku rozliczone było na podstawie świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (UR NFZ 17/10/2024). Z tego względu powyższe świadczenie przyjęto do oszacowania kosztów podania wnioskowanej terapii.

Podanie CTH w ramieniu komparatora (SoC) rozliczane będzie w niniejszej analizie poprzez świadczenie „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” z „Katalogu świadczeń podstawowych” (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL). Koszty podania leków przyjęte w analizie podstawowej zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 30. Koszty świadczeń związanych z podaniem poszczególnych terapii.

| Strategia leczenia | Faza leczenia                                                                      | Nazwa świadczenia                                                              | Cena świadczenia | Długość cyklu | Liczba świadczeń / cykl | Koszt / cykl |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------|-------------------------|--------------|
| EV+P               | Terapia w programie lekowym                                                        | hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu            | 861,49 zł        | 3 tyg.        | 2                       | 1 722,99 zł  |
| SoC                | Faza chemioterapii                                                                 | hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków | 690,30 zł        | 3 tyg.        | 2                       | 1 380,60 zł  |
| SoC                | Leczenie podtrzymujące u pacjentów spełniających kryteria włączenia do terapii AVE | hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu            | 861,49 zł        | 2 tyg.        | 1                       | 861,49 zł    |

## 6.4 Koszty diagnostyki i monitorowania

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia EV+P rozliczane będą poprzez świadczenie ryczału za diagnostykę w programie lekowym. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia wnioskowaną technologią jest zgodny z zakresem diagnostyki w obowiązującym programie leczenia chorych na raka urotelialnego (zał. B.141.FM do MZ 18/12/2024). W związku z powyższym roczny koszt diagnostyki we wnioskowanym programie przyjęto zgodnie z wyceną świadczeń „5.08.08.0000193. Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 1 rok terapii” i „5.08.08.0000194. Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 2 i kolejny rok terapii” (zał. 1l do NFZ 9/2025/DGL), odpowiednio dla pierwszego i kolejnych lat leczenia w programie. Koszty diagnostyki w programie naliczono w rozliczeniu tygodniowym, tj. 69,40 zł/tydzień (1. rok) i 48,67 zł/tydzień (2+ rok), zgodnie z krzywą TTD czasu leczenia pacjentów.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię założono, że w trakcie terapii koszty związane z diagnostyką będą w pełni rozliczane w ramach comiesięcznego świadczenia 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL). Przyjęte świadczenie rozliczano cotygodniowo, tj. 110,07 zł/tydzień, zgodnie z krzywą TTD czasu leczenia pacjentów.

Tabela 31. Tygodniowe koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii.

| Świadczenie                                                                                | Wartość punktowa | Wycena punktu rozliczeniowego | Wycena świadczenia | Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na tydzień modelu |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Załącznik Nr 1l do zarządzenia Nr 9/2025/DGL                                               |                  |                               |                    |                                                                    |
| Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 1 rok terapii           | 2 045,95         | 1,77 zł                       | 3 621,33 zł        | 69,40 zł                                                           |
| Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 2 i kolejny rok terapii | 1 434,80         |                               | 2 539,60 zł        | 48,67 zł                                                           |
| Załącznik Nr 1j do zarządzenia Nr 10/2024/DGL                                              |                  |                               |                    |                                                                    |
| Okresowa ocena skuteczności chemioterapii                                                  | 270,4            | 1,77 zł                       | 478,61 zł          | 110,07 zł                                                          |

Po progresji choroby u części pacjentów zostanie zastosowane dalsze leczenie systemowe (zob. Rozdział 6.6), natomiast u pozostałych pacjentów prowadzona będzie wyłącznie obserwacja stanu zdrowia.

Monitorowanie stanu pacjentów leczonych w ramach katalogu chemioterapii w dalszych liniach leczenia rozliczono według świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, natomiast u odsetka pacjentów leczonych w dalszych liniach w ramach programu lekowego rozliczono wartość średnią ze świadczeń: „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 1 rok terapii” oraz „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 2 i kolejny rok terapii”.

W przypadku pacjentów nieotrzymujących aktywnego leczenia naliczano świadczenia konsultacji onkologicznej oraz świadczenia związane z wizytą u urologa, z częstościami wykonywania zgodnie z NICE TA788. Wyceny w warunkach polskich wyznaczono na podstawie zał. nr 5a do Nr 132/2024/DSOZ i przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32. Koszty świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów poza programem lekowym lub poza leczeniem z katalogu chemioterapii.**

| Świadczenie                                            | Wartość punktowa | Wycena punktu rozliczeniowego | Wycena jednorazowego świadczenia |
|--------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| <b>Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ</b> |                  |                               |                                  |
| Wizyta u onkologa                                      | 44               | 1,77 zł                       | 77,88 zł                         |
| Wizyta u urologa                                       |                  |                               | 77,88 zł                         |

W kolejnej tabeli przedstawiono koszty świadczeń uwzględnionych w ramach obserwacji stanu chorych wraz z częstościami ich wykonywania.

**Tabela 33. Miesięczne koszty świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów poza programem lekowym lub poza leczeniem z katalogu chemioterapii.**

| Świadczenie                                                    | Koszt świadczenia | Miesięczna częstość wykonywania | Miesięczny koszt | Źródło/założenie |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|------------------|
| <b>Okres przed progresją choroby (brak aktywnego leczenia)</b> |                   |                                 |                  |                  |
| Wizyta u onkologa                                              | 77,88 zł          | 0,88                            | 68,53 zł         | TA788            |
| Wizyta u urologa                                               | 77,88 zł          | 0,07                            | 5,45 zł          | TA788            |
| <b>Okres po progresji choroby</b>                              |                   |                                 |                  |                  |
| Wizyta u onkologa                                              | 77,88 zł          | 0,93                            | 72,43 zł         | TA788            |
| Wizyta u urologa                                               | 77,88 zł          | 0,04                            | 3,12 zł          | TA788            |

Miesięczny koszt monitorowania choroby w stanie PFS po zakończeniu leczenia oszacowano na około 74 zł i naliczano cyklicznie w okresie wyznaczonym poprzez różnicę krzywych PFS i TTD. Koszt w stanie po progresji oszacowano na około 76 zł i rozliczano w każdym miesiącu przebywania w stanie po progresji choroby wyznaczonym poprzez różnicę krzywych OS i PFS.

## 6.5 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano przyjmując założenie, że każdorazowe wystąpienie zdarzenia wymaga hospitalizacji pacjenta. Założenie to jest spójne z definicją zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia uwzględnionych w modelu – wyjątkiem jest zmęczenie, obniżona liczba neutrofilów, obniżona liczba płytek krwi i biegunka, które uznano za nieprowadzące do hospitalizacji. Koszt pojedynczej hospitalizacji dla pozostałych zdarzeń niepożądanych oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Przypisując grupy JGP kierowano się kodami klasyfikacji ICD-10 zdarzeń niepożądanych oraz statystykami NFZ dotyczącymi liczby hospitalizacji przypisanych danym kodom w ramach grupy, starając się wyselekcjonować najbardziej odpowiednią grupę dla danego zdarzenia (tj. o najwyższym odsetku hospitalizacji odpowiadających rozważanemu kodowi wskazania). Szczegóły przypisania grup JGP przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie ([statystyki.nfz.gov.pl](http://statystyki.nfz.gov.pl)).

| Zdarzenie niepożądane              | Odpowiadająca grupa JGP                                             | Liczba hospitalizacji | Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt] | Wartość punktu rozliczeniowego | Wycena hospitalizacji |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| anemia/neutropenia/trombocytopenia | S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni | 55 077                | 11 611,79                                      | 1,84 zł                        | 12 048,97zł ^         |
|                                    | S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia | 67 076                | 4 062,34                                       |                                |                       |
|                                    | S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni  | 19 498                | 797,66                                         |                                |                       |
| hiperglikemia                      | K34 Cukrzyca bez powikłań                                           | 10 550                | 3 226,10                                       |                                | 5 936,02 zł           |
| hiponatremia                       | K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe                                  | 7 910                 | 1 934,16                                       |                                | 3 558,85 zł           |
| neuropatia obwodowa, stopień 2     | A31 Choroby nerwów obwodowych                                       | 7 594                 | 3 220,66                                       |                                | 5 926,01 zł           |
| neuropatia obwodowa, stopień 3+    | A31 Choroby nerwów obwodowych                                       | 7 594                 | 3 220,66                                       |                                | 5 926,01 zł           |
| ostra niewydolność nerek           | L82 Ostra niewydolność nerek                                        | 44 007                | 6 254,37                                       |                                | 11 508,04 zł          |
| wysypka plamisto-grudkowa          | J38 Ciężkie choroby dermatologiczne                                 | 7 524                 | 4 281,01                                       |                                | 7 877,06 zł           |
| zakażenie dróg moczowych           | L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych                              | 13 335                | 1 829,75                                       |                                | 3 366,74 zł           |

^ na podstawie średniej ważonej liczby hospitalizacji i wartości jednostek hospitalizacji

Należy zaznaczyć, że dla zdarzeń związanych z chorobami krwi przyjęto jednolity koszt hospitalizacji. Wynika to z braku możliwości przypisania dedykowanych grup JGP (Jednolitych Grup Pacjentów) dla tych schorzeń. W związku z tym, arbitralnie przypisano je do grup, w których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji na podstawie podobnych problemów zdrowotnych. Podobne założenia przyjęto dla chorób dermatologicznych oraz związanych z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej.

Zdarzeniom niepożądanym niewymagającym hospitalizacji (zmęczenie, obniżona liczba neutrofili, obniżona liczba płytek krwi oraz biegunka) przypisano koszty świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego.

**Tabela 35. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (NFZ 132/2024/DSOZ).**

| Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych | Kod produktu    | Wartość punktowa | Wycena punktu rozliczeniowego | Wycena świadczenia |
|--------------------------------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------------|--------------------|
| W11- Świadczenie specjalistyczne 1-go typu             | 5.30.00.0000011 | 44,00 zł         | 1,77 zł                       | 77,88 zł           |

Koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględniających prawdopodobieństwo ich wystąpienia (patrz Rozdział 5.4) przedstawiono poniżej. W przypadku terapii podtrzymującej awelumabem po chemioterapii, oprócz uwzględnienia częstości występowania zdarzeń niepożądanych na tym etapie leczenia, koszty skorygowano o odsetek pacjentów, którzy otrzymali awelumab zgodnie z badaniem EV-302 (30,4% pacjentów).

**Tabela 36. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem częstości ich występowania.**

| Zdarzenie niepożądane          | Koszt leczenia AEs |             |           |
|--------------------------------|--------------------|-------------|-----------|
|                                | EV+P               | CTH         | AVE       |
| Ostra niewydolność nerek       | 627,71 zł          | 265,77 zł   | 0,00 zł   |
| Anemia                         | 931,06 zł          | 4 118,35 zł | 455,34 zł |
| Zmęczenie                      | 3,36 zł            | 3,60 zł     | 1,36 zł   |
| Hiperglikemia                  | 418,22 zł          | 41,13 zł    | 0,00 zł   |
| Hiponatremia                   | 177,94 zł          | 123,29 zł   | 0,00 zł   |
| Neutropenia                    | 684,60 zł          | 3 617,47 zł | 0,00 zł   |
| Obniżona liczba neutrofili     | 2,12 zł            | 7,19 zł     | 0,00 zł   |
| Obniżona liczba płytek krwi    | 0,00 zł            | 5,22 zł     | 0,00 zł   |
| Wysypka plamisto-grudkowa      | 644,49 zł          | 0,00 zł     | 22,90 zł  |
| Trombocytopenia                | 109,54 zł          | 2 420,92 zł | 0,00 zł   |
| Zakażenie dróg moczowych       | 175,99 zł          | 272,14 zł   | 146,81 zł |
| Neuropatia obwodowa, stopień 2 | 2 127,98 zł        | 150,55 zł   | 0,00 zł   |

| Zdarzenie niepożądane            | Koszt leczenia AEs |                     |                  |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|------------------|
|                                  | EV+P               | CTH                 | AVE              |
| Neuropatia obwodowa, stopień 3+  | 498,32 zł          | 0,00 zł             | 0,00 zł          |
| Biegunka                         | 3,89 zł            | 1,06 zł             | 0,45 zł          |
| <b>Łączny koszt leczenia AEs</b> | <b>6 405,23 zł</b> | <b>11 026,69 zł</b> | <b>626,85 zł</b> |

Zgodnie z powyższą tabelą, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjenta oszacowano na niższe o około 5 tys. zł w ramieniu EV+P względem SoC. W analizie przyjęto, że koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

## 6.6 Koszty dalszego leczenia

Pacjenci, u których przerwano leczenie z powodu progresji choroby czy też wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych mogą otrzymać dalsze leczenie systemowe. W horyzoncie badania RCT *EV-302* łączny odsetek osób w ramieniu EV+P, którzy otrzymali kolejne linie leczenia wyniósł [REDACTED] natomiast u pacjentów leczonych w ramieniu SoC było to [REDACTED]. Obserwowana rozbieżność w ramieniu EV+P w porównaniu do SoC wynika ze znacząco niższego odsetka pacjentów z progresją choroby w momencie odcięcia danych stąd zdecydowano się konserwatywnie przyjąć wartość [REDACTED] jako finalny odsetek dla pacjentów z ramienia SoC jak i z ramienia EV+P. (8.08.2024, *Astellas 2025*, dane niepublikowane)

Okolo [REDACTED]% pacjentów otrzymało terapię enfortumabem wedotyny po leczeniu w ramieniu EV+P. Ze względu na kryterium uniemożliwiające stosowania produktu leczniczego Padcev u osób uprzednio leczonych tym preparatem w zaktualizowanym programie lekowym B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym”, w analizie przyjęto odsetek 0% dla pacjentów z ramienia EV+P w kontekście kolejnych linii leczenia enfortumabem wedotyny.

W badaniu *EV-302*, [REDACTED]% pacjentów otrzymało enfortumab wedotyny po leczeniu 1. linii w ramieniu SoC. Należy zwrócić uwagę, że dla warunków polskich prognozuje się wyższy odsetek pacjentów leczonych EV w 2. linii, ze względu na brak dostępności niektórych terapii w polskiej praktyce klinicznej a stosowanych u pacjentów w badaniu *EV-302* w 2. linii leczenia m.in. atezolizumabu w monoterapii, pembrolizumabu w monoterapii, erdafitynibu czy sacytuzumabu gowitekan. Zgodnie z programem lekowym B.141.FM., enfortumab wedotyny w 2. linii leczenia mogą otrzymać pacjenci z Ia/mUC, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

W warunkach polskich, w ramach pierwszej linii leczenia, w terapii podtrzymującej u pacjentów z Ia/mUC stosowany jest produkt leczniczy Bavencio (awelumab, inhibitor PD-L1).

Zgodnie z Barthelemy et al. (2024), w populacji pacjentów z Ia/mUC poddanej leczeniu awelumabem, 70% chorych otrzymało 2. linię leczenia. Odsetek ten przyjęto w dalszym oszacowaniu zakładając, że wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie po terapii podtrzymującej awelumabem w warunkach polskich otrzymają enfortumab wedotyny w monoterapii. Spośród całej populacji pacjentów poddanych 2. linii leczenia w badaniu EV-302 [REDACTED] w subpopulacji leczonej awelumabem (30,4%), zgodnie z powyższym założeniem 70% pacjentów otrzyma leczenie enfortumabem wedotyny, co daje odsetek [REDACTED] pacjentów spośród całej populacji.

Ze uwagi na brak refundacji niektórych terapii stosowanych w badaniu EV-302 w kolejnych liniach leczenia (atezolizumab w monoterapii, pembrolizumab w monoterapii, erdafitynib, sacytuzumab gowitekanu), odsetki pacjentów dla terapii refundowanych przeskalowano zakładając równe udziały poszczególnych terapii w dalszych liniach leczenia oraz zachowując łączny odsetek pacjentów otrzymujących dalsze leczenie. Szczegółowe zestawienie udziałów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Udziały terapii stosowanych w ramach dalszego leczenia.

| Dalsze leczenie                                      | Ramię leczenia |            |
|------------------------------------------------------|----------------|------------|
|                                                      | EV + P         | SoC        |
| Gemcytabina + Cisplatyna                             | [REDACTED]     | [REDACTED] |
| Gemcytabina + Karboplatyna                           | [REDACTED]     | [REDACTED] |
| Docetaksel                                           | [REDACTED]     | [REDACTED] |
| Paklitaksel                                          | [REDACTED]     | [REDACTED] |
| Enfortumab wedotyny                                  | [REDACTED]     | [REDACTED] |
| Łączny odsetek pacjentów otrzymujący dalsze leczenie | [REDACTED]     | [REDACTED] |

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie, średni czas leczenia oraz planowe zużycie leków stosowanych w ramach dalszego leczenia. W przypadku chemioterapii gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną, gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną, jak i chemioterapii docetakselem lub paklitakselem, wartości średniego czasu leczenia zaczerpnięto z badania EV-302 (Astellas 2025, dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r). W przypadku monoterapii enfortumabem wedotyny w 2. linii leczenia, średni czas leczenia zaczerpnięto z badania rejestracyjnego EV-301 dla produktu leczniczego Padcev, stosowanego u pacjentów z Ia/mUC.

Tabela 38. Dawkowanie oraz zużycie substancji lekowych w ramach kolejnych linii leczenia.

| Strategia leczenia  | Substancja czynna | Dawkowanie                                                    | RDI  | Planowa dawka leku na cykl | Średni czas leczenia [miesiąc] | Źródło                                                   |
|---------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------|------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------|
| SoC                 | Gemcytabina       | 1 000 mg/m <sup>2</sup> i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu | 100% | 3760 mg                    | ■                              | EV-302, model ekonomiczny dostarczony przez Wnioskodawcę |
| SoC                 | Cisplatyna        | 70 mg/m <sup>2</sup> i.v. w 1. dniu 21-dniowego cyklu         |      | 132 mg                     | ■                              |                                                          |
| SoC                 | Karboplatyna      | AUC 4,5 i.v. w 1. dniu 21-dniowego cyklu                      |      | 450 mg                     | ■                              |                                                          |
| Docetaksel          |                   | 75 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 21-dniowego cyklu              |      | 141 mg                     | ■                              |                                                          |
| Paklitaksel         |                   | 175 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 21-dniowego cyklu             |      | 329 mg                     | ■                              | EPAR Padcev 2022 (EV-301)                                |
| Enfortumab wedotyny |                   | 1,25 mg/kg mc. i.v. w 1., 8. i 15. dniach 28-dniowego cyklu   |      | 285 mg                     | ■                              |                                                          |

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Koszty dalszego leczenia oszacowano z wykorzystaniem średnich czasów leczenia oraz szacowanego zużycia leków.

|  |
|--|
|  |
|--|

Zestawienie całkowitych kosztów kolejnych linii leczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 39. Zestawienie całkowitych kosztów dalszego leczenia pacjentów z Ia/mUC.

| Ramię leczenia | Całkowity koszt lekowy w kolejnych liniach leczenia | Całkowity koszt administracji i monitorowania leczenia |
|----------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| EV+P           | 664 zł                                              | 3 741 zł                                               |
| SoC            | 42 511 zł                                           | 7 145 zł                                               |

## 6.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbывается się ona w specjalistycznych ośrodkach obejmujące zazwyczaj hospicja czy oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

Koszty opieki terminalnej oszacowano na podstawie raportu w sprawie ustalenia taryfy świadczeń AOTMiT WT.521.5.2022 dotyczącego ustalenia wyceny świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono oszacowanie kosztów w zależności od formy opieki paliatywnej.

### Opieka paliatywna w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym

W przypadku opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego lub w ramach hospicjum domowego konieczne jest przeprowadzenie kwalifikacji pacjenta. W ramach analizy AOTMiT uwzględniono koszty związane z infrastrukturą, wynagrodzeniami, transportem oraz wynagrodzeniami za czas dojazdu. Szczegółowe zestawienie kosztów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 40. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

| Kategoria kosztowa            | Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego | Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Infrastruktura                | 48,78 zł                                                                       | 8,13 zł                                     |
| Wynagrodzenie                 | 127,36 zł                                                                      | 136,35 zł                                   |
| Transport                     | nd.                                                                            | 30,30 zł                                    |
| Wynagrodzenie za czas dojazdu | nd.                                                                            | 104,99 zł                                   |
| <b>Łączny koszt</b>           | <b>176,14 zł</b>                                                               | <b>279,77 zł</b>                            |

Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnego oszacowano na 176,14 zł, a do hospicjum domowego – 279,77 zł. W oszacowaniu przyjęto, że porada kwalifikacyjna będzie wykonywana jednorazowo przed rozpoczęciem opieki końca życia.

W kolejnym kroku określono wydatki związane z przebywaniem pacjentów w oddziale/hospicjum w przeliczeniu na osobodzień. Poszczególne kategorie kosztowe przedstawiono w Tabeli 41.

Tabela 41. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

| Kategoria kosztowa  | Oddział medycyny paliatywnej/<br>hospicjum stacjonarne | Hospicjum domowe |
|---------------------|--------------------------------------------------------|------------------|
| Pobyt               | 656,12 zł                                              | 94,56 zł         |
| Leki                | 23,13 zł                                               | 0,25 zł          |
| Wyroby medyczne     | 5,91 zł                                                | 1,89 zł          |
| Procedury medyczne  | 18,23 zł                                               | 0,58 zł          |
| Wolontariusze       | 23,43 zł                                               | nd.              |
| Transport           | nd.                                                    | 11,78 zł         |
| <b>Łączny koszt</b> | <b>726,82 zł</b>                                       | <b>109,05 zł</b> |

W analizie AOTMiT koszt osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum domowym oszacowano na 726,82 zł, natomiast osobodzień w hospicjum domowym obliczono na 109,05 zł.

Średnią liczbę osobodni określono na podstawie danych z AOTMiT WT.521.5.2022 o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym w latach 2017–2022 (zob. Tabela 42).

Tabela 42. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

| Długość pobytu                   | Liczba pacjentów                                   |                  |
|----------------------------------|----------------------------------------------------|------------------|
|                                  | Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne | Hospicjum domowe |
| 30 dni                           | 26 904                                             | 22 483           |
| 60 dni                           | 4 834                                              | 10 164           |
| 90 dni                           | 1 789                                              | 5 765            |
| 120 dni                          | 937                                                | 3 924            |
| 150 dni                          | 522                                                | 2 764            |
| 180 dni                          | 351                                                | 2 230            |
| 210 dni                          | 262                                                | 1 750            |
| 240 dni                          | 188                                                | 1 483            |
| 270 dni                          | 146                                                | 1 342            |
| 300 dni                          | 120                                                | 1 258            |
| 330 dni                          | 107                                                | 1 512            |
| 365 dni                          | 413                                                | 6 120            |
| <b>Średni ważony czas pobytu</b> | <b>51,2 dni</b>                                    | <b>119,8 dni</b> |

Średnia liczba osobodni w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym w latach 2017–2022 wynosiła 51,2 dni, natomiast w hospicjum domowym – 119,8 dni.

W przypadku pacjentów otrzymujących opiekę końca życia w oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym uwzględniono koszty związane z żywieniem dojelitowym oraz żywieniem pozajelitowym u pacjentów, którzy nie są w stanie odżywiać się samodzielnie. W analizie AOTMiT WT.521.5.2022 koszt żywienia dojelitowego oszacowano na 184,68 zł, natomiast koszt kompletnego żywienia pozajelitowego na 369,36 zł.

Do oszacowania liczby świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym pacjentów w trakcie opieki terminalnej wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów o liczbie zgonów w 2023 r. z powodu chorób nowotworowych (KRN 2024). W obliczeniach założono, że świadczenia związane z żywieniem pacjentów inną drogą niż doustną będą dotyczyły wyłącznie pacjentów z nowotworami jamy ustnej, gardła, przełyku, głowy i szyi, którym odpowiadają kody ICD-10: C00-C15. Łączna liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych wynosiła 89 066, w tym 4 586 (5,1%) zgonów dotyczyła chorób nowotworowych o kodach ICD-10: C00-C15. Jako że średnia liczba osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym wynosiła 51,2 dni oszacowano, że średnia liczba świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym wynosi 2,6.

W badaniu Domagała 2019 określono, że kompleksowe żywienie pozajelitowe może być stosowane przez nie więcej niż 2 miesiące. Na podstawie danych o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (zob. Tabela 42) oszacowano, że kompletne żywienie pozajelitowe otrzyma 13,2% pacjentów, co przekłada się na średnie zużycie 6,8 świadczeń związanych z żywieniem. Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.**

| Nazwa świadczenia                                                               | Koszt [zł] | Liczba świadczeń | Koszt całkowity  |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------|------------------|
| <b>Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne</b>                       |            |                  |                  |
| Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnego | 176 zł     | 1                | 176 zł           |
| Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym              | 727 zł     | 51,2             | 37 236 zł        |
| Żywienie dojelitowe                                                             | 185 zł     | 2,6              | 487 zł           |
| Kompletne żywienie pozajelitowe                                                 | 369 zł     | 6,8              | 2 502 zł         |
| <b>Całkowity koszt opieki paliatywnej</b>                                       |            |                  | <b>40 401 zł</b> |
| <b>Hospicjum domowe</b>                                                         |            |                  |                  |
| Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego                                     | 280 zł     | 1                | 280 zł           |
| Osobodzień w hospicjum domowym                                                  | 109 zł     | 119,8            | 13 069 zł        |

| Nazwa świadczenia                  | Koszt [zł] | Liczba świadczeń | Koszt całkowity |
|------------------------------------|------------|------------------|-----------------|
| Całkowity koszt opieki paliatywnej |            |                  | 13 349 zł       |

Całkowity koszt opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym oszacowano na 40 401 zł, natomiast dla hospicjum domowego obliczono całkowity koszt równy 13 349 zł.

#### Opieka paliatywna w poradni medycyny paliatywnej

Koszty związane ze świadczeniami w ramach poradni medycyny paliatywnej w analizie AOTMiT WT.521.5.2022 oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia do 30.06.2024 r. Szczegółowe zestawienie świadczeń składających się na opiekę paliatywną wraz z kosztami przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.

| Nazwa świadczenia                                    | Infrastruktura | Wynagrodzenia | Leki    | Procedury medyczne | Wyroby medyczne | Całkowity koszt |
|------------------------------------------------------|----------------|---------------|---------|--------------------|-----------------|-----------------|
| Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej       | 32,52 zł       | 96,81 zł      | 7,55 zł | 11,87 zł           | 2,61 zł         | 151,36 zł       |
| Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej   | 32,52 zł       | 48,04 zł      | 7,24 zł | 11,11 zł           | 18,77 zł        | 117,68 zł       |
| Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej     | 48,78 zł       | 62,55 zł      | –       | –                  | 0,62 zł         | 111,95 zł       |
| Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej | 56,91 zł       | 117,48 zł     | –       | –                  | –               | 174,39 zł       |

Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej rozliczana jest jednorazowo przy przyjęciu pacjenta do poradni. Częstość wykonywania pozostałych świadczeń określono na podstawie Uchwał Rady NFZ z 2.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 02/04/2024), zawierającego dane o liczbie wizyt i porad w ramach poradni medycyny paliatywnej (Tabela 45).

Tabela 45. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 02/04/2024)

| Kategoria        | Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej | Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej |
|------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Liczba świadczeń | 50 479                                         | 318                                                |

| Kategoria                                     | Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej | Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Liczba świadczeniobiorców                     | 11 392                                         | 97                                                 |
| Liczba świadczeń na jednego świadczeniobiorcę | 4,4                                            | 3,3                                                |

W kalkulacjach przyjęto również założenie, że 50% pacjentów otrzymujących poradę lekarską w skorzysta z porady psychologa. Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w poradni medycyny paliatywnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.

| Nazwa świadczenia                                    | Koszt [zł] | Liczba świadczeń | Koszt całkowity |
|------------------------------------------------------|------------|------------------|-----------------|
| Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej       | 151 zł     | 4,4              | 671 zł          |
| Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej   | 118 zł     | 3,3              | 386 zł          |
| Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej     | 112 zł     | 2,2              | 248 zł          |
| Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej | 174 zł     | 1                | 174 zł          |
| Całkowity koszt opieki paliatywnej                   |            |                  | 1 479 zł        |

### Koszt opieki końca życia

Poniżej przedstawiono uśredniony koszt opieki końca życia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego. Na podstawie liczby osób, którym udzielono świadczenia zamieszczone w Uchwale Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 02/04/2024) określono u jakiego odsetka pacjentów stosowane są poszczególne formy opieki paliatywnej, co przedstawiano w Tabeli 47.

Tabela 47. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 02/04/2024).

| Forma opieki paliatywnej                           | Liczba osób, którym udzielono świadczeń w 2023 r. | Udział      |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------|
| Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne | 42 485                                            | 34,9%       |
| Poradnia medycyny paliatywnej                      | 11 780                                            | 9,7%        |
| Hospicjum domowe                                   | 67 401                                            | 55,4%       |
| <b>Łącznie</b>                                     | <b>121 666</b>                                    | <b>100%</b> |

Z uzyskanych danych wynika, że w 2023 r. ponad połowa pacjentów otrzymała opiekę paliatywną w warunkach domowych.

Powyższe udziały wykorzystano do obliczenia średniego kosztu opieki terminalnej w Polsce, co przedstawiano w poniższej tabeli. Koszt opieki paliatywnej w Polsce oszacowano na 21 646,15 zł i był naliczany w modelu ekonomiczny jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

Tabela 48. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.

| Forma opieki paliatywnej                           | Udział | Całkowity koszt opieki |
|----------------------------------------------------|--------|------------------------|
| Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne | 34,9%  | 40 401,35 zł           |
| Poradnia medycyny paliatywnej                      | 9,7%   | 13 348,87 zł           |
| Hospicjum domowe                                   | 55,4%  | 1 478,91 zł            |
| <b>Średni koszt opieki paliatywnej</b>             |        | <b>21 646,15 zł</b>    |

## 7 Walidacja modelu

### 7.1.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzeniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Szczegółowe wyniki walidacji wewnętrznej przedstawiono w Załączniku 13.4.

Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzono, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,

- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- w wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniły się,
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Rozdziale 9.2.

### 7.1.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym nieresekcyjnym lub z przerzutami, którzy odznaczają się stanem sprawności w zakresie 0-1 według kryteriów ECOG i adekwatną wydolnością narządową oraz nie byli wcześniej poddani leczeniu systemowemu w powyższym wskazaniu (zob. Rozdział 13.2).

### 7.1.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono dodatkowy szybki przegląd literatury poprzez *Google*, którego celem było odnalezienie długookresowych badań obserwacyjnych lub doniesień zawierających dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące przeżycia całkowitego (OS), u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. W trakcie wyszukiwania nie odnaleziono poza badaniem EV-302 długookresowych badań dotyczących wnioskowanej interwencji, stąd dokonano porównania wyników dla komparatora (SoC) z modelu oraz ze źródeł zewnętrznych.

Jedynie część pacjentów (30,2%) w populacji komparatora w badaniu EV-302 otrzymywało terapię podtrzymującą awelumabem po CTH, dlatego zdecydowano się zestawić wyniki OS dla terapii SoC z badania EV-302 z wartościami OS dla publikacji opisujących realną praktykę kliniczną w leczeniu pacjentów z Ia/mUC. W publikacji *Rodriguez 2024* zestawiono wyniki przeżycia całkowitego dla 1230 chorych, z czego prawie 76% pacjentów otrzymało leczenie w pierwszej linii (spośród których 85% leczonych było chemioterapią opartą o pochodne platyny, a zdecydowana mniejszość była leczona immunoterapią w pierwszej linii leczenia - 3,1%). Pozostali chorzy nie otrzymali leczenia systemowego. Drugą porównywaną populację (opisaną w publikacji *Barthelemy 2024*) stanowiła grupa 590 pacjentów leczonych

chemioterapią opartą o pochodne platyny, którzy nie doznali progresji choroby po CTH i otrzymali terapię podtrzymującą awelumabem (100% pacjentów). Zestawienie danych przedstawiono poniżej.

Tabela 49. Porównanie przeżycia całkowitego w ramionach SoC (30,2% AVE), CTH oraz SoC (100% AVE).

| Publikacja                        | Ramię leczenia w 1 linii | Porównanie przeżycia całkowitego                                                                                               |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>model ekonomiczny (EV-302)</i> | SoC: CTH + 30,2% AVE     | mediana OS: 16,1 mies. (95% CI: 13,9-18,3 mies.)<br>12 mies. OS: 61,4%<br>24 mies. OS: 34,8 %<br>48 mies. OS: 15,2% (prognoza) |
| <i>Rodriguez 2024</i>             | CTH lub BSC (24%)        | mediana OS: 12,2 mies. (95% CI 11,3-12,9 mies.)<br>12 mies. OS: 50,1%<br>24 mies. OS: 19,5%<br>48 mies. OS: 6,1%               |
| <i>Barthelemy 2024</i>            | SoC: CTH + 100% AVE      | mediana OS: 26,5 mies. (95% CI 23,4-30,1 mies.)<br>12 mies. OS: 79,2%<br>24 mies. OS: 53,4%<br>48 mies. OS: 22,9%              |

Mediana przeżycia całkowitego dla populacji *Rodriguez 2024* była istotnie niższa w porównaniu z medianą OS badania EV-302 w ramieniu komparatora (SoC), co może być uzasadnione dodatkowym leczeniem podtrzymującym awelumabem u części pacjentów w badaniu EV-302 oraz brakiem zastosowania jakiegokolwiek leczenia systemowego u części pacjentów z publikacji *Rodriguez 2024*.

Istotnie wyższa mediana OS w publikacji *Barthelemy 2024* względem badania rejestracyjnego może wynikać z różnic w populacji badanej (włączanie do badania jedynie pacjentów nie doświadczających progresji choroby po CTH) oraz różnic w zastosowanym leczeniu (wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie podtrzymujące awelumabem). Odsetki pacjentów przebywających w stanie OS po 12, 24 i 48 miesiącach w analizowanych badaniach również wykazywały podobne zależności do opisanych powyżej. Biorąc pod uwagę, że leczenie podtrzymujące awelumabem jest rekomendowane w przypadku braku wystąpienia progresji po chemioterapii (*APD Padcev 2025*), większy odsetek pacjentów stosujących AVE w analizowanych populacjach może wiązać się z dłuższym przeżyciem całkowitym pacjentów, co wskazuje na spójność wyników OS uzyskanych w badaniu EV-302. Dodatkowe rozbieżności w krzywych OS dla poszczególnych badań mogą wynikać z niepewności związanej z małą liczbą pacjentów z ryzykiem zgonu (z ang. *at risk*) w długookresowym horyzoncie badania.

## 8 Zestawienie parametrów modelu

### 8.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawiono w Tabeli 50.

Tabela 50. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

| Parametr                                            | Wartość                          | Źródło/założenie                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parametry ogólne                                    |                                  |                                                                                                                       |
| Perspektywa analizy                                 | Perspektywa płatnika publicznego | AOTMiT 2016                                                                                                           |
| Horyzont czasowy                                    | Dożywotni (30 lat)               | założenie własne                                                                                                      |
| Długość cyklu modelu                                | 7 dni                            | założenie własne                                                                                                      |
| Roczna stopa dyskonta dla kosztów                   | 5,0%                             | AOTMiT 2016                                                                                                           |
| Roczna stopa dyskonta dla efektów                   | 3,5%                             | AOTMiT 2016                                                                                                           |
| Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej       |                                  |                                                                                                                       |
| Średni wiek                                         | <div></div>                      | dane z modelu CEM dostarczonego przez Wnioskodawcę                                                                    |
| Średnia masa ciała                                  | <div></div>                      |                                                                                                                       |
| Odsetek mężczyzn                                    | 76,7%                            |                                                                                                                       |
| Średnia powierzchnia ciała (BSA)                    | <div></div>                      |                                                                                                                       |
| Parametry dotyczące efektywności klinicznej         |                                  |                                                                                                                       |
| Krzywa OS dla EV+P                                  | Model log-logistyczny            | Najlepsze dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera z badania EV-302 spośród modeli parametrycznych                      |
| Krzywa OS dla SoC                                   | Model log-logistyczny            | Najlepsze dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera z badania EV-302 spośród modeli parametrycznych                      |
| Krzywa PFS dla EV+P                                 | Model uogólniony gamma           | Najlepsze dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera z badania EV-302 spośród modeli parametrycznych                      |
| Krzywa PFS dla SoC                                  | Model log-logistyczny            | Najlepsze dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera z badania EV-302 spośród modeli parametrycznych                      |
| Krzywa TTD dla enfortumabu wedotyny w ramieniu EV+P | Model log-logistyczny            | Najlepsze dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera z badania EV-302 spośród modeli parametrycznych                      |
| Krzywa TTD dla pembrolizumabu w ramieniu EV+P       | Krzywa KM dla pembrolizumabu     | Brak konieczności dalszej ekstrapolacji przez ograniczenie czasu leczenia do 35 cykli leczenia pembrolizumabem w EV+P |
| Krzywa TTD dla SoC                                  | Model Weibulla                   | Najlepsze dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera z badania EV-302 spośród modeli parametrycznych                      |

| Parametr                                                                         | Wartość                                                                           | Źródło/założenie                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia $\geq 3$         | Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 5.4, Tabela 15)                           | Astellas 2025, dane niepublikowane                |
| <b>Użyteczności stanów zdrowia</b>                                               |                                                                                   |                                                   |
| Użyteczność w stanie przed progresją choroby (ramię EV+P)                        |  | Astellas 2025, dane niepublikowane                |
| Użyteczność w stanie przed progresją choroby (ramię SoC)                         |  | Astellas 2025, dane niepublikowane                |
| Użyteczność w stanie po progresji choroby                                        |  | Astellas 2025, dane niepublikowane                |
| Obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych                            | Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 5.5.3, Tabela 20)                         | Podano w zestawieniu tabelarycznym                |
| <b>Parametry kosztowe</b>                                                        |                                                                                   |                                                   |
| Koszt opakowania leku Padcev (20 mg)                                             |  | Dane od Wnioskodawcy                              |
| Koszt opakowania leku Padcev (30 mg)                                             |  | Dane od Wnioskodawcy                              |
| Pozostałe koszty substancji czynnych                                             | Zestawienia tabelaryczne, (zob. Rozdział 6.1, Tabela 24)                          | DGL 26/02/2025, NFZ 02/09/2024, UR NFZ 17/10/2024 |
| Koszt hospitalizacji z podaniem leku dożylnie w ramach programu lekowego B.141   | 861,49 zł                                                                         | NFZ 9/2025/DGL                                    |
| Koszt hospitalizacji z podaniem leków w ramach chemioterapii                     | 690,30 zł                                                                         | NFZ 10/2024/DGL                                   |
| Leczenie zdarzeń niepożądanych                                                   | Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 6.5, Tabela 36)                           | statystyki.nfz.gov.pl, EV-302, Powles et al. 2020 |
| Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym B.141.FM (1 rok)           | 3 621,33 zł                                                                       | NFZ 9/2025/DGL                                    |
| Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym B.141.FM (rok 2 i kolejne) | 2 539,60 zł                                                                       | NFZ 9/2025/DGL                                    |
| Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie chemioterapii                        | 478,61 zł                                                                         | NFZ 10/2024/DGL                                   |
| Koszt monitorowania pacjentów po progresji choroby                               | Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 6.4, Tabela 33)                           | NFZ 132/2024/DSOZ, TA788                          |
| Koszty dalszego leczenia                                                         | Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 6.6, Tabela 39)                           | EV-302, globalny model ekonomiczny                |
| Koszt opieki terminalnej                                                         | 21 646,15 zł                                                                      | AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 02/04/2024 |

## 8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

### 8.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub z uwagi na spodziewany znaczny wpływ na wyniki analizy. Analizę wrażliwości podzielono na kierunkową (w której testowane są alternatywne wartości parametrów) oraz analizę scenariuszową (w której testowane są alternatywne założenia modelu).

W jednokierunkowej analizie testowano 285 parametrów, przy czym w tabeli poniżej przedstawiono testowane warianty skrajne dla parametrów, które uznano za mające najistotniejszy wpływ na wyniki analizy.

Tabela 51. Wybrane parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

| Lp. | Parametr                                                        | Wartość w ramach analizy podstawowej | Wariant minimalny | Wariant maksymalny | Źródło zmienności                                                                                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Odsetek pacjentów leczonych awelumabem w ramieniu SoC           | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta o 10% zmienności                                                                         |
| 2   | Dyskontowanie efektów                                           | 3,5%                                 | 2,8%              | 4,2%               | Rozkład beta o 10% zmienności                                                                         |
| 3   | Czas leczenia EV w kolejnej linii leczenia                      | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład log-normalny o 10% zmienności                                                                 |
| 4   | Odsetek pacjentów otrzymujących EV w kolejnej linii leczenia    | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta o 10% zmienności                                                                         |
| 5   | Wartości użyteczności stanu zdrowia przed progresją: EV+P       | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta; zmienność wyznaczona w oparciu o błąd standardowy z modelu CEM <i>Wnio-skodawcy</i>     |
| 6   | Koszty podania leku w ramach programu lekowego (hospitalizacja) | 861,49 zł                            | 700,95 zł         | 1 038,35 zł        | Rozkład gamma o 10% zmienności                                                                        |
| 7   | Początkowy wiek pacjentów                                       | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład normalny; zmienność wyznaczona w oparciu o błąd standardowy z modelu CEM <i>Wnio-skodawcy</i> |
| 8   | Dyskontowanie kosztów                                           | 5,0%                                 | 4,1%              | 6,0%               | Rozkład beta o 10% zmienności                                                                         |

| Lp. | Parametr                                                            | Wartość w ramach analizy podstawowej | Wariant minimalny | Wariant maksymalny | Źródło zmienności                                                                                 |
|-----|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9   | Wartości użyteczności stanu zdrowia przed progresją: SoC            | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta; zmienność wyznaczona w oparciu o błąd standardowy z modelu CEM <i>Wnio-skodawcy</i> |
| 10  | RDI (%), Pembrolizumab                                              | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta o 0,5% zmienności                                                                    |
| 11  | Koszty podania leku w ramach chemioterapii (hospitalizacja)         | 690,30 zł                            | 561,66 zł         | 832,01 zł          | Rozkład gamma o 10% zmienności                                                                    |
| 12  | Odsetek mężczyzn                                                    | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta o 10% zmienności                                                                     |
| 13  | Odsetek pacjentów otrzymujących terapię GemCis w SoC                | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta o 10% zmienności                                                                     |
| 14  | Odsetek pacjentów otrzymujących terapię GemKarbo w SoC              | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta o 10% zmienności                                                                     |
| 15  | Odsetek pacjentów z anemią w ramieniu SoC                           | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta o 10% zmienności                                                                     |
| 16  | RDI (%), Avelumab                                                   | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta o 0,5% zmienności                                                                    |
| 17  | Odsetek pacjentów z neuropatią obwodową (stopień 2) w ramieniu EV+P | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta o 10% zmienności                                                                     |
| 18  | Odsetek pacjentów z neutropenią w ramieniu SoC                      | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta o 10% zmienności                                                                     |
| 19  | Koszt leczenia anemii na pacjenta z uwzględnieniem hospitalizacji   | 12 048,97 zł                         | 9 803,52 zł       | 14 522,50 zł       | Rozkład gamma o 10% zmienności                                                                    |
| 20  | Wartości użyteczności stanu zdrowia po progresji                    | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład beta o 0,8% zmienności                                                                    |
| 21  | Koszty leczenia neutropenii z uwzględnieniem hospitalizacji         | 12 048,97 zł                         | 9 803,52 zł       | 14 522,50 zł       | Rozkład gamma o 10% zmienności                                                                    |
| 22  | Spadek użyteczności- neuropatia obwodowa (stopień 2)                | ■                                    | ■                 | ■                  | Rozkład log-normalny o 10% zmienności                                                             |

Pozostałe parametry przedstawiono w pliku Excel zawierającym model ekonomiczny. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 9.3.

### 8.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono testowane w ramach analizy wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla

przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 52. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

| Lp.                                 | Scenariusz                                                                                          | Założenie analizy podstawowej                                             | Założenie analizy scenariuszowej                                                                                                         | Uzasadnienie rozważanego scenariusza                                         |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Analiza kosztów-użyteczności</b> |                                                                                                     |                                                                           |                                                                                                                                          |                                                                              |
| AW: 1                               | Modelowanie PFS dla EV+P z wykorzystaniem modelu log-normalnego                                     | EV+P: model uog. Gamma                                                    | EV+P: model log-normalny                                                                                                                 | Model o jednym z najlepszych dopasowań do krzywych KM wg kryteriów AIC i BIC |
| AW: 2                               | Modelowanie PFS dla EV+P z wykorzystaniem modelu Gompertza                                          | EV+P: model uog. Gamma                                                    | EV+P: model Gompertza                                                                                                                    | Model o najlepszym dopasowaniu wizualnym do krzywych KM                      |
| AW: 3                               | Modelowanie OS dla EV+P z wykorzystaniem modelu wykładniczego                                       | EV+P: model log-logistyczny                                               | EV+P: model wykładniczy                                                                                                                  | Model o jednym z najlepszych dopasowań do krzywych KM wg kryteriów AIC i BIC |
| AW: 4                               | Modelowanie OS dla SoC z wykorzystaniem modelu log-normalnego                                       | SoC: model log-logistyczny                                                | SoC: model log-normalny                                                                                                                  | Model o jednym z najlepszych dopasowań do krzywych KM wg kryteriów AIC i BIC |
| AW: 5                               | Subpopulacja kwalifikująca się do awelumabu                                                         | populacja: ITT                                                            | populacja: tylko pacjenci kwalifikujący się do AVE                                                                                       | Założenie wg. analizy wrażliwości modelu CEM Wnioskodawcy                    |
| AW: 6                               | Alternatywne modelowanie przeżycia (SoC); odsetek AVE wg EV-302                                     | modelowanie PFS i OS bez rozróżnienia na subpopulacje z AVE/bez AVE w SoC | modelowanie PFS i OS z rozróżnieniem na subpopulacje z AVE/bez AVE w SoC                                                                 | Założenie wg. analizy wrażliwości modelu CEM Wnioskodawcy                    |
| AW: 7                               | Alternatywne modelowanie przeżycia (SoC); odsetek AVE równy 50%                                     | modelowanie PFS i OS bez rozróżnienia na subpopulacje w SoC               | modelowanie PFS i OS z rozróżnieniem na subpopulacje w SoC, odsetek 50% pacj. otrzymujących awelumab                                     | Założenie wg. analizy wrażliwości modelu CEM Wnioskodawcy                    |
| AW: 8                               | Model TTD dla terapii podtrzymującej awelumabem- log-logistyczny                                    | TTD AVE: Weibull                                                          | TTD AVE: log-logistic                                                                                                                    | Założenie wg. analizy wrażliwości modelu CEM Wnioskodawcy                    |
| AW: 9                               | Alternatywny przebieg krzywych hazardów PFS i OS                                                    | modelowanie w miesiącach 36-60 zgodnie z przyjętym modelem                | krzywe hazardów dla PFS i OS (EV+P) zbiegające do odpowiednich krzywych hazardów dla SoC w miesiącach: 36-60                             | Założenie wg. analizy wrażliwości modelu CEM Wnioskodawcy                    |
| AW: 10                              | Alternatywny przebieg krzywych hazardów PFS i OS oraz max. dł. leczenia EV w terapii EV+P: 24 mies. | modelowanie w miesiącach 36-60 zgodnie z przyjętym modelem                | krzywe hazardów dla PFS i OS (EV+P) zbiegające do odpowiednich krzywych hazardów dla SoC w miesiącach: 36-60, terapia EV+P max. 24 mies. | Założenie wg. analizy wrażliwości modelu CEM Wnioskodawcy                    |

| Lp.    | Scenariusz                                                                 | Założenie analizy podstawowej                                               | Założenie analizy scenariuszowej                                                                         | Uzasadnienie rozważanego scenariusza                      |
|--------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| AW: 11 | Brak ograniczeń czasu leczenia pembrolizumabem w terapii EV+P              | pembro w EV+P max. 24 mies. leczenia                                        | pembro w EV+P bez ograniczeń czasu leczenia, dopasowanie krzywej log-normalnej zamiast użycia krzywej KM | Założenie własne                                          |
| AW: 12 | RDI = 100%                                                                 |                                                                             | 100%                                                                                                     | Założenie własne                                          |
| AW: 13 | Alternatywne dawkowanie pembrolizumabu (400mg Q6W)                         | jednostk. dawka: 200mg<br>dł. cyklu: 21 dni                                 | jednostk. dawka: 400mg<br>dł. cyklu: 42 dni                                                              | Założenie wg. analizy wrażliwości modelu CEM Wnioskodawcy |
| AW: 14 | Wspólna użyteczność dla stanu wolnego od progresji dla EV+P i SoC          |                                                                             |                                                                                                          | Założenie wg. analizy wrażliwości modelu CEM Wnioskodawcy |
| AW: 15 | Alternatywne źródło użyteczności (TA788, terapia podtrzymująca awelumabem) |                                                                             |                                                                                                          | Założenie wg. analizy wrażliwości modelu CEM Wnioskodawcy |
| AW: 16 | Alternatywny czas trwania dalszego leczenia [mies.]                        |                                                                             |                                                                                                          | Założenie wg. analizy wrażliwości modelu CEM Wnioskodawcy |
| AW: 17 | Brak dyskontowania kosztów i wyników                                       | Dyskontowanie kosztów: 5% / rok<br>Dyskontowanie wyników: 3,5% / rok        | Dyskontowanie kosztów: 0% / rok<br>Dyskontowanie wyników: 0% / rok                                       | Zgodnie z AOTMiT 2016                                     |
| AW: 18 | Odsetek otrzymujący dalszą linię po EV jak w badaniu EV-302                |                                                                             |                                                                                                          | Założenie własne                                          |
| AW: 19 | Brak uwzględnienia korekty użyteczności związanej z wiekiem                | Korekta o użyteczności w populacji ogólnej na podstawie <i>Golicki 2021</i> | Brak korekty                                                                                             | Założenie własne                                          |
| AW: 20 | 100% udział terapii GEM-CIS w SoC                                          |                                                                             | GEM-CIS: 100%                                                                                            | Założenie własne                                          |
| AW: 21 | 100% udział terapii GEM-KARBO w SoC                                        |                                                                             | GEM-KARBO: 100%                                                                                          | Założenie własne                                          |
| AW: 22 | Horyzont czasowy = 10 lat                                                  | 30 lat                                                                      | 10 lat                                                                                                   | Założenie własne                                          |
| AW: 23 | Horyzont czasowy = 20 lat                                                  | 30 lat                                                                      | 20 lat                                                                                                   | Założenie własne                                          |
| AW: 24 | Brak uwzględnienia korekty połowy cyklu                                    | Korekta połowy cyklu                                                        | Brak korekty                                                                                             | Założenie własne                                          |
| AW: 25 | Ważony koszt podania leków z PL na podstawie UR NFZ 29/2024/IV             | hospitalizacja w PL: 100%                                                   | hospitalizacja w PL: 97%<br>przyj. ambulatoryjne w PL: 3%                                                | Założenie własne                                          |

Wyniki analizy scenariuszowej przedstawiono w Rozdziale 9.2.

### 8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono opis założeń dotyczących uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych. Pełne zestawienie parametrów modelu wraz z odpowiadającymi im rozkładami przedstawiono w arkuszu 'Parameters' modelu ekonomicznego stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu. Dla parametrów, dla których nieznana była wartość błędu standardowego pomiaru przyjęto arbitralnie, że będzie ona wynosić 10% wartości średniej.

Tabela 53. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

| Kategoria parametrów                  | Wykorzystane rozkłady | Komentarz/założenia                                                        |
|---------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Koszty dalszego leczenia              | beta                  | Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności                         |
| Koszty administracji leczenia         | gamma                 | Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności                         |
| Koszty monitorowania leczenia         | gamma                 | Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności                         |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | gamma                 | Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności                         |
| Wartości użyteczności stanów zdrowia  | beta                  | Wartościom przypisano rozkłady beta o zmienności zgodnej z badaniem EV-302 |

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 9.2.

## 9 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparator w ramach leczenia Ia/mUC, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych tj.: 5,0% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

## 9.1 Analiza kosztów użyteczności i kosztów efektywności (EV+P vs SoC)

### 9.1.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie zdyskontowanych kosztów ponoszonych na leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, z wyodrębnieniem poszczególnych kategorii kosztowych.

Tabela 54. Całkowite koszty leczenia zaawansowanego raka urotelialnego.

| Kategoria                                                    | EV+P                 | SoC                  | EV+P vs SoC          |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Wydatki lekowe na Padcev (z RSS)                             | ██████████           | 0,00 zł              | ██████████           |
| Wydatki lekowe na Padcev (bez RSS)                           | 422 748,63 zł        |                      | ██████████           |
| Wydatki lekowe na Keytruda                                   | ██████████           | 0,00 zł              | ██████████           |
| Wydatki lekowe na CTH+/-AVE                                  | ██████████           | 108 470,99 zł        | ██████████           |
| Koszty administracji leczenia                                | ██████████           | 18 053,35 zł         | ██████████           |
| Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)      | ██████████           | 3 457,07 zł          | ██████████           |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych                        | ██████████           | 11 217,29 zł         | ██████████           |
| Koszty dalszego leczenia                                     | ██████████           | 40 645,24 zł         | ██████████           |
| Koszty diagnostyki i monitorowania (po zakończeniu leczenia) | ██████████           | 1 549,02 zł          | ██████████           |
| Koszty opieki końca życia                                    | ██████████           | 20 041,51 zł         | ██████████           |
| <b>Całkowity koszt (z RSS)</b>                               | ██████████           | <b>203 434,46 zł</b> | ██████████           |
| <b>Całkowity koszt (bez RSS)</b>                             | <b>706 210,36 zł</b> |                      | <b>502 776,45 zł</b> |

Łączne koszty leczenia Ia/mUC oszacowano na ██████████ (706,2 tys. zł bez uwzględnienia mechanizmu RSS) w ramieniu EV+P oraz **203,4 tys. zł.** w ramieniu SoC (CTH z możliwością zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem) w przeliczeniu na pacjenta. Największy udział w całkowitym koszcie wnioskowanej technologii ma koszt leku Padcev ████████% w wariantcie z RSS i 60% bez RSS), natomiast w ramieniu SoC są to koszty lekowe.

W kolejnej tabeli zestawiono efekty zdrowotne osiągane w modelu z uwzględnieniem dyskontowania na poziomie 3,5% rocznie.

Tabela 55. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

| Kategoria                                       | EV+P        | SoC         | EV+P vs SoC |
|-------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Uzyskane lata życia (LY)                        |             |             |             |
| Przed progresją                                 | 3,29        | 0,88        | 2,42        |
| Po progresji                                    | 1,13        | 1,54        | -0,41       |
| <b>Całkowite LY</b>                             | <b>4,43</b> | <b>2,42</b> | <b>2,01</b> |
| Uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) |             |             |             |
| Przed progresją                                 | 2,31        | 0,61        | 1,70        |
| Po progresji                                    | 0,72        | 0,98        | -0,25       |
| QALY dla zdarzeń niepożądanych                  | -0,02       | -0,01       | -0,02       |
| <b>Całkowite QALY</b>                           | <b>3,01</b> | <b>1,58</b> | <b>1,43</b> |

Średnia liczba zdyskontowanych lat życia na jednego leczonego wynosi 4,43 dla terapii skojarzonej enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem i 2,42 dla terapii standardowej (SoC) co oznacza, że pacjenci leczeni EV+P mogą mieć wydłużone przeżycie. Z kolei liczba zdyskontowanych QALY (lat życia skorygowanych o jakość) wynosząca odpowiednio 3,01 dla EV+P i 1,58 dla SoC wskazuje, że pacjenci leczeni enfortumabem wedotyny w połączeniu z pembrolizumabem nie tylko żyją dłużej, ale także ich jakość życia jest lepsza w porównaniu do pacjentów otrzymujących standardowe leczenie.

### 9.1.2 Analiza inkrementalna

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka oraz bez jego zastosowania.

#### 9.1.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy podstawowej, gdzie porównywano terapię EV+P oraz standard leczenia (SoC) w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka dla produktu Padcev.

Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

| Kategoria                | EV+P      | SoC        | Inkrementalne |
|--------------------------|-----------|------------|---------------|
| Całkowite koszty (z RSS) | ████████  | 203 434 zł | ████████      |
| Uzyskane QALY            | 3,01 QALY | 1,58 QALY  | 1,43 QALY     |
| Uzyskane LY              | 4,43 LY   | 2,42 LY    | 2,01 LY       |
| ICUR [za QALY]           | ████████  |            |               |
| ICER [za LYG]            | ████████  |            |               |

Zastosowanie terapii EV+P zamiast standardowego schematu leczenia wiąże się z dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANE], jednakże przy dodatkowych kosztach po stronie płatnika udostępniona może zostać skuteczniejsza terapia dla pacjentów z Ia/mUC, którzy mogą średnio uzyskać 1,43 dodatkowych QALY oraz 2,01 dodatkowych lat życia (LY).

Otrzymana w analizie wartość wskaźnika ICUR, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość, wyniosła [REDAKTOWANE] i znajduje się [REDAKTOWANE] obowiązującego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 217 641 zł/QALY. Uzyskanie dodatkowego QALY [REDAKTOWANE] progu opłacalności sugeruje, iż refundacja terapii EV+P może przynieść znaczące korzyści zdrowotne dla chorych [REDAKTOWANE].

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDAKTOWANE].

### 9.1.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jednego pacjenta w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.

| Kategoria                  | EV+P            | SoC        | Inkrementalne |
|----------------------------|-----------------|------------|---------------|
| Całkowite koszty (bez RSS) | 706 210 zł      | 203 434 zł | 502 776 zł    |
| Uzyskane QALY              | 3,01 QALY       | 1,58 QALY  | 1,43 QALY     |
| Uzyskane LY                | 4,43 LY         | 2,42 LY    | 2,01 LY       |
| ICUR [za QALY]             | 352 444 zł/QALY |            |               |
| ICER [za LYG]              | 250 163 zł/LYG  |            |               |

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, koszty wnioskowanej technologii wzrastają do 502,8 tys. zł, co przekłada się na odpowiednio wyższe koszty inkrementalne względem standardu leczenia (SoC) w porównaniu z wariantem z RSS. Wartość wskaźnika ICUR w wariantcie bez uwzględnienia RSS wyniosła **352,4 tys. zł/QALY** i jest ponad obowiązującego ustawowo progu opłacalności dla technologii lekowych. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na **250,2 tys. zł/LYG**.

## 9.2 Wyniki analizy progowej (CUA)

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii w ramach CUA przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy

uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023). Wyznaczono proporcjonalnie ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Padcev (prezentacje: 20 mg i 30 mg) oraz cenę zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Keytruda (prezentacja 100 mg), przy których koszt uzyskania jednego QALY, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (217 641 zł/QALY).

Wyniki analizy progowej ceny wymienionych wyżej prezentacji leku Padcev i Keytruda netto oraz brutto w porównaniu do terapii stanowiącej standard leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

#### Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 58. Wyniki analizy progowej produktu leczniczego Padcev oraz produktu leczniczego Keytruda (ceny wyznaczone proporcjonalnie) – wariant z uwzględnieniem RSS.

|                             | Padcev 20 mg | Padcev 30 mg | Keytruda 100 mg |
|-----------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| EV+P vs SoC w populacji ITT |              |              |                 |
| Cena zbytu netto            | ██████       | ██████       | ██████          |
| Cena hurtowa                | ██████       | ██████       | ██████          |
| Cena hurtowa brutto         | ██████       | ██████       | ██████          |

W wariantcie z uwzględnieniem RSS, progowe ceny hurtowe brutto dla poszczególnych prezentacji leku Padcev obliczono na kwotę ██████ dla prezentacji 20 mg oraz na kwotę ██████ dla prezentacji 30 mg. W przypadku leku Keytruda, progową cenę hurtową brutto dla prezentacji 100 mg obliczono na kwotę ██████. Wartości te są wyższe od efektywnych cen hurtowych brutto (Padcev 20 mg: ██████ zł, Padcev 30 mg: ██████ oraz Keytruda 100 mg: ██████).

#### Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 59. Wyniki analizy progowej produktu leczniczego Padcev oraz produktu leczniczego Keytruda (ceny wyznaczone proporcjonalnie) – wariant bez uwzględnienia RSS.

|                             | Padcev 20 mg | Padcev 30 mg | Keytruda 100 mg |
|-----------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| EV+P vs SoC w populacji ITT |              |              |                 |
| Cena zbytu netto            | ██████       | ██████       | ██████          |
| Cena hurtowa                | ██████       | ██████       | ██████          |
| Cena hurtowa brutto         | ██████       | ██████       | ██████          |

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, progowe ceny hurtowe brutto dla poszczególnych prezentacji leku Padcev obliczono na kwotę ██████ dla prezentacji 20 mg oraz na kwotę ██████ dla prezentacji

30 mg. W przypadku pembrolizumabu, progową cenę hurtową brutto dla prezentacji 100 mg obliczono na kwotę [REDACTED]. Wartości te są wyższe od efektywnych cen hurtowych brutto produktu leczniczego Padcev (odpowiednio: [REDACTED]) [REDACTED] oraz niższe od efektywnej ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Keytruda ([REDACTED]).

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

### 9.3 Analiza wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości, która składała się z:

- **Deterministycznej** analizy wrażliwości – jednokierunkowej (CUA) i scenariuszowej (CUA i CMA),
- **Probabilistycznej** analizy wrażliwości (CUA).

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

#### 9.3.1 Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

##### 9.3.1.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia w analizie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Testowane parametry oraz założenia przedstawiono w Rozdziale 8.2 (str. 78). Numeracja scenariuszy AW pokrywa się z przedstawioną numeracją w opisie scenariuszy analizy wrażliwości.

## Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w dwóch kolejnych tabelach, odrębnie dla minimalnych i maksymalnych oszacowań parametrów.

Tabela 60. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (EV+P vs SoC).

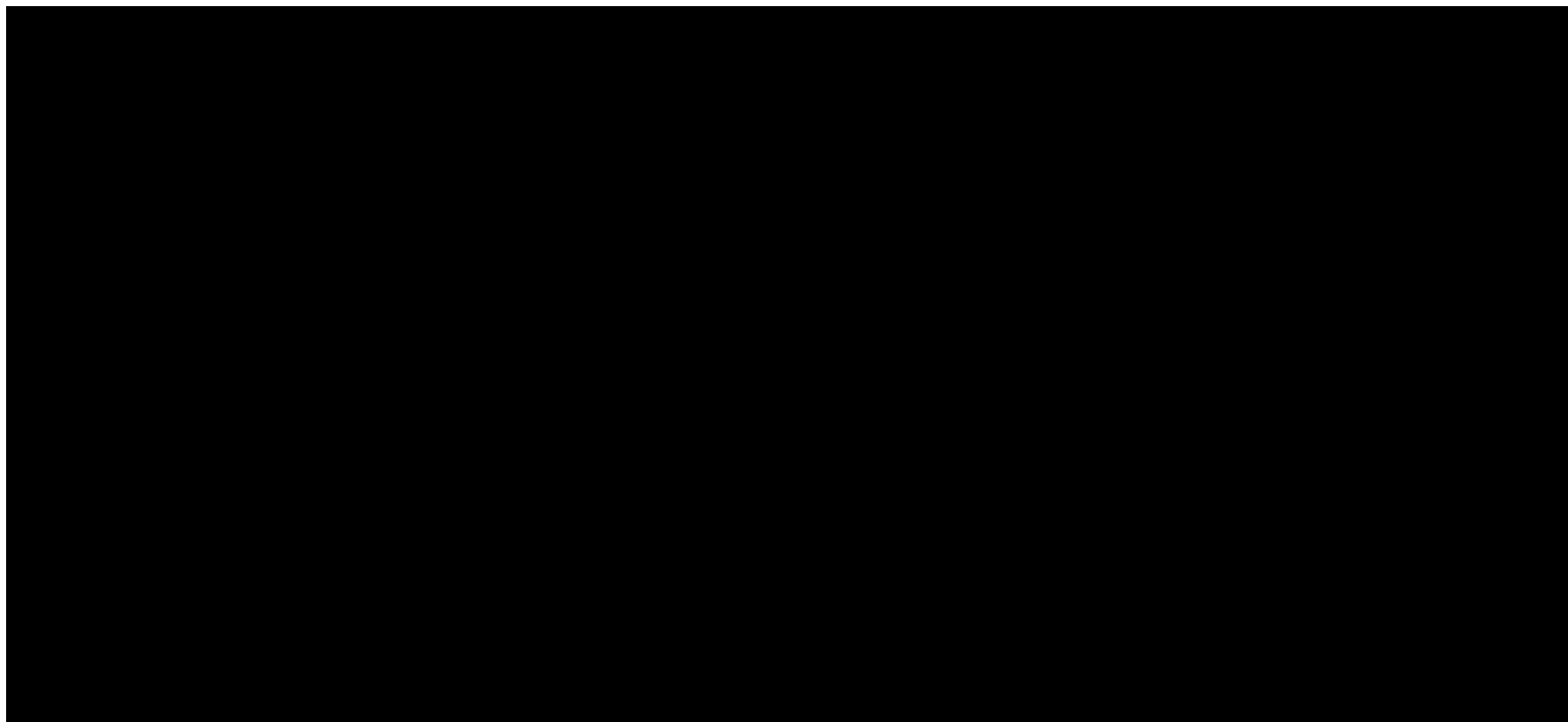
| Parametr AW                                                     |     | Całkowite koszty EV+P [zł] | w tym: koszt ref. Padcev [zł] | w tym: koszt ref. Keytruda [zł] | Całkowite koszty SoC [zł] | QALY - EV+P | QALY - SoC | Różnica kosztów [zł] | Różnica QALY | ICUR [zł] | zmiana ICUR [%] | Progowa CZN za opak. Padcev 20 mg | Progowa CZN za opak. Padcev 30 mg | Progowa CZN za opak. Keytruda 100 mg |
|-----------------------------------------------------------------|-----|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------|------------|----------------------|--------------|-----------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Podstawowy</b>                                               |     |                            |                               |                                 | 203 434                   | 3,01        | 1,58       |                      | 1,43         |           | -               |                                   |                                   |                                      |
| Odsetek pacjentów leczonych awelumabem w ramieniu SoC           | min |                            |                               |                                 | 180 614                   | 3,01        | 1,58       |                      | 1,43         |           | 7%              |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max |                            |                               |                                 | 227 545                   | 3,01        | 1,58       |                      | 1,43         |           | -8%             |                                   |                                   |                                      |
| Dyskontowanie efektów                                           | min |                            |                               |                                 | 203 434                   | 3,09        | 1,61       |                      | 1,49         |           | -4%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max |                            |                               |                                 | 203 434                   | 2,92        | 1,56       |                      | 1,37         |           | 4%              |                                   |                                   |                                      |
| Czas leczenia EV w kolejnej linii leczenia [mies.]              | min |                            |                               |                                 | 195 387                   | 3,01        | 1,58       |                      | 1,43         |           | 3%              |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max |                            |                               |                                 | 211 482                   | 3,01        | 1,58       |                      | 1,43         |           | -3%             |                                   |                                   |                                      |
| Odsetek pacjentów otrzymujących EV w kolejnej linii leczenia    | min |                            |                               |                                 | 196 068                   | 3,01        | 1,58       |                      | 1,43         |           | 2%              |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max |                            |                               |                                 | 211 206                   | 3,01        | 1,58       |                      | 1,43         |           | -3%             |                                   |                                   |                                      |
| Wartości użyteczności stanu zdrowia przed progresją: EV+P       | min |                            |                               |                                 | 203 434                   | 2,99        | 1,58       |                      | 1,41         |           | 1%              |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max |                            |                               |                                 | 203 434                   | 3,03        | 1,58       |                      | 1,45         |           | -1%             |                                   |                                   |                                      |
| Koszty podania leku w ramach programu lekowego (hospitalizacja) | min |                            |                               |                                 | 200 667                   | 3,01        | 1,58       |                      | 1,43         |           | -1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max |                            |                               |                                 | 206 483                   | 3,01        | 1,58       |                      | 1,43         |           | 1%              |                                   |                                   |                                      |
| Początkowy wiek pacjentów                                       | min |                            |                               |                                 | 203 320                   | 3,03        | 1,59       |                      | 1,44         |           | -1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max |                            |                               |                                 | 203 559                   | 2,98        | 1,58       |                      | 1,41         |           | 1%              |                                   |                                   |                                      |
| RDI (%), Pembrolizumab                                          | min |                            |                               |                                 | 203 434                   | 3,01        | 1,58       |                      | 1,43         |           | -1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max |                            |                               |                                 | 203 434                   | 3,01        | 1,58       |                      | 1,43         |           | 1%              |                                   |                                   |                                      |

| Parametr AW                                                         |     | Całkowite koszty EV+P [zł] | w tym: koszt ref. Padcev [zł] | w tym: koszt ref. Keytruda [zł] | Całkowite koszty SoC [zł] | QALY - EV+P | QALY - SoC | Różnica kosztów [zł] | Różnica QALY | ICUR [zł] | zmiana ICUR [%] | Progowa CZN za opak. Padcev 20 mg | Progowa CZN za opak. Padcev 30 mg | Progowa CZN za opak. Keytruda 100 mg |
|---------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------|------------|----------------------|--------------|-----------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Wartości użyteczności stanu zdrowia przed progresją: SoC            | min | ████                       | ████                          | ████                            | 203 434                   | 3,01        | 1,57       | ████                 | 1,44         | ████      | -1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
|                                                                     | max | ████                       | ████                          | ████                            | 203 434                   | 3,01        | 1,59       | ████                 | 1,42         | ████      | 1%              | ████                              | ████                              | ████                                 |
| Koszty podania leku w ramach chemioterapii (hospitalizacja)         | min | ████                       | ████                          | ████                            | 201 885                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
|                                                                     | max | ████                       | ████                          | ████                            | 205 141                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
| RDI (%), Avelumab                                                   | min | ████                       | ████                          | ████                            | 202 325                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
|                                                                     | max | ████                       | ████                          | ████                            | 204 449                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
| Odsetek pacjentów z neuropatią obwodową (stopień 2) w ramieniu EV+P | min | ████                       | ████                          | ████                            | 203 434                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
|                                                                     | max | ████                       | ████                          | ████                            | 203 434                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,42         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
| Odsetek pacjentów otrzymujących terapię GemCis w SoC                | min | ████                       | ████                          | ████                            | 202 435                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
|                                                                     | max | ████                       | ████                          | ████                            | 204 431                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
| Odsetek pacjentów otrzymujących terapię Gem-Karbo w SoC             | min | ████                       | ████                          | ████                            | 202 452                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
|                                                                     | max | ████                       | ████                          | ████                            | 204 420                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
| Odsetek pacjentów z anemią w ramieniu SoC                           | min | ████                       | ████                          | ████                            | 202 647                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
|                                                                     | max | ████                       | ████                          | ████                            | 204 259                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
| Wartości użyteczności stanu zdrowia po progresji                    | min | ████                       | ████                          | ████                            | 203 434                   | 3,00        | 1,57       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
|                                                                     | max | ████                       | ████                          | ████                            | 203 434                   | 3,02        | 1,60       | ████                 | 1,42         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
| Odsetek pacjentów z neutropenią w ramieniu SoC                      | min | ████                       | ████                          | ████                            | 202 746                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
|                                                                     | max | ████                       | ████                          | ████                            | 204 162                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
| Odsetek mężczyzn                                                    | min | ████                       | ████                          | ████                            | 203 388                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
|                                                                     | max | ████                       | ████                          | ████                            | 203 474                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,42         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
| Koszty leczenia anemii z uwzględnieniem hospitalizacji              | min | ████                       | ████                          | ████                            | 202 641                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
|                                                                     | max | ████                       | ████                          | ████                            | 204 308                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |

| Parametr AW                                                            |     | Całkowite koszty EV+P [zł] | w tym: koszt ref. Padcev [zł] | w tym: koszt ref. Keytruda [zł] | Całkowite koszty SoC [zł] | QALY - EV+P | QALY - SoC | Różnica kosztów [zł] | Różnica QALY | ICUR [zł] | zmiana ICUR [%] | Progowa CZN za opak. Padcev 20 mg | Progowa CZN za opak. Padcev 30 mg | Progowa CZN za opak. Keytruda 100 mg |
|------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------|------------|----------------------|--------------|-----------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Czas trwania zdarzenia niepożądanego - neuropatia obwodowa (stopień 2) | min | ████                       | ████                          | ████                            | 203 434                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,43         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |
|                                                                        | max | ████                       | ████                          | ████                            | 203 434                   | 3,01        | 1,58       | ████                 | 1,42         | ████      | <1%             | ████                              | ████                              | ████                                 |

Poniższy wykres w sposób graficzny przedstawia wyniki kierunkowej analizy wrażliwości dla porównania EV+P vs SoC.

Wykres 9. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (EV+P vs SoC).



Największą zmienność wyników uzyskano po modyfikacji odsetka pacjentów leczonych awelumabem w ramieniu SoC (zmiana o 7,4% w wariancie minimalnym i 7,9% w wariancie maksymalnym) oraz po modyfikacji dyskontowania efektów (zmiana o 3,9% w wariancie minimalnym i 4,3% w wariancie maksymalnym). W pozostałych przypadkach zmiana wyniku inkrementalnego nie przekroczyła 3%.

Zgodnie z uzyskanymi wynikami, wartość wskaźnika ICUR znajdowała się [REDACTED] progu opłacalności dla następujących parametrów: modyfikacja odsetka pacjentów leczonych awelumabem w ramieniu SoC, zmiana stopy dyskontowania efektów, zmiana czasu leczenia enfortumabem wedotyny w kolejnej linii leczenia po progresji w terapii SoC, odsetek pacjentów otrzymujących EV w kolejnej linii leczenia po progresji w terapii SoC oraz początkowy wiek pacjentów. W pozostałych przypadkach, wynikowa wartość wskaźnika ICUR znajdowała się [REDACTED] progu opłacalności.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

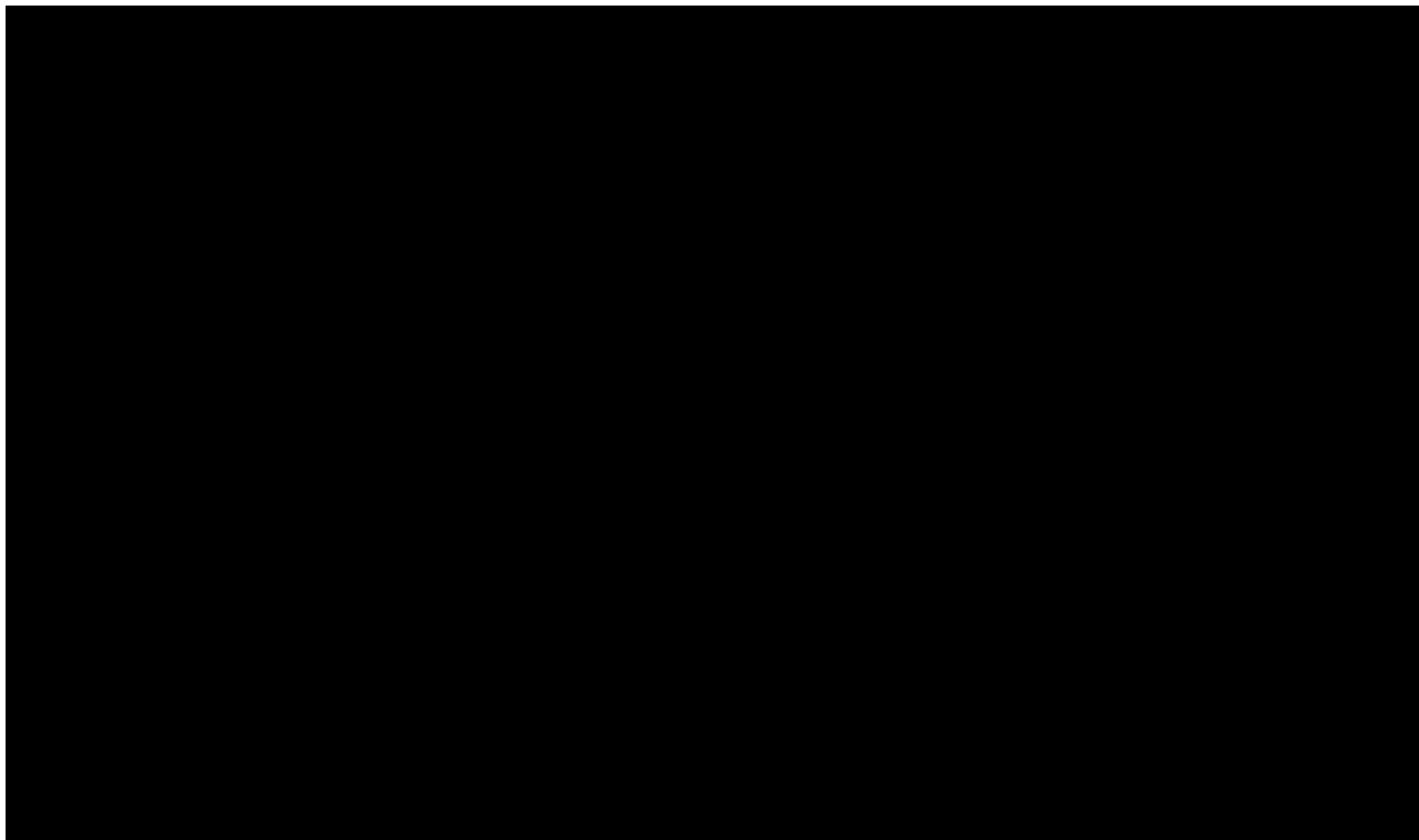
Tabela 61. Wyniki analizy scenariuszowej (EV+P vs SoC) – z uwzględnieniem RSS.

| Nr | Koszty     |                   |                     | QALY    |      | Różnica kosztów (EV+P vs SoC) [zł] | Różnica QALY (EV+P vs SoC) [zł] | ICUR [zł/QALY] | zmiana ICUR | Padcev 20 mg |             | Padcev 30 mg |             | Keytruda 100 mg |             |
|----|------------|-------------------|---------------------|---------|------|------------------------------------|---------------------------------|----------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-----------------|-------------|
|    | EV+P [zł]  | w tym Padcev [zł] | w tym Keytruda [zł] | EV+P    | SoC  |                                    |                                 |                |             | Progowa CZN  | Progowa CHB | Progowa CZN  | Progowa CHB | Progowa CZN     | Progowa CHB |
| 0  | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 203 434 | 3,01 | 1,58                               | [REDACTED]                      | 1,43           | [REDACTED]  | -            | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| 1  | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 203 434 | 2,97 | 1,58                               | [REDACTED]                      | 1,38           | [REDACTED]  | 3,0%         | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| 2  | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 203 434 | 3,04 | 1,58                               | [REDACTED]                      | 1,45           | [REDACTED]  | -2,1%        | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| 3  | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 203 434 | 2,46 | 1,58                               | [REDACTED]                      | 0,88           | [REDACTED]  | 62,8%        | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| 4  | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 204 181 | 3,01 | 1,60                               | [REDACTED]                      | 1,41           | [REDACTED]  | 0,7%         | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| 5  | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 216 258 | 2,91 | 1,65                               | [REDACTED]                      | 1,26           | [REDACTED]  | 7,9%         | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| 6  | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 201 537 | 3,01 | 1,62                               | [REDACTED]                      | 1,39           | [REDACTED]  | 3,5%         | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| 7  | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 278 281 | 3,01 | 1,82                               | [REDACTED]                      | 1,19           | [REDACTED]  | -9,0%        | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| 8  | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 246 303 | 3,01 | 1,58                               | [REDACTED]                      | 1,43           | [REDACTED]  | -14,0%       | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| 9  | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 203 434 | 2,68 | 1,58                               | [REDACTED]                      | 1,10           | [REDACTED]  | 30,0%        | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| 10 | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 203 434 | 2,68 | 1,58                               | [REDACTED]                      | 1,10           | [REDACTED]  | 6,2%         | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| 11 | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 203 434 | 3,01 | 1,58                               | [REDACTED]                      | 1,43           | [REDACTED]  | 24,9%        | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| 12 | [REDACTED] | [REDACTED]        | [REDACTED]          | 209 156 | 3,01 | 1,58                               | [REDACTED]                      | 1,43           | [REDACTED]  | 33,2%        | [REDACTED]  | [REDACTED]   | [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]  |

| Nr | Koszty    |                   |                     | QALY     |      | Różnica kosztów (EV+P vs SoC) [zł] | Różnica QALY (EV+P vs SoC) [zł] | ICUR [zł/QALY] | zmiana ICUR | Padcev 20 mg |             | Padcev 30 mg |             | Keytruda 100 mg |             |
|----|-----------|-------------------|---------------------|----------|------|------------------------------------|---------------------------------|----------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-----------------|-------------|
|    | EV+P [zł] | w tym Padcev [zł] | w tym Keytruda [zł] | SoC [zł] | EV+P |                                    |                                 |                |             | Progowa CZN  | Progowa CHB | Progowa CZN  | Progowa CHB | Progowa CZN     | Progowa CHB |
| 13 |           |                   |                     | 203 434  | 3,01 | 1,58                               |                                 | 1,43           |             | <1%          |             |              |             |                 |             |
| 14 |           |                   |                     | 203 434  | 2,98 | 1,60                               |                                 | 1,38           |             | 3,2%         |             |              |             |                 |             |
| 15 |           |                   |                     | 203 434  | 3,20 | 1,71                               |                                 | 1,49           |             | -4,0%        |             |              |             |                 |             |
| 16 |           |                   |                     | 203 897  | 3,01 | 1,58                               |                                 | 1,43           |             | <1%          |             |              |             |                 |             |
| 17 |           |                   |                     | 230 967  | 3,56 | 1,75                               |                                 | 1,81           |             | -21,7%       |             |              |             |                 |             |
| 18 |           |                   |                     | 203 434  | 3,01 | 1,58                               |                                 | 1,43           |             | <1%          |             |              |             |                 |             |
| 19 |           |                   |                     | 203 434  | 3,12 | 1,61                               |                                 | 1,50           |             | -5,0%        |             |              |             |                 |             |
| 20 |           |                   |                     | 203 343  | 3,01 | 1,58                               |                                 | 1,43           |             | <1%          |             |              |             |                 |             |
| 21 |           |                   |                     | 203 529  | 3,01 | 1,58                               |                                 | 1,43           |             | <1%          |             |              |             |                 |             |
| 22 |           |                   |                     | 200 266  | 2,51 | 1,45                               |                                 | 1,06           |             | 31,8%        |             |              |             |                 |             |
| 23 |           |                   |                     | 203 588  | 2,93 | 1,56                               |                                 | 1,37           |             | 3,7%         |             |              |             |                 |             |
| 24 |           |                   |                     | 203 416  | 3,02 | 1,59                               |                                 | 1,43           |             | <1%          |             |              |             |                 |             |
| 25 |           |                   |                     | 203 146  | 3,01 | 1,58                               |                                 | 1,43           |             | <1%          |             |              |             |                 |             |

Wykres poniżej przedstawia w sposób obrazowy uzyskane wyniki analizy scenariuszowej w wariancie uwzględniającym mechanizm dzielenia ryzyka.

Wykres 10. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (EV+P vs SoC).



Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w wariancie z dopasowaniem modelu wykładniczego do krzywej OS dla terapii EV+P (wzrost ICUR o 63%), w wariancie zakładających RDI dla wszystkich terapii równego 100%, w wariancie z założeniem horyzontu czasowego równego 10 lat jak i w wariancie z przyjęciem krzywych hazardów PFS i OS dla terapii EV+P zbiegających do odpowiednich krzywych hazardów dla komparatora w miesiącach 36-60 (wzrost ICUR odpowiednio o 33%, 32% i 30%). Z kolei największe obniżenie wartości ICUR otrzymano dla wariantu z modelowaniem krzywej TTD przy użyciu modelu log-logistycznego dla terapii podtrzymującej awelumabem w ramieniu SoC oraz przy założeniu braku dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (spadek ICUR odpowiednio o 14% i 22%).

## Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyniki kierunkowej analizy wrażliwości, w wariantcie analizy nieuwzględniającym zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 62. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (EV+P vs SoC).

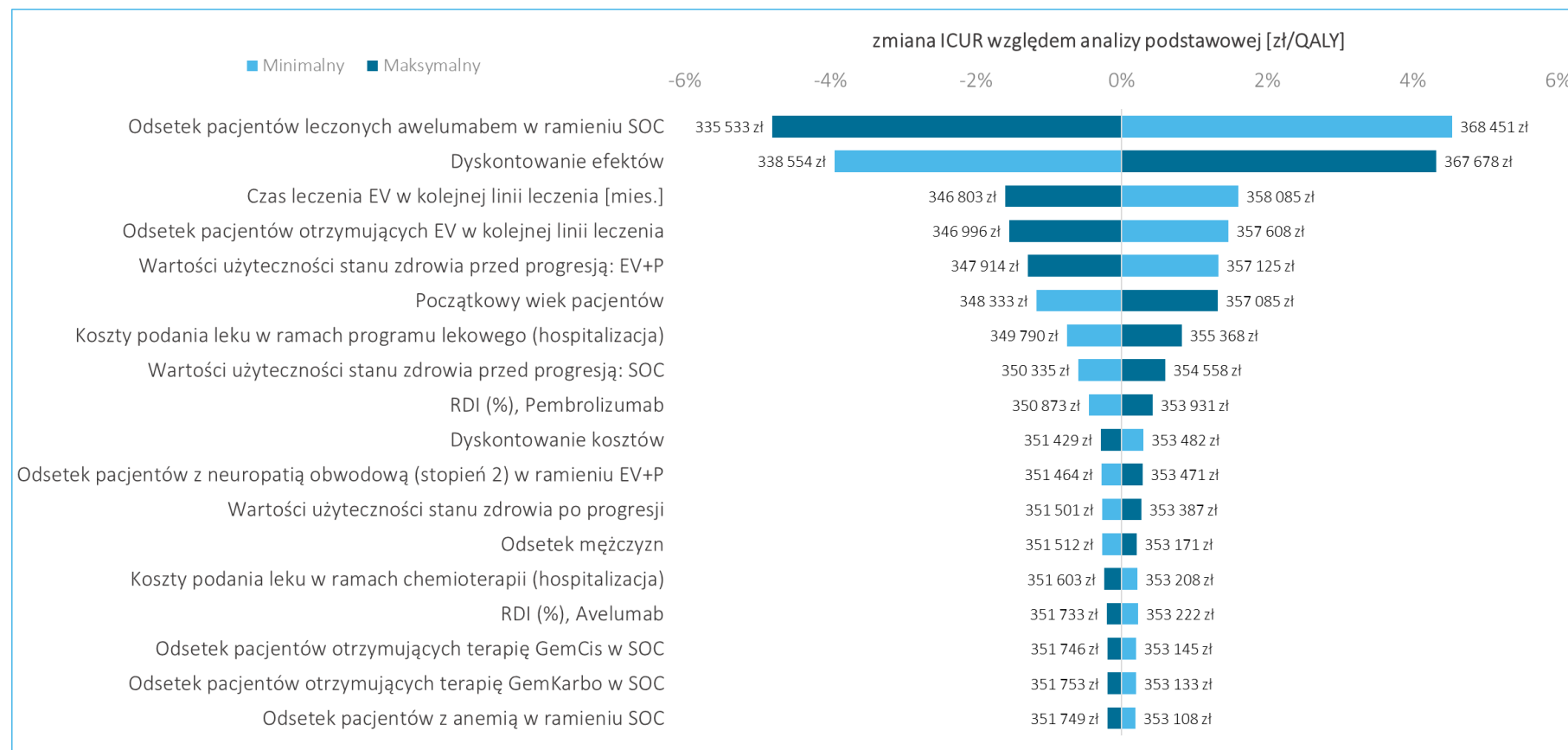
| Parametr AW                                                     |     | Całkowite koszty EV+P [zł] | w tym: koszt ref. Padcev [zł] | w tym: koszt ref. Keytruda [zł] | Całkowite koszty SoC [zł] | QALY - EV+P | QALY - SoC | Różnica kosztów [zł] | Różnica QALY | ICUR [zł] | zmiana ICUR [%] | Progowa CZN za opak. Padcev 20 mg | Progowa CZN za opak. Padcev 30 mg | Progowa CZN za opak. Keytruda 100 mg |
|-----------------------------------------------------------------|-----|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------|------------|----------------------|--------------|-----------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Podstawowy</b>                                               |     | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 434                   | 3,01        | 1,58       | 502 776              | 1,43         | 352 444   | -               |                                   |                                   |                                      |
| Odsetek pacjentów leczonych awelumabem w ramieniu SoC           | min | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 180 614                   | 3,01        | 1,58       | 525 596              | 1,43         | 368 451   | 5%              |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 227 545                   | 3,01        | 1,58       | 478 665              | 1,43         | 335 533   | -5%             |                                   |                                   |                                      |
| Dyskontowanie efektów                                           | min | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 434                   | 3,09        | 1,61       | 502 776              | 1,49         | 338 554   | -4%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 434                   | 2,92        | 1,56       | 502 776              | 1,37         | 367 678   | 4%              |                                   |                                   |                                      |
| Czas leczenia EV w kolejnej linii leczenia [mies.]              | min | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 195 387                   | 3,01        | 1,58       | 510 823              | 1,43         | 358 085   | 2%              |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 211 482                   | 3,01        | 1,58       | 494 729              | 1,43         | 346 803   | -2%             |                                   |                                   |                                      |
| Odsetek pacjentów otrzymujących EV w kolejnej linii leczenia    | min | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 196 068                   | 3,01        | 1,58       | 510 142              | 1,43         | 357 608   | 1%              |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 211 206                   | 3,01        | 1,58       | 495 004              | 1,43         | 346 996   | -2%             |                                   |                                   |                                      |
| Wartości użyteczności stanu zdrowia przed progresją: EV+P       | min | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 434                   | 2,99        | 1,58       | 502 776              | 1,41         | 357 125   | 1%              |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 434                   | 3,03        | 1,58       | 502 776              | 1,45         | 347 914   | -1%             |                                   |                                   |                                      |
| Początkowy wiek pacjentów                                       | min | 706 198                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 320                   | 3,03        | 1,59       | 502 878              | 1,44         | 348 333   | -1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max | 706 222                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 559                   | 2,98        | 1,58       | 502 663              | 1,41         | 357 085   | 1%              |                                   |                                   |                                      |
| Koszty podania leku w ramach programu lekowego (hospitalizacja) | min | 699 657                    | 422 749                       | 213 435                         | 200 667                   | 3,01        | 1,58       | 498 989              | 1,43         | 349 790   | -1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                 | max | 713 430                    | 422 749                       | 213 435                         | 206 483                   | 3,01        | 1,58       | 506 947              | 1,43         | 355 368   | 1%              |                                   |                                   |                                      |

| Parametr AW                                                         |     | Całkowite koszty EV+P [zł] | w tym: koszt ref. Padcev [zł] | w tym: koszt ref. Keytruda [zł] | Całkowite koszty SoC [zł] | QALY - EV+P | QALY - SoC | Różnica kosztów [zł] | Różnica QALY | ICUR [zł] | zmiana ICUR [%] | Progowa CZN za opak. Padcev 20 mg | Progowa CZN za opak. Padcev 30 mg | Progowa CZN za opak. Keytruda 100 mg |
|---------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------|------------|----------------------|--------------|-----------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Wartości użyteczności stanu zdrowia przed progresją: SoC            | min | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 434                   | 3,01        | 1,57       | 502 776              | 1,44         | 350 335   | -1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                     | max | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 434                   | 3,01        | 1,59       | 502 776              | 1,42         | 354 558   | 1%              |                                   |                                   |                                      |
| RDI (%), Pembrolizumab                                              | min | 703 968                    | 422 749                       | 211 193                         | 203 434                   | 3,01        | 1,58       | 500 534              | 1,43         | 350 873   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                     | max | 708 331                    | 422 749                       | 215 556                         | 203 434                   | 3,01        | 1,58       | 504 897              | 1,43         | 353 931   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
| Dyskontowanie kosztów                                               | min | 711 895                    | 427 002                       | 213 701                         | 207 639                   | 3,01        | 1,58       | 504 256              | 1,43         | 353 482   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                     | max | 700 523                    | 418 508                       | 213 148                         | 199 195                   | 3,01        | 1,58       | 501 327              | 1,43         | 351 429   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
| Odsetek pacjentów z neuropatią obwodową (stopień 2) w ramieniu EV+P | min | 705 803                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 434                   | 3,01        | 1,58       | 502 368              | 1,43         | 351 464   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                     | max | 706 636                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 434                   | 3,01        | 1,58       | 503 201              | 1,42         | 353 471   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
| Wartości użyteczności stanu zdrowia po progresji                    | min | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 434                   | 3,00        | 1,57       | 502 776              | 1,43         | 351 501   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                     | max | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 434                   | 3,02        | 1,60       | 502 776              | 1,42         | 353 387   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
| Odsetek mężczyzn                                                    | min | 706 205                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 388                   | 3,01        | 1,58       | 502 817              | 1,43         | 351 512   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                     | max | 706 214                    | 422 749                       | 213 435                         | 203 474                   | 3,01        | 1,58       | 502 741              | 1,42         | 353 171   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
| Koszty podania leku w ramach chemioterapii (hospitalizacja)         | min | 704 778                    | 421 610                       | 213 435                         | 203 461                   | 2,99        | 1,58       | 501 317              | 1,41         | 355 900   | 1%              |                                   |                                   |                                      |
|                                                                     | max | 706 216                    | 422 754                       | 213 435                         | 200 813                   | 3,01        | 1,58       | 505 403              | 1,43         | 354 280   | 1%              |                                   |                                   |                                      |
| RDI (%), awelumab                                                   | min | 705 750                    | 422 749                       | 213 435                         | 201 885                   | 3,01        | 1,58       | 503 865              | 1,43         | 353 208   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                     | max | 706 717                    | 422 749                       | 213 435                         | 205 141                   | 3,01        | 1,58       | 501 576              | 1,43         | 351 603   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
| Odsetek pacjentów otrzymujących terapię GemCis w SoC                | min | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 202 325                   | 3,01        | 1,58       | 503 885              | 1,43         | 353 222   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                     | max | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 204 449                   | 3,01        | 1,58       | 501 761              | 1,43         | 351 733   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
| Odsetek pacjentów otrzymujących terapię Gem-Karbo w SoC             | min | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 202 435                   | 3,01        | 1,58       | 503 776              | 1,43         | 353 145   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                     | max | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 204 431                   | 3,01        | 1,58       | 501 779              | 1,43         | 351 746   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
| Odsetek pacjentów z anemią w ramieniu SoC                           | min | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 202 452                   | 3,01        | 1,58       | 503 759              | 1,43         | 353 133   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                     | max | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 204 420                   | 3,01        | 1,58       | 501 790              | 1,43         | 351 753   | <1%             |                                   |                                   |                                      |

| Parametr AW                                                            |     | Całkowite koszty EV+P [zł] | w tym: koszt ref. Padcev [zł] | w tym: koszt ref. Keytruda [zł] | Całkowite koszty SoC [zł] | QALY - EV+P | QALY - SoC | Różnica kosztów [zł] | Różnica QALY | ICUR [zł] | zmiana ICUR [%] | Progowa CZN za opak. Padcev 20 mg | Progowa CZN za opak. Padcev 30 mg | Progowa CZN za opak. Keytruda 100 mg |
|------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------|------------|----------------------|--------------|-----------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Czas trwania zdarzenia niepożądanego - neuropatia obwodowa (stopień 2) | min | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 202 647                   | 3,01        | 1,58       | 503 563              | 1,43         | 353 108   | <1%             |                                   |                                   |                                      |
|                                                                        | max | 706 210                    | 422 749                       | 213 435                         | 204 259                   | 3,01        | 1,58       | 501 951              | 1,43         | 351 749   | <1%             |                                   |                                   |                                      |

Na kolejnym wykresie przedstawiono w sposób obrazowy uzyskane wyniki.

Wykres 11. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (EV+P vs SoC).



Największą zmienność wyników uzyskano po modyfikacji odsetka pacjentów leczonych awelumabem w ramieniu SoC (zmiana o 4,5% w wariancie minimalnym i 4,8% w wariancie maksymalnym) oraz po modyfikacji dyskontowania efektów (zmiana o 3,9% w wariancie minimalnym i 4,3% w wariancie maksymalnym). W pozostałych przypadkach zmiana wyniku inkrementalnego nie przekroczyła 3%.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

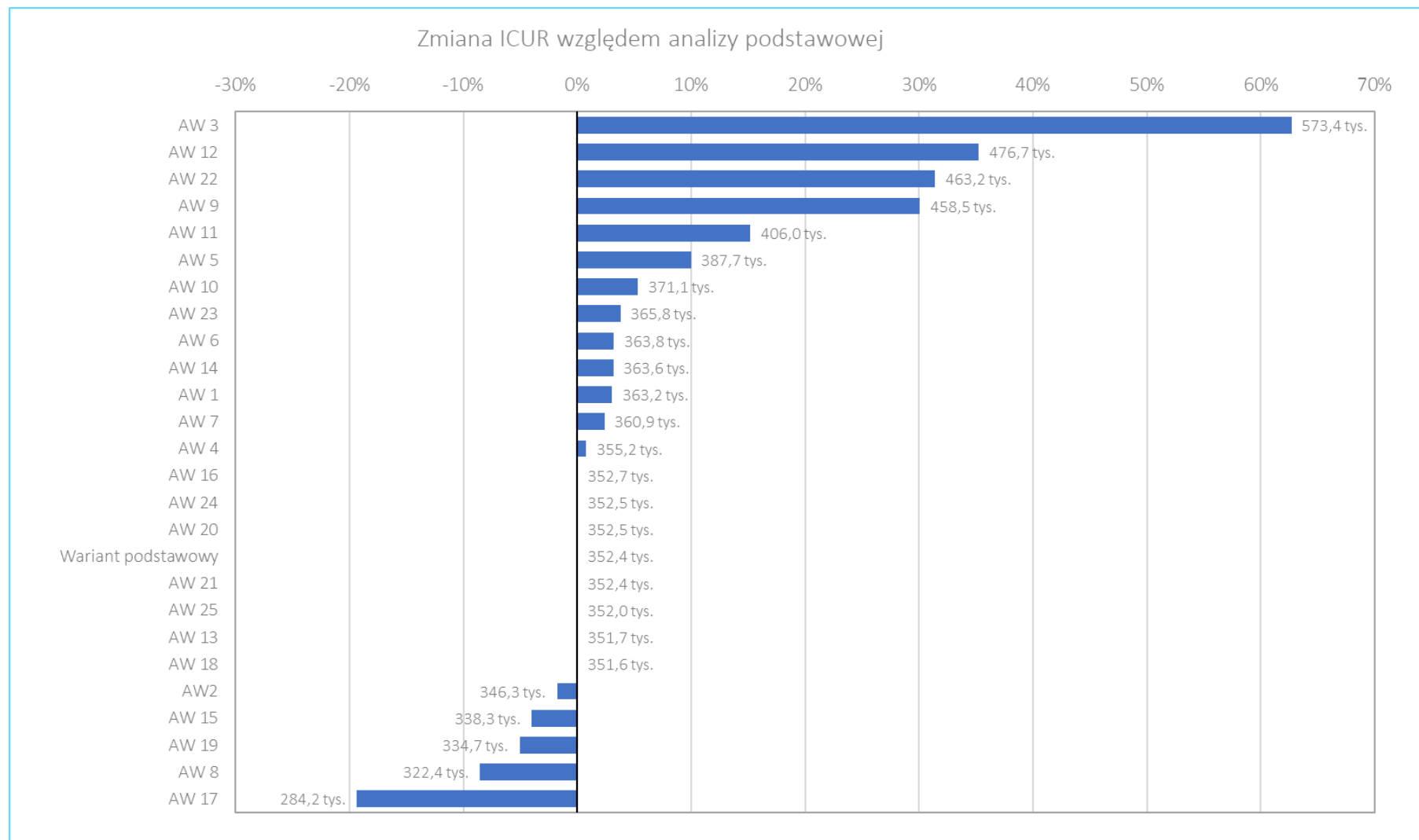
Tabela 63. Wyniki analizy scenariuszowej (EV+P vs SoC) – bez uwzględnienia RSS.

| Nr | Koszty    |                   |                     |          | QALY |      | Różnica kosztów (EV+P vs SoC) [zł] | Różnica QALY (EV+P vs SoC) [zł] | ICUR [zł/QALY] | zmiana ICUR | Padcev 20 mg |             | Padcev 30 mg |             | Keytruda 100 mg |             |
|----|-----------|-------------------|---------------------|----------|------|------|------------------------------------|---------------------------------|----------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-----------------|-------------|
|    | EV+P [zł] | w tym Padcev [zł] | w tym Keytruda [zł] | SoC [zł] | EV+P | SoC  |                                    |                                 |                |             | Progowa CZN  | Progowa CHB | Progowa CZN  | Progowa CHB | Progowa CZN     | Progowa CHB |
| 0  | 706 210   | 422 749           | 213 435             | 203 434  | 3,01 | 1,58 | 502 776                            | 1,43                            | 352 444        | -           |              |             |              |             |                 |             |
| 1  | 705 721   | 422 749           | 213 435             | 203 434  | 2,97 | 1,58 | 502 287                            | 1,38                            | 363 184        | 3,0%        |              |             |              |             |                 |             |
| 2  | 706 561   | 422 749           | 213 435             | 203 434  | 3,04 | 1,58 | 503 126                            | 1,45                            | 346 285        | -1,7%       |              |             |              |             |                 |             |
| 3  | 706 636   | 422 749           | 213 435             | 203 434  | 2,46 | 1,58 | 503 202                            | 0,88                            | 573 446        | 62,7%       |              |             |              |             |                 |             |
| 4  | 706 210   | 422 749           | 213 435             | 204 181  | 3,01 | 1,60 | 502 029                            | 1,41                            | 355 169        | 0,8%        |              |             |              |             |                 |             |
| 5  | 705 089   | 423 421           | 211 912             | 216 258  | 2,91 | 1,65 | 488 831                            | 1,26                            | 387 663        | 10,0%       |              |             |              |             |                 |             |
| 6  | 706 210   | 422 749           | 213 435             | 201 537  | 3,01 | 1,62 | 504 673                            | 1,39                            | 363 764        | 3,2%        |              |             |              |             |                 |             |
| 7  | 706 210   | 422 749           | 213 435             | 278 281  | 3,01 | 1,82 | 427 929                            | 1,19                            | 360 866        | 2,4%        |              |             |              |             |                 |             |
| 8  | 706 210   | 422 749           | 213 435             | 246 303  | 3,01 | 1,58 | 459 907                            | 1,43                            | 322 393        | -8,5%       |              |             |              |             |                 |             |
| 9  | 705 877   | 422 749           | 213 435             | 203 434  | 2,68 | 1,58 | 502 443                            | 1,10                            | 458 463        | 30,1%       |              |             |              |             |                 |             |
| 10 | 610 169   | 335 960           | 213 435             | 203 434  | 2,68 | 1,58 | 406 734                            | 1,10                            | 371 132        | 5,3%        |              |             |              |             |                 |             |
| 11 | 782 631   | 422 749           | 288 937             | 203 434  | 3,01 | 1,58 | 579 197                            | 1,43                            | 406 015        | 15,2%       |              |             |              |             |                 |             |
| 12 | 889 174   | 587 907           | 231 240             | 209 156  | 3,01 | 1,58 | 680 018                            | 1,43                            | 476 690        | 35,3%       |              |             |              |             |                 |             |
| 13 | 705 206   | 422 749           | 213 435             | 203 434  | 3,01 | 1,58 | 501 772                            | 1,43                            | 351 740        | <1%         |              |             |              |             |                 |             |
| 14 | 706 210   | 422 749           | 213 435             | 203 434  | 2,98 | 1,60 | 502 776                            | 1,38                            | 363 636        | 3,2%        |              |             |              |             |                 |             |
| 15 | 706 210   | 422 749           | 213 435             | 203 434  | 3,20 | 1,71 | 502 776                            | 1,49                            | 338 318        | -4,0%       |              |             |              |             |                 |             |
| 16 | 707 097   | 422 749           | 213 435             | 203 897  | 3,01 | 1,58 | 503 200                            | 1,43                            | 352 741        | <1%         |              |             |              |             |                 |             |
| 17 | 744 406   | 451 548           | 214 904             | 230 967  | 3,56 | 1,75 | 513 439                            | 1,81                            | 284 203        | -19,4%      |              |             |              |             |                 |             |

| Nr | Koszty    |                   |                     |          | QALY |      | Różnica kosztów (EV+P vs SoC) [zł] | Różnica QALY (EV+P vs SoC) [zł] | ICUR [zł/QALY] | zmiana ICUR | Padcev 20 mg |             | Padcev 30 mg |             | Keytruda 100 mg |             |
|----|-----------|-------------------|---------------------|----------|------|------|------------------------------------|---------------------------------|----------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-----------------|-------------|
|    | EV+P [zł] | w tym Padcev [zł] | w tym Keytruda [zł] | SoC [zł] | EV+P | SoC  |                                    |                                 |                |             | Progowa CZN  | Progowa CHB | Progowa CZN  | Progowa CHB | Progowa CZN     | Progowa CHB |
| 18 | 705 016   | 422 749           | 213 435             | 203 434  | 3,01 | 1,58 | 501 581                            | 1,43                            | 351 607        | <1%         |              |             |              |             |                 |             |
| 19 | 706 210   | 422 749           | 213 435             | 203 434  | 3,12 | 1,61 | 502 776                            | 1,50                            | 334 696        | -5,0%       |              |             |              |             |                 |             |
| 20 | 706 210   | 422 749           | 213 435             | 203 343  | 3,01 | 1,58 | 502 867                            | 1,43                            | 352 508        | <1%         |              |             |              |             |                 |             |
| 21 | 706 210   | 422 749           | 213 435             | 203 529  | 3,01 | 1,58 | 502 682                            | 1,43                            | 352 378        | <1%         |              |             |              |             |                 |             |
| 22 | 690 272   | 410 049           | 213 435             | 200 266  | 2,51 | 1,45 | 490 006                            | 1,06                            | 463 178        | 31,4%       |              |             |              |             |                 |             |
| 23 | 702 929   | 420 203           | 213 435             | 203 588  | 2,93 | 1,56 | 499 341                            | 1,37                            | 365 816        | 3,8%        |              |             |              |             |                 |             |
| 24 | 706 200   | 422 749           | 213 435             | 203 416  | 3,02 | 1,59 | 502 785                            | 1,43                            | 352 531        | <1%         |              |             |              |             |                 |             |
| 25 | 705 290   | 422 749           | 213 435             | 203 146  | 3,01 | 1,58 | 502 144                            | 1,43                            | 352 001        | <1%         |              |             |              |             |                 |             |

Kolejny wykres przedstawia uzyskane wyniki w sposób wizualny.

Wykres 12. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (EV+P vs SoC).



Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w wariancie z dopasowaniem modelu wykładniczego do krzywej OS dla terapii EV+P (wzrost ICUR o 63%), w wariancie zakładających RDI dla wszystkich terapii równego 100%, w wariancie z założeniem horyzontu czasowego równego 10 lat jak i w wariancie z przyjęciem krzywych hazardów PFS i OS dla terapii EV+P zbiegających do odpowiednich krzywych hazardów dla komparatora w miesiącach 36-60 (wzrost ICUR odpowiednio o 35%, 31% i 30%). Z kolei największe obniżenie wartości ICUR otrzymano dla wariantu z modelowaniem krzywej TTD przy użyciu modelu log-logistycznego dla terapii podtrzymującej awelumabem w ramieniu SoC oraz przy założeniu braku dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (spadek ICUR odpowiednio o 9% i 19%).

### 9.3.1.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 8.3. Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych powtórzeń modelu po ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

#### Wariant z uwzględnieniem RSS

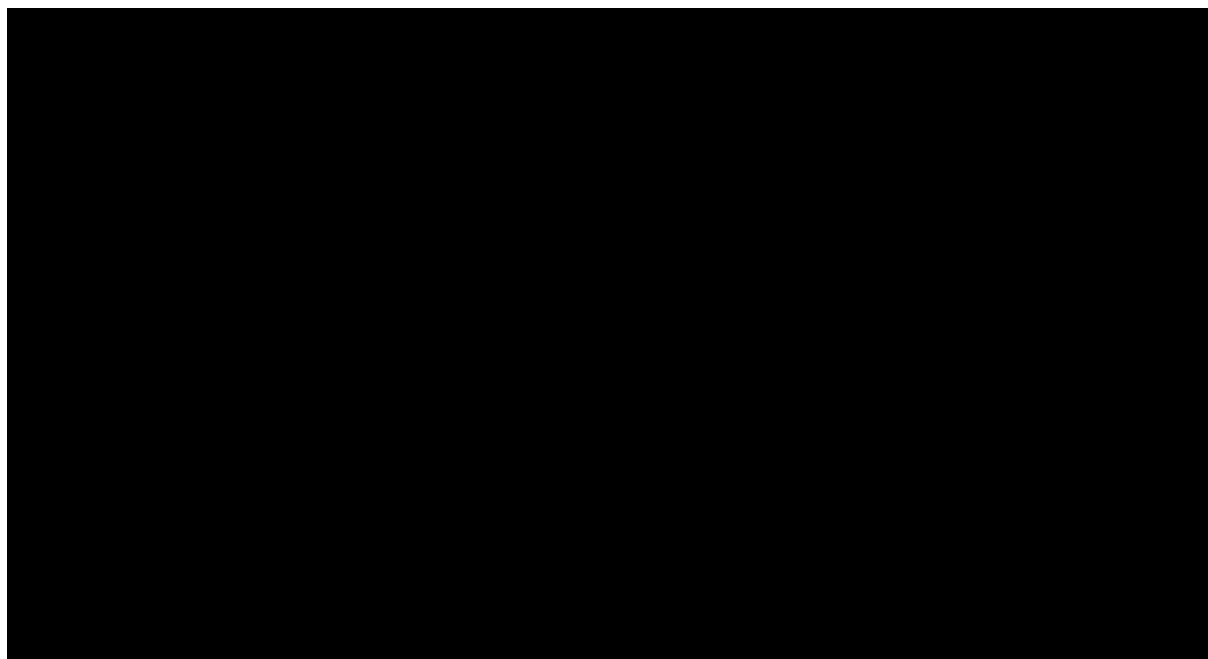
W poniżej tabeli zostały przedstawione średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 64. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (EV+P vs SoC).

| Kategoria       | EV+P      | SoC        | Inkrementalne | Zmiana |
|-----------------|-----------|------------|---------------|--------|
| Całkowity koszt |           | 202 252 zł |               | 0,83%  |
| Całkowite QALY  | 3,00 QALY | 1,58 QALY  | 1,42 QALY     | -0,69% |
| ICUR            |           |            |               | 1,54%  |

Wyniki analizy probabilistycznej na wykresie *scatter plot* przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 13. Wyniki analizy probabilistycznej (EV+P vs SoC) – wariant z uwzględnieniem RSS.



Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej, co wskazuje na zbieżność modelu ekonomicznego i względną stabilność otrzymanych wyników.

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła [REDACTED], natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość [REDACTED]. Rozbieżność wyników wynika przede wszystkim z różnicy w uzyskiwanych kosztach (zmiana o 0,83%).

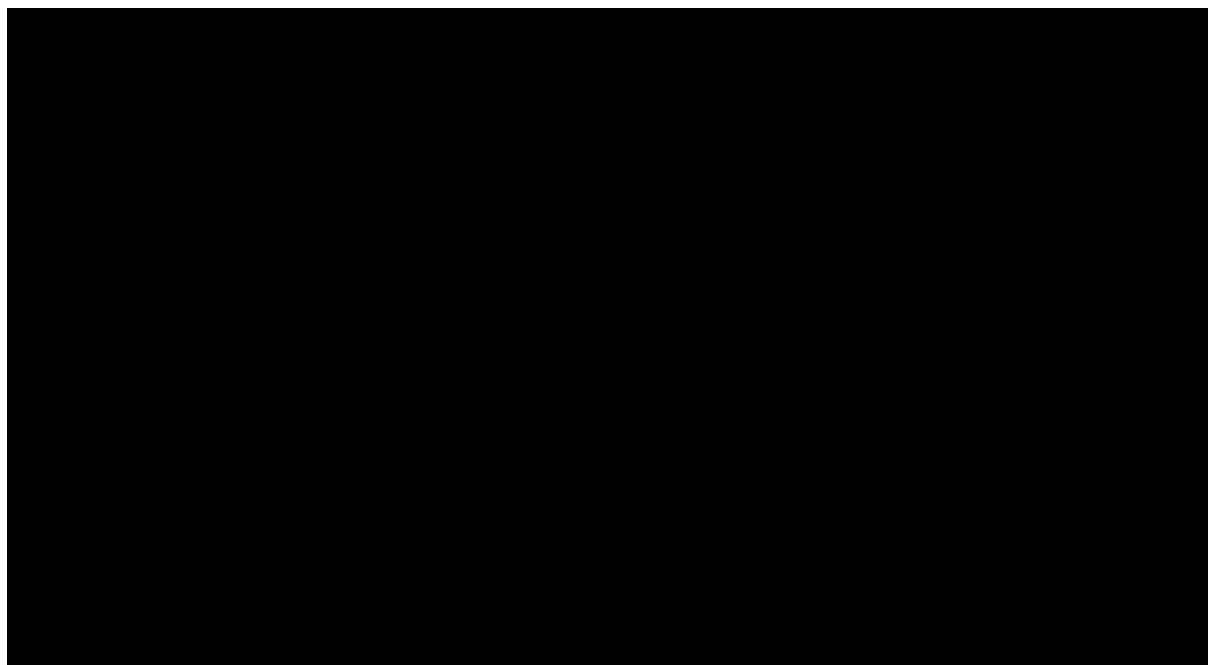
Poniższa tabela przedstawia zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 65. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (EV+P vs SoC).

| Statystyka                            | Rozkład inkrementalnych kosztów | Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|
| Średnia                               | [REDACTED]                      | 1,42                                        |
| Przedział ufności ( $\alpha = 0,05$ ) | [REDACTED]                      | 1,40; 1,43                                  |

Następny wykres przedstawia prawdopodobieństwo efektywności kosztów schematu EV+P w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (EV+P vs SoC).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (217 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi [REDACTED]. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok. [REDACTED] terapia enfortumabem

wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem jest interwencją o wyższym prawdopodobieństwie opłacalności niż technologia opcjonalna.

### Wariant nieuwzględniający RSS

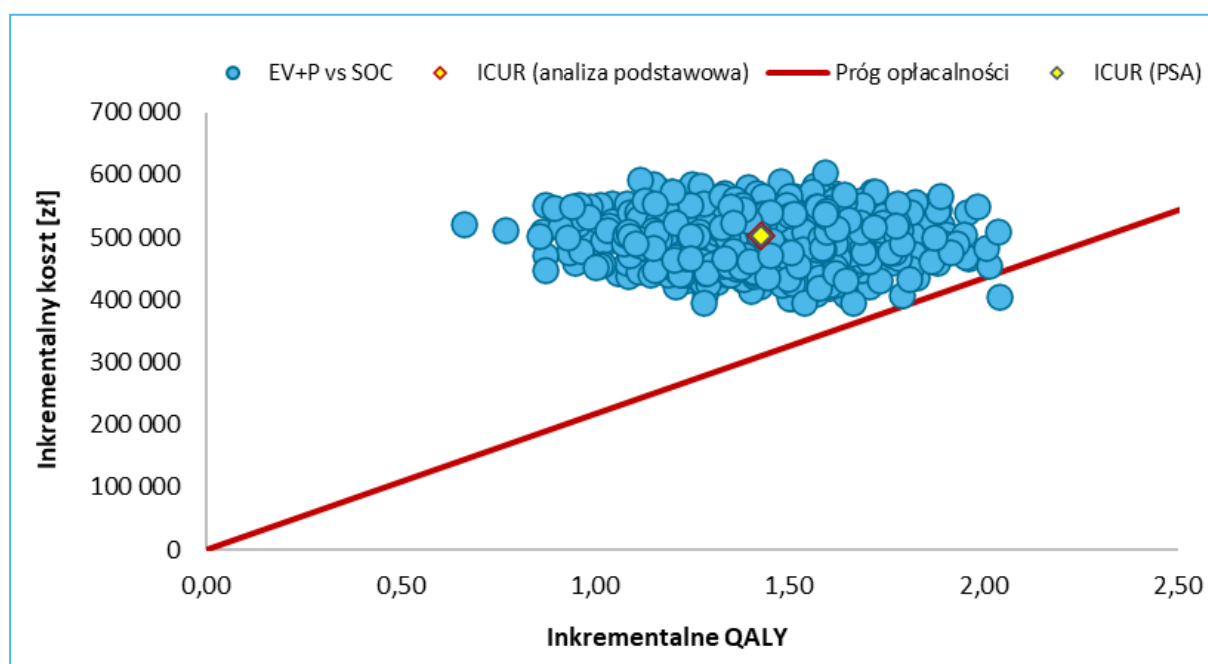
Tabela 66 przedstawia średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przy nieuwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 66. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant nieuwzględniający RSS (EV+P vs SoC).

| Kategoria       | EV+P                   | SoC        | Inkrementalne | Zmiana        |
|-----------------|------------------------|------------|---------------|---------------|
| Całkowity koszt | 706 785 zł             | 205 467 zł | 501 318 zł    | -0,29%        |
| Całkowite QALY  | 3,02 QALY              | 1,59 QALY  | 1,43 QALY     | 0,24%         |
| <b>ICUR</b>     | <b>350 592 zł/QALY</b> |            |               | <b>-0,53%</b> |

Wyniki analizy probabilistycznej na wykresie *scatter plot* przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 15. Wyniki analizy probabilistycznej (EV+P vs SoC) – wariant bez uwzględnienia RSS.



Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej, co wskazuje na zbieżność modelu ekonomicznego i względną stabilność otrzymanych wyników.

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła 352,4 tys. zł/QALY, natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość 350,6 tys. zł/QALY. Rozbieżność wyników wynika przede wszystkim z różnicy w kosztach (zmiana o 0,29%).

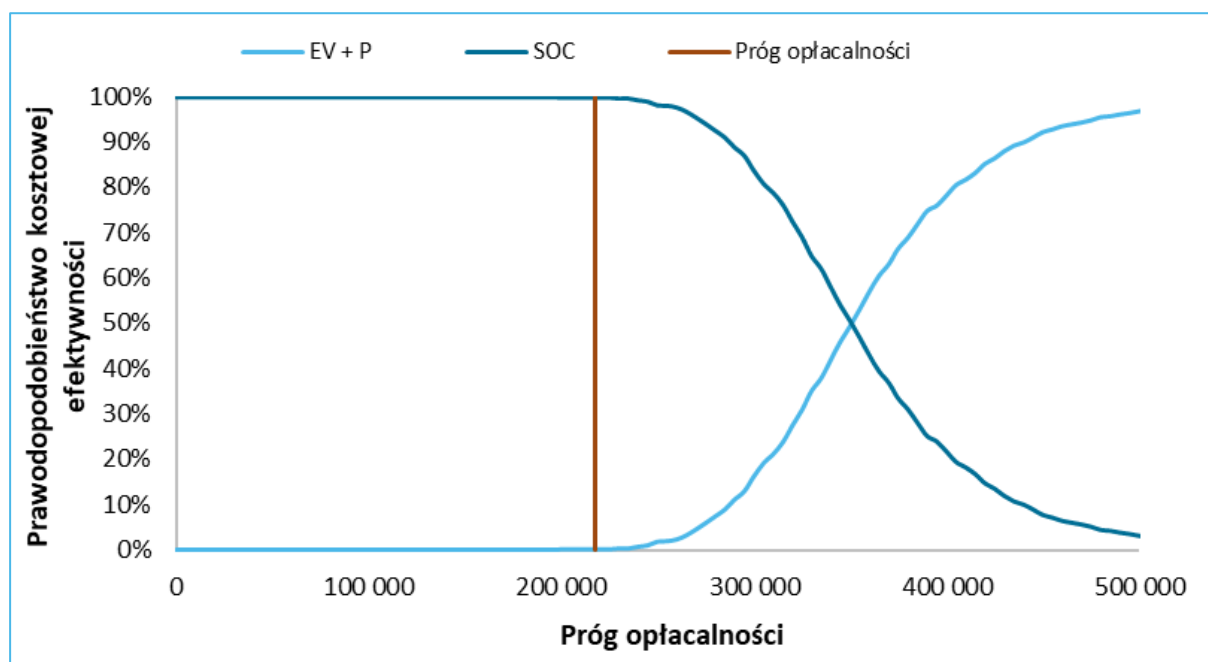
Poniższa tabela przedstawia zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 67. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (EV+P vs SoC).

| Statystyka                            | Rozkład inkrementalnych kosztów | Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|
| Średnia                               | 501 318 zł                      | 1,43                                        |
| Przedział ufności ( $\alpha = 0,05$ ) | 499 144 zł; 503 491 zł          | 1,42; 1,44                                  |

Następny wykres przedstawia prawdopodobieństwo efektywności kosztów schematu EV+P w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (EV+P).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (217 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi 0,1%. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok. 350 tys. zł, terapia enfortumabem

wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem jest interwencją o wyższym prawdopodobieństwie opłacalności niż technologia opcjonalna.

## 10 Ograniczenia analizy

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia w przyjętym horyzoncie czasowym pacjentów z rakiem urotelialnym nieresekcyjnym lub z przerzutami, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia systemowego w rozpatrywanym wskazaniu. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty. Parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji, czego naturalną konsekwencją jest występowanie pewnych ograniczeń, które należy brać pod uwagę podczas interpretacji wyników analizy. Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania, które uznano za szczególnie istotne.

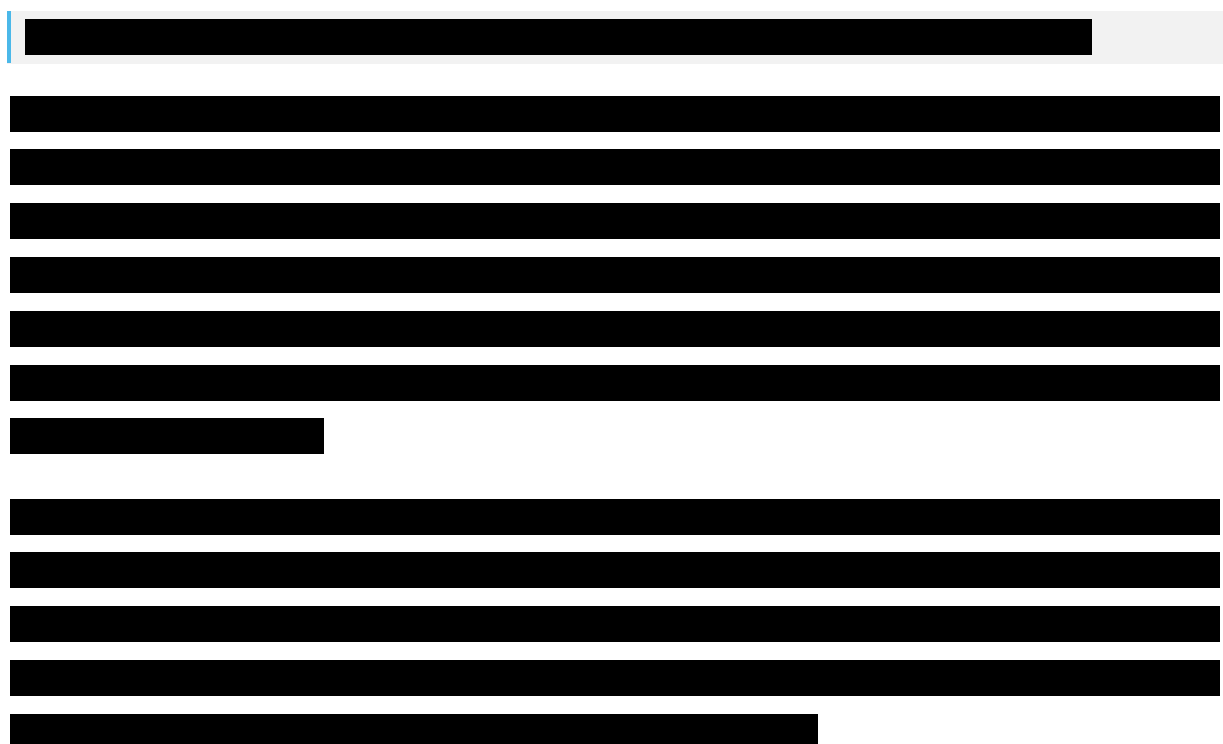
### Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące awelumabem w ramieniu SoC

W niniejszej analizie odsetek pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące awelumabem przyjęto zgodnie z badaniem rejestracyjnym *EV-302* (30,4 % pacjentów). W warunkach polskiej praktyki klinicznej wartość ta może jednak różnić się od uzyskanej w rozpatrywanym badaniu klinicznym. W deterministycznej analizie wrażliwości wykazano, że zmiana odsetka pacjentów otrzymujących awelumab w terapii podtrzymującej po CTH miała największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR (wzrost wskaźnika ICUR o 7,4% w wariancie minimalnym i spadek wskaźnika ICUR o 7,9% w wariancie maksymalnym). Równocześnie, powyższy odsetek stanowi najbardziej wiarygodne oszacowanie, mając na uwadze spójność modelu ekonomicznego z efektami klinicznymi opisanymi w badaniu rejestracyjnym *EV-302* i wykorzystywanymi w niniejszej analizie. Odsetek 30,4% pacjentów leczonych awelumabem w ramieniu SoC przyjęto więc jako wystarczająco wiarygodne oszacowanie do dalszych analiz.

### Odsetki pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia

Sumaryczny procent pacjentów leczonych po progresji w ramieniu EV+P badania *EV-302* (*Astellas 2025, dane niepublikowane*) wyniósł [REDACTED] natomiast w ramieniu SoC [REDACTED]. Ze względu na znacząco niższy odsetek progresji choroby u pacjentów w ramieniu EV+P w punkcie odcięcia danych, należy przypuszczać, że dożywotnio odsetek pacjentów leczonych w 2. linii w terapii EV+P po wystąpieniu progresji będzie wyższy.

W analizie kosztów kolejnych linii leczenia dla terapii EV+P zdecydowano się więc przyjąć odsetek pacjentów leczonych po progresji terapii EV+P, uzyskany dla ramienia komparatora (██████). W warunkach polskich procent ten nie jest znany i może różnić się od uzyskanego w badaniu EV-302. Jednocześnie, przyjęte założenie oparte jest o wyniki kliniczne badania rejestracyjnego, co pozwala na bardziej wiarygodne przybliżenie kosztów leczenia po progresji. Dodatkowo, w scenariuszowej analizie wrażliwości wykazano znikomy wpływ odsetka pacjentów na wynikowy ICUR (por. AW 18, Wykres 10).



## 11 Dyskusja

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Padcev (enfortumabu wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym nieresekcyjnym lub z przerzutami, którzy odznaczają się stanem sprawności w zakresie 0-1 według kryteriów ECOG, adekwatną wydolnością narządową i nie byli wcześniej poddani leczeniu systemowemu w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia. Powyższej oceny dokonano przeprowadzając analizę kosztów-użyteczności, z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu globalnego, zaadaptowanego do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia.

Zgodnie z *APD Padcev 2025*, rak urotelialny jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych w Polsce, zwłaszcza u mężczyzn. Przemawiają za tym szczególnie dane epidemiologiczne dla Polski, wskazujące na wysoką zachorowalność na ten nowotwór oraz najwyższą w spośród krajów Unii Europejskiej związaną z nim śmiertelność. Ponadto eksperci kliniczni wskazują również na niską świadomość społeczną choroby i czynników ryzyka jej rozwoju, opóźniające moment ich zgłoszenia się do lekarza przez co pacjenci zbyt często są diagnozowani za zaawansowanym stadium choroby.

Standardowym leczeniem pierwszego rzutu, stosowanym u polskich chorych z Ia/mUC jest chemioterapia oparta na cisplatynie (*Książek 2022, Wysocki 2022*), z możliwością leczenia podtrzymującego awelumabem w przypadku braku progresji po podaniu CTH, a w przypadku braku kwalifikacji do cisplatyny – leczenie oparte na karboplatynie z możliwością leczenia podtrzymującego awelumabem. Stosowanie schematów chemioterapii (GemCis lub GemKarbo) wiąże się jednak z krótkotrwałym wydłużeniem życia pacjentów a ich znaczna toksyczność może uniemożliwiać rozpoczęcie lub kontynuację leczenia (*EPAR Padcev 2024*). Dodatkowo, mniej niż 50% chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po otrzymaniu pierwszej linii leczenia będzie kontynuowało terapię w drugiej linii, często z powodu zgonu pacjenta (*Morgans 2023*), co wskazuje na potrzebę stosowania efektywnej terapii już w pierwszej linii leczenia. Szczególną grupą pacjentów wykazującą niezaspokojoną potrzebę kliniczną stanowią także pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia chemioterapią opartą na związkach platyny.

Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było badanie rejestracyjne III fazy z randomizacją *EV-302* (data odcięcia danych: 8.08.2024 r., *Astellas 2025, dane niepublikowane*). Jako główny komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto porównywaną *head-to-head* terapię stanowiącą standard leczenia (SoC), tj.: chemioterapię gemcytabiną z pochodną platyny: cisplatyną lub karboplatyną, z możliwością zastosowania leczenia podtrzymującego awelumabem w przypadku braku progresji po podaniu CTH. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania schematu EV+P z SoC. Wybór techniki analitycznej dla porównania EV+P vs SoC wynika ze znaczących korzyści stosowania wnioskowanej interwencji, co jest poparte równolegle przeprowadzoną analizą kliniczną (*AKL Padcev 2025*).

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że terapia enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P) jest interwencją [REDACTED] w porównaniu od standardowej terapii (SoC). Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) w analizie podstawowej z

uwzględnieniem RSS ( ) znajduje się **progu opłacalności** technologii lekowych w Polsce w porównaniu z standardem leczenia.

Analiza wrażliwości potwierdziła wyższy koszt i wyższą skuteczność wnioskowanej technologii. W analizie jednokierunkowej w wariancie z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, największa niepewność wyników analizy związana jest z modyfikacją odsetka pacjentów leczonych awelumabem w ramieniu SoC, generując wartości ICUR w zakresie od zł/QALY do /QALY (odpowiednio wariant z wartością maksymalną i minimalną parametru), gdzie w wariancie podstawowym z uwzględnieniem RSS wartość ICUR wyniosła zł/QALY. Wpływ modyfikacji poszczególnych parametrów modelu na wyniki w OWSA bez uwzględnienia RSS jest analogiczny jak w analizie z uwzględnieniem RSS. W analizie scenariuszowej w wariancie z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR odnotowano w scenariuszach: AW 3, dotyczącym modelowania krzywej czasu przeżycia całkowitego według modelu wykładniczego (wzrost wartości ICUR w AW z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS o 63%) oraz AW 17, dotyczącym braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (spadek wartości ICUR o 22% w AW z uwzględnieniem RSS oraz o 19% w AW bez RSS).

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1 000 symulacji modelu w dwóch wariantach, w zależności od uwzględniania zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. Uzyskane w ramach analizy probabilistycznej wyniki wskazują na stabilność wyników w zakresie wyników zdrowotnych oraz kosztów w porównaniu z SoC.

Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów z Ia/mUC jest refundacja terapii skojarzonej enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem już w pierwszej linii leczenia co umożliwi pacjentom w polskich warunkach klinicznych otrzymanie efektywnej terapii, tj. znamienne i istotne klinicznie wydłużenie przeżycia bez progresji choroby (52% niższe ryzyko progresji w ramieniu EV+P względem SoC; mediana PFS: 12,5 miesiąca w EV+P względem 6,3 miesiąca w SoC) i przeżycia całkowitego u chorych na Ia/mUC dla tej terapii (49% niższe ryzyko zgonu w ramieniu EV+P względem SoC; mediana OS: 33,8 miesiąca w EV+P względem 15,9 miesiąca w SoC) w badaniach klinicznych RCT III fazy EV-302 (por. *AKL Padcev 2025*).

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na wysoki inkrementalny efekt zdrowotny wnioskowanej interwencji, zarówno w zakresie przedłużenia okresu przeżycia całkowitego jak i w zakresie wydłużenia czasu życia skorygowanego o jakość. Pozytywna decyzja refundacyjna pozwoli na zapewnienie efektywnej metody leczenia chorych na Ia/mUC.

## 12 Wnioski końcowe

### Analiza kosztów-użyteczności

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że terapia produktem leczniczym Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem u pacjentów z rakiem urotelialnym Ia/mUC nieresekcyjnym lub z przerzutami, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia systemowego w rozpatrywanym wskazaniu jest interwencją bardziej skuteczną ale również bardziej kosztowną w porównaniu do leczenia standardowego (SoC), tj.: skojarzenia gemcytabiny z pochodną platyny: cisplatyną lub karboplatiną, z możliwością zastosowania leczenia podtrzymującego awelumabem w przypadku braku progresji po podaniu CTH. Wartość wskaźnika ICUR w wariancie z uwzględnieniem RSS wyniosła [REDACTED] w porównaniu z terapią standardową (SoC). Uzyskane wartości znajdowały się [REDACTED] obowiązującego na moment składania wniosku progu opłacalności technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 217 641 zł/QALY.

Szczególnie w populacji pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia pochodnymi związków platyny, ale także biorąc pod uwagę znaczną toksyczność i krótkotrwałe wydłużenie życia u pacjentów stosujących chemioterapię opartą o pochodne platyny, objęcie refundacją terapii skojarzonej enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem dla chorych z Ia/mUC, pozwoli na zaspokojenie silnej potrzeby klinicznej w zakresie udostępnienia efektywnych metod leczenia chorych na Ia/mUC.

## 13 Załączniki

### 13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 68. Autorzy analizy ekonomicznej

| Autorzy | Udział w opracowaniu raportu                                |
|---------|-------------------------------------------------------------|
|         | redakcja naukowa                                            |
|         | bieżące konsultacje                                         |
|         | projekt metodologiczny                                      |
|         | ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu              |
|         | przegląd systematyczny użyteczności                         |
|         | przegląd systematyczny analiz ekonomicznych                 |
|         | założenia analizy                                           |
|         | bieżące konsultacje                                         |
|         | modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich |
|         | korekta i formatowanie tekstu                               |
|         | założenia i opis metodyki analizy                           |
|         | analiza kosztów                                             |
|         | modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich |
|         | walidacja modelu                                            |
|         | przeprowadzenie obliczeń i opis wyników                     |
|         | opis ograniczeń analizy, dyskusja                           |
|         | założenia analizy                                           |
|         | bieżące konsultacje                                         |
|         | korekta i formatowanie tekstu                               |
|         | ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu      |

## 13.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

### 13.2.1 Metodyka

#### 13.2.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

#### 13.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 69. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

| Zakres kryterium | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kryteria wykluczenia                      |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Populacja        | Dorośli chorzy na raka urotelialnego (UC) nieresekcyjnego lub z przerzutami                                                                                                                                                                                                        | Inna niż określona w kryteriach włączenia |
| Interwencja      | Terapia skojarzona Padcev (enfortumab wedotyny) i Keytruda (pembrolizumab) w 1. linii                                                                                                                                                                                              | Inna niż określona w kryteriach włączenia |
| Komparator       | Dowolny                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                         |
| Metodyka         | Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim i niemieckim | Nie zgodna z kryteriami włączenia         |

#### 13.2.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji, pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono **13. lutego 2025 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej

*Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

**Tabela 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii Padcev + Keytruda w leczeniu raka urotelialnego – *Pubmed*.**

| Nr | Zapytania (kwerendy)                                                                                                                                                                                                                           | Wyniki    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1  | "economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation" | 1 278 178 |
| 2  | enfortumab vedotin OR Padcev                                                                                                                                                                                                                   | 472       |
| 3  | pembrolizumab OR Keytruda                                                                                                                                                                                                                      | 11 547    |
| 4  | #1 AND #2 AND #3                                                                                                                                                                                                                               | 9         |
| 5  | urothelial AND (cancer OR carcinoma)                                                                                                                                                                                                           | 23 093    |
| 6  | #4 AND #5                                                                                                                                                                                                                                      | 8         |

**Tabela 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii Padcev + Keytruda w leczeniu raka urotelialnego – *Cochrane Library*.**

| Nr | Zapytania (kwerendy)                                                                                                                                                                                                                           | Wyniki  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1  | "economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation" | 115 876 |
| 2  | enfortumab vedotin OR Padcev                                                                                                                                                                                                                   | 104     |
| 3  | pembrolizumab OR Keytruda                                                                                                                                                                                                                      | 3 860   |
| 4  | #1 AND #2 AND #3                                                                                                                                                                                                                               | 3       |
| 5  | urothelial AND (cancer OR carcinoma)                                                                                                                                                                                                           | 1 780   |
| 6  | #4 AND #5                                                                                                                                                                                                                                      | 3       |

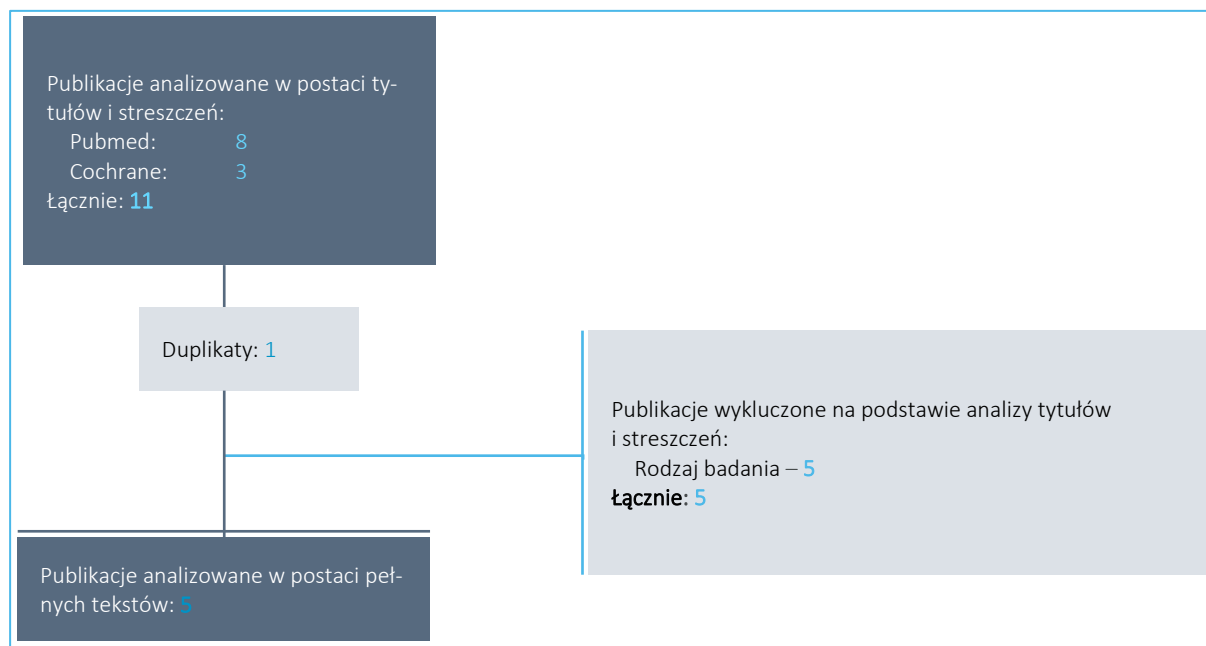
W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych uzyskano łącznie **11 trafień**, które zostały poddane analizie na dalszych etapach przeglądu.

### 13.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 11 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Padcev + Keytruda.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 5 publikacji, spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu – charakterystykę oraz najważniejsze wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 72. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.

| Źródło<br>(Kraj)       | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Porównanie                        | Wyniki (analiza podstawowa)                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CADTH 2024<br>(Kanada) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja: Chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego, w tym pacjenci, którzy otrzymali CTH neoadjuwantową (lub CTH adiuwantową po cystektomii) z nawrotem &gt; 12 m-cy od zakończenia leczenia;</li> <li>• Sposób modelowania: PSM;</li> <li>• Typ analizy: CUA;</li> <li>• Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$;</li> <li>• Horyzont: 15-letni;</li> <li>• Dyskontowanie: bd.;</li> <li>• Użyteczności: bd.;</li> <li>• Źródło danych klinicznych: badanie RCT III fazy EV-302;</li> </ul> | EV+P vs CTH (GemCis lub GemCarbo) | <p><b>W ocenie wnioskodawcy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICUR: <u>103 466 \$/QALY</u></li> <li>• Δ QALY: 1,60</li> <li>• Δ LY: 2,16</li> <li>• Δ koszty: 165 909 \$</li> </ul> <p><b>W ocenie CDA-AMC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ICUR: 290 563 \$/QALY</u></li> </ul> |

| Źródło (Kraj)                              | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Porównanie                        | Wyniki (analiza podstawowa)                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Li 2024<br>(Stany Zjednoczone)             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja: Chorzy na przerzutowego UC, otrzymujący leczenie 1L;</li> <li>• Sposób modelowania: model Markowa;</li> <li>• Typ analizy: CUA;</li> <li>• Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$;</li> <li>• Horyzont: dożywotni;</li> <li>• Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty);</li> <li>• Użyteczności: CUA Hale 2021<sup>1</sup>; analizy Ma 2023<sup>2</sup>, Madumba 2024<sup>3</sup>, Zheng 2022<sup>4</sup>, Makrilakis 2018<sup>5</sup>;</li> <li>• Źródło danych klinicznych: badanie RCT III fazy EV-302;</li> <li>• Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY</li> </ul>                        | EV+P vs CTH (GemCis lub GemCarbo) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ICUR: 558 973 \$/QALY</u></li> <li>• Δ QALY: 1,72</li> <li>• Δ LY: 2,10</li> <li>• Δ koszty: 962 240,8 \$</li> </ul>                                                                                                                                                                  |
| Rieger 2024<br>(Stany Zjednoczone, Niemcy) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja: Chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC, otrzymujący leczenie 1L;</li> <li>• Sposób modelowania: model Markowa;</li> <li>• Typ analizy: CUA;</li> <li>• Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ (Stany Zjednoczone) i w € (Niemcy);</li> <li>• Horyzont: 30-letni;</li> <li>• Dyskontowanie: bd.;</li> <li>• Użyteczności: analiza Contieri 2024<sup>6</sup>;</li> <li>• Źródło danych klinicznych: badania RCT III fazy EV-302/Keynote-A39; Javelin-100;</li> <li>• Próg opłacalności: 50 000 €/\$/QALY, 100 000 €/\$/QALY i 150 000 €/\$/QALY<sup>7</sup></li> </ul> | EV+P vs SoC (GemCis) <sup>8</sup> | <p><b>Stany Zjednoczone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ICUR: 700 408 \$/QALY</u></li> <li>• Δ koszty: 770 449 \$</li> </ul> <p><b>Niemcy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ICUR: 216 140 €/QALY</u></li> <li>• Δ koszty: 237 755 €</li> <li>• Δ QALY: 1,1</li> <li>• Δ LY: 1,44</li> </ul> |
| You 2024<br>(Chiny)                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja: Chorzy na zaawansowanego UC, otrzymujący leczenie 1L;</li> <li>• Sposób modelowania: model Markowa;</li> <li>• Typ analizy: CUA;</li> <li>• Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$;</li> <li>• Horyzont: 15-letni;</li> <li>• Dyskontowanie: 5% (koszty i efekty);</li> <li>• Użyteczności: analizy Xie 2022<sup>9</sup>, Wu 2022<sup>10</sup>;</li> <li>• Źródło danych klinicznych: badania RCT III fazy EV-302;</li> <li>• Próg opłacalności: 38 133 \$/QALY</li> </ul>                                                                                                            | EV+P vs CTH (GemCis lub GemCarbo) | <p><b>Stany Zjednoczone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ICUR: 232 256,16 \$/QALY</u></li> <li>• Δ QALY: 1,52</li> <li>• Δ koszty: 352 050,58 \$</li> </ul>                                                                                                                                                    |
| Zhu 2025<br>(Stany Zjednoczone, Chiny)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja: Chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego;</li> <li>• Sposób modelowania: model Markowa;</li> <li>• Typ analizy: CEA, CUA;</li> <li>• Perspektywa: płatnika publicznego (Stany Zjednoczone, Chiny), koszty w \$;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | EV+P vs CTH (GemCis lub GemCarbo) | <p><b>Stany Zjednoczone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ICUR: 267 491 \$/QALY</u></li> <li>• ICER: 220 735 \$/LY</li> <li>• Δ koszty: 294 794 \$</li> <li>• Δ QALY: 1,10</li> <li>• Δ LY: 1,34</li> </ul>                                                                                                     |

| Źródło (Kraj) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Porównanie | Wyniki (analiza podstawowa)                                                                                                                                                                                       |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Horyzont: dożywotni;</li> <li>• Dyskontowanie: 3% (koszty), 5% (efekty);</li> <li>• Użyteczności: analizy <i>Ding 2021<sup>11</sup></i>, <i>Qin 2021<sup>12</sup></i>, <i>Wu 2022<sup>10</sup></i>; dane <i>Medicare&amp;Medicaid<sup>13</sup></i></li> <li>• Źródło danych klinicznych: badania RCT III fazy <i>EV-302/Keynote-A39</i>;</li> <li>• Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY (Stany Zjednoczone), 35 173 \$/QALY (Chiny)</li> </ul> |            | <p><b>Chiny</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ICUR: 254 339 \$/QALY</u></li> <li>• ICER: 210 206 \$/LY</li> <li>• Δ koszty: 263 575 \$</li> <li>• Δ QALY: 1,04</li> <li>• Δ LY: 1,25</li> </ul> |

- Hale O, Patterson K, Lai Y, Meng Y, Li H, Godwin JL, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus carboplatin-based chemotherapy as first-line treatment of PDL1-positive locally advanced or metastatic urothelial carcinoma ineligible for cisplatinbased therapy in the United States. *Clin Genitourin Cancer*. (2021) 19:e17–30. doi: 10.1016/j.clgc.2020.07.006;
- Ma Y, Zhou J, Ye Y, Wang X, Ma A, Li H. The cost-effectiveness analysis of serplulimab versus regorafenib for treating previously treated unresectable or metastatic microsatellite instability-high or deficient mismatch repair colorectal cancer in China. *Front Oncol*. (2023) 13:1113346. doi: 10.3389/fonc.2023.1113346;
- Mudumba R, Chan HH, Cheng YY, Wang CC, Correia L, Ballreich J, et al. Costeffectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer in the United States. *Value Health*. (2024) 27:153–63. doi: 10.1016/j.jval.2023.11.004;
- Zheng Z, Lin J, Zhu H, Cai H. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy vs. Chemotherapy alone as first-line treatment in patients with esophageal squamous cell carcinoma and PD-L1 CPS of 10 or more. *Front Public Health*. (2022) 10:893387. doi: 10.3389/fpubh.2022.893387;
- Makrilakis K, Liatis S, Tsiakou A, Stathi C, Papachristoforou E, Perrea D, et al. Comparison of health-related quality of Life (HRQOL) among patients with prediabetes, diabetes and normal glucose tolerance, using the 15D-HRQOL questionnaire in Greece: the DEPLAN study. *BMC Endocr Disord*. (2018) 18:32. doi: 10.1186/s12902-018-0261-3;
- Contieri R, Martini A, Mertens LS, et al. The financial burden of guideline-recommended cancer medications for meta- static urothelial carcinoma. *Eur Urol Focus*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2023.12.002>;
- Autorzy analizy testowali kosztową efektywność ocenianych interwencji względem komparatora przy trzech progach opłacalności;
- W analizie porównywano efektywność kosztową terapii skojarzonej enfortumabem wedotyny i pembrolizumabem oraz GemCis i niwolumabem względem terapii standardowej. Na potrzeby niniejszej analizy w tabeli powyżej przedstawiono jedynie wyniki EV+P vsSoC;
- Xie, Q., Zheng, H., Chen, Y., and Peng, X. (2022). Corrigendum: cost-effectiveness of avelumab maintenance therapy plus best supportive care vs. best supportive care alone for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Front. Public Health* 10, 965798. doi:10.3389/fpubh.2022.965798;
- Wu, Q., Qin, Y., Liao, W., Zhang, M., Yang, Y., Zhang, P., et al. (2022). Costeffectiveness of enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ther. Adv. Med. Oncol*. 14, 17588359211068733. doi:10.1177/17588359211068733;
- Ding D, Hu H, Li S, et al. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus chemotherapy in the first-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(10): 1141–1147;
- Qin S, Yi L, Li S, et al. Cost-effectiveness of atezolizumab plus chemotherapy as first-line therapy for metastatic urothelial cancer. *Adv Ther* 2021; 38(6): 3399–3408;
- The Centers for Medicare & Medicaid Services. <https://www.cms.gov/medicare/payment/fee-forservice-providers/part-b-drugs/average-drug-salesprice/asp-pricing-files> (2023, accessed October 2023).

W każdej z przedstawionych powyżej analiz przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności ocenianej interwencji (terapia skojarzona enfortumabem wedotyny i pembrolizumabem) względem komparatora (chemioterapia – gemcytabina+cisplatyna/karboplatyna), dodatkowo autorzy *Zhu 2025* przedstawili wyniki analizy kosztów-efektywności. Horyzont czasowy w każdej z analiz miał w założeniu być na tyle długi, aby ocenić efektywność leczenia EV+P w ciągu całego życia większości pacjentów (w *CADTH 2024* i *You 2024* wybrano horyzont 15-letni, w *Rieger 2024* – horyzont 30-letni, natomiast w *Li 2024* i *Zhu 2025* podano informację o przyjęciu horyzontu dożywotniego).

W każdej z włączonych analiz populację docelową stanowili chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, którzy nie otrzymywali dotąd leczenia (przyjmowali ocenianą interwencję w ramach terapii 1. linii).

Model przedstawiony w raporcie *CADTH 2024* miał strukturę modelu przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*), autorzy nie przedstawili szczegółów dotyczących modelu. W analizach *Li 2024*, *Rieger 2024*, *You 2024* oraz *Zhu 2025* zastosowany model miał strukturę modelu Markowa, z trzema stanami: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), progresja choroby (PD) i zgon (*Li 2024*, *You 2024*, *Zhu 2024*) lub: progresja choroby (PD), choroba stabilna i zgon (*Rieger 2024*).

We włączonych analizach uzyskano następujące wyniki w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICUR): 103 466 \$/QALY (*CADTH 2024*; Kanada, w ocenie wnioskodawcy), 290 563 \$/QALY (*CADTH 2024*; Kanada, w ocenie CDA-AMC), 558 973 \$/QALY (*Li 2024*; Stany Zjednoczone), 700 408 \$/QALY (*Rieger 2024*; Stany Zjednoczone), 216 140 €/QALY (*Rieger 2024*; Niemcy), 232 256,16 \$/QALY (*You 2024*; Chiny), 267 491 \$/QALY (*Zhu 2025*; Stany Zjednoczone), 254 339 \$/QALY (*Zhu 2025*; Chiny).

### 13.2.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniając 14 lutego 2025 r. wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Padcev 2025*):

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA);
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, dotyczącą terapii skojarzonej produktami leczniczymi Padcev + Keytruda w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, wykonaną w ramach wniosku o finansowanie w Kanadzie (*CADTH 2024*). Analiza ta została odnaleziona i opisana w ramach wyszukiwania badań ekonomicznych (zob. Rozdział 13.2.1.2, Tabela 72).

Na stronie brytyjskiej agencji NICE odnaleziono informacje dotyczące oceny w toku. Planowana data publikacji oceny NICE została ustalona na czerwiec 2025 roku<sup>1</sup>,

Ponadto w dokumentach wykonanych w ramach wniosku o finansowanie terapii Padcev + Keytruda w ramach wnioskowanego wskazania w Niemczech (*GB-A 2024/IQWiG 2024*) odnaleziono oszacowanie rocznych kosztów terapii – podsumowano je w tabeli poniżej.

**Tabela 73. Zestawienie rocznych kosztów terapii EV+P vs CTH (*GB-A 2024/IQWiG 2024*).**

| Terapia                             |                                   | Roczne koszty leczenia <sup>^</sup> |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Enfortumab wedotyny + pembrolizumab |                                   | 191 822,47 €                        |
| Schemat chemioterapii               | Cisplatyna + gemcytabina          | 15 324,27– 15 407,60 €              |
|                                     | Awelumab w terapii podtrzymującej | 84 229,86 €                         |
| Schemat chemioterapii               | Karboplatyna + gemcytabina        | 14 169,34 €                         |
|                                     | Awelumab w terapii podtrzymującej | 84 229,86 €                         |

<sup>^</sup> informacja dostarczona przez firmę.

W odnalezionej analizie *GB-A 2024/IQWiG 2024* roczne koszty terapii skojarzonej enfortumabem wedotyny i pembrolizumabem oszacowano na 191 822,47 € (dane dostarczone przez firmę). Koszty te zostały uznane przez komisję analityczną IQWiG za wiarygodne.

<sup>1</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11233>;

### 13.3 Tablice trwania życia

W ramach analizy korzystano z danych dotyczących ryzyka zgonu w danym wieku, stratyfikowanych ze względu na płeć, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w ramach tablic statystycznych. Na potrzeby modelu ekonomicznego zdecydowano się korzystać z danych za 2023 rok (*GUS 2024*). Wykorzystane tablice przedstawiono poniżej.

Tabela 74. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2023 rok.

| Wiek | Mężczyźni | Kobiety | Wiek | Mężczyźni | Kobiety |
|------|-----------|---------|------|-----------|---------|
| 18   | 0,00048   | 0,00025 | 61   | 0,01564   | 0,00655 |
| 19   | 0,00058   | 0,00026 | 62   | 0,01717   | 0,00728 |
| 20   | 0,00066   | 0,00028 | 63   | 0,01886   | 0,00808 |
| 21   | 0,00074   | 0,00028 | 64   | 0,02066   | 0,00892 |
| 22   | 0,00080   | 0,00029 | 65   | 0,02254   | 0,00981 |
| 23   | 0,00085   | 0,00029 | 66   | 0,02446   | 0,01076 |
| 24   | 0,00090   | 0,00030 | 67   | 0,02640   | 0,01178 |
| 25   | 0,00095   | 0,00030 | 68   | 0,02832   | 0,01291 |
| 26   | 0,00100   | 0,00031 | 69   | 0,03029   | 0,01417 |
| 27   | 0,00106   | 0,00032 | 70   | 0,03234   | 0,01557 |
| 28   | 0,00112   | 0,00033 | 71   | 0,03454   | 0,01715 |
| 29   | 0,00119   | 0,00035 | 72   | 0,03693   | 0,01891 |
| 30   | 0,00126   | 0,00037 | 73   | 0,03961   | 0,02087 |
| 31   | 0,00134   | 0,00040 | 74   | 0,04260   | 0,02303 |
| 32   | 0,00143   | 0,00043 | 75   | 0,04593   | 0,02541 |
| 33   | 0,00153   | 0,00047 | 76   | 0,04962   | 0,02807 |
| 34   | 0,00164   | 0,00052 | 77   | 0,05375   | 0,03109 |
| 35   | 0,00177   | 0,00057 | 78   | 0,05831   | 0,03451 |
| 36   | 0,00191   | 0,00061 | 79   | 0,06339   | 0,03846 |
| 37   | 0,00206   | 0,00067 | 80   | 0,06914   | 0,04309 |
| 38   | 0,00222   | 0,00072 | 81   | 0,07571   | 0,04853 |
| 39   | 0,00238   | 0,00077 | 82   | 0,08318   | 0,05486 |
| 40   | 0,00254   | 0,00083 | 83   | 0,09176   | 0,06231 |
| 41   | 0,00272   | 0,00089 | 84   | 0,10141   | 0,07089 |
| 42   | 0,00291   | 0,00097 | 85   | 0,11203   | 0,08058 |
| 43   | 0,00313   | 0,00105 | 86   | 0,12345   | 0,09130 |
| 44   | 0,00338   | 0,00115 | 87   | 0,13550   | 0,10303 |
| 45   | 0,00367   | 0,00127 | 88   | 0,14792   | 0,11554 |

| Wiek | Mężczyźni | Kobiety | Wiek | Mężczyźni | Kobiety |
|------|-----------|---------|------|-----------|---------|
| 46   | 0,00400   | 0,00141 | 89   | 0,16071   | 0,12884 |
| 47   | 0,00437   | 0,00156 | 90   | 0,17387   | 0,14294 |
| 48   | 0,00479   | 0,00174 | 91   | 0,18744   | 0,15788 |
| 49   | 0,00525   | 0,00193 | 92   | 0,20148   | 0,17364 |
| 50   | 0,00575   | 0,00215 | 93   | 0,21602   | 0,19025 |
| 51   | 0,00629   | 0,00238 | 94   | 0,23100   | 0,20761 |
| 52   | 0,00689   | 0,00264 | 95   | 0,24637   | 0,22563 |
| 53   | 0,00755   | 0,00291 | 96   | 0,26204   | 0,24417 |
| 54   | 0,00828   | 0,00321 | 97   | 0,27794   | 0,26308 |
| 55   | 0,00907   | 0,00354 | 98   | 0,29398   | 0,28220 |
| 56   | 0,00993   | 0,00390 | 99   | 0,31007   | 0,30138 |
| 57   | 0,01087   | 0,00430 | 100  | 0,32612   | 0,32044 |
| 58   | 0,01190   | 0,00476 |      |           |         |
| 59   | 0,01302   | 0,00528 |      |           |         |
| 60   | 0,01426   | 0,00588 |      |           |         |

## 13.4 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 75. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.

| Przeprowadzony test                                   | Modyfikowana zmienna modelu               | Oczekiwany wynik                                                  | Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Parametry związane z kosztami leków</b>            |                                           |                                                                   |                                                     |
| Koszt leków Padcev oraz Keytruda = 0 zł (zniżka 100%) | Arkusz 'Drug_unit_costs', komórki G9:G11  | Koszty lekowe w ramieniu EV+P równe 0 zł                          | Potwierdzenie                                       |
| Koszty komparatorów = 0 zł (zniżka 100%)              | Arkusz 'Drug_unit_costs', komórki G12:G47 | Koszty lekowe w ramieniu SoC równe 0 zł                           | Potwierdzenie                                       |
| Koszty komparatorów x 2 (zniżka-100%)                 | Arkusz 'Drug Costs', komórki G12:G47      | Dwukrotny wzrost kosztów lekowych w ramieniu SoC                  | Potwierdzenie                                       |
| <b>Parametry związane z horyzontem analizy</b>        |                                           |                                                                   |                                                     |
| Horyzont czasowy równy 5 lat                          | Arkusz 'Model_settings', komórka F9       | Spadek kosztów całkowitych terapii, wzrost wskaźników ICER i ICUR | Potwierdzenie                                       |
| <b>Parametry związane z innymi kosztami</b>           |                                           |                                                                   |                                                     |
| Koszty administracji leczenia równe 0 zł              | Arkusz 'Drug_unit_costs', komórki G61:G62 | Koszty podania leków równe 0 zł                                   | Potwierdzenie                                       |
| Koszty administracji leczenia x2                      | Arkusz 'Drug_unit_costs', komórki G61:G62 | Dwukrotny wzrost kosztów podania leków                            | Potwierdzenie                                       |
| Koszt wizyty u onkologa równy 0 zł                    | Arkusz 'HCRU Costs', komórka H11          | Spadek kosztu całkowitego w ramionach EV+P oraz SoC               | Potwierdzenie                                       |

| Przeprowadzony test               | Modyfikowana zmienna modelu      | Oczekiwany wynik                                    | Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Koszt wizyty u urologa równy 0 zł | Arkusz 'HCRU Costs', komórka H15 | Spadek kosztu całkowitego w ramionach EV+P oraz SoC | Potwierdzenie                                       |

## Spis Tabel

|                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Obecne warunki finansowania leku Padcev (MZ 18/12/2024).....                                                                                                     | 22 |
| Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w rozpatrywanym wskazaniu.....                                          | 24 |
| Tabela 3. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (dane z modelu CEM dostarczonego przez Wnioskodawcę).....                                           | 32 |
| Tabela 4. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS (ramię EV+P). ....                                                                          | 34 |
| Tabela 5. Rozkład pacjentów pozostających przy życiu – ramię EV+P.....                                                                                                     | 34 |
| Tabela 6. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS (ramię SoC). ....                                                                           | 35 |
| Tabela 7. Rozkład pacjentów pozostających przy życiu – ramię SoC.....                                                                                                      | 36 |
| Tabela 8. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – PFS (ramię EV+P).....                                                                          | 37 |
| Tabela 9. Rozkład pacjentów pozostających w stanie wolnym od progresji – ramię EV+P.....                                                                                   | 38 |
| Tabela 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – PFS (ramię SoC). ....                                                                         | 39 |
| Tabela 11. Rozkład pacjentów pozostających w stanie wolnym od progresji – ramię SoC.....                                                                                   | 40 |
| Tabela 12. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – TTD (enfortumab wedotyny, ramię EV+P).....                                                    | 43 |
| Tabela 13. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – TTD (ramię SoC). ....                                                                         | 44 |
| Tabela 14. Rozkład pacjentów otrzymujących leczenie – ramię SoC, terapia podtrzymująca awelumabem. ....                                                                    | 45 |
| Tabela 15. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....                                                                             | 45 |
| Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku urotelialnym.....                                                         | 47 |
| Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem urotelialnym ( <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> )..... | 47 |
| Tabela 18. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.....                                                            | 49 |
| Tabela 19. Użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania EV-302 ( <i>Astellas 2025</i> , dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.).....                    | 51 |
| Tabela 20. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.....                                                                                       | 52 |
| Tabela 21. Użyteczność w populacji ogólnej ( <i>Golicki 2021</i> ).....                                                                                                    | 53 |
| Tabela 22. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (wycena punktów rozliczeniowych od 1 lipca 2024 r.). ....                                   | 54 |
| Tabela 23. Koszty jednostkowe opakowań leku Padcev (enfortumab wedotyny).....                                                                                              | 55 |
| Tabela 24. Ceny jednostkowe komparatorów dla wnioskowanej terapii oraz pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z wnioskowanym produktem leczniczym Padcev. ....           | 55 |
| Tabela 25. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych po progresji choroby.....                                                                                      | 56 |

|                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 26. Wartości rzeczywistych intensywności dawkowania dla kolejnych tygodni leczenia enfortumabem wedotyny w terapii EV+P ( <i>Astellas 2025</i> , dane niepublikowane; data odcięcia: 8.08.2024 r.). | 58 |
| Tabela 27. Średnie zużycie substancji czynnych w przeliczeniu na cykl leczenia (źródło: <i>EV-302, Astellas 2025</i> , dane niepublikowane).                                                               | 58 |
| Tabela 28. Koszty lekowe w uwzględnieniu RDI w trakcie pierwszej linii leczenia Ia/mUC w przeliczeniu na cykl.                                                                                             | 59 |
| Tabela 29. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego i chemioterapii (zał. 1k do <i>NFZ 9/2025/DGL</i> oraz zał. 1e do <i>NFZ 10/2024/DGL</i> ).           | 59 |
| Tabela 30. Koszty świadczeń związanych z podaniem poszczególnych terapii.                                                                                                                                  | 60 |
| Tabela 31. Tygodniowe koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii.                                                          | 61 |
| Tabela 32. Koszty świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów poza programem lekowym lub poza leczeniem z katalogu chemioterapii.                                                                | 62 |
| Tabela 33. Miesięczne koszty świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów poza programem lekowym lub poza leczeniem z katalogu chemioterapii.                                                     | 62 |
| Tabela 34. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie ( <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> ).                                                                      | 63 |
| Tabela 35. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie ( <i>NFZ 132/2024/DSOZ</i> ).                                                                                  | 64 |
| Tabela 36. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem częstości ich występowania.                                                                                                              | 64 |
| Tabela 37. Udziały terapii stosowanych w ramach dalszego leczenia.                                                                                                                                         | 66 |
| Tabela 38. Dawkowanie oraz zużycie substancji lekowych w ramach kolejnych linii leczenia.                                                                                                                  | 67 |
| Tabela 39. Zestawienie całkowitych kosztów dalszego leczenia pacjentów z Ia/mUC.                                                                                                                           | 67 |
| Tabela 40. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. <i>AOTMiT WT.521.5.2022</i> ).                                                                                                             | 68 |
| Tabela 41. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. <i>AOTMiT WT.521.5.2022</i> ).                                                 | 69 |
| Tabela 42. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym (na podst. <i>AOTMiT WT.521.5.2022</i> ).                                                   | 69 |
| Tabela 43. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.                                                                                 | 70 |
| Tabela 44. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.                                                                                                                                         | 71 |
| Tabela 45. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. <i>UR NFZ 02/04/2024</i> ).                                                                                    | 71 |
| Tabela 46. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.                                                                                                                             | 72 |
| Tabela 47. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej ( <i>UR NFZ 02/04/2024</i> ).                                                                                                                         | 72 |
| Tabela 48. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.                                                                                                                                                              | 73 |
| Tabela 49. Porównanie przeżycia całkowitego w ramionach SoC (30,2% AVE), CTH oraz SoC (100% AVE).                                                                                                          | 75 |

|                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 50. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa. ....                                                                                                                 | 76  |
| Tabela 51. Wybrane parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości. ....                                                                                  | 78  |
| Tabela 52. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości. ....                                                                                                 | 80  |
| Tabela 53. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu. ....                                                                                                      | 82  |
| Tabela 54. Całkowite koszty leczenia zaawansowanego raka urotelialnego. ....                                                                                                 | 83  |
| Tabela 55. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu. ....                                                                                                       | 84  |
| Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS. ....                                                                                                   | 84  |
| Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS. ....                                                                                                  | 85  |
| Tabela 58. Wyniki analizy progowej produktu leczniczego Padcev oraz produktu leczniczego Keytruda (ceny<br>wyznaczone proporcjonalnie) – wariant z uwzględnieniem RSS. ....  | 86  |
| Tabela 59. Wyniki analizy progowej produktu leczniczego Padcev oraz produktu leczniczego Keytruda (ceny<br>wyznaczone proporcjonalnie) – wariant bez uwzględnienia RSS. .... | 86  |
| Tabela 60. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (EV+P vs SoC). ....                                                                                               | 88  |
| Tabela 61. Wyniki analizy scenariuszowej (EV+P vs SoC) – z uwzględnieniem RSS. ....                                                                                          | 92  |
| Tabela 62. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (EV+P vs SoC). ....                                                                                             | 96  |
| Tabela 63. Wyniki analizy scenariuszowej (EV+P vs SoC) – bez uwzględnienia RSS. ....                                                                                         | 100 |
| Tabela 64. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (EV+P vs SoC). ....                                                                               | 104 |
| Tabela 65. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (EV+P vs SoC). ....                                                              | 105 |
| Tabela 66. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant nieuwzględniający RSS (EV+P vs SoC). ....                                                                              | 106 |
| Tabela 67. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (EV+P vs SoC).<br>.....                                                        | 107 |
| Tabela 68. Autorzy analizy ekonomicznej .....                                                                                                                                | 113 |
| Tabela 69. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.<br>.....                                                        | 114 |
| Tabela 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii Padcev + Keytruda w leczeniu raka<br>urotelialnego – <i>Pubmed</i> . ....                                 | 115 |
| Tabela 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii Padcev + Keytruda w leczeniu raka<br>urotelialnego – <i>Cochrane Library</i> . ....                       | 115 |
| Tabela 72. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań. ....                                                                                                          | 116 |
| Tabela 73. Zestawienie rocznych kosztów terapii EV+P vs CTH ( <i>GB-A 2024/IQWIG 2024</i> ). ....                                                                            | 120 |
| Tabela 74. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2023 rok. ....                                                                                  | 121 |
| Tabela 75. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy. ....                                                                                                        | 122 |

## Spis Wykresów

|                                                                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Wykres 1. Schemat graficzny modelu. ....                                                                                                                    | 29  |
| Wykres 2. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla terapii EV+P. ....                                                                            | 33  |
| Wykres 3. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla terapii SoC. ....                                                                             | 35  |
| Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii EV+P. ....                                                                           | 37  |
| Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii SoC. ....                                                                            | 39  |
| Wykres 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych TTD dla enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu. ....                                               | 42  |
| Wykres 7. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych TTD dla terapii SoC (terapia awelumabem, czas liczony od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego). .... | 44  |
| Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem Ia/mUC. ....                                                           | 49  |
| Wykres 9. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (EV+P vs SoC). ....              | 91  |
| Wykres 10. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (EV+P vs SoC). ....    | 94  |
| Wykres 11. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (EV+P vs SoC). ....            | 99  |
| Wykres 12. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (EV+P vs SoC). ....   | 102 |
| Wykres 13. Wyniki analizy probabilistycznej (EV+P vs SoC) – wariant z uwzględnieniem RSS. ....                                                              | 104 |
| Wykres 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (EV+P vs SoC). ....                                                                   | 105 |
| Wykres 15. Wyniki analizy probabilistycznej (EV+P vs SoC) – wariant bez uwzględnienia RSS. ....                                                             | 106 |
| Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (EV+P). ....                                                                        | 107 |
| Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Padcev + Keytruda. ....                                                           | 116 |

## Piśmiennictwo

- AKL Padcev 2025** Aestimo s.c. Padcev (enfortumab vedotyny) w skojarzeniu z produktem leczniczym Keytruda (pembrolizumab) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami. Analiza kliniczna. Kraków, 2025.
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT WT.521.5.2022** Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.521.5.2022. Świadczenia gwarantowane z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej
- AOT-MiT WT.543.5.2024** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139)
- APD Padcev 2025** Aestimo s.c. Padcev (enfortumab vedotyny) w skojarzeniu z produktem leczniczym Keytruda (pembrolizumab) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2025.
- Astellas 2025, dane niepublikowane** Wyniki badania rejestracyjnego RCT III fazy EV-302, data odcięcia danych: 8.08.2024 r., dane niepublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.
- AWA Keytruda 2025** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.77.2024. Data ukończenia: 16.01.2025 r.
- Beusterien 2010** Beusterien, K.M., et al., Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health Qual Life Outcomes, 2010. 8: p. 50.
- CADTH 2024** Canada's Drug Agency. Reimbursement Recommendation. Enfortumab Vedotin (Padcev) in combination with pembrolizumab, for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic urothelial cancer mUC with no prior systemic therapy for mUC. December 2024, Volume 4, Issue 12. Dostęp online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/enfortumab-vedotin-0>. Data ostatniego dostępu: 14.02.2025 r.
- CEA TR 2025** Astellas 2025, Cost-effectiveness analysis of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab for untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Nieopublikowany raport techniczny, opisujący założenia globalnego modelu ekonomicznego; EV-302 DCO2, wersja 1. Ostatnia aktualizacja: 17.01.2025
- Cheng 2024** Cheng LJ, Kim J, Mukherjee A, Milloy N, Unsworth M, Ng D. Real-world treatment patterns and quality of life among patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma living in Saudi Arabia, South Korea, Taiwan, and Turkey. Int J Urol. 2024 Aug;31(8):933-943. doi: 10.1111/iju.15497. Epub 2024 May 24. PMID: 38787505.
- ChPL Bavencio 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda z dnia 21.08.2024 r. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf). Data ostatniego dostępu: 05.03.2025 r.
- ChPL Keytruda 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda z dnia 04.02.2025 r. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf). Data ostatniego dostępu: 05.03.2025 r.

- ChPL Padcev 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Padcev z dnia 17.01.2025 r. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/padcev-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/padcev-epar-product-information_pl.pdf). Data ostatniego dostępu: 05.03.2025 r.
- Cox 2020** Cox E, Saramago P, Kelly J, Porta N, Hall E, Tan WS, Sculpher M, Soares M. Effects of Bladder Cancer on UK Healthcare Costs and Patient Health-Related Quality of Life: Evidence From the BOXIT Trial. Clin Genitourin Cancer. 2020 Aug;18(4):e418-e442. doi: 10.1016/j.clgc.2019.12.004. Epub 2019 Dec 14. PMID: 32144049; PMCID: PMC7427321.
- DGL 132/2024/DSOZ** Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ z dnia 31-12-2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- DGL 26/02/2025** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2024 r.
- Domagała 2019** Domagała KM, Blacharska-Krzanowska KA, Strzypek KA. Parenteral nutrition in a patient with advanced cancer. Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine. 2019;11(4):184-187. doi:10.5114/pm.2019.93187.
- EPAR Keytruda 2024** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Keytruda. EMA/CHMP/310416/2024. 25 July 2024. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/padcev-h-c-005392-ii-0013-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/padcev-h-c-005392-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Data ostatniego dostępu: 17.10.2024 r.
- EPAR Padcev 2022 (EV-301)** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Padcev. International non-proprietary name: enfortumab vedotin. Procedure No. EMEA/H/C/005392/0000. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf). Data ostatniego dostępu: 10.03.2025 r.
- GB-A 2024** Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie, Kombination mit Pembrolizumab). Dostęp online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1133/>. Data ostatniego dostępu: 14.02.2025 r.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943
- Grivas 2022** Grivas P, Kopyltsov E, Su PJ, Parnis FX, Park SH, Yamamoto Y, Fong PC, Tournigand C, Climent Duran MA, Bamias A, Caserta C, Chang J, Cisko P, di Pietro A, Wang J, Powles T. Patient-reported Outcomes from JAVELIN Bladder 100: Avelumab First-line Maintenance Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone for Advanced Urothelial Carcinoma. Eur Urol. 2023 Apr;83(4):320-328. doi: 10.1016/j.eururo.2022.04.016. Epub 2022 May 30. PMID: 35654659.
- GUS 2024** Baza demograficzna. Wyniki badań bieżących. Dostęp on-line: <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>. Data ostatniego dostępu: 02.08.2024 r.
- Hagiwara et al. 2018** Hagiwara Y, Shiomiwa T, Shimoizuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. Pharmacoeconomics. 2018 Feb;36(2):215-223. doi: 10.1007/s40273-017-0580-7. PMID: 29043567; PMCID: PMC5805818.

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>IQWiG 2024</i></b>         | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enfortumab Vedotin (Padcev) mit Pembrolizumab (Keytruda) bei fortgeschrittenem Blasenkrebs (Urothelkrebs). Dostęp online pod adresem: <a href="https://www.iqwig.de/projekte/a24-98.html">https://www.iqwig.de/projekte/a24-98.html</a> . Data ostatniego dostępu: 14.02.2025 r.                                                                                                                                                               |
| <b><i>KE Padcev 2024</i></b>     | Komisja Europejska. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Padcev. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1615.htm">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1615.htm</a><br>Data ostatniego dostępu: 13.01.2025 r.                                                                                                                                                                                                            |
| <b><i>KRN 2024</i></b>           | Krajowy Rejestr Nowotworów, dane za lata 1999-2021.<br>Dostęp on-line: <a href="https://onkologia.org.pl/">https://onkologia.org.pl/</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b><i>Li 2024</i></b>            | Li A, Wu M, Xie O, et al. Cost-effectiveness of first-line enfortumab vedotin in addition to pembrolizumab for metastatic urothelial carcinoma in the United States. <i>Front Immunol.</i> 2024;15:1464092. doi:10.3389/fimmu.2024.1464092                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b><i>McGregor 2022</i></b>      | McGregor B, O'Donnell PH, Balar A, Petrylak D, Rosenberg J, Yu EY, Quinn DI, Heath EI, Campbell M, Hepp Z, McKay C, Steinberg J, Regnault A, Mazerolle F, Galsky MD. Health-related Quality of Life of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Treated with Enfortumab Vedotin after Platinum and PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy: Results from Cohort 1 of the Phase 2 EV-201 Clinical Trial. <i>Eur Urol.</i> 2022 May;81(5):515-522. doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.032. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35168844; PMCID: PMC9385268. |
| <b><i>Morgans 2023</i></b>       | Morgans AK, Galsky MD, Wright P, Hepp Z, Chang N, Willmon CL, Sesterhenn S, Liu Y, Sonpavde GP. Real-world treatment patterns and clinical outcomes with first-line therapy in patients with locally advanced/metastatic urothelial carcinoma by cisplatin-eligibility. <i>Urol Oncol.</i> 2023 Aug;41(8):357.e11-357.e21. doi: 10.1016/j.urolonc.2023.03.012.                                                                                                                                                                                      |
| <b><i>MZ 18/12/2024</i></b>      | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b><i>MZ 24/10/2023</i></b>      | 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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.                                                                                                                                                |
| <b><i>Nafees et al. 2008</i></b> | Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2008 Oct 21;6:84. doi: 10.1186/1477-7525-6-84. PMID: 18939982; PMCID: PMC2579282.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b><i>Necchi 2020</i></b>        | Necchi A, Nishiyama H, Matsubara N, Lee JL, Petrylak DP, de Wit R, Drakaki A, Liepa AM, Mao H, Bell-McGuinn K, Powles T. Health-related quality of life in the randomized phase 3 study of ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in platinum-refractory advanced urothelial carcinoma (RANGE). <i>BMC Urol.</i> 2020 Nov 7;20(1):181. doi: 10.1186/s12894-020-00752-w. PMID: 33160359; PMCID: PMC7648381.                                                                                                                        |
| <b><i>NFZ 02/09/2024</i></b>     | Raport refundacyjny z dnia 02-09-2024 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń – czerwiec 2024 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b><i>NFZ 10/2024/DGL</i></b>    | Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL z dnia 26-01-2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

- NFZ 9/2025/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL z dnia 30-01-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NICE TA772** National Institute for Health and Care Excellence, NICE TA772: Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after stem cell transplant or at least 2 previous therapies. (2022)
- NICE TA788** Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy.  
Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta788/history>
- Osawa 2020** Osawa T, Wei JT, Abe T, Honda M, Yamada S, Furumido J, Kikuchi H, Matsumoto R, Hirakawa K, Sato Y, Sasaki Y, Harabayashi T, Takada N, Minami K, Tanaka H, Morita K, Kashiwagi A, Miyajima N, Akino T, Murai S, Ito YM, Fukuhara S, Ogasawara K, Shinohara N. Health-related quality of life in Japanese patients with bladder cancer measured by a newly developed Japanese version of the Bladder Cancer Index. *Int J Clin Oncol*. 2020 Dec;25(12):2090-2098. doi: 10.1007/s10147-020-01770-2. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32833102; PMCID: PMC7677272.
- Powles 2020** Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383 (13):1218–30.
- Powles 2023** Powles, T.B., et al., 2023b. LBA6 EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Ann. Oncol.* 34, S1340
- Powles 2024a** Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, Iyer G, Vulsteke C, Park SH, Shin SJ, Castellano D, Fornarini G, Li JR, Gümüş M, Mar N, Loriot Y, Fléchon A, Duran I, Drakaki A, Narayanan S, Yu X, Gorla S, Homet Moreno B, van der Heijden MS. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(10):875-888. DOI:10.1056/NEJMoa2312117
- Powles 2024b** Powles TB; van der Heijden MS, B; Gupta S; Perez Valderrama B, Galsky MD, Bedke J; Kikuchi E; Hoffman-Censits J; Maroto Rey JP, Vulsteke C, Iyer G; Swami U; Shin SJ, Rodriguez-Vida A, Wozniak M, Homer Moreno B, Lu J, Yu C, Hogdal L, Loriot Y. 1966MO EV-302: Exploratory analysis of nectin-4 expression and response to 1L enfortumab vedotin (EV) + pembrolizumab (P) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). *Annals of Oncology*, Volume 35, S1137 - S1138.
- Powles 2025** Thomas Powles et al., EV-302: Updated analysis from the phase 3 global study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC).. *JCO* 43, 664-664(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5\_suppl.664
- PTOK 2020** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok. Dostęp on-line: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Rieger 2024** Rieger C, Schlüchtermann J, Lehmann M, et al. Cost-effectiveness Analysis in the New Era of Treatment Strategies in Metastatic Urothelial Carcinoma Based on Checkmate-901 and EV302/Keynote-A39. *European Urology Oncology*. Published online October 2024:S2588931124002311. doi:10.1016/j.euo.2024.10.003
- Sullivan et al. 2006** Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006 Jul-Aug;26(4):410-20. doi: 10.1177/0272989X06290495. PMID: 16855129; PMCID: PMC2634296.
- Swinburn et al., 2015** Swinburn, P., Shingler, S., Acaster, S., Lloyd, A., & Bonthapally, V. (2015). Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 56(6), 1839–1845. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.970542>

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TA581</b>             | National Institute for Health and Care Excellence, NICE TA581: Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma (2019)                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>TA780</b>             | National Institute for Health and Care Excellence, NICE TA780: Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma. (2022)                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>TA788</b>             | National Institute for Health and Care Excellence. TA788: Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy Accessed January 23, 2023.<br>Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta788">https://www.nice.org.uk/guidance/ta788</a>                                                                          |
| <b>TA788</b>             | Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy, Technology appraisal guidance (TA788)                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>UR NFZ 02/04/2024</b> | Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02-04-2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.<br>Dostęp on-line: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html</a><br>Data ostatniego dostępu: 13.01.2025 r.    |
| <b>UR NFZ 17/10/2024</b> | Uchwała Nr 29/2024/IV z dnia 17-10-2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.<br>Dostęp on-line: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html</a><br>Data ostatniego dostępu: 25.11.2024 r. |
| <b>Ustawa 2011</b>       | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>You 2024</b>          | You M, Zheng Q, He Y. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab as a first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a cost-effectiveness analysis from China based on the EV-302 trial. <i>Front Pharmacol.</i> 2024;15:1412292. doi:10.3389/fphar.2024.1412292                                                                                                                                                |
| <b>Zhu 2025</b>          | Zhu Y, Liu K, Zhu H, Li S, Yuan D. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab for previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a cost-effectiveness analysis. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2025;17:17588359241295544. doi:10.1177/17588359241295544                                                                                                                                           |