

Analiza Wpływu na Budżet Płatnika

Padcev[®] (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

Autorzy

[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.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Metodyka	12
2.1 Porównywane scenariusze	14
2.2 Perspektywa analizy.....	14
2.3 Horyzont czasowy	15
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Padcev oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	15
4 Liczebność populacji.....	19
4.1 Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji docelowej	19
4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.....	24
4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	25
5 Prognoza udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w porównywanych scenariuszach	25
5.1 Scenariusz istniejący	26
5.2 Scenariusz nowy	27
5.2.1 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego).....	27
6 Analiza kosztów	28
7 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)	30
8 Założenia wariantów analizy wrażliwości	31
9 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	33
10 Wyniki analizy wpływu na budżet	34
10.1 Wariant podstawowy	34
10.1.1 Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS	34
10.1.2 Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.....	37

10.1.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Padcev oraz Keytruda we wnioskowanym programie lekowym	40
10.2	Wariant minimalny	41
10.2.1	Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS	41
10.2.2	Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.....	42
10.2.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Padcev oraz Keytruda we wnioskowanym programie lekowym	43
10.3	Wariant maksymalny	43
10.3.1	Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS	43
10.3.2	Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.....	44
10.3.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Padcev oraz Keytruda we wnioskowanym programie lekowym	45
10.4	Analiza wrażliwości	46
10.4.1	Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS	46
10.4.2	Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.....	47
11	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	49
12	Aspekty etyczne i społeczne.....	49
13	Dyskusja i ograniczenia	50
14	Wnioski końcowe	51
15	Załączniki.....	53
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	53
15.2	Liczebność populacji – szczegółowe omówienie etapów oszacowania	53
15.3	Oszacowanie liczby pacjentów z szybkim nawrotem po leczeniu inhibitorem PD-1 w oparciu o model przepływu pacjentów w programie leczenia niwolumabem	59
15.4	Miesięczne koszty technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.....	63
	Spis Tabel	69
	Spis Wykresów	71
	Piśmiennictwo.....	72

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	<i>Akaike information criterion</i>
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AVE	Awelumab (z ang. <i>Avelumab</i>)
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
bd.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (z ang. <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 użyteczności kosztów (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbyto netto
DMFS	Przeżycie wolne od wznowy uogólnionej (z ang. <i>distant metastasis-free survival</i>)
ECOG	<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>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
EV	Enfortumab wedotyny
EV+P	Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FGFR	<i>pan-fibroblast growth factor receptor</i>
GemCarbo	Gemcytabina + karboplatyna
GemCis	Gemcytabina + cisplatyna
GTIN	Globalny numer jednostki handlowej (z ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>

ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Krzywe Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Ia/mUC	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (z ang. <i>Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIWO	niwolumab
OS	całkowity czas przeżycia (z ang. <i>overall survival</i>),
p.p.	Punkt procentowy
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PDD	Średnia przepisywana dawka dobową (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed death-ligand 1</i>)
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>),
PICOS/ PICO	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</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>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>),
RWE	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki (z ang. <i>Real world evidence</i>)
SoC	Standard leczenia (z ang. <i>Standard of care</i>)
TTD	czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time to treatment discontinuation</i>),
UC	Rak urotelialny (z ang. <i>urothelial cancer</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w skojarzeniu z pembrolizumabem (pembrolizumab), w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym nieresekcyjnym lub z przerzutami, którzy nie byli wcześniej poddani leczeniu systemowemu w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

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

Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla terapii enfortumabem wedotyny stosowanym w skojarzeniu z pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowej (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji enfortumabu wedotyny stosowanego z pembrolizumabem) oraz nowym (stan po objęciu refundacją enfortumabu wedotyny stosowanego z pembrolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnej strategii leczenia stosowanej w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Padcev 2025*);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktów Padcev oraz Keytruda.

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **istniejącym**, w którym produkt leczniczy Padcev (enfortumab wedotyny) nie jest obecnie refundowany systemowo ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Aktualnie w rozważanym wskazaniu chorzy mogą otrzymać chemioterapię gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną, a w przypadku braku progresji

po leczeniu CTH – leczenie podtrzymujące awelumabem w programie lekowym B.141.FM. (MZ 18/12/2024).

- **nowym**, w którym zakłada się, że Minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. W scenariuszu nowym, wnioskowana interwencja zastąpi częściowo technologię opcjonalną stosowaną w rozważanej populacji docelowej (terapia SoC).

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej interwencji. Zakładając objęcie refundacją produktu Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem od 1 stycznia 2026 r., horyzont analizy obejmuje pełne lata kalendarzowe 2026-2027. Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet płatnika jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Aktualnie w programie lekowym B.141.FM. refundowane są dwa inhibitory PD-1/PD-L1: awelumab (Bavencio), stosowany w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny oraz niwolumab (Opdivo), stosowany w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0.

Na podstawie powyższego, populację docelową dla wnioskowanej technologii w warunkach polskich stanowią obecnie pacjenci nie poddani wcześniej leczeniu systemowemu raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, którzy nie byli poddani leczeniu uzupełniającemu niwolumabem lub byli poddani leczeniu uzupełniającemu niwolumabem i nie doświadczyli nawrotu choroby w okresie do 12 miesięcy od zakończenia terapii niwolumabem.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, uwzględniając następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji oraz koszty opieki końca życia.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS dla produktu Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu.

Obliczenia przeprowadzono w wariantach podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) oraz wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym), skonstruowanych przy alternatywnych prognozach rozpowszechnienia wnioskowanej technologii. Analiza zawiera ponadto analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego

Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 365.

Wyniki

Liczebność populacji

Wielkość populacji docelowej dla wnioskowanej technologii oszacowano na **1 972 i 1 990 pacjentów** w pierwszych dwóch latach refundacji leku Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem (2026 i 2027 rok).

W wariancie podstawowym analizy, prognozowana roczna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem enfortumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosi **■ (Rok 1) i ■ (Rok 2)**.

Wpływ na budżet: wariant podstawowy

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach

wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o:

- **■ mln zł (Rok 1) i ■ mln zł (Rok 2)** w wariancie z uwzględnieniem RSS
- **126,2 mln zł (Rok 1) i 374,4 mln zł (Rok 2)** w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Prognozowana wartość refundacji odpowiednio produktu Padcev oraz pembrolizumabu w terapii EV+P po objęciu refundacją ze środków budżetowych wynosi:

- Lek Padcev: **■ mln zł (Rok 1), ■ mln zł (Rok 2),**
- pembrolizumab: **■ mln zł (Rok 1), ■ mln zł (Rok 2).**

Prognozowana w wariancie podstawowym roczna liczba zrefundowanych opakowań produktu Padcev (łącznie wszystkie prezentacje leku) wynosi kolejno **■**, w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu, natomiast w przypadku pembrolizumabu prognozowaną roczną liczbę zrefundowanych opakowań oszacowano na **■** w pierwszych dwóch latach refundacji terapii EV+P we wnioskowanym wskazaniu.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantach skrajnych analizy, prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego (min-max):

- **■ mln zł (Rok 1) i ■ mln zł (Rok 2)** w wariancie z uwzględnieniem RSS
- **100,9-176,6 mln zł (Rok 1) i 330,0-463,0 mln zł (Rok 2)** w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości (AW) wskazuje na względną stabilność prognozy inkrementalnego wpływu na budżet. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii wiązało się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika, w zakresie [REDACTED] mln zł (wariant z RSS) i 332,9-726,0 mln zł (wariant bez RSS) łącznie w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem. Największy wpływ na wyniki inkrementalne miało oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Wnioski końcowe

Obecnie w Polsce chorzy z rakiem urotelialnym nieresekcyjnym lub z przerzutami poddawani są terapii stanowiącej standard leczenia, tj.: chemioterapii gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatiną lub karboplatiną, a w przypadku braku progresji choroby po chemioterapii otrzymują oni leczenie podtrzymujące awelumabem w ramach programu lekowego B.141.FM.

Wydanie pozytywnej decyzji o refundacji enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia Ia/mUC pozwoli na rozszerzenie opcji terapeutycznych, które mogą zostać zastosowane u pacjentów i zaspokojenie dużej potrzeby klinicznej w zakresie udostępnienia efektywnych metod leczenia chorych na Ia/mUC.

Wyniki w przeprowadzonej analizie oraz całości raportu HTA wskazują, że objęcie refundacją produktu Padcev stosowanego w połączeniu z pembrolizumabem w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia

systemowego, stanowiącego znacznie skuteczniejszą opcję terapeutyczną niż obecny standard leczenia (SoC) będzie wiązało się z przewidywanym wzrostem wydatków płatnika publicznego o [REDACTED] w okresie dwóch lat od wprowadzenia pierwszej decyzji refundacyjnej w porównaniu z istniejącym scenariuszem. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły względną stabilność uzyskanych wyników.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielenia świadczeń zdrowotnych.

**ANALIZA
WPŁYWU**

NA BUDŻET PŁATNIKA



1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w skojarzeniu z produktem Keytruda (pembrolizumab), 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 oraz nie byli wcześniej poddani leczeniu systemowemu w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

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)”. W analizie przyjęto, że wniosek dotyczący objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach wnioskowanego wskazania będzie rozpatrywany równolegle do niniejszego wniosku refundacyjnego dla leku Padcev. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Padcev 2025*.

2 Metodyka

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym spełniający następujące kryteria:

- 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 proponowanego programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego *APD Padcev 2025*.

Wykonana analiza obejmuje następujące etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla terapii produktem leczniczym Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem (terapia EV+P) w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego,
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak systemowego finansowania produktu leczniczego Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego),
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Padcev 2025*),
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Padcev oraz kwotę refundacji leku Keytruda.

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów i założeń modelu.

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 365 zawierającym również model analizy ekonomicznej *AE Padcev 2025*, gdzie wyznaczone koszty posłużyły jako wartości źródłowe dla dalszych obliczeń analizy BIA.

W modelu wszystkie obliczenia przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w celu zachowania czytelności.

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Padcev (enfortumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z pembrolizumabem nie jest obecnie refundowany systemowo ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu. Zgodnie z analizą wytycznych klinicznych (*APD Padcev 2025*) w scenariuszu istniejącym w warunkach polskich optymalną metodą leczenia pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym rakiem urotelialnym w ramach pierwszej linii leczenia jest terapia stanowiąca standard leczenia (SoC), tj.: gemcytabina stosowana w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna), a w przypadku braku progresji po leczeniu chemioterapią - zastosowanie terapii podtrzymującej awelumabem, zgodnie z programem lekowym B.141.FM (MZ 18/12/2024).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Padcev, stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem, w zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. W scenariuszu nowym, wnioskowana interwencja zastąpi częściowo technologię opcjonalną (SoC) stosowaną w rozważanej populacji docelowej.

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji, w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). Ze względu na pomijalny udział wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia, w szczególności pełne finansowanie ze środków budżetowych technologii wnioskowanej (w zakresie programów lekowych) i technologii opcjonalnych (w zakresie programów lekowych lub chemioterapii), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie:

perspektywa płatnika publicznego, PPP), uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

2.3 Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ objęcia refundacją leku Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem na budżet płatnika w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji enfortumabu wedotyny we wnioskowanym wskazaniu, tj. w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Padcev w rozważanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono 1 stycznia 2026 r. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował pełne lata kalendarzowe 2026-2027.

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na miesięczne cykle, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach, co pozwala na precyzyjną prognozę zapotrzebowania na wnioskowaną technologię. Wartości kosztowe dla miesięcznych cykli wyznaczono z wykorzystaniem modelu analizy ekonomicznej (AE Padcev 2025).

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

Obecnie 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).

Natomiast produkt leczniczy Keytruda nie jest objęty refundacją w leczeniu raka urotelialnego (MZ 18/12/2024). Ponadto 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)” nie ma możliwości ubiegania się o refundację terapii pembrolizumabem w żadnym ze wskazań dotyczących raka urotelialnego w ramach RDTL (Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych), dlatego powyższy tryb finansowania leczenia nie został uwzględniony w analizie (AWA Keytruda 2025).

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 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Obecne warunki finansowania leku Padcev (MZ 18/12/2024).

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg	2813,00 zł	3038,04 zł	3220,32 zł	3220,32 zł	B.141.FM.	bezpłatny	0 zł
Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg	4219,50 zł	4557,06 zł	4830,48 zł	4830,48 zł	B.141.FM.	bezpłatny	0 zł

Wnioskowane wskazanie w analizach dotyczy poszerzenia możliwości leczenia enfortumabem wedotyny (w skojarzeniu z pembrolizumabem) u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy nie byli wcześniej poddani leczeniu systemowemu.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Padcev obejmują wprowadzenie poufnego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Padcev® (enfortumab wedotyny)	w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami
-------------------------------	---

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki w rozpatrywanym wskazaniu, dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny).

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 ¹⁾		
Urzędowa cena zbytu ²⁾		
Cena hurtowa ³⁾		
Cena hurtowa brutto ⁴⁾		
Grupa limitowa ⁵⁾	1291.0, Enfortumab wedotyny	
Podstawa limitu w grupie		
PDD ⁶⁾	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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Koszt dziennej terapii ⁷⁾	
Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. <i>risk sharing scheme</i>)	

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe

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

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

4 Liczebność populacji

4.1 Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym nieresekcyjnym lub z przerzutami (Ia/mUC), którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia systemowego w rozważanym wskazaniu, bez względu na możliwość kwalifikacji do leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (projekt opisu programu przedstawiono dokumencie *APD Padcev 2025*), wśród głównych kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach programu znajdują się:

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego;
- 2) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG;
- 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 5) 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).

Biorąc pod uwagę ostatnie kryterium kwalifikacji (historia leczenia inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w rozważanym wskazaniu) spośród wymienionych powyżej, aktualnie w programie lekowym B.141.FM. refundowane są dwa inhibitory PD-1/PD-L1:

- inhibitor PD-L1 – awelumab (produkt leczniczy Bavencio), stosowany w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny;
- inhibitor PD-1 – niwolumab (produkt leczniczy Opdivo), stosowany w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0.

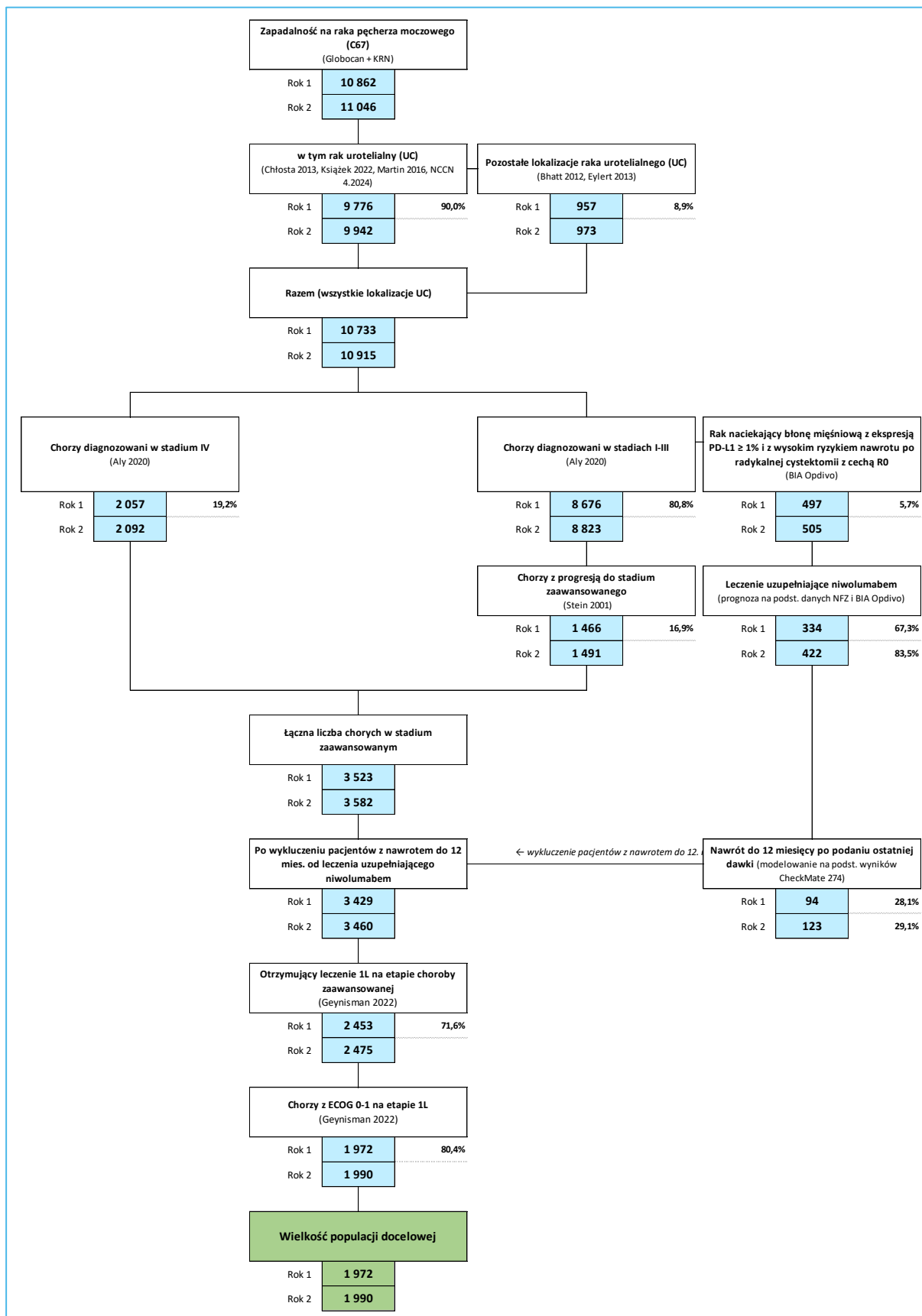
Na podstawie powyższego, populację docelową dla terapii skojarzonej enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem w warunkach polskich stanowią obecnie pacjenci:

- nie poddani leczeniu uzupełniającemu niwolumabem oraz nie poddani wcześniej leczeniu systemowemu raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, lub
- poddani leczeniu uzupełniającemu niwolumabem i niedoświadczający nawrotu choroby w okresie do 12 miesięcy od zakończenia terapii niwolumabem oraz nie poddani wcześniej leczeniu systemowemu raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami.

Liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii uzupełniającej niwolumabem oszacowano z zastosowaniem modelowania przepływu pacjentów w kolejnych miesiącach od wprowadzenia niwolumabu do programu lekowego. Kolejne kroki oszacowania opisano w Załączniku 15.3.

Wyjściowe oszacowanie liczebności populacji docelowej w wariancie podstawowym przeprowadzono w oparciu o schemat przedstawiony na poniższym wykresie (zob. Wykres 1).

Wykres 1. Diagram oszacowania populacji docelowej dla terapii EV+P.



Jako punkt wyjściowy oszacowań populacji docelowej przyjęto liczbę nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce (ICD-10: C67) wg KRN i Globocan. Uwzględniając kolejno zaczerpnięte z literatury: udział raka urotelialnego w liczbie rozpoznanych C67, udział innych lokalizacji raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C68), odsetek rozpoznanych UC w stadium zaawansowanym i ryzyko progresji z wcześniejszych stadiów do stadium zaawansowanego, oszacowana roczna liczba chorych z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniosła po ok. 3,5 tys. rocznie w pierwszych dwóch latach zakładanej refundacji wnioskowanej technologii (lata 2026-2027).

Wśród pacjentów z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem urotelialnym, poddanych wcześniej terapii uzupełniającej niwolumabem, subpopulacja z nawrotem choroby do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia stanowi grupę nie kwalifikującą się do leczenia w rozpatrywanym wskazaniu. Roczna liczebność tej grupy chorych, wyniosła 94 oraz 123 odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy. Biorąc pod uwagę kolejne etapy oszacowania: leczenie pierwszej linii na etapie choroby zaawansowanej oraz stan sprawności chorych z ECOG w zakresie 0-1, uzyskano liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii – **1972 pacjentów w pierwszym roku i 1990 pacjentów w drugim roku analizy.**

Schemat oszacowania populacji uwzględnia wymienione powyżej główne kryteria kwalifikacji do programu, z pominięciem m.in. szczegółowych kryteriów dotyczących chorób współistniejących. **Oszacowanie reprezentuje maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii, tj. nie uwzględnia ograniczeń związanych z dostępem do leczenia w programie lekowym.**

Poszczególne etapy oszacowania populacji docelowej dla terapii enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszych dwóch latach po zakładanym objęciu refundacją produktu Padcev ze środków budżetowych (2026-2027) przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast poszczególne etapy oszacowania omówiono szczegółowo w załączniku 15.2.

Tabela 3. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszych dwóch latach refundacji.

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2026 r.	Liczba pacjentów: 2027 r.	Źródło
<i>Populacja z zaawansowanym rakiem urotelialnym</i>					
1	Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza u osób dorosłych (ICD-10: C67)	-	10 862	11 046	Prognoza na podst. Globocan i KRN
2	w tym: rak urotelialny (UC)	90% z (1)	9 776	9 942	Chłosta 2013, Książek 2022, Martin 2016, NCCN 4.2024

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2026 r.	Liczba pacjentów: 2027 r.	Źródło
3	Pozostałe lokalizacje raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C68)	8,9% / (100%-8,9%) z (2)	957	973	<i>Bhatt 2012, Eylert 2013</i>
4	Łączna liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego (wszystkie lokalizacje)	-	10 733	10 915	Suma (2)+(3)
5	Liczba chorych w stopniu IV zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy	19,2% z (4)	2 057	2 092	<i>Aly 2020</i>
6	Liczba chorych w stopniu I-III zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy	80,8% z (4)	8 676	8 823	<i>Aly 2020</i>
7	W tym: chorzy, u których wystąpi progresja do stadium zaawansowanego	16,9% z (6)	1 466	1 491	<i>Stein 2001</i>
8	Łączna liczba nowych zachorowań na zaawansowanego raka urotelialnego	-	3 523	3 582	Suma (5)+(7)
<i>Populacja z nawrotem do 12 mies. po zakończeniu leczenia niwolumabem w terapii uzupełniającej, (populacja niekwalifikująca się do leczenia terapią EV+P)</i>					
9	rak naciekający błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0	5,7% z (6)	497	505	Na podstawie AWA <i>Opdivo 2023</i>
10	Liczba chorych włączanych na terapię uzupełniającą inhibitorem PD-1 (niwolumabem)	67,3 - 83,5% z (9)	334	422	Prognoza na podst. danych NFZ i BIA <i>Opdivo</i>
11	Liczba chorych z nawrotem do 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki niwolumabu	28-29% z (10)	94	123	Modelowanie przebiegu leczenia na podstawie krzywej DMFS z badania <i>CheckMate 274</i> (<i>Galsky 2024</i>)
<i>Populacja docelowa dla terapii EV+P</i>					
12	Liczba chorych w stadium zaawansowanym: którzy nie zostali poddani leczeniu niwolumabem oraz liczba chorych poddanych leczeniu niwolumabem z wykluczeniem pacjentów z nawrotem do 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki niwolumabu	-	3 429	3 460	Różnica (8)-(11)
13	w tym: otrzymujący leczenie w pierwszej linii na etapie choroby zaawansowanej	71,6% z (12)	2 453	2 475	<i>Geynisman 2022</i>
14	w tym: stan sprawności ECOG 0-1	80,4% of (13)	1 972	1 990	<i>Geynisman 2022</i>
Liczebność populacji docelowej			1 972	1 990	

Oszacowana wielkość aktualnej populacji docelowej dla terapii enfortumabu wedotyny i pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu wynosi **1 972 i 1 990 pacjentów** odpowiednio dla roku 2026 i 2027. Powyższe liczebności populacji wykorzystano do wyznaczenia pozycji rynkowych technologii

Padcev® (enfortumab wedotyny)

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

wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej w scenariuszu istniejącym (zob. Rozdział 5.1) i w scenariuszu nowym (zob. Rozdział 5.2).

4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z opisem populacji docelowej zawartym w analizie problemu decyzyjnego (*APD Padcev 2025*), produkt leczniczy Padcev jest stosowany w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny (*ChPL Padcev 2025*). Jednocześnie jednak, według zapisu Charakterystyki Produktu Leczniczego dla pembrolizumabu, enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem wskazany jest do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (*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 ostatecznie brzmienie wskazania dla **skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem obejmuje pacjentów niezależnie od możliwości zastosowania u nich związków platyny**, co wynika z ekstrapolacji wyników tej próby na rzadko występującą populację pacjentów niekwalifikujących się nawet do podania karboplatyny (*EPAR Keytruda 2024*).

Z uwagi na powyższe w ramach przedkładanych analizach przyjęto, że rozpatrywane wskazanie refundacyjne dotyczy zastosowania skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, bez względu na możliwość kwalifikacji do leczenia CTH opartą na pochodnych platyny. Populacja ujęta we wskazaniu refundacyjnym, uszczegółowionym we wnioskowanym programie lekowym odpowiada więc populacji, dla której oceniane skojarzenie EV+P zostało zarejestrowane. Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, pokrywa się z

oszacowaniem populacji dla wnioskowanej technologii przedstawionym w Rozdziale 4.1 (1 972 i 1 990 pacjentów odpowiednio w 2026 r. i 2027 r.).

4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z Uchwałą Rady NFZ za II kwartał 2024 r. (*UR NFZ 17/10/2024*), liczba pacjentów objętych leczeniem produktem Padcev w monoterapii w programie lekowym B.141.FM w pierwszym półroczu 2024 roku wyniosła w 106 chorych.

Jednocześnie należy zauważyć, że obecnie refundacja enfortumabu wedotyny odbywa się w ramach programu B.141.FM w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (la/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) (*MZ 18/12/2024*).

Produkt leczniczy Padcev stosowany w skojarzeniu z pembrolizumabem nie jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego (*MZ 18/12/2024*). Ponadto 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*), nie ma także możliwości ubiegania się o refundację terapii pembrolizumabem w żadnym ze wskazań dotyczących raka urotelialnego w ramach RDTL (Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych). Wobec powyższego należy przyjąć, że produkt leczniczy Padcev stosowany w skojarzeniu z pembrolizumabem nie jest obecnie stosowany w Polsce (liczba chorych leczonych z wykorzystaniem tej terapii jest równa 0).

5 Prognoza udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w porównywanych scenariuszach

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej, przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym, który zakłada brak refundacji leku Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu i tym samym przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy, oraz w scenariuszu nowym, przedstawiającym sytuację, w której enfortumab wedotyny stosowany

w skojarzeniu z pembrolizumabem zostanie objęty programem lekowym finansowanym ze środków budżetowych.

W wariantach podstawowym przyjęto, że pacjenci są włączani na terapię równomiernie w ciągu roku, tj. w każdym miesięcznym cyklu obliczeniowym leczenie rozpoczyna 1/12 populacji oszacowanej dla danego roku, co jest uzasadnione bieżącym diagnozowaniem chorych.

5.1 Scenariusz istniejący

Zgodnie z doбором komparatorów opisanym szczegółowo w *APD Padcev 2025*, aktualnie we wnioskowanym zakresie wskazań refundacyjnych produktu Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem znajduje się standard leczenia (SoC) w warunkach polskich, tj.: skojarzenie gemcytabiny z pochodną platyny, cisplatyną (GemCis) lub karboplatiną (GemKarbo), wraz z możliwością zastosowania awelumabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów bez progresji po CTH.

Terapia skojarzona gemcytabiną oraz pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) może być finansowana w ramach katalogu chemioterapii, natomiast leczenie podtrzymujące awelumabem jest obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

Zgodnie z założeniem braku refundacji produktu Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem, w scenariuszu istniejącym udział technologii opcjonalnej (SoC) przyjęto na poziomie 100% we wszystkich latach horyzontu czasowego (zob. Tabela 4). Liczebność populacji docelowej przedstawiono w Rozdziale 4.1.

Tabela 4. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu istniejącym.

Strategia leczenia	Udział w liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
EV+P	0%	0%	0	0
SoC	100%	100%	1 972	1 990

W scenariuszu istniejącym, prognozowana liczba pacjentów leczonych terapią standardową (SoC) w kolejnych latach wynosi: 1 972 (Rok 1) i 1 990 (Rok 2) pacjentów.

5.2 Scenariusz nowy

W wariantcie podstawowym analizy przyjęto założenie dotyczące rozpowszechnienia wnioskowanej technologii w pierwszych dwóch latach po objęciu refundacją. Zgodnie z oszacowaniami dostarczonymi przez Wnioskodawcę, w warunkach polskich w horyzoncie dwóch lat, terapia EV+P przejmie [REDACTED] rynku terapii standardowej SoC w drugim roku refundacji we wnioskowanym wskazaniu. Wartość tę ustalono na drodze analizy potrzeby klinicznej w populacji docelowej oraz funkcjonowania systemu ochrony zdrowia w Polsce. Strukturę rynku przyjętą w podstawowym wariantcie w scenariuszu nowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Udział w liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
EV+P	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Prognozowana roczna liczba pacjentów z rozważanej populacji docelowej, rozpoczynających leczenie z zastosowaniem enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu wynosi [REDACTED] (Rok 1) i [REDACTED] (Rok 2).

5.2.1 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)

W związku z niepewnością oszacowań liczebności populacji docelowej, zgodnie z wytycznymi Agencji (AOTMiT 2016) analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

- podstawowym (najbardziej prawdopodobnym);
- minimalnym;
- maksymalnym.

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach analizy.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynnik, który ma znaczący wpływ na rozpowszechnienie stosowanej technologii, tj. prognozowany poziom zastępowania technologii opcjonalnej przez terapię EV+P. Biorąc pod uwagę przewidywany zakres penetracji rynku przez Padcev stosowany w skojarzeniu z pembrolizumabem, w wariantach: minimalnym i maksymalnym przyjęto udziały zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 6. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu nowym (warianty skrajne: minimalny i maksymalny).

Strategia leczenia	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
EV+P	■	■	■	■
SoC	■	■	■	■

Prognozowaną strukturę leczenia w scenariuszu nowym (pacjenci rozpoczynający terapię) w wariantach skrajnych przedstawia Tabela 7. Założenia scenariusza istniejącego nie zmieniły się względem wariantu podstawowego.

Tabela 7. Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie – scenariusz nowy (warianty skrajne).

Strategia leczenia	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
EV+P	■	■	■	■
SoC	■	■	■	■

Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie EV+P w pierwszych dwóch latach refundacji produktu Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosi – odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym – ■ osób (Rok 1) oraz ■ osób (Rok 2).

6 Analiza kosztów

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia skorzystano z oszacowań kosztowych wyznaczonych w modelu farmakoekonomicznym (*AE Padcev 2025*) do wyznaczenia kosztów miesięcznych dla technologii wnioskowanej (EV+P) i technologii opcjonalnej (SoC). Szczegóły dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym AE i BIA załączonym do wniosku.

Model obliczeniowy zaprojektowano w formie przepływu populacji w kolejnych cyklach horyzontu czasowego. W każdym miesięcznym cyklu BIA obliczano wydatki płatnika publicznego, mnożąc liczbę pacjentów włączonych do tego cyklu przez odpowiednie miesięczne koszty dla każdej strategii leczenia. Obliczeniach uwzględniono również liczbę miesięcy, które upłynęły od rozpoczęcia leczenia. Przykładowo, w drugim miesiącu horyzontu BIA, łączne wydatki obliczano jako sumę (po wszystkich strategiach leczenia): iloczynu liczby pacjentów rozpoczynających daną terapię w drugim miesiącu horyzontu BIA i kosztów pierwszego miesiąca leczenia oraz liczby pacjentów rozpoczynających terapię w poprzednim

miesiącu (tj. pierwszym miesiącu horyzontu BIA) i kosztów drugiego miesiąca leczenia. Analogiczny schemat zastosowano dla pozostałych cykli obliczeniowych. Prognozowane roczne wydatki płatnika publicznego stanowiły sumę wydatków z 12 miesięcy składających się na dany rok refundacji wnioskowanej technologii. Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z zaleceniem AOTMiT (AOTMiT 2016).

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty porównywanych interwencji (enfortumab wedotyny i pembrolizumab; gemcytabina, cisplatyna, karboplatyna, awelumab),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty monitorowania choroby po okresie leczenia,
- koszty dalszych linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej nad pacjentem.

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

Na podstawie realnych wydatków NFZ z okresu styczeń–październik 2024 r. (NFZ 02/01/2025) wyznaczono udział poszczególnych prezentacji produktu Padcev w łącznym zużyciu enfortumabu wedotyny (zob. Tabela 8)

Uzyskane wartości wykorzystano do prognozy liczby zrefundowanych opakowań w scenariuszu nowym. Przyjęta struktura nie będzie miała wpływu na oszacowanie wydatków płatnika, a jedynie wpłynie na prognozowane zapotrzebowanie na poszczególne prezentacje leku.

Tabela 8. Prognozowany udział wnioskowanych prezentacji w liczbie zużytych opakowań leku Padcev.

Prezentacja leku Padcev	Udział w liczbie opakowań Padcev
Padcev, 20 mg x 1 fiol.	45,0%
Padcev, 30 mg x 1 fiol.	55,0%

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów uwzględnionych w modelu.

Tabela 9. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszt opakowania leku (dla płatnika): Padcev 20 mg x 1 fiol.	Bez RSS: [REDACTED] Z RSS: [REDACTED]	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (Rozdział 3, Tabela 2,)
Koszt opakowania leku (dla płatnika): Padcev 30 mg x 1 fiol.	Bez RSS: [REDACTED] Z RSS: [REDACTED]	
Koszt pembrolizumabu	69,35 zł/mg	NFZ 02/09/2024, UR NFZ 17/10/2024
Koszt gemcytabiny	0,0633 zł/mg	DGL 26/02/2025
Koszt cisplatyny	0,6263 zł/mg	
Koszt karboplatyny	0,2485 zł/mg	
Koszt awelumabu	11,00 zł/mg	NFZ 02/09/2024, UR NFZ 17/10/2024
Koszt podania leków w ramach programu lekowego	861,49 zł (za każde podanie)	zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL
Koszt podania leków w ramach chemioterapii	690,30 zł (za każde podanie)	zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL
Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii EV+P (rok 1)	3 621,33 zł / rok	Oszacowanie własne (zob. AE Padcev 2025)
Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii EV+P (rok 2 i kolejne)	2 539,60 zł / rok	Oszacowanie własne (zob. AE Padcev 2025)
Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie chemioterapii	478,61 zł / miesiąc	NFZ 10/2024/DGL
Leczenie zdarzeń niepożądanych	Zestawienie tabelaryczne (zob. AE Padcev 2025)	statystyki.nfz.gov.pl, EV-302
Koszt monitorowania pacjentów po zakończeniu leczenia, przed progresją choroby	73,99 zł / miesiąc	NFZ 132/2024/DSOZ, TA788
Koszt monitorowania pacjentów po progresji choroby	75,54 zł / miesiąc	NFZ 132/2024/DSOZ, TA788
Koszty dalszego leczenia	EV+P: 434,28 zł (leki) / 2 417,88 zł (podanie leków) SoC: 12 000,21 zł (leki) / 3 150,08 zł (podanie leków)	EV-302, założenia własne
Koszt opieki terminalnej	21 646,15 zł	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 02/04/2024

Szczegółowy opis analizy kosztów przedstawiono w dokumencie AE Padcev 2025.

7 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu, przyjętych w podstawowym wariantcie analizy wpływu na budżet, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry dotyczące liczebności populacji i struktury rynkowej		
Roczna liczebność populacji docelowej	Rok 1: 1 972 pacjentów Rok 2: 1 990 pacjentów	Na podstawie dostępnej epidemiologii oraz prognozy przepływu populacji leczonej niwolumabem w programie B.141.FM. (zob. Rozdział 4.1)
Udział rynkowy technologii opcjonalnych – Scenariusz istniejący	EV+P: 0% (Rok 1 i Rok 2) SoC: 100% (Rok 1 i Rok 2)	Prognoza Wnioskodawcy
Udział rynkowy technologii opcjonalnych – Scenariusz nowy	EV+P: ■ (Rok 1) / ■ (Rok 2) SoC: ■ (Rok 1) / ■ (Rok 2)	Prognoza Wnioskodawcy
Tempo włączania pacjentów do leczenia	Stopniowo i równomierne w skali roku	Założenie własne, uzasadnione bieżącym diagnozowaniem chorych
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach przedstawiono w załączniku 15.4	Wartości wyznaczone z użyciem modelu analizy ekonomicznej (AE Padcev 2025).
Inne parametry		
Długość horyzontu czasowego	2 lata (01.2026-12.2027)	Założenie własne (okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, licząc od prognozowanej daty objęcia refundacją)
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie własne

Szczegółowe parametry kosztowe przedstawiono w Rozdziale 6 (Tabela 9), natomiast wektory miesięcznych kosztów – w załączniku 15.4 (Tabela 33, Tabela 34).

8 Założenia wariantów analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono założenia wariantów analizy wrażliwości. Wybrane parametry badano w celu potwierdzenia ich przewidywanego istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet.

Tabela 11. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	cena Padcev +5%	CHB za opakowanie (bez RSS):	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
		Padcev 20 mg: ■	
		Padcev 30 mg: ■	
		CHB za opakowanie (z RSS):	
		Padcev 20 mg: ■	
		Padcev 30 mg: ■	

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 2	cena Padcev-5%	CHB za opakowanie (bez RSS): Padcev 20 mg: [REDACTED] Padcev 30 mg: [REDACTED] CHB za opakowanie (z RSS): Padcev 20 mg: [REDACTED] Padcev 30 mg: [REDACTED]	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 3	cena Padcev i Keytruda +5%	CHB za opakowanie (z RSS/bez RSS): Padcev 20 mg: jak w AW1 Padcev 30 mg: jak w AW1 Keytruda 100 mg: 7 282,26 zł	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 4	cena Padcev i Keytruda-5%	CHB za opakowanie (z RSS/bez RSS): Padcev 20 mg: jak w AW1 Padcev 30 mg: jak w AW1 Keytruda 100 mg: 6 588,71 zł	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 5	RDI = 100%	RDI = 100% (EV+P, SoC)	Wariant testujący koszty planowej terapii (bez modyfikacji dawek, pominiętych dawek i przerw w leczeniu)
AW 6	model OS dla EV+P- wykładniczy	model wykładniczy	Alternatywne modele parametryczne dopasowane do danych z EV-302
AW 7	model OS dla SoC- log-normalny	model log-normalny	
AW 8	brak ograniczeń czasu leczenia pembrolizumabem w terapii EV+P	brak ograniczeń dla krzywej TTD pembrolizumabu	Założenie własne
AW 9	odsetki pacjentów w stadium IV oraz z progresją do stadium IV-min	Przyjęte odsetki pacjentów dla kolejnych kryteriów: chorzy diagnozowani w stadium IV: 8% (Crow 2003), chorzy z progresją do stadium zaawansowanego: 15,4% (Hautmann 2006)	Założenie własne
AW 10	odsetki pacjentów w stadium IV oraz z progresją do stadium IV-max	Przyjęte odsetki pacjentów dla kolejnych kryteriów: chorzy diagnozowani w stadium IV: 27,0% (Aziz 2020), chorzy z progresją do stadium zaawansowanego: 27,6% (Madersbacher 2003)	Założenie własne
AW 11	alternatywne modelowanie przeżycia (SoC); odsetek AVE równy 50%	alternatywny sposób dopasowania krzywych PFS i OS dla komparatora, przyjęcie odsetka 50% pacjentów otrzymujących awelumab	Założenie zgodnie z analizą wrażliwości modelu CEM Wnioskodawcy

9 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie oszacowania populacji oraz metodyki modelu (w tym analizy kosztów), analogicznych do przedstawionych w ramach scenariusza istniejącego, po przyjęciu liczebności populacji docelowej prognozowanej na 2025 r., tj. 1 938 pacjentów. W poniższej tabeli przedstawiano aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Tabela 12. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Kategoria	Wydatki płatnika (2025 r.)
Koszty lekowe – EV+P, w tym:	0 zł
Padcev (wszystkie prezentacje), w tym:	0 zł
Padcev, 20 mg x 1 fiol.	0 zł
Padcev, 30 mg x 1 fiol.	0 zł
pembrolizumab	0 zł
Koszty lekowe - SoC	20 474 753 zł
Koszty podania leków	14 002 832 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)	3 204 423 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	21 739 113 zł
Koszty dalszego leczenia, w tym:	5 038 585 zł
Całkowite koszty lekowe kolejnych linii, w tym:	4 313 544 zł
Padcev stosowany w kolejnych liniach leczenia (koszty lekowe)	4 276 550 zł
Koszty monitorowania choroby (po okresie leczenia)	343 658 zł
Koszty opieki końca życia	8 476 655 zł
Razem	73 280 019 zł

Wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu w 2025 roku oszacowano na kwotę około 73,3 mln zł.

W związku z brakiem finansowania ze środków publicznych enfortumabu wedotyny w terapii EV+P we wnioskowanym wskazaniu, aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu wynoszą 0 zł.

10 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariantach podstawowym analizy. Dla czytelności prezentacji wydzielono podrozdziały, w obrębie których przedstawiono wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu ryzyka oraz bez jego uwzględnienia dla produktu Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem.

10.1 Wariant podstawowy

10.1.1 Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem.

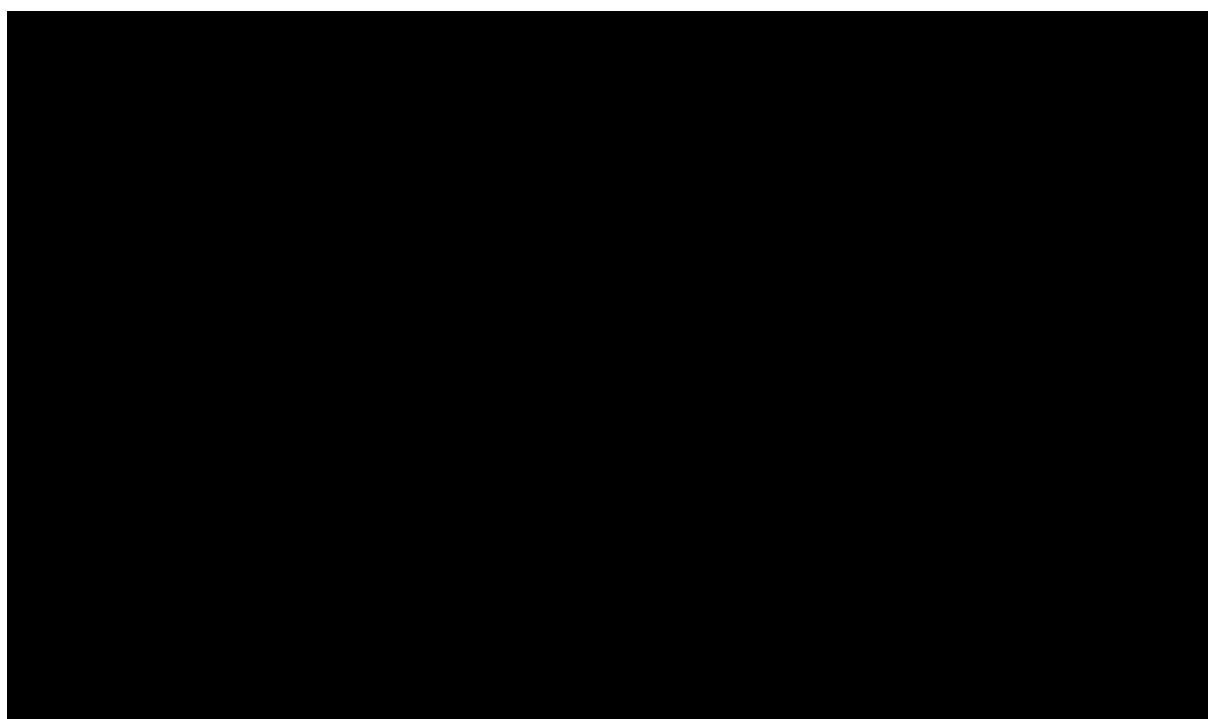
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS, wariant podstawowy

Scenariusz		Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący		74 579 207 zł	182 810 357 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki lekowe w terapii EV+P [zł]			
Scenariusz nowy	Summaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:		
	Padcev		
	Keytruda		
Scenariusz istniejący	Summaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:		
	Padcev	0 zł	0 zł
	Keytruda		
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Summaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:		
	Padcev		
	Keytruda		

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej z uwzględnieniem RSS wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego

Składowa kosztów lekowych dla enfortumabu wedotyny (Padcev) wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym, natomiast w przypadku pembrolizumabu wynosi ona [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Wpływ na budżet objęcia refundacją wnioskowanej technologii w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej podsumowano na wykresie poniżej. Duży przyrost wydatków związanych z lekiem Padcev w drugim roku finansowania wynika głównie ze znacznego wzrostu odsetka pacjentów włączanych na leczenie oraz z kumulowania się populacji leczonych (pacjenci kontynuują terapię rozpoczętą w poprzednim roku).

Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.



Szczegółowy wpływ na budżet w podziale na wyróżnione w modelu kategorie kosztów przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Koszty lekowe terapii EV+P, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
enfortumab wedotyny, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
Padcev, 20 mg x 1 fiol.	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Padcev, 30 mg x 1 fiol.		
pembrolizumab		
Koszty lekowe terapii SoC		
Koszty podania leków		
Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
Koszty dalszego leczenia, w tym:		
Padcev stosowany w kolejnych liniach leczenia (koszty lekowe)		
Koszty monitorowania choroby po okresie leczenia		
Koszty opieki końca życia		
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Koszty lekowe terapii EV+P, w tym:		
enfortumab wedotyny, w tym:		
Padcev, 20 mg x 1 fiol.		
Padcev, 30 mg x 1 fiol.		
pembrolizumab		
Koszty lekowe terapii SoC		
Koszty podania leków		
Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
Koszty dalszego leczenia, w tym:		
Padcev stosowany w kolejnych liniach leczenia (koszty lekowe)		
Koszty monitorowania choroby po okresie leczenia		
Koszty opieki końca życia		
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Koszty lekowe terapii EV+P, w tym:	0 zł	0 zł
enfortumab wedotyny, w tym:	0 zł	0 zł
Padcev, 20 mg x 1 fiol.	0 zł	0 zł
Padcev, 30 mg x 1 fiol.	0 zł	0 zł
pembrolizumab	0 zł	0 zł
Koszty lekowe terapii SoC	20 837 752 zł	85 774 318 zł
Koszty podania leków	14 251 090 zł	22 510 408 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)	3 261 234 zł	4 717 033 zł

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	22 124 527 zł	22 324 105 zł
Koszty dalszego leczenia, w tym:	5 127 914 zł	23 258 601 zł
Padcev stosowany w kolejnych liniach leczenia (koszty lekowe)	4 352 369 zł	19 740 973 zł
Koszty monitorowania choroby po okresie leczenia	349 751 zł	1 183 537 zł
Koszty opieki końca życia	8 626 938 zł	23 042 355 zł

Koszty lekowe terapii EV+P (ze względu na jej wyższą skuteczność w porównaniu do SoC) stanowią główną składową różniącą się w porównanych scenariuszach. Objęcie refundacją leku Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem zmniejszy m.in. koszty refundacji terapii SoC oraz koszty zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie wprowadzenie refundacji produktu Padcev w ramach terapii EV+P przyczyni się do spadku wydatków na lek Padcev stosowany w 2. i kolejnych liniach leczenia w rozpatrywanym wskazaniu.

10.1.2 Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS dla produktu Padcev przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz		Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]			
Scenariusz nowy		200 738 344 zł	557 178 725 zł
Scenariusz istniejący		74 579 207 zł	182 810 357 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		126 159 137 zł	374 368 368 zł
Wydatki lekowe w terapii EV+P [zł]			
Scenariusz nowy	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:	133 445 148 zł	408 310 330 zł
	Padcev	87 684 274 zł	260 264 697 zł
	Keytruda	45 760 874 zł	148 045 632 zł
Scenariusz istniejący	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:		
	Padcev	0 zł	0 zł
	Keytruda		
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:	133 445 148 zł	408 310 330 zł
	Padcev	87 684 274 zł	260 264 697 zł
	Keytruda	45 760 874 zł	148 045 632 zł

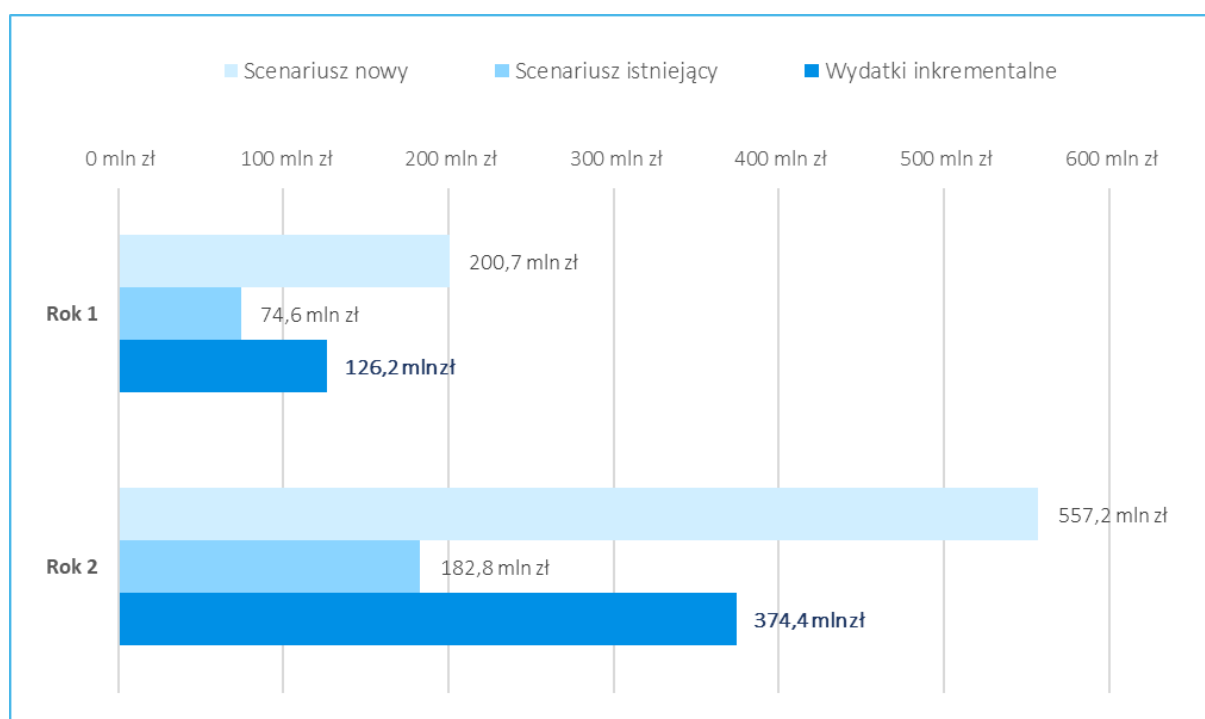
W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla leku Padcev, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej po objęciu refundacją enfortumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z

pembrolizumabem wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o **126,2 mln zł (Rok 1)** oraz **374,4 mln zł (Rok 2)**.

Składowa kosztów lekowych dla enfortumabu wedotyny (Padcev) wynosi kolejno **87,7 mln zł i 260,3 mln zł** w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym, natomiast w przypadku pembrolizumabu wynosi ona **45,8 mln zł i 148,0 mln zł** w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Wpływ na budżet objęcia refundacją wnioskowanej technologii w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.



Szczegółowy wpływ na budżet w podziale na wyróżnione w modelu kategorie kosztów przedstawia Tabela 16.

Tabela 16. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Koszty lekowe terapii EV+P, w tym:	133 445 148 zł	408 310 330 zł
enfortumab wedotyny, w tym:	87 684 274 zł	260 264 697 zł
Padcev, 20 mg x 1 fiol.	30 924 088 zł	91 788 960 zł

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Padcev, 30 mg x 1 fiol.	56 760 186 zł	168 475 737 zł
pembrolizumab	45 760 874 zł	148 045 632 zł
Koszty lekowe terapii SoC	-5 209 438 zł	-27 751 296 zł
Koszty podania leków	2 524 227 zł	9 236 292 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)	-71 120 zł	148 356 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	-2 372 781 zł	-5 267 207 zł
Koszty dalszego leczenia, w tym:	-1 168 579 zł	-6 730 098 zł
Padcev stosowany w kolejnych liniach leczenia (koszty lekowe)	-1 088 092 zł	-6 252 733 zł
Koszty monitorowania choroby po okresie leczenia	-44 893 zł	-150 628 zł
Koszty opieki końca życia	-943 427 zł	-3 427 381 zł
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Koszty lekowe terapii EV+P, w tym:	133 445 148 zł	408 310 330 zł
enfortumab wedotyny, w tym:	87 684 274 zł	260 264 697 zł
Padcev, 20 mg x 1 fiol.	30 924 088 zł	91 788 960 zł
Padcev, 30 mg x 1 fiol.	56 760 186 zł	168 475 737 zł
pembrolizumab	45 760 874 zł	148 045 632 zł
Koszty lekowe terapii SoC	15 628 314 zł	58 023 022 zł
Koszty podania leków	16 775 316 zł	31 746 700 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)	3 190 115 zł	4 865 390 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	19 751 746 zł	17 056 898 zł
Koszty dalszego leczenia, w tym:	3 959 335 zł	16 528 503 zł
Padcev stosowany w kolejnych liniach leczenia (koszty lekowe)	3 264 277 zł	13 488 241 zł
Koszty monitorowania choroby po okresie leczenia	304 858 zł	1 032 909 zł
Koszty opieki końca życia	7 683 512 zł	19 614 974 zł
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Koszty lekowe terapii EV+P, w tym:	0 zł	0 zł
enfortumab wedotyny, w tym:	0 zł	0 zł
Padcev, 20 mg x 1 fiol.	0 zł	0 zł
Padcev, 30 mg x 1 fiol.	0 zł	0 zł
pembrolizumab	0 zł	0 zł
Koszty lekowe terapii SoC	20 837 752 zł	85 774 318 zł
Koszty podania leków	14 251 090 zł	22 510 408 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)	3 261 234 zł	4 717 033 zł

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	22 124 527 zł	22 324 105 zł
Koszty dalszego leczenia, w tym:	5 127 914 zł	23 258 601 zł
Padcev stosowany w kolejnych liniach leczenia (koszty lekowe)	4 352 369 zł	19 740 973 zł
Koszty monitorowania choroby po okresie leczenia	349 751 zł	1 183 537 zł
Koszty opieki końca życia	8 626 938 zł	23 042 355 zł

Należy zaznaczyć, że obliczenia przeprowadzone w wariantcie nieuwzględniającym instrument dzielenia ryzyka wynikają z wymagań minimalnych (MZ 24/10/2023), a proponowany mechanizm RSS jest nieodłączną częścią proponowanych warunków refundacji produktu Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem we wnioskowanej populacji.

10.1.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Padcev oraz Keytruda we wnioskowanym programie lekowym

W Tabeli 17. przedstawiano scenariusz nowy uwzględniając prognozy zużycia enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu w programie lekowym z wyszczególnieniem rocznej liczby pacjentów włączonych do terapii EV+P (nowi, kontynuujący i wszyscy pacjenci), średniomiesięczną liczbę leczonych i prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktów leczniczych Padcev oraz Keytruda w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 17. Prognoza zużycia enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Statystyka	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów EV+P	■	■
Liczba pacjentów kontynuujących leczenie z poprzedniego roku	■	■
Łączna liczba leczonych (nowi i kontynuujący)	■	■
Średniomiesięczna liczba leczonych	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Padcev – łącznie, w tym:	■	■
Padcev 20 mg x 1 fiol.	■	■
Padcev 30 mg x 1 fiol.	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Keytruda 100 mg	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Padcev wynosi ■ (2026 r.) i ■ (2027 r.) w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu,

natomiast dla pembrolizumabu jest to [REDACTED] (2026 r.) oraz [REDACTED] (2027 r.) opakowań w kolejnych latach refundacji.

10.2 Wariant minimalny

10.2.1 Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS

W Tabeli 18 przedstawiono wyniki analizy w wariantcie minimalnym z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz		Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]			
Scenariusz nowy		[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący		[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki lekowe w terapii EV+P [zł]			
Scenariusz nowy	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
	Padcev	[REDACTED]	[REDACTED]
	Keytruda	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:		
	Padcev	0 zł	0 zł
	Keytruda		
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
	Padcev	[REDACTED]	[REDACTED]
	Keytruda	[REDACTED]	[REDACTED]

W wariantcie minimalnym z uwzględnieniem proponowanego RSS, wydatki ponoszone w populacji docelowej po objęciu refundacją enfortumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o [REDACTED] refundacji. Składowa kosztów lekowych dla enfortumabu wedotyny (Padcev) wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym, natomiast w przypadku pembrolizumabu wynosi ona [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

10.2.2 Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wariantu minimalnego z pominięciem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Padcev.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz		Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]			
Scenariusz nowy		175 506 516 zł	512 856 373 zł
Scenariusz istniejący		74 579 207 zł	182 810 357 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		100 927 309 zł	330 046 016 zł
Wydatki lekowe w terapii EV+P [zł]			
Scenariusz nowy	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:	106 756 118 zł	358 964 002 zł
	Padcev	70 147 419 zł	229 445 816 zł
	Keytruda	36 608 699 zł	129 518 186 zł
Scenariusz istniejący	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:		
	Padcev	0 zł	0 zł
	Keytruda		
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:	106 756 118 zł	358 964 002 zł
	Padcev	70 147 419 zł	229 445 816 zł
	Keytruda	36 608 699 zł	129 518 186 zł

W wariantcie minimalnym bez uwzględnienia RSS, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej po objęciu refundacją enfortumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o **100,9 mln zł (Rok 1)** oraz **330,0 mln zł (Rok 2)**.

Składowa kosztów lekowych dla enfortumabu wedotyny (Padcev) wynosi kolejno **70,2 mln zł** i **229,4 mln zł** w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym, natomiast w przypadku pembrolizumabu wynosi ona **36,6 mln zł** i **129,5 mln zł** w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

10.2.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Padcev oraz Keytruda we wnioskowanym programie lekowym

W Tabeli 20 przedstawiano prognozy zużycia enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu w programie lekowym w scenariuszu nowym w wariancie minimalnym analizy.

Tabela 20. Prognoza zużycia enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wariant minimalny

Statystyka	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	■	■
Liczba pacjentów kontynuujących leczenie z poprzedniego roku	■	■
Łączna liczba leczonych (nowi i kontynuujący)	■	■
Średniomiesięczna liczba leczonych	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Padcev – łącznie, w tym:	■	■
Padcev 20 mg x 1 fiol.	■	■
Padcev 30 mg x 1 fiol.	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Keytruda 100 mg	■	■

Prognozowana w wariancie minimalnym liczba zrefundowanych opakowań produktu Padcev wynosi ■ w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu, natomiast dla pembrolizumabu wynosi ■ opakowań w kolejnych latach refundacji.

10.3 Wariant maksymalny

10.3.1 Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS

Tabela 21 przedstawia wyniki analizy minimalnej w wariancie maksymalnym z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant maksymalny z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]		
Scenariusz nowy	■	■
Scenariusz istniejący	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■	■

Scenariusz		Rok 1	Rok 2
Wydatki lekowe w terapii EV+P [zł]			
Scenariusz nowy	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:		
	Padcev		
	Keytruda		
Scenariusz istniejący	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:		
	Padcev	0 zł	0 zł
	Keytruda		
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:		
	Padcev		
	Keytruda		

W wariantcie maksymalnym z uwzględnieniem RSS dla leku Padcev, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej po objęciu refundacją enfortumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o [REDACTED]. Składowa kosztów lekowych dla pierwszego i drugiego refundacji dla enfortumabu wedotyny (Padcev) wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym, natomiast w przypadku pembrolizumabu wynosi ona [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

10.3.2 Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wariantu maksymalnego z pominięciem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Padcev.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz		Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]			
Scenariusz nowy		251 201 998 zł	645 823 429 zł
Scenariusz istniejący		74 579 207 zł	182 810 357 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		176 622 792 zł	463 013 072 zł
Wydatki lekowe w terapii EV+P [zł]			
Scenariusz nowy	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:	186 823 207 zł	507 002 986 zł
	Padcev	122 757 983 zł	321 902 460 zł
	Keytruda	64 065 223 zł	185 100 526 zł
Scenariusz istniejący	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:		
	Padcev	0 zł	0 zł

Scenariusz		Rok 1	Rok 2
Keytruda			
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Sumaryczne koszty lekowe (EV+P), w tym:	186 823 207 zł	507 002 986 zł
	Padcev	122 757 983 zł	321 902 460 zł
	Keytruda	64 065 223 zł	185 100 526 zł

W wariantcie maksymalnym bez uwzględnienia RSS dla leku Padcev, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej po objęciu refundacją enfortumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o **176,6 mln zł (Rok 1)** oraz **463,0 mln zł (Rok 2)**. Składowa kosztów lekowych w dwóch latach refundacji dla enfortumabu wedotyny (Padcev) wynosi kolejno **122,8 mln zł** i **321,9 mln zł** w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym, natomiast w przypadku pembrolizumabu wynosi ona **64,1 mln zł** i **185,1 mln zł** w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

10.3.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Padcev oraz Keytruda we wnioskowanym programie lekowym

W Tabeli 23 przedstawiono prognozy zużycia enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu w programie lekowym w scenariuszu nowym, w wariantcie maksymalnym analizy.

Tabela 23. Prognoza zużycia enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Statystyka	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	■	■
Liczba pacjentów kontynuujących leczenie z poprzedniego roku	■	■
Łączna liczba leczonych (nowi i kontynuujący)	■	■
Średniomiesięczna liczba leczonych	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Padcev – łącznie, w tym:	■	■
Padcev 20 mg x 1 fiol.	■	■
Padcev 30 mg x 1 fiol.	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Keytruda 100 mg	■	■

Prognozowana w wariantcie maksymalnym liczba zrefundowanych opakowań produktu Padcev wynosi ■ (Rok 1) i ■ (Rok 2) we wnioskowanym wskazaniu, natomiast dla pembrolizumabu wynosi

■ (Rok 1) oraz ■ (Rok 2) opakowań w okresie trwania pierwszej decyzji refundacyjnej dla terapii skojarzonej we wnioskowanym wskazaniu.

10.4 Analiza wrażliwości

10.4.1 Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS

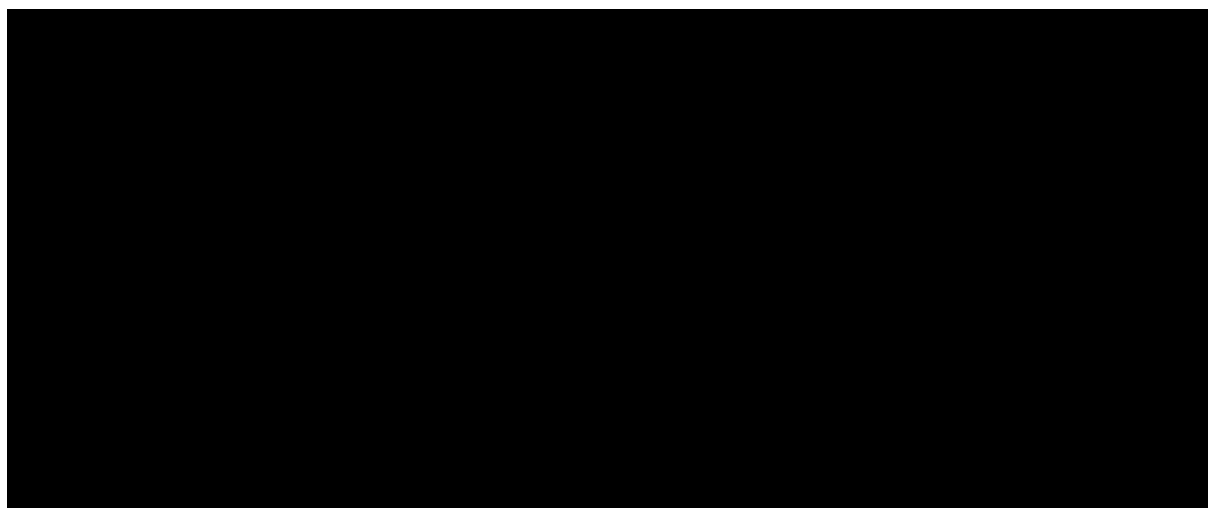
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Padcev.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne [zł]		
Podstawowy	■	■
AW 1: cena Padcev +5%	■	■
AW 2: cena Padcev -5%	■	■
AW 3: cena Padcev i Keytruda +5%	■	■
AW 4: cena Padcev i Keytruda -5%	■	■
AW 5: RDI = 100%	■	■
AW 6: model OS dla EV+P - wykładniczy	■	■
AW 7: model OS dla SoC - log-normalny	■	■
AW 8: brak ograniczeń czasu leczenia pembrolizumabem w terapii EV+P	■	■
AW 9: odsetki pacjentów w stadium IV oraz z progresją do stadium IV - min	■	■
AW 10: odsetki pacjentów w stadium IV oraz z progresją do stadium IV - max	■	■
AW 11: alternatywne modelowanie przeżycia (SoC); odsetek AVE równy 50%	■	■
Wydatki inkrementalne na leki Padcev + Keytruda [zł]		
Podstawowy	■	■
AW 1: cena Padcev +5%	■	■
AW 2: cena Padcev -5%	■	■
AW 3: cena Padcev i Keytruda +5%	■	■
AW 4: cena Padcev i Keytruda -5%	■	■
AW 5: RDI = 100%	■	■
AW 6: model OS dla EV+P - wykładniczy	■	■
AW 7: model OS dla SoC - log-normalny	■	■
AW 8: brak ograniczeń czasu leczenia pembrolizumabem w terapii EV+P	■	■
AW 9: odsetki pacjentów w stadium IV oraz z progresją do stadium IV - min	■	■
AW 10: odsetki pacjentów w stadium IV oraz z progresją do stadium IV - max	■	■
AW 11: alternatywne modelowanie przeżycia (SoC); odsetek AVE równy 50%	■	■

Na poniższym wykresie przedstawiono uzyskane wyniki analizy wrażliwości w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka.

Wykres 4. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.



Analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność prognozy inkrementalnego wpływu na budżet. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii wiązało się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika w łącznym zakresie od [czarna klatka] w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem. Największy wpływ na wyniki inkrementalne miało oszacowanie liczebności populacji docelowej (przyjęcie minimalnych/maksymalnych odsetków pacjentów w stadium IV nowotworu oraz z progresją do stadium IV nowotworu).

10.4.2 Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Padcev.

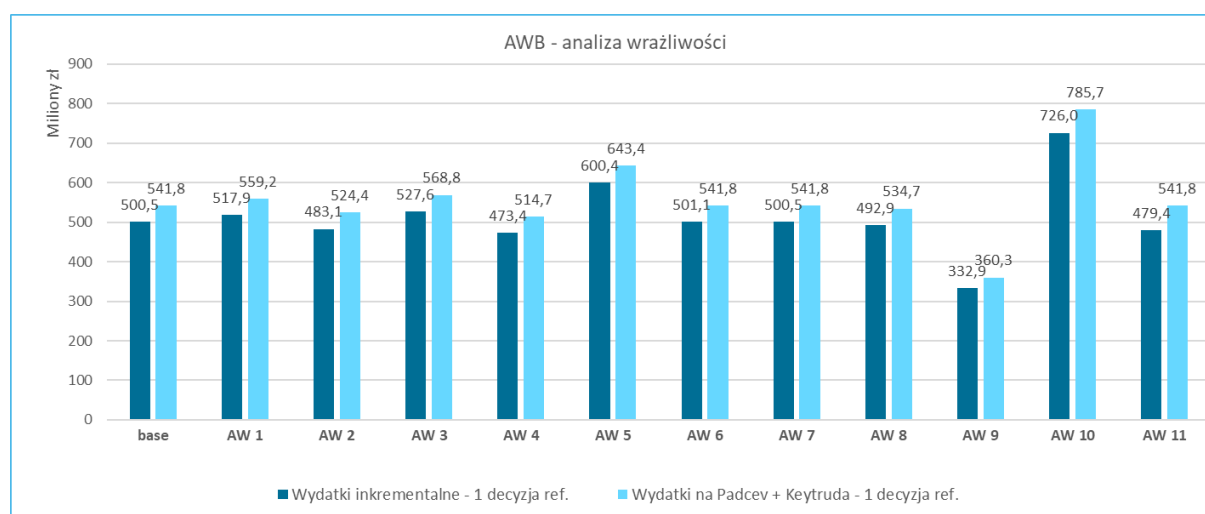
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne [zł]		
Podstawowy	126 159 137 zł	374 368 368 zł
AW 1: cena Padcev +5%	130 543 351 zł	387 381 603 zł
AW 2: cena Padcev -5%	121 774 923 zł	361 355 133 zł
AW 3: cena Padcev i Keytruda +5%	132 831 394 zł	394 783 884 zł
AW 4: cena Padcev i Keytruda -5%	119 486 879 zł	353 952 851 zł
AW 5: RDI = 100%	148 646 111 zł	451 733 248 zł

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
AW 6: model OS dla EV+P - wykładniczy	126 330 197 zł	374 740 841 zł
AW 7: model OS dla SoC - log-normalny	126 102 983 zł	374 442 064 zł
AW 8: brak ograniczeń czasu leczenia pembrolizumabem w terapii EV+P	125 001 436 zł	367 889 082 zł
AW 9: odsetki pacjentów w stadium IV oraz z progresją do stadium IV - min	84 088 456 zł	248 791 502 zł
AW 10: odsetki pacjentów w stadium IV oraz z progresją do stadium IV - max	182 734 650 zł	543 240 739 zł
AW 11: alternatywne modelowanie przeżycia (SoC); odsetek AVE równy 50%	122 989 414 zł	356 392 581 zł
Wydatki inkrementalne na leki Padcev + Keytruda [zł]		
Podstawowy	133 445 148 zł	408 310 330 zł
AW 1: cena Padcev +5%	137 829 361 zł	421 323 565 zł
AW 2: cena Padcev -5%	129 060 934 zł	395 297 095 zł
AW 3: cena Padcev i Keytruda +5%	140 117 405 zł	428 725 846 zł
AW 4: cena Padcev i Keytruda -5%	126 772 890 zł	387 894 813 zł
AW 5: RDI = 100%	156 235 461 zł	487 195 431 zł
AW 6: model OS dla EV+P - wykładniczy	133 445 148 zł	408 310 330 zł
AW 7: model OS dla SoC - log-normalny	133 445 148 zł	408 310 330 zł
AW 8: brak ograniczeń czasu leczenia pembrolizumabem w terapii EV+P	132 372 727 zł	402 298 820 zł
AW 9: odsetki pacjentów w stadium IV oraz z progresją do stadium IV - min	88 944 778 zł	271 372 280 zł
AW 10: odsetki pacjentów w stadium IV oraz z progresją do stadium IV - max	193 288 041 zł	592 460 915 zł
AW 11: alternatywne modelowanie przeżycia (SoC); odsetek AVE równy 50%	133 445 148 zł	408 310 330 zł

Poniższy wykres przedstawia uzyskane wyniki analizy wrażliwości w wariancie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 5. Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS.



We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii wiązało się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika w łącznym zakresie od 332,9 do 726,0 mln zł w dwuletnim

okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem. Największy wpływ na wyniki inkrementalne miało oszacowanie liczebności populacji docelowej.

11 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wydanie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją terapii skojarzonej enfortumabu wedotyny (Padcev) z pembrolizumabem w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym (la/mUC), którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia systemowego w rozważanym wskazaniu, nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami związanymi np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy zmianą zasad diagnostyki. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady funkcjonujące w obecnym programie lekowym B.141.FM., zdefiniowane w opisie wnioskowanego programu lekowego.

12 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

Decyzja dotycząca finansowania leku Padcev w terapii EV+P ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Jednocześnie, z perspektywy społecznej, zapewnienie bardziej efektywnej terapii w miejsce obecnie stosowanego standardu leczenia (SoC) może wpłynąć na lepsze rokowanie chorych.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 26).

Tabela 26. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie

Kryterium	Ocena
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Istotna korzyść dla wąskiej populacji chorych na zaawansowanego raka urotelialnego
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Tak
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

13 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego efektu jaki miałyby refundacja leku Padcev (enfortumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący czas trwania wnioskowanej decyzji refundacyjnej. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika w stosunku do stanu istniejącego o [REDACTED] rocznie z analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o [REDACTED] w analizie bez RSS. Należy przy tym zwrócić uwagę, że wyższy koszt terapii z EV+P uzasadniony jest wyższą skutecznością względem SoC, co wiąże się z istotnym klinicznie wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby (52% niższe ryzyko progresji w ramieniu EV+P względem SoC) i przeżycia całkowitego u chorych na Ia/mUC dla tej terapii (49% niższe ryzyko zgonu w ramieniu EV+P względem SoC) zgodnie z badaniem klinicznym RCT III fazy EV-302 (por. *AKL Padcev 2025*).

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej, stanowiącą podstawę dalszych kalkulacji wpływu na budżet, wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, bazy Globocan, jak i dane literaturowe odnalezione w ramach przeglądu literatury. Wykonano również prognozę liczebności pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu niwolumabem (na podst. statystyk NFZ oraz AWA *Opdivo 2023*) oraz modelowanie przepływu pacjentów w programie leczenia niwolumabem w celu wykluczenia subpopulacji z szybkim nawrotem po terapii podtrzymującej tym inhibitorem PD-1.

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilość zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) przeprowadzono wykorzystując źródłowe wartości kosztowe przeprowadzonej równolegle analizy ekonomicznej (AE *Padcev 2025*), co zapewnia spójność pomiędzy obliczeniami przeprowadzonymi w analizie wpływu na budżet oraz w analizie ekonomicznej.

Najważniejsze potencjalne ograniczenia analizy wpływu na budżet dotyczą poniższych kwestii:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej wiąże się z pewnym stopniem niepewności, wynikającym z uwzględnienia literaturowych odsetków pacjentów dla różnych kryteriów zawężających tę populację. Jednakże, wybór spośród licznych wartości źródłowych (załącznik 15.2) pozwolił na zminimalizowanie tej niepewności oraz zwiększenie precyzji i wiarygodności w analizach.
- Oszacowanie udziałów rynkowych terapii EV+P obarczone jest niepewnością związaną dotyczącą określenia realnego wpływu rozpoczęcia refundacji wnioskowanej terapii na praktykę kliniczną w warunkach polskich. Aby zminimalizować powyższe niepewności została przeprowadzona analiza uwzględniająca zarówno warianty minimalne jak i maksymalne. Holistyczne podejście Wnioskodawcy do kwestii udziałów rynkowych pozwoliło na zweryfikowanie potencjalnych scenariuszy rynkowych i zwiększenia wiarygodności prognoz.
- Ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej AE *Padcev 2025*, które odnoszą się również do modelu wpływu na budżet. Wynikają one ze struktury wykorzystanego modelu, w ramach której bezpośrednio korzystano z oszacowań kosztów w kolejnych cyklach leczenia wspólnych z modelem ekonomicznym.

14 Wnioski końcowe

Wyniki w przeprowadzonej analizie oraz całości raportu HTA wskazują, że objęcie refundacją produktu Padcev stosowanego w połączeniu z pembrolizumabem w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów

z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia systemowego, stanowiącego znacznie skuteczniejszą opcję terapeutyczną niż obecny standard leczenia (SoC) będzie wiązało się z przewidywanym wzrostem wydatków płatnika publicznego o [REDACTED] w okresie dwóch lat od wprowadzenia pierwszej decyzji refundacyjnej w porównaniu z istniejącym scenariuszem. Należy podkreślić, że analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników, co zwiększa ich wiarygodność.

Ponadto nie zidentyfikowano żadnych problemów etycznych ani społecznych związanych z finansowaniem tej technologii z budżetu publicznego. Wprowadzenie refundacji enfortumabu wedotyny w połączeniu z pembrolizumabem w rozważanym wskazaniu nie będzie wiązało się z dodatkowymi wymaganiami organizacyjnymi w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych.

Należy wskazać, iż umożliwienie refundacji terapii skojarzonej EV+P, biorąc pod uwagę jej wysoką skuteczność będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym w Polsce. Refundacja terapii EV+P pozwoli także na istotną zmianę paradygmatu leczenia raka urotelialnego w Polsce, zgodnego z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi i udostępnieniu chorym na początku leczenia choroby zaawansowanej możliwie najlepszej i najbardziej skutecznej opcji terapeutycznej.

15 Załączniki

15.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

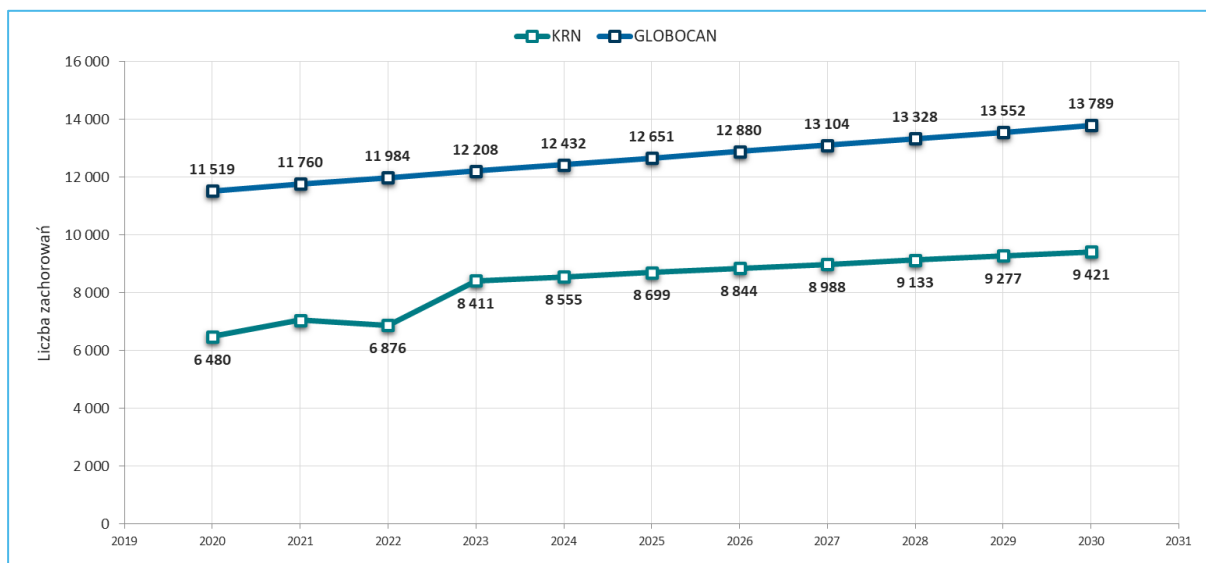
Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDACTED]	modelowanie, przeprowadzenie obliczeń i opis wyników
[REDACTED]	opis metodyki analizy
[REDACTED]	modelowanie, opis metodyki analizy przeprowadzenie obliczeń i opis wyników
[REDACTED]	ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

15.2 Liczebność populacji – szczegółowe omówienie etapów oszacowania

Zachorowalność na raka urotelialnego (Krok 1-4 oszacowania)

W oszacowaniu zachorowalności na raka pęcherza moczowego posłużono się danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz bazy Globocan. KRN wskazuje coroczną liczbę unikalnych pacjentów, którzy zachorowali na raka pęcherza moczowego (ICD-10 C67) w danym roku. Najnowsze dane dostępne są dla 2022 roku (*KRN 2025*). Natomiast w bazie Globocan przedstawiona została prognozowana zapadalność na raka pęcherza moczowego w latach 2025, 2030, 2035 i 2040. W oparciu o dane wyznaczono funkcję liniową, charakteryzującą się wysokim stopniem dopasowania do danych, które w dalszym etapie posłużyły do przeprowadzenia interpolacji liczby nowych zachorowań na raka urotelialnego na lata 2026-2027. Na Wykres 6 przedstawiano prognozowaną liczbę nowych zachorowań na raka pęcherza na podstawie danych KRN i Globocan.

Wykres 6. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce – na podstawie danych KRN i Globocan.



Zarówno dane z bazy Globocan jak i KRN **wykazują trend wzrostowy liczby chorych na raka pęcherza moczowego**. Dane z bazy Globocan wskazują na wyższą liczbę zachorowań w porównaniu z danymi z KRN. Z uwagi na tę rozbieżność, w wariantach podstawowych przyjęto średnią z wartości zaokrąglonych, oszacowanych dla kolejnych lat w oparciu o prognozę na podstawie KRN i Globocan. W poniższej tabeli zestawiono prognozowaną zachorowalność na raka pęcherza moczowego w Polsce na podstawie zidentyfikowanych źródeł danych:

- dane z Krajowego Rejestru Nowotworów,
- dane z bazy danych Globocan,
- uśrednione dane z bazy KRN i Globocan.

Tabela 27. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka pęcherza moczowego w latach 2025-2027.

Źródło	2025	2026	2027
KRN	8 699	8 844	8 988
Globocan	12 651	12 880	13 104
KRN i Globocan	10 675	10 862	11 046

Po przeliczeniu na lata horyzontu analizy (2026-2027), prognozowana roczna liczba nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego wynosi 10 675 - 10 862.

Na podstawie odnalezionej literatury przyjęto następnie, że rak urotelialny stanowi 90% przypadków nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (*Chłosta 2013, Książek 2022, Martin 2016*), tj. kolejno 9 776 i 9 942 nowe zachorowania w latach 2026-2027.

Rak urotelialny obejmuje ponadto inne (niż pęcherz moczowy) lokalizacje - miedniczkę nerkowej, moczowód czy też inne i nieokreślone narządy układu moczowego. W oparciu o badania *Eylert 2013* i *Bhatt 2012* oszacowano, że wśród wszystkich przypadków raka urotelialnego, lokalizacje inne niż pęcherz moczowy stanowią 8,9%. Na tej podstawie obliczono, że w latach 2026-2027 należy oczekiwać 957 i 973 nowych przypadków raka urotelialnego w innych lokalizacjach, co razem daje 10 733 i 10 915 nowych rozpoznań UC (we wszystkich lokalizacjach) w latach 2026-2027.

Pacjenci z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniu IV zaawansowania (Krok 5-8 oszacowania)

Populacja chorych włączonych do badania *EV-302* definiowana była jako chorzy z potwierdzonym histologicznie, nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, co jest łącznie klasyfikowane w przypadku tego nowotworu jako stopień IV zaawansowania.

Tabela 28. Stopnie zaawansowania klinicznego raka urotelialnego.

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
Oa	Ta	N0	M0
Ois	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
III	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
IV	dowolne T	N1-3	M0
	dowolne T	dowolne N	M1

Stopień IV raka urotelialnego obejmuje więc następujące przypadki:

- guz nacieka ścianę miednicy, ścianę jamy brzusznej (T4b), brak obecności przerzutów do węzłów chłonnych (N0) oraz brak przerzutów odległych (M0),

- każde stadium guza (dowolne T) oraz obecność co najmniej pojedynczego przerzutu w regionalnym węzle chłonnym w obrębie miednicy właściwej (węzeł chłonny podbrzusny, zasłonowy, biodrowy zewnętrzny lub przedkrzyżowy), (N1-3), brak przerzutów odległych (M0),
- każde stadium guza (dowolne T), każdy status węzłów chłonnych (dowolne N), obecność przerzutów odległych (M1).

Dane o odsetkach chorych w zależności od stadium choroby odnaleziono w opracowaniu „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii” (MPZ 2015), z którego wynika, że w 2012 r. w Polsce rozkład zaawansowania raka urotelialnego wśród nowo rozpoznanych pacjentów obejmował aż 38,2% przypadków w stopniu IV, 13,4% w stopniu III, 41,2% w stopniu II oraz tylko 7,2% w stopniu I. Porównując te wartości z innymi źródłami literaturowymi wydaje się, że opisany udział późnych stadiów zaawansowania jest zawyżony. W oparciu o duże badanie opisujące dane z rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology and END Results Program*; publikacja Ma 2020) oszacowano udział pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniu IV na 18,3% (10 558/57 718) w populacji w Stanach Zjednoczonych. W badaniu Niu 2018, które również opisuje dane z rejestru SEER, odsetek ten wynosi 12,8%. W pozostałych odnalezionych opracowaniach (Aly 2020, Aziz 2020) przedstawiono podobne wyniki – 19,2% i 27,0% pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniu IV. Starsze dane brytyjskie wskazują na odsetek chorych ze stadium IV równy 8,0% (Crow 2003), a dane długookresowe (pacjenci z lat 1985-2014) z Norwegii – zaledwie 6,9% (Andreassen 2016). Żadne inne źródło nie podaje odsetka chorych w stadium IV na poziomie nawet zbliżonym do wartości wynikającej z opracowania MPZ 2015. Z tego względu w analizie zdecydowano się wykorzystać najnowsze opracowanie danych z rejestru SEER (Aly 2020).

Oszacowana w wariacie podstawowym liczba nowych rozpoznań raka urotelialnego w stopniu IV wynosi zatem 2 057 i 2 092 przypadków w Roku 1 i 2. Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że u pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego we wcześniejszym stadium może dojść do nawrotu lub progresji choroby po wcześniej stosowanym leczeniu, przez co mogą również kwalifikować się do leczenia terapią EV+P. W wyniku przeglądu literatury odnaleziono badanie Stein 2021, na podstawie którego oszacowano, że progresja do stadium zaawansowanego występuje u 16,9% chorych z wczesnym (I-III stadium) rakiem pęcherza. Stąd, liczba chorych w stadium zaawansowanym z historią choroby obejmującą niższe stopnie zaawansowania szacowana na dwa lata wynosi kolejno 1 466 i 1 491 pacjentów.

Łączna nowych rozpoznań zaawansowanego raka urotelialnego (rak w st. IV w momencie diagnozy UC oraz uogólnione wznowy u chorych z rozpoznaniem we wczesnym stadium) wynosi łącznie 3 523 w Roku 1 i 3 582 w Roku 2.

Pacjenci kwalifikujący się do leczenia uzupełniającego niwolumabem oraz realnie poddani tej terapii (Krok 9-10 oszacowania)

Liczebność populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto zgodnie z oszacowaniem przedstawionym przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym dla produktu Opdivo ocenianym przez AOTMiT (AWA *Opdivo* 2023). Oszacowanie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego niwolumabem przedstawione w powyższym wniosku dla lat 2024 i 2025 (478 i 488 pacjentów) ekstrapolowano na horyzont niniejszej analizy, otrzymując prognozy 497 i 505 pacjentów w dwóch latach.

Jako, że nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia podtrzymującego niwolumabem będą poddani tej terapii, wyznaczono odsetki pacjentów realnie leczonych niwolumabem w terapii podtrzymującej. Miesięczne liczby nowych pacjentów tj. rozpoczynających leczenie niwolumabem w okresie od listopada do grudnia 2023 r. oszacowano na podstawie danych zamieszczonych w portalu Statystyki NFZ (statystyki.nfz.gov.pl). Ponadto liczbę nowych pacjentów w okresie od stycznia do czerwca 2024 r. wyznaczono w oparciu o dane z załącznika do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. (UR NFZ 29/2024/IV), natomiast liczebność nowych pacjentów za okres od lipca do grudnia 2024 r. przyjęto tak jak dla pierwszego półrocza 2024 r. Wzrost udziału pacjentów leczonych niwolumabem w 2025 r. względem poprzedniego wyznaczony w analizie wpływu na budżet leku Opdivo w wnioskowanym wskazaniu (16,2 p.p.; na podst. AWA *Opdivo* 2023) wykorzystano do oszacowania udziałów pacjentów nowo włączanych na niwolumab w latach 2025-2027, zakładając liniowy wzrost udziału w każdym roku (zob. Tabela 29).

Tabela 29. Historyczna (11.2023-06.2024) i prognozowana (07.2024-12.2027) liczba pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem w programie B.141.FM.

rok	Populacja docelowa	Liczba nowych pacjentów	Udział
2023 (od listopada)	468	9 *	1,9%
2024	478	167 **	34,9%
2025	488	250	51,1%
2026	496	334	67,3%
2027	505	422	83,5%

* 11.2023-12.2023 - na podstawie rzeczywistych danych NFZ (portal Statystyki NFZ);

** 01.2024-06.2024 – na podstawie rzeczywistych danych NFZ (UR NFZ 29/2024 oraz portal Statystyki NFZ); liczebność za okres 07-12.2024 przyjęto jak dla pierwszego półrocza 2024

Prognozowane liczby pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu niwolumabem to 334 w 2026 r. i 422 chorych w 2027 r.

Pacjenci z nawrotem do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia niwolumabem w terapii uzupełniającej – populacja niekwalifikująca się do leczenia w rozpatrywanym wskazaniu (Krok 11 oszacowania)

Pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby do 12 miesięcy od zakończenia leczenia niwolumabem w terapii uzupełniającej stanowią subpopulację niekwalifikującą się do leczenia enfortumabem wedotyny skojarzeniu z pembrolizumabem w rozpatrywanym wskazaniu. Wielkość tej populacji (94 w 2026 r. i 123 w 2027 r.) oszacowano w celu odjęcia jej od liczebności populacji docelowej (Krok 12 oszacowania). Powyższe wartości wyznaczono poprzez modelowanie przepływu pacjentów w oparciu o liczbę chorych nowo włączonych na niwolumab oraz rozkład przeżycia wolnego od wznowy uogólnionej (DMFS). Szczegóły dotyczące metodyki modelowania przedstawiono w Załączniku 15.3.

Pacjenci w stadium zaawansowanym z wykluczeniem populacji z nawrotem do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia niwolumabem (Krok 12 oszacowania)

Do dalszych analiz, z rozpatrywanej populacji pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniu IV zaawansowania odliczono populację chorych poddanych leczeniu niwolumabem z nawrotem do 12 miesięcy, uzyskując odpowiednio 3 429 oraz 3 460 pacjentów w latach 2026 i 2027.

Pacjenci poddawani leczeniu systemowemu (Krok 13 oszacowania)

Na podstawie danych literaturowych można stwierdzić, że nie wszyscy pacjenci w stopniu zaawansowanym poddawani są leczeniu systemowemu. Z racji braku danych dla polskiej populacji, skorzystano z badania dla populacji Stanów Zjednoczonych *Geynisman 2022* jako źródła danych. Na podstawie publikacji *Geynisman 2022* przyjęto, że u 71,6% pacjentów wyznaczonej w Kroku 12 populacji (1 972 w 2026 r. i 1 990 w 2027 r.) zastosowana będzie terapia systemowa w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej raka urotelialnego.

Pacjenci z ECOG 0-1 (Krok 14 oszacowania)

Odsetki chorych na Ia/mUC w zależności od stanu sprawności (ECOG) oszacowano w oparciu o dane literaturowe (Galsky 2020, Inoue 2022, Geynisman 2022, Lorient 2023, Zschabitz 2023, Omland 2021, Puente 2024). Sumaryczne odsetki pacjentów w stanie ECOG 0-1 zawierały się w zakresie od 78,7% do 90,6% (mediana: 83,6%). W niniejszym kroku oszacowania wybrano wartości ECOG z publikacji *Geynisman 2022* ze względu na wyróżniającą się wielkość populacji badanej (3428 pacjentów). W powyższym badaniu odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG = 0 wyniósł 37,1%, natomiast pacjenci w

stanie ECOG = 1 stanowili 43,3%. Sumaryczny odsetek pacjentów w stanie ECOG 0-1 przyjęty w niniejszej analizie to 80,4%.

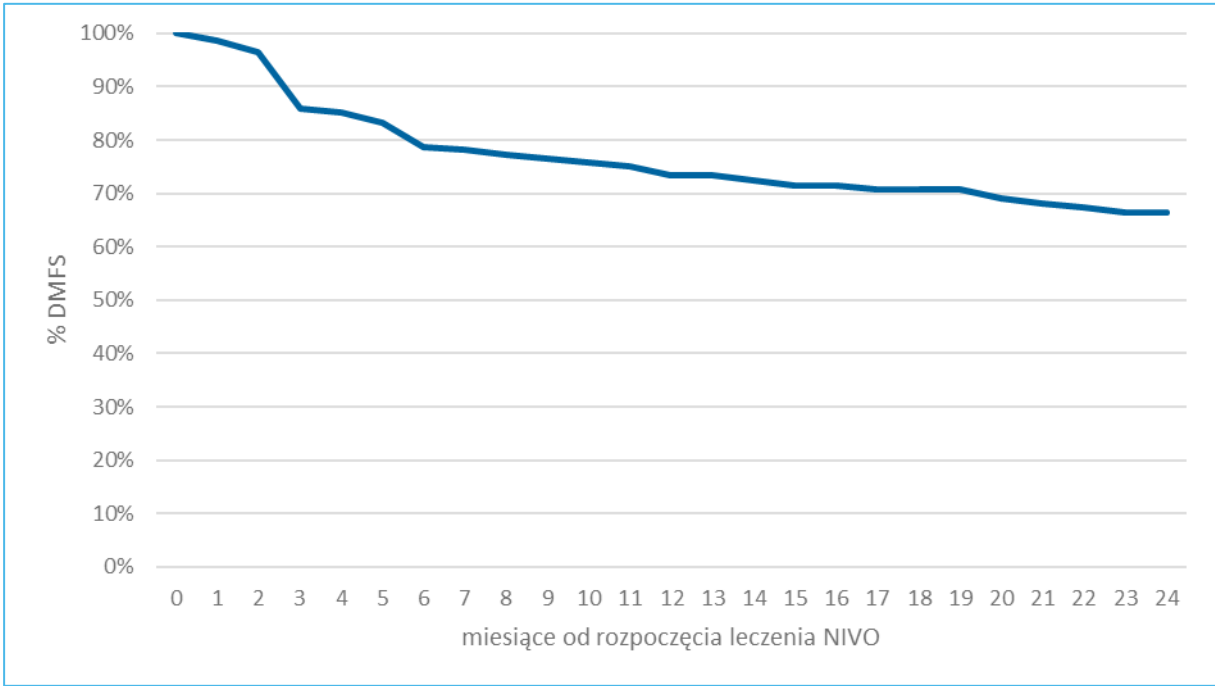
15.3 Oszacowanie liczby pacjentów z szybkim nawrotem po leczeniu inhibitorem PD-1 w oparciu o model przepływu pacjentów w programie leczenia niwolumabem

Zakładając równomierną liczbę nowych pacjentów w każdym miesiącu danego roku w latach 2024-2027 (por. Tabela 29), wyznaczono miesięczne liczby pacjentów włączanych do leczenia niwolumabem (Tabela 32). Następnie u pacjentów włączonych do terapii niwolumabem wyznaczono miesięczne prawdopodobieństwa nawrotu uogólnionego w trakcie lub do 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku (tj. równoważnie biorąc pod uwagę stosowanie niwolumabu przez maksymalnie 12 miesięcy i w okresie do 24 mies. od rozpoczęcia leczenia niwolumabem).

Prawdopodobieństwa nawrotu choroby w trakcie lub do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia niwolumabem zaczerpnięto z krzywej Kaplana-Meiera DMFS (przeżycie bez wznowy uogólnionej) z podgrupy z ekspresją PD-1 $\geq$ 1% w rejestracyjnym badaniu RCT dla niwolumabu *CheckMate 274* (Galsky 2024). Wykorzystanie krzywej DMFS zamiast DFS (przeżycie wolne od nawrotu) uznano za zasadne ze względu na to, że istotną liczbę zdarzeń DFS stanowiły wznowy miejscowe.

Wykresy krzywej przedstawiono poniżej, a wartości punktowe DMFS w poszczególnych miesiącach – w załączniku 15.3 (Tabela 31).

Wykres 7. Krzywa DMFS (estymator KM, na podst. *CheckMate 274*; *Galsky 2024*), przyjęta w modelowaniu liczby pacjentów z nawrotem do 12 mies. od podania ostatniej dawki niwolumabu.



Na podstawie comiesięcznej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem oraz krzywej DMFS dla niwolumabu, wyznaczono liczbę szybkich nawrotów po NIWO dla każdego miesiąca rozważanego horyzontu czasowego (zob. Tabela 32 w załączniku 15.3). Podsumowanie prognozowanej liczby nowych nawrotów choroby do 12 mies. od zakończenia leczenia niwolumabem w ujęciu rocznym przedstawiono w Tabeli 30.

Tabela 30. Prognozowana roczna liczba nowych nawrotów choroby do 12 mies. od zakończenia leczenia niwolumabem w latach 2024-2027.

Rok	Liczba nowych nawrotów po zastosowaniu NIWO
2024	29
2025	63
2026	94
2027	123

Tabela 31. Odsetek pacjentów wolnych od wznowy uogólnionej w kolejnych miesiącach leczenia niwolumabem (na podst. krzywej KM DMFS z badania *CheckMate 274*).

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia niwolumabem	DMFS (niwolumab)	Miesiąc od rozpoczęcia leczenia niwolumabem	DMFS (niwolumab)	Miesiąc od rozpoczęcia leczenia niwolumabem	DMFS (niwolumab)	Miesiąc od rozpoczęcia leczenia niwolumabem	DMFS (niwolumab)
1	0,986	7	0,781	13	0,733	19	0,708
2	0,964	8	0,773	14	0,725	20	0,691
3	0,860	9	0,766	15	0,716	21	0,682
4	0,851	10	0,757	16	0,716	22	0,674
5	0,832	11	0,750	17	0,708	23	0,664
6	0,788	12	0,733	18	0,708	24	0,664

Tabela 32. Oszacowanie liczby pacjentów z nawrotem choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki niwolumabu, w oparciu o modelowany przepływ pacjentów w programie leczenia niwolumabem.

Miesiąc kalendarzowy	Pacjenci włączani do leczenia niwolumabem	Pacjenci nawrotem choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki niwolumabu
Rozpoczęcie refundacji leczenia uzupełniającego niwolumabem		
11.2023	1	-
12.2023	8	0
01.2024	14	0
02.2024	14	0
03.2024	14	1
04.2024	14	2
05.2024	14	2
06.2024	14	3
07.2024	14	3
08.2024	14	3
09.2024	14	3
10.2024	14	3
11.2024	14	3
12.2024	14	4
01.2025	21	4
02.2025	21	4
03.2025	21	4
04.2025	21	5
05.2025	21	5
06.2025	21	5
07.2025	21	6

Miesiąc kalendarzowy	Pacjenci włączani do leczenia niwolumabem	Pacjenci nawrotem choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki niwolumabu
08.2025	21	6
09.2025	21	6
10.2025	21	6
11.2025	21	6
12.2025	21	6
Zakładane rozpoczęcie refundacji enfortumabu wedotyny (Padcev), stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem		
01.2026	28	7
02.2026	28	7
03.2026	28	7
04.2026	28	8
05.2026	28	8
06.2026	28	8
07.2026	28	8
08.2026	28	8
09.2026	28	8
10.2026	28	9
11.2026	28	9
12.2026	28	9
01.2027	35	9
02.2027	35	9
03.2027	35	9
04.2027	35	10
05.2027	35	10
06.2027	35	10
07.2027	35	11
08.2027	35	11
09.2027	35	11
10.2027	35	11
11.2027	35	11
12.2027	35	11

15.4 Miesięczne koszty technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych

Tabela 33. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (terapia EV+P).

Miesiąc	Koszty lekowe Padcev (z RSS)	Koszty lekowe Padcev (bez RSS)	Koszty lekowe Keytruda	Koszty podania terapii EV+P	Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty dalszego leczenia	w tym Padcev stosowany w dalszym leczeniu (koszty lekowe)	Koszty monitorowania choroby po okresie leczenia	Koszty opieki końca życia
1		42 327,64 zł								
2		31 904,74 zł								
3		36 457,24 zł								
4		26 248,25 zł								
5		23 734,87 zł								
6		25 140,86 zł								
7		16 443,21 zł								
8		14 851,37 zł								
9		16 608,39 zł								
10		11 924,57 zł								
11		10 871,37 zł								
12		11 492,75 zł								
13		8 196,39 zł								
14		7 551,73 zł								
15		8 641,83 zł								
16		6 349,82 zł								
17		5 850,52 zł								
18		6 563,83 zł								

Padcev® (enfortumab wedotyny)

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

Miesiąc	Koszty lekowe Padcev (z RSS)	Koszty lekowe Padcev (bez RSS)	Koszty lekowe Keytruda	Koszty podania terapii EV+P	Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty dalszego leczenia	w tym Padcev stosowany w dalszym leczeniu (koszty lekowe)	Koszty monitorowania choroby po okresie leczenia	Koszty opieki końca życia
19		4 869,09 zł								
20		4 564,75 zł								
21		5 320,75 zł								
22		3 978,41 zł								
23		4 307,33 zł								
24		3 167,11 zł								
25		3 000,60 zł								
26		3 536,71 zł								
27		2 672,45 zł								
28		2 493,36 zł								
29		2 768,43 zł								
30		2 102,23 zł								
31		2 009,74 zł								
32		2 391,61 zł								
33		1 823,70 zł								
34		1 858,41 zł								
35		2 264,08 zł								
36		1 732,67 zł								
37		1 667,35 zł								
38		1 998,12 zł								
39		1 533,91 zł								

Padcev® (enfortumab wedotyny)

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

Miesiąc	Koszty lekowe Padcev (z RSS)	Koszty lekowe Padcev (bez RSS)	Koszty lekowe Keytruda	Koszty podania terapii EV+P	Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty dalszego leczenia	w tym Padcev stosowany w dalszym leczeniu (koszty lekowe)	Koszty monitorowania choroby po okresie leczenia	Koszty opieki końca życia
40		1 479,98 zł								
41		1 778,61 zł								
42		1 369,12 zł								
43		1 324,04 zł								
44		1 595,17 zł								
45		1 230,85 zł								
46		1 485,21 zł								
47		1 147,72 zł								
48		1 113,61 zł								
49		1 346,47 zł								
50		1 042,55 zł								
51		1 013,26 zł								
52		1 227,37 zł								
53		951,99 zł								
54		926,64 zł								
55		1 124,27 zł								
56		873,41 zł								
57		851,31 zł								
58		1 034,39 zł								
59		804,73 zł								
60		785,33 zł								

Padcev® (enfortumab wedotyny)

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

Tabela 34. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (SoC).

Miesiąc	Koszty lekowe SoC	Koszty podania SoC	Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty dalszego leczenia	w tym Padcev stosowany w dalszym leczeniu (koszty lekowe)	Koszty monitorowania choroby po okresie leczenia	Koszty opieki końca życia
1	████	████	████	████	████	████	████	████
2	████	████	████		████	████	████	████
3	████	████	████		████	████	████	████
4	████	████	████		████	████	████	████
5	██	██	██		████	████	████	████
6	████	████	████		████	████	████	████
7	████	████	████		████	████	████	████
8	████	████	████		████	████	████	████
9	████	████	████		████	████	████	████
10	████	████	████		████	████	████	████
11	████	████	████		████	████	████	████
12	████	████	████		████	████	████	████
13	████	████	████		████	████	████	████
14	████	████	████		████	████	████	████
15	████	████	████		████	████	████	████
16	████	████	████		████	████	████	████
17	████	████	████		████	████	████	████
18	████	████	████		████	████	████	████
19	████	████	████		████	████	████	████
20	████	████	████		████	████	████	████

Padcev® (enfortumab vedotyny)

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

Miesiąc	Koszty lekowe SoC	Koszty podania SoC	Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty dalszego leczenia	w tym Padcev stosowany w dalszym leczeniu (koszty lekowe)	Koszty monitorowania choroby po okresie leczenia	Koszty opieki końca życia
21	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
22	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
23	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
24	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
25	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
26	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
27	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
28	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
29	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
30	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
31	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
32	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
33	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
34	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
35	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
36	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
37	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
38	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
39	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
40	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████
41	██████	██████	██████		██████	██████	██████	██████

Padcev® (enfortumab vedotyny)

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

Miesiąc	Koszty lekowe SoC	Koszty podania SoC	Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia)	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty dalszego leczenia	w tym Padcev stosowany w dalszym leczeniu (koszty lekowe)	Koszty monitorowania choroby po okresie leczenia	Koszty opieki końca życia
42	■	■	■	■	■	■	■	■
43	■	■	■	■	■	■	■	■
44	■	■	■	■	■	■	■	■
45	■	■	■	■	■	■	■	■
46	■	■	■	■	■	■	■	■
47	■	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■	■
49	■	■	■	■	■	■	■	■
50	■	■	■	■	■	■	■	■
51	■	■	■	■	■	■	■	■
52	■	■	■	■	■	■	■	■
53	■	■	■	■	■	■	■	■
54	■	■	■	■	■	■	■	■
55	■	■	■	■	■	■	■	■
56	■	■	■	■	■	■	■	■
57	■	■	■	■	■	■	■	■
58	■	■	■	■	■	■	■	■
59	■	■	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■	■	■

Padcev® (enfortumab vedotyny)

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

Spis Tabel

Tabela 1. Obecne warunki finansowania leku Padcev (MZ 18/12/2024).....	16
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w rozpatrywanym wskazaniu.....	17
Tabela 3. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszych dwóch latach refundacji.....	22
Tabela 4. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu istniejącym.	26
Tabela 5. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	27
Tabela 6. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu nowym (warianty skrajne: minimalny i maksymalny).	28
Tabela 7. Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie – scenariusz nowy (warianty skrajne).	28
Tabela 8. Prognozowany udział wnioskowanych prezentacji w liczbie zużytych opakowań leku Padcev.	29
Tabela 9. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.	30
Tabela 10. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.	31
Tabela 11. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	31
Tabela 12. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.	33
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS, wariant podstawowy.....	34
Tabela 14. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	35
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	37
Tabela 16. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	38
Tabela 17. Prognoza zużycia enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	40
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z uwzględnieniem RSS.....	41
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny bez uwzględnienia RSS.....	42
Tabela 20. Prognoza zużycia enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wariant minimalny	43
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant maksymalny z uwzględnieniem RSS.....	43
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny bez uwzględnienia RSS.....	44
Tabela 23. Prognoza zużycia enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).	45
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.	46
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.	47
Tabela 26. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Padcev stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem.....	49

Tabela 27. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka pęcherza moczowego w latach 2025-2027..	54
Tabela 28. Stopnie zaawansowania klinicznego raka urotelialnego.	55
Tabela 29. Historyczna (11.2023-06.2024) i prognozowana (07.2024-12.2027) liczba pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem w programie B.141.FM.	57
Tabela 30. Prognozowana roczna liczba nowych nawrotów choroby do 12 mies. od zakończenia leczenia niwolumabem w latach 2024-2027.	60
Tabela 31. Odsetek pacjentów wolnych od wznowy uogólnionej w kolejnych miesiącach leczenia niwolumabem (na podst. krzywej KM DMFS z badania <i>CheckMate 274</i>).	61
Tabela 32. Oszacowanie liczby pacjentów z nawrotem choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki niwolumabu, w oparciu o modelowany przepływ pacjentów w programie leczenia niwolumabem.	61
Tabela 33. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (terapia EV+P).	63
Tabela 34. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (SoC).	66

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram oszacowania populacji docelowej dla terapii EV+P.....	21
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	35
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	38
Wykres 4. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.....	47
Wykres 5. Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS.	48
Wykres 6. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce – na podstawie danych KRN i Globocan.	54
Wykres 7. Krzywa DMFS (estymator KM, na podst. <i>CheckMate 274</i> ; <i>Galsky 2024</i>), przyjęta w modelowaniu liczby pacjentów z nawrotem do 12 mies. od podania ostatniej dawki niwolumabu.	60

Piśmiennictwo

- AE Padcev 2025** Aestimo s.c. Padcev (enfortumab wedotyny) w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Kraków, 2025.
- AKL Padcev 2025** Aestimo s.c. Padcev (enfortumab wedotyny) w skojarzeniu z produktem leczniczym Keytruda (pembrolizumab) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami. Analiza kliniczna. Kraków, 2025.
- Aly 2020** Aly A, Johnson C, Doleh Y, Chirikov V, Botteman M, Shenolikar R, Hussain A. The Real-World Lifetime Economic Burden of Urothelial Carcinoma by Stage at Diagnosis. *J Clin Pathw.* 2020 May;6(4):51-60.
- Andreassen 2016** Andreassen BK, Aagnes B, Gislefoss R, Andreassen M, Wahlqvist R. Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981-2014. *BMC Cancer.* 2016 Oct 13;16(1):799.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- APD Padcev 2025** Aestimo s.c. Padcev (enfortumab wedotyny) 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.
- 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.
- AWA Opdivo 2023** Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.5.2023. Data ukończenia: 24.05.2023 r.
- Aziz 2020** Aziz A, Raza SJ, Davaro F, May A, Siddiqui S, Hamilton Z. Stage Migration for Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2020 Oct 13;S1558-7673(20)30227-5.
- Bhatt 2012** Bhatt J, Cowan N, Protheroe A, Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 Jul;12(7):929-39.
- Chłosta 2013** Chłosta PL, WySoCki PJ, Fijuth J. Rak pęcherza moczowego. Książek A, Potemski P, Borówka A, Chłosta PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczynski J, WySoCki PJ. W: Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczko terapeutycznego 2013; s 353-369.
- 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. 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. Data ostatniego dostępu: 05.03.2025 r.
- Crow 2003** Crow P, Ritchie AW. National and international variation in the registration of bladder cancer. *BJU Int.* 2003 Oct;92(6):563-6.
- 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.
- 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 Data ostatniego dostępu: 17.10.2024 r.

- Eylert 2013** Eylert MF, Hounscome L, Verne J, Bahl A, Jefferies ER, Persad RA. Prognosis is deteriorating for upper tract urothelial cancer: data for England 1985-2010. *BJU Int.* 2013 Jul;112(2):E107-13.
- Galsky 2020** Galsky, Matthew D et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, Volume 395, Issue 10236, 1547 - 1557
- Galsky 2024** Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, Milowsky MI, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, Bamias A, Lebret T, Shariat SF, Park SH, Agerbaek M, Jha G, Stenner F, Ye D, Giudici F, Dutta S, Askelson M, Nasroulah F, Zhang J, Brophy L, Bajorin DF. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *J Clin Oncol.* 2024 Oct 11;JCO2400340. doi: 10.1200/JCO.24.00340. Epub ahead of print. PMID: 39393026.
- Geynisman 2022** Geynisman DM, Broughton E, Hao Y, Zhang Y, Le T, Huo S. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among patients with advanced urothelial carcinoma in the United States. *Urol Oncol.* 2022 May;40(5):195.e1-195.e11. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.11.014. Epub 2021 Dec 11. Erratum in: *Urol Oncol.* 2023 May;41(5):259. doi: 10.1016/j.urolonc.2023.03.001. PMID: 34906410.
- Globocan 2020** World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Globocan 2020, Poland. Dostęp on line pod adresem: <https://gco.iarc.fr/today/en>. Data ostatniego dostępu: 05.03.2025 r.
- Hautmann 2006** Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol.* 2006 Aug;176(2):486-92; discussion 491-2. doi: 10.1016/j.juro.2006.03.038. PMID: 16813874.
- Inoue 2022** Inoue S, Sassa N, Kawanishi H, Yuguchi Y, Suzuki T, Nagayama J, Matsui H, Miyata Y, Soeda Y, Tochigi K, Yamauchi Y, Maeda M, Kobayashi I, Hattori R, Matsukawa Y, Kato M. Impact of Histological Variants on Clinical Responses to Pembrolizumab in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *Anticancer Res.* 2022 Jul;42(7):3627-3636. doi: 10.21873/anticancer.15851. PMID: 35790259.
- KRN 2025** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/>
- Książek 2022** Książek A, Załuska W, WySoCki WM. Nowotwory układu moczowego. Rozdział 2. Rak pęcherza moczowego. W: Gajowski P. Interna – mały podręcznik. Medycyna Praktyczna 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13>.
- Loriot 2023** Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, Banek S, Guadalupi V, Ku JH, Valderrama BP, Tran B, Triantos S, Kean Y, Akapame S, Deprince K, Mukhopadhyay S, Stone NL, Siefker-Radtke AO; THOR Cohort 1 Investigators. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023 Nov 23;389(21):1961-1971. doi: 10.1056/NEJMoa2308849. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870920.
- Ma 2020** Xinran Ma, Lura Long, Sharon Moon, Blythe J.S. Adamson, Shrujal S. Baxi. Comparison of Population Characteristics in Real-World Clinical Oncology Databases in the US: Flatiron Health, SEER, and NPCR. *medRxiv* 2020.03.16.20037143.
- Madersbacher 2003** Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neo-adjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2003 Feb 15;21(4):690-6. doi: 10.1200/JCO.2003.05.101. PMID: 12586807.
- Martin 2016** Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C, Youssef RF. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol.* 2016 Aug 1;14(3):183-91.

MPZ 2015	Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. 2015.
MZ 18/12/2024	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.
MZ 24/10/2023	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.
NFZ 02/01/2025	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 – październik 2024 r.
NFZ 02/09/2024	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.
NFZ 10/2024/DGL	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 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.
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
Niu 2018	Niu Q, Lu Y, Wu Y, Xu S, Shi Q, Huang T, Zhou G, Gu X, Yu J. The effect of marital status on the survival of patients with bladder urothelial carcinoma: A SEER database analysis. <i>Medicine</i> (Baltimore). 2018 Jul;97(29):e11378.
Omland 2021	Omland LH, Stormoen DR, Dohn LH, Carus A, Als AB, Jensen NV, Taarnhøj GA, Tolver A, Pappot H. Real-World Study of Treatment with Pembrolizumab Among Patients with Advanced Urothelial Tract Cancer in Denmark. <i>Bladder Cancer</i> . 2021 Dec 13;7(4):413-425. doi: 10.3233/BLC-211523. PMID: 38993987; PMCID: PMC11181703.
Powles 2024	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, Loria Y, Fléchon A, Duran I, Drakaki A, Narayanan S, Yu X, Gorla S, Homet Moreno B, van der Heijden MS; EV-302 Trial Investigators. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2024 Mar 7;390(10):875-888. doi: 10.1056/NEJMoa2312117. PMID: 38446675.
Puente 2024	Puente J, Pinto A, Mendez-Vidal MJ, García Del Muro X, Maroto P, Vazquez S, Luque-Caro R, Anido U, Strunz-McKendry T, Upadhyay A, Montes J, Ortiz Nuñez A, González Portela J, Castellano D. Real-world treatment patterns, survival outcomes, and health care resource utilization for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in Spain. <i>Clin Transl Oncol</i> . 2024 Oct 4. doi: 10.1007/s12094-024-03734-8. Epub ahead of print. PMID: 39365365.
Stein 2021	Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. <i>J Clin Oncol</i> . 2001 Feb 1;19(3):666-75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666. PMID: 11157016.

- UR NFZ 17/10/2024** 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.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html>
Data ostatniego dostępu: 25.11.2024 r.
- UR NFZ 29/2024/IV** 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.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html>
- Ustawa 2023** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw.
- Zschabitz 2023** Zschäbitz S, Biernath N, Hilser T, Höllein A, Zengerling F, Cascucelli J, Paffenholz P, Seidl D, Lutz C, Schlack K, Kingreen D, Klümper N, Ivanyi P, von Amsberg G, Heers H, Roghmann F, Tauber RL, Cathomas R, Hofer L, Niegisch G, Klee M, Ehrenberg R, Hassler A, Hadaschik BA, Grünwald V, Darr C. Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Carcinoma: Survival and Safety in a European Multicenter Real-world Patient Cohort. Eur Urol Open Sci. 2023 May 17;53:31-37. doi: 10.1016/j.euros.2023.04.018. PMID: 37441344; PMCID: PMC10334227.