

Analiza Ekonomiczna

Padcev[®] (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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 Inc.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 czerwca 2025 r.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Spis treści

Wykaz skrótów	6
Streszczenie	10
ANALIZA EKONOMICZNA	14
1 Cel analizy	15
2 Problem decyzyjny	15
2.1 Populacja	16
2.2 Oceniana interwencja	16
2.3 Komparatory	16
2.4 Efekty zdrowotne	18
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Padcev i wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
4 Metodyka analizy ekonomicznej	23
4.1 Strategia analityczna	23
4.2 Technika analityczna	24
4.3 Struktura modelu ekonomicznego	25
4.4 Perspektywa analizy	27
4.5 Horyzont czasowy	27
4.6 Długość cyklu modelu	27
4.7 Dyskontowanie	28
5 Parametry kliniczne modelu	28
5.1 Charakterystyka populacji docelowej	28
5.2 Analiza przeżycia	29
5.2.1 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS)	30
5.2.2 Modelowanie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	32
5.3 Czas trwania leczenia (DoT)	35
5.4 Zdarzenia niepożądane	35
5.5 Użyteczności stanów zdrowia	36
5.5.1 Przegląd systematyczny użyteczności	36
5.5.2 Użyteczności z badania <i>EV-301</i>	41
5.5.3 Użyteczności przyjęte w modelu	43
6 Analiza kosztów	44

6.1	Koszty jednostkowe porównywanych interwencji	44
6.2	Zużycie leków i koszt cyklu leczenia	45
6.3	Koszty administracji leczenia	46
6.4	Koszty diagnostyki i monitorowania w stanach zdrowotnych	48
6.5	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	50
6.6	Koszty opieki końca życia	52
7	Walidacja modelu	57
7.1	Walidacja wewnętrzna modelu	57
7.2	Walidacja konwergencji	58
7.3	Walidacja zewnętrzna	58
7.3.1	Przeżycie całkowite	58
7.3.2	Czas leczenia	60
8	Zestawienie parametrów modelu	61
8.1	Analiza podstawowa	61
8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	63
8.2.1	Jednokierunkowa AW	63
8.2.2	Scenariuszowa AW	65
8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	66
9	Wyniki analizy podstawowej	67
9.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	67
9.2	Analiza inkrementalna	69
9.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	69
9.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	70
9.3	Analiza progowa	70
10	Wyniki analizy wrażliwości	71
10.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	71
10.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	71
10.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	76
10.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	81
10.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	81
10.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	84
10.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	88
10.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	88

10.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	90
11	Ograniczenia analizy.....	92
12	Dyskusja	93
13	Wnioski końcowe	96
14	Załączniki.....	99
14.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	99
14.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	100
14.2.1	Metodyka	100
14.2.1.1	Cel.....	100
14.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	100
14.2.1.3	Wyszukiwanie danych źródłowych	100
14.2.1.4	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	101
14.2.2	Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA	103
14.3	Tablice trwania życia.....	107
14.4	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	111
	Spis Tabel	112
	Spis Wykresów	115
	Piśmiennictwo.....	116

Wykaz skrótów

ADC	Koniugat przeciwciało-lek (z ang. <i>Antibody-Drug Conjugate</i>)
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
AW	Analiza wrażliwości
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
BSA	Średnia powierzchnia ciała
BSC	Najlepsza opieka medyczna (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
CEA	Analiza kosztów efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEM	Model kosztowej efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness model</i>) w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę
CHB	Cena hurtowa brutto
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CNY	Juan chiński
CPI	Wskaźnik cen konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CSR	Raport z badania klinicznego (z ang. <i>clinical study report</i>)
CTH	Chemioterapia
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CV	Współczynnik zmienności
CZN	Cena zbytu netto
	
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	Docetaksel
DP	Chemioterapia z zastosowaniem taksoidu (docetakselu lub paklitakselu) w monoterapii
DPV	Chemioterapia oparta na taksoidzie (docetaksel, paklitaksel) w skojarzeniu z winfluniną
DSM	Departament Świadczeń Medycznych
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

EAN	Europejski Kod Towarowy (z ang. <i>European Article Number</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</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>)
EQ-5D	<i>EuroQol 5 Dimensions 5 Levels</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
EV	Enfortumab wedotyny
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBP	Brytyjski funt szterling
GEE	<i>Generalised estimating equation</i>
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (z ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HUI-3	<i>The Health Utilities Index Mark 3</i>
la/mUC	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (z ang. <i>Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICI	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LY	Lata życia (z ang. <i>life years</i>)
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>life years gained</i>)
MIBC	Rak pęcherza moczowego naciekający mięśniówkę (z ang. <i>Muscle Invasive Bladder Cancer</i>)
MMAE	Jednometylowana aurystatyna E (z ang. <i>monomethyl auristatin E</i>)
mUC	Raka urotelialny z przerzutami (z ang. <i>metastatic urothelial carcinoma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMIBC	Rak nienaciekający błonę mięśniową pęcherza moczowego (z ang. <i>Non-Muscle Invasive Bladder Cancer</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Całkowity czas przeżycia (z ang. <i>overall survival</i>)
PAKLI	Paklitaksel
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBO	Placebo
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death 1</i>)
PDD	Przepisana dawka dobową (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand 1</i>)
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PMCID	unikalny identyfikator artykułu znajdującego się w bazie PubMed Central (z ang. <i>PubMed Central Identifier</i>)
PMID	unikalny numer identyfikacyjny przypisany każdemu rekordowi w bazie PubMed (z ang. <i>PubMed Identifier</i>)
PMSI	Program medykacji systemów informacyjnych (z ang. <i>Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSM	Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>partitioned survival model</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RAM	Ramucyrumab
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
REL	Czas przeżycia po progresji choroby w badaniu Grivas 2025
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RWD	Dane z realnej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real-World Data</i>)
SA	Analiza wrażliwości (z ang. <i>sensitivity analysis</i>)

SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SF-6D	<i>Short-Form Six-Dimension</i>
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOR	Szpitalny oddział ratunkowy
TOX	Czas trwania toksyczności (stopień 3 lub 4) przed progresją choroby w badaniu <i>Grivas 2025</i>
TR	Raport techniczny (z ang. <i>Technical Report</i>)
TTD	Czas do przerwania leczenia (z ang. <i>Time to Discontinuation</i>)
TWIST	Czas bez wystąpienia toksyczności lub objawów progresji choroby w badaniu <i>Grivas 2025</i>
UC	Rak urotelialny (z ang. <i>Urothelial Carcinoma</i>)
UR NFZ	Uchwały Rady NFZ
VAT	Podatek konsumpcyjny (z ang. <i>Value Added Tax</i>)
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania enfortumabu wedotyny (produkt leczniczy Padcev) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali wcześniejsze chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-1/PD-L1).

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Astellas Pharma Inc., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o kontynuację (po decyzji wydanej w listopadzie 2023 r. w ramach finansowania ze środków Funduszu Medycznego) refundacji w ramach programu lekowego produktów leczniczych:

- Padcev, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 1 fiol. a 20 mg (nr GTIN: 05909991487430)
- Padcev, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 1 fiol. a 30 mg (nr GTIN: 05909991487447)

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

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do

warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące przebieg zaawansowanej choroby nowotworowej (okres wolny od progresji choroby – PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby, zgon). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 1 miesiąc.

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

Populację docelową (P) analizy stanowią dorośli chorzy z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny (CTH-Pt) i inhibitor PD-1/PD-L1, w dobrym stanie sprawności, rozumianym jako wynik 0-1 wg skali ECOG. Rozważana populacja jest zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego oraz zgodna z populacją rejestracyjnego badania klinicznego RCT III fazy *EV-301*, porównującego enfortumab wedotyny w monoterapii i chemioterapię (docetaksel, paklitaksel lub winflunina).

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie enfortumabu wedotyny - produktu leczniczego Padcev (strategia EV). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, jako komparatory główne (C) dla wnioskowanej technologii produktu w analizie ekonomicznej przyjęto standardową chemioterapię z zastosowaniem taksonu (docetakselu lub paklitakselu - strategia DP).

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). W analizie przyjęto horyzont dożywności, modelując przebieg choroby na przestrzeni maksymalnie 10 lat od rozpoczęcia leczenia porównywanymi interwencjami.

Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz czasu leczenia porównywanymi interwencjami pochodziły z rejestacyjnego badania RCT III fazy *EV-301* (główna publikacja *Powles 2021*), włączonego do analizy efektywności klinicznej leku Padcev (*AKL Padcev 2025*). [REDACTED]

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na znikomy udział świadczeniobiorców w łącznym koszcie leczenia, w szczególności brak współpłacenia chorych za ocenianą interwencję i komparatory, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie, koszty oceny skuteczności chemioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania leczenia po progresji oraz koszty opieki terminalnej. Koszty dalszych linii leczenia pominięto, zgodnie z pierwotnymi założeniami modelu globalnego, ze względu na stosunkowo niskie koszty lekowe oraz

porównywalne zużycie leków w obu ramionach leczenia (EV oraz DP).

Cenę produktu leczniczego Padcev ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną (kierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną (PSA). Celem porównania wyników analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania enfortumabu wedotyny we wskazaniu zaawansowanego raka urotelialnego.

Zgodnie z badaniem *EV-301*, terapia enfortumabem wedotyny w rozpatrywanym wskazaniu istotnie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu do refundowanej chemioterapii (*AKL Padcev 2025*). W związku z tym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOTMIT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu

medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowaniu enfortumabu wedotyny zamiast standardowej monoterapii taksoidem (docetaksel lub paklitaksel) oszacowano na [REDACTED] zł/QALY, na co składają się inkrementalny koszt w wysokości średnio [REDACTED] oraz dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości średnio 0,38 QALY na jednego pacjenta. Uzyskana wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDACTED] zł/LYG.

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariancie nieuwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Padcev, koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wzrasta do [REDACTED] zł/QALY, a koszt zyskanego roku życia – do [REDACTED] zł/LYG. Otrzymane wartości znajdują się [REDACTED] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce.

Analiza wrażliwości

W żadnym z rozważanych wariantów jednokierunkowej oraz scenariuszowej analizy wrażliwości nie odnotowano zmian we wnioskowaniu z analizy podstawowej – [REDACTED]

[REDACTED]

Jedynym parametrem jednokierunkowej AW o istotnym wpływie na wyniki inkrementalne była wartość hazardu względnego zgonu pomiędzy komparatorem a ocenianą interwencją (wzrost ICUR o 53% przy założeniu minimalnej efektywności EV oraz spadek ICUR o 21% w wariancie maksymalnej efektywności EV (analiza z uwzględnieniem RSS). Pozostałe parametry analizy powodowały niewielką zmianę wartości ICUR poniżej 10%.

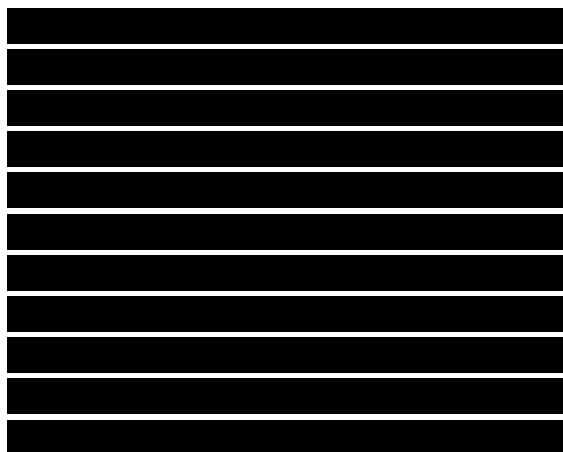
W analizie scenariuszowej wpływ testowanych scenariuszy na wartość ICUR był umiarkowany przy zmianie poniżej 30%. Największą zmianę wyniku kosztów efektywności otrzymano w scenariuszu z wykorzystaniem wartości użyteczności z badania *Srivastava 2020* (spadek ICUR o 14% względem wartości podstawowej) oraz w scenariuszu z modelowaniem przeżycia całkowitego dla ramienia DP (krzywa wykładnicza) zamiast wykorzystania wartości HR (wzrost ICUR o 26% względem wartości podstawowej).

W analizie probabilistycznej, punktowe oszacowania inkrementalnych kosztów, wyników oraz wartości ICUR były zbliżone do wartości uzyskanych w podstawowej analizie deterministycznej z różnicą poniżej 1,5%. Niemniej jednak, rozkład wyników analizy probabilistycznej wskazał rozrzut wyników w kontekście inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej interwencji, co wynika z dość szerokiego przedziału ufności dla HR OS dla porównania EV vs DP w badaniu *EV-301*. Prawdopodobieństwo opłacalności leczenia enfortumabem wedotyny, w wariancie z RSS, zamiast standardowej monoterapii z zastosowaniem taksoidu wynosi [REDACTED] przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu na poziomie ustawowego progu opłacalności (217 641 zł/QALY).

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że enfortumab wedotyny jest interwencją bardziej skuteczną i bardziej kosztowną od standardowej chemioterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1.

Enfortumab wedotyny jest wskazywany jako leczenie z wyboru u chorych po niepowodzeniu chemioterapii oraz immunoterapii w wytycznych polskich, jak i międzynarodowych towarzystw naukowych (por. *APD Padcev 2025*). Aktualnie w Polsce w rozważanym wskazaniu monoterapia enfortumabem wedotyny stanowi standard leczenia dzięki objęciu jej refundacją ze środków Funduszu Medycznego od listopada 2023 r. Decyzja ta została wydana z uwagi na wysoki poziom innowacyjności wnioskowanej interwencji.



Jednocześnie, zgodnie z *APD Padcev 2025*, częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), zarówno ogólna, jak i w stopniu ≥ 3 , była podobna w obu grupach, co wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny w porównaniu z klasyczną chemioterapią (*Powles 2021*) – obserwacje te potwierdzono również dla dłuższego okresu obserwacji (*Rosenberg*

2023). Jakość życia pacjentów podczas stosowania enfortumabu wedotyny w monoterapii była utrzymana w porównaniu do zastosowania chemioterapii, a u chorych odnotowano poprawę w zakresie dolegliwości bólowych, które uznawane są za jeden z najbardziej obciążających objawów UC (*Rosenberg 2024*).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla wnioskowanej technologii znajduje się [redacted] ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (wartość ICUR wyniosła [redacted] zł/QALY w analizie z RSS). Wyniki analizy były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące modelowania przeżycia całkowitego (OS) i wykorzystane źródło użyteczności.

W przypadku braku przedłużenia refundacji leku Padcev na lata 2026-2027, pacjenci z rozważanej populacji docelowej będą zmuszeni polegać jedynie na standardowej monoterapii taksoidem. Należy podkreślić, że ograniczenie dostępu do skuteczniejszej terapii jaką jest Padcev, może prowadzić do gorszych wyników zdrowotnych i zwiększonego obciążenia dla systemu opieki zdrowotnej. Z tego względu przedłużenie refundacji tego leku jest kluczowe dla dalszego zapewnienia pacjentom z zaawansowanym rakiem urotelialnym lepszych opcji terapeutycznych i poprawy ich stanu zdrowia.

Niezakłócona refundacja terapii EV we wnioskowanym wskazaniu po wygaśnięciu pierwszej decyzji refundacyjnej w ramach Funduszu Medycznego będzie stanowiła dalszą odpowiedź na potrzeby pacjentów i zagwarantuje dostęp polskich chorych do komplementarnej ścieżki leczenia nowoczesnymi terapiami o udowodnionej skuteczności klinicznej w chorobie o niepomyślnym rokowaniu.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1 lub PD-L1.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o kontynuację (po decyzji wydanej w listopadzie 2023 r. w ramach finansowania ze środków Funduszu Medycznego jako terapia o wysokim poziomie innowacyjności) refundacji i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Padcev proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiol. a 20 mg (nr GTIN: 05909991487430),
- Padcev proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiol. a 30 mg (nr GTIN: 05909991487447),

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

2 Problem decyzyjny

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

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

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

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) – zgodnie z obowiązującymi kryteriami włączenia do programu B.141.FM. (*ChPL Padcev 2025*).

2.2 Oceniana interwencja

Enfortumab wedotyny (EV) to koniugat przeciwciało-lek (ADC) ukierunkowany na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Lek ten składa się z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule, monometylo aurystatyną E (MMAE, z ang. *monomethyl auristatin E*) za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepionego przez proteazę.

Lek Padcev podawany jest we wlewie dożylnym trwającym 30 min w 1., 8. i 15. dniu w dawce 1,25 mg/kg m.c. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg), po czym następuje 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. W badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej interwencji *EV-301* mediana czasu leczenia wynosiła 4,99 miesiąca. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 23,75 miesiąca. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano u 93,9% pacjentów, z czego zdarzenia w stopniu 3. lub większym wystąpiły u 52,4% badanych (*Rosenberg 2023*).

2.3 Komparatory

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

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

W warunkach polskich, w ramach programu lekowego B.141.FM, pacjenci z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0 mogą otrzymać leczenie uzupełniające niwolumabem (inhibitor PD-1), a w przypadku miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, chorzy nie doświadczający progresji po uprzednim leczeniu chemioterapią opartą o związki platyny mogą otrzymać awelumab (inhibitor PD-L1) w leczeniu podtrzymującym (MZ 19/03/2025). Ponadto w Polsce finansowaniem ze środków publicznych objęte są klasyczne chemioterapeutyki wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej, do których należą docetaksel i paklitaksel.

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Padcev, populację docelową dla terapii enfortumabem wedotyny stanowią dorośli chorzy na raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitorach PD-1 i PD-L1. Biorąc pod uwagę obecne warunki refundacji leków w Polsce zalecanych w leczeniu raka urotelialnego, populacja docelowa dla leku Padcev obejmuje chorych:

- którzy otrzymali terapię uzupełniającą niwolumabem i doświadczyli progresji do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia (wczesna progresja), a następnie zgodnie z zaleceniami wytycznych PTOK (Wysocki 2024), otrzymali chemioterapię opartą o związki platyny z możliwością zastosowania awelumabu w leczeniu podtrzymującym,
- którzy otrzymali terapię uzupełniającą niwolumabem i doświadczyli progresji powyżej 12 miesięcy po zakończeniu leczenia (późna progresja), a następnie otrzymali leczenie takie jak pacjenci wcześniej nieleczeni, zgodnie z zaleceniami wytycznych PTOK (Wysocki 2024). W warunkach obecnej praktyki klinicznej była to chemioterapia oparta o związki platyny z możliwością zastosowania awelumabu w leczeniu podtrzymującym,
- którzy nie zostali poddani leczeniu uzupełniającemu niwolumabem i otrzymali leczenie systemowe pierwszej linii chemioterapią opartą o związki platyny oraz terapię podtrzymującą awelumabem.
- ewentualnie pacjenci leczeni atezolizumabem w ramach 2. linii leczenia w procedurze ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W drugiej i kolejnych liniach terapii polscy pacjenci, u których nie stosuje się leczenia celowanego enfortumabem wedotyny otrzymują więc aktualnie głównie chemioterapię. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w rozpatrywanym wskazaniu do możliwych opcji leczenia należy zaliczyć: docetaksel (Wysocki 2024, Warren 2019, Merseburger 2019) lub paklitaksel (Warren 2019, Merseburger 2019), a także winfluninę (Wysocki 2024, Valderrama 2022, Merseburger 2019) lub gemcytabinę (NCCN 1.2025). W Polsce

objęte refundacją jest leczenie docetakselem i paklitakselem, natomiast winflunina nie jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu UC. Ponadto opinie ankietowanych przez AOTMiT ekspertów klinicznych w ramach wniosku o refundację leku Bavencio (AOTMiT 169/2021) również wskazują na stosowanie chemioterapii standardowej w 2. linii leczenia UC.

Mając na uwadze powyższe, komparator dla ocenianego leczenia enfortumabem wedotyny we wnioskowanym wskazaniu będzie stanowiła standardowo stosowana chemioterapia z zastosowaniem taksonu, tj.: docetakselu lub paklitakselu w monoterapii (ramię leczenia DP).

2.4 Efekty zdrowotne

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

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*),
- całkowity czas przeżycia (OS, z ang. *overall survival*),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej zarówno dla wnioskowanej interwencji i komparatora pochodziły z porównania *head-to-head* przeprowadzonego w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy dla leku EV (EV-301, publikacja główna: Powles 2021, data odcięcia: 15 lipca 2020 r.; dane długookresowe: CEM Astellas 2022, data odcięcia: 30 lipca 2021 r.). W szczególności:

- dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii zaczerpnięto z ramienia stosującego enfortumab wedotyny w badaniu EV-301 (populacja ITT; n=301),
- dane dotyczące skuteczności komparatora zaczerpnięto z połączonych ramion leczenia docetakselem i paklitakselem w badaniu rejestracyjnym EV-301 (n=229, w tym 117 stosujących docetaksel i 112 stosujących paklitaksel).

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

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

Aktualnie produkt leczniczy Padcev (enfortumab wedotyny) podlega refundacji w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM. do MZ 19/03/2025) po decyzji wydanej w listopadzie 2023 r. w ramach finansowania ze środków Funduszu Medycznego jako terapia o wysokim poziomie innowacyjności, 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).

Wnioskowane jest kontynuowanie finansowania produktu leczniczego Padcev ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Produkt leczniczy Padcev (1 fiol. a 20 mg oraz 1 fiol. a 30 mg) umieszczony jest w grupie limitowej „1291.0, Enfortumab wedotyny”. Obecne warunki finansowania enfortumabu wedotyny podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 1. Obecne warunki finansowania leku Padcev (MZ 19/03/2025).

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

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible][illegible]

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Cena hurtowa ³⁾		
Grupa limitowa ⁴⁾	1291.0, Enfortumab wedotyny	
Podstawa limitu	Tak	Nie
PDD ⁵⁾	9,89 mg	9,89 mg
Liczba PDD w opakowaniu	2,02	3,03
Cena hurtowa brutto / PDD w opak.		
Wysokość limitu finansowania		
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁶⁾		

Instrument dzielenia ryzyka
(RSS, z ang. *risk sharing scheme*)

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania, progu opłacalności), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analizy HTA w Polsce. Model ekonomiczny zweryfikowano dodatkowo o wyniki przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

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

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

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności (CUA)**, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY). Przeprowadzenie CUA jest dodatkowo uzasadnione istotnymi różnicami w skuteczności klinicznej enfortumabu wedotyny i komparatorów, wykazanymi w badaniu EV-301 (szczegóły w AKL Padcev 2025).

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

- oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,

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

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

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego Padcev, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 217 641 zł.

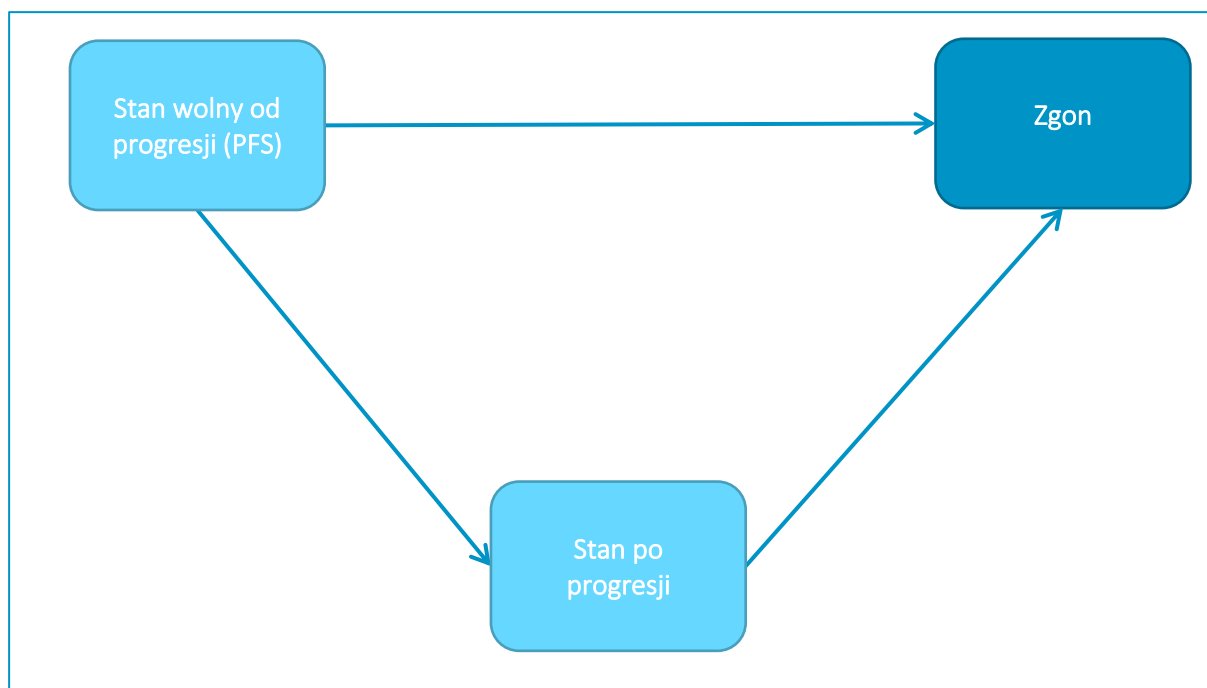
W ramach badania RCT III fazy *EV-301* porównano bezpośrednio enfortumab wedotyny oraz chemioterapię z zastosowaniem docetakselu, paklitakselu i winfluniny. Obecnie winflunina nie jest refundowana w Polsce (*MZ 19/03/2025*), w związku z czym w analizie uwzględniono refundowane terapie wykorzystujące docetaksel i paklitaksel. W ramach badania *EV-301* wykazano wyższość ocenianej interwencji nad porównywanymi komparatorami. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 24/10/2023*).

4.3 Struktura modelu ekonomicznego

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

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

Wykres 1. Schemat graficzny modelu.



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

- Stan przed progresją choroby – stan początkowy modelu, uwzględniający wszystkich pacjentów bez progresji choroby lub ze stabilną chorobą. Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie bezpośrednio zależny jest od krzywej PFS (z ang. *progression free survival*) modelowanej w oparciu o dane przeżycia wolnego od progresji w badaniu *EV-301*. PFS zdefiniowano jako czas od daty randomizacji w badaniu do momentu progresji zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Stan po progresji choroby – uwzględnia pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby lub doszło do jej nawrotu. Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie jest równy różnicy między odsetkiem pacjentów pozostających przy życiu, wyznaczonym w oparciu o krzywą przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) w badaniu *EV-301*, oraz odsetkiem pacjentów wolnych od progresji choroby (PFS). W badaniu *EV-301* OS zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.
- Zgon – zmarli pacjenci włączani są oraz pozostają w stanie zgonu przez cały przyjęty horyzont przeprowadzonej analizy. Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon równy jest różnicy 1-OS.

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

4.4 Perspektywa analizy

W analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Jednocześnie uznano, że ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjenta w trakcie terapii raka urotelialnego (zwłaszcza że koszty związane z wnioskowaną technologią są w całości pokrywane ze środków budżetowych w ramach programu lekowego), przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie zarówno płatnika publicznego, jak i świadczeniobiorcy.

4.5 Horyzont czasowy

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

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto 10-letni horyzont czasowy. Jest to zgodne z analizą ekonomiczną przeprowadzoną dla leku Padcev złożoną do agencji CADTH (*CADTH 2022*) w tożsamym wskazaniu. Horyzont 10-letni można uznać za tożsamy z horyzontem dożywotnim, na co wskazuje przebieg podstawowych krzywych przeżycia całkowitego w modelu – odsetek pacjentów dożywających do 10 roku w analizie podstawowej wynosi poniżej 1% w obu porównywanych ramionach leczenia.

4.6 Długość cyklu modelu

Horyzont czasowy modelu (10 lat) podzielono na cykle o długości 1 miesiąca. Przyjęta metodyka modelowania czasu leczenia z wykorzystaniem wartości średnich, uzyskanych w badaniu *EV-301* (por. Rozdział 7.3.2) kolidowała z możliwością zastosowania korekty połowy cyklu, stąd w przeprowadzonych analizach zdecydowano się nie stosować wspomnianej korekty.

4.7 Dyskontowanie

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

5 Parametry kliniczne modelu

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

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby,
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, z ang. *overall survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta,
- czas trwania leczenia (DoT, z ang. *duration of treatment*), zdefiniowany jako czas leczenia enfortumabem wedotyny i komparatorami obserwowany w badaniu,
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *EV-301*, w ramach którego porównywano ze sobą strategie leczenia EV i chemioterapię (monoterapia z zastosowaniem docetakselu lub paklitakselu lub winfluniny). Ze względu na brak refundacji winfluniny w Polsce, w adaptacji polskiej uwzględniono wyłącznie podgrupę DP stosującą docetaksel lub paklitaksel.

Szczegóły dotyczące badania *EV-301* oraz pełny opis analizy skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii przedstawiono w analizie klinicznej *AKL Padcev 2025*. W kolejnych podrozdziałach ograniczono się do omówienia wyników klinicznych będących jednocześnie danymi wejściowymi modelu ekonomicznego.

5.1 Charakterystyka populacji docelowej

Charakterystyki wyjściowe kohorty pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym, zaczerpnięte z badania *EV-301*, przedstawiono w poniższej tabeli.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 3. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie EV-301).

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	66,67 lat
Odsetek mężczyzn	77,30%
Masa ciała	73,87 kg
Powierzchnia ciała	1,86 m ²

Parametry masy i powierzchni ciała posłużyły do wyznaczenia zużycia porównywanych interwencji (zob. Rozdział 6.2), natomiast parametry demograficzne (wiek i odsetek mężczyzn) wykorzystano pomocniczo w kalkulacjach śmiertelności ogólnej (zob. Rozdział 5.2.2).

5.2 Analiza przeżycia

Dane dotyczące efektywności klinicznej zawarte w modelu uwzględniają przeżycie całkowite (OS) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS) wyznaczone w badaniu rejestracyjnym EV-301 (CEM Astellas 2022, data odcięcia danych: 30 lipca 2021 r.) przeprowadzonego w celu oceny różnic w przeżyciu między pacjentami z populacji ITT leczonych enfortumabem wedotyny i chemioterapią (DP).

Indywidualne dane pacjenta z badania rejestracyjnego dla wnioskowanej interwencji (monoterapia enfortumabem wedotyny) ekstrapolowano wykorzystując najczęściej stosowane w analizach przeżycia modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma. Do oceny dopasowania modeli do danych klinicznych wykorzystano kryteria informacyjne Akaike (AIC, z ang. *Akaike information criterion*) i bayesowskie (BIC, z ang. *Bayesian information criterion*), wykresy log-skumulowanego hazardu i ocenę wizualną krzywych.

Przebieg krzywych OS i PFS dla komparatora (terapia docetakselem lub paklitakselem) w analizie podstawowej modelowano z wykorzystaniem wyznaczonych w badaniu wartości HR OS i PFS względem terapii enfortumabem wedotyny, biorąc pod uwagę uzyskane istotności statystyczne pomiędzy porównywanymi ramionami leczenia oraz proporcjonalności hazardów względnych OS i PFS w czasie dla komparatora względem EV, oceniane na podstawie logarytmu funkcji skumulowanego hazardu oraz testu Schoenfelda. Wpływ modelowania efektywności terapii DP z wykorzystaniem krzywych parametrycznych testowano natomiast w analizie wrażliwości (por. Rozdział 10, Wyniki analizy wrażliwości).

Jednocześnie, w modelu dostępne były dwie opcje modelowania skuteczności komparatora DP:

- w oparciu o połączone dane przeżycia z ramion leczenia docetakselem i paklitakselem w badaniu EV-301, tj. wykorzystując wartość HR wyznaczoną wspólnie dla pacjentów leczonych DOC

lub PAKLI względem pacjentów leczonych EV (lub w przypadku wykorzystania modeli parametrycznych – dopasowanie krzywej do wspólnych danych pochodzących od pacjentów leczonych DOC lub PAKLI);

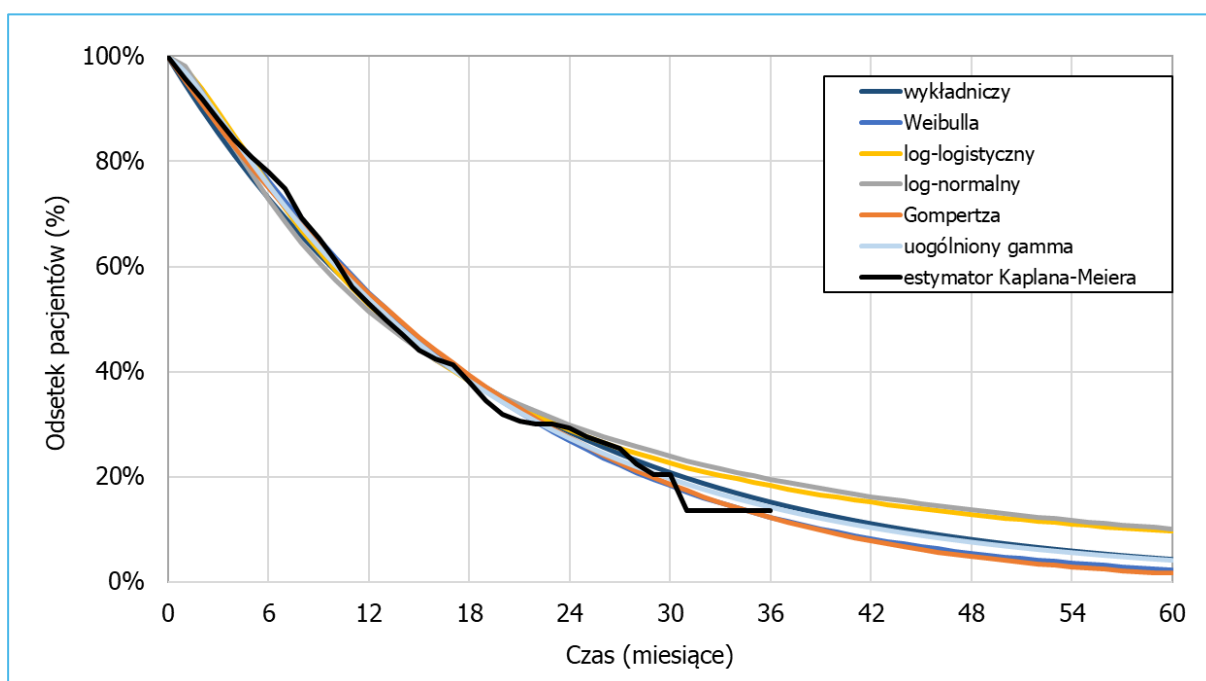
- poprzez oddzielne wyznaczenie wartości HR (lub dopasowanie krzywych parametrycznych) dla ramion docetakselu i paklitakselu i przyjęcie skuteczności komparatora jako średniej z obu grup, ważonej liczebnością pacjentów stosujących poszczególne schematy CTH w badaniu *EV-301* (51,1% - docetaksel i 48,9% - paklitaksel).

W analizie podstawowej uwzględniono pierwszą z powyższych opcji, natomiast wariant z wykorzystaniem oddzielnych krzywych dla docetakselu i paklitakselu testowano w analizie wrażliwości.

5.2.1 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS)

Przeżycie całkowite dla monoterapii EV estymowano na podstawie indywidualnych danych pacjenta pochodzących z badania *EV-301* w oparciu o dane dla populacji ITT (*CEM Astellas 2022*, data ucięcia danych OS: 30 lipca 2021). Dla wnioskowanej interwencji krzywe OS dopasowano za pomocą standardowych modeli parametrycznych. Poniżej zamieszczono wykres przedstawiający wykonane modelowanie.

Wykres 2. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla EV.



W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC.

Tabela 4. Ocena dopasowania modeli parametrycznych OS dla terapii EV wg kryteriów AIC i BIC.

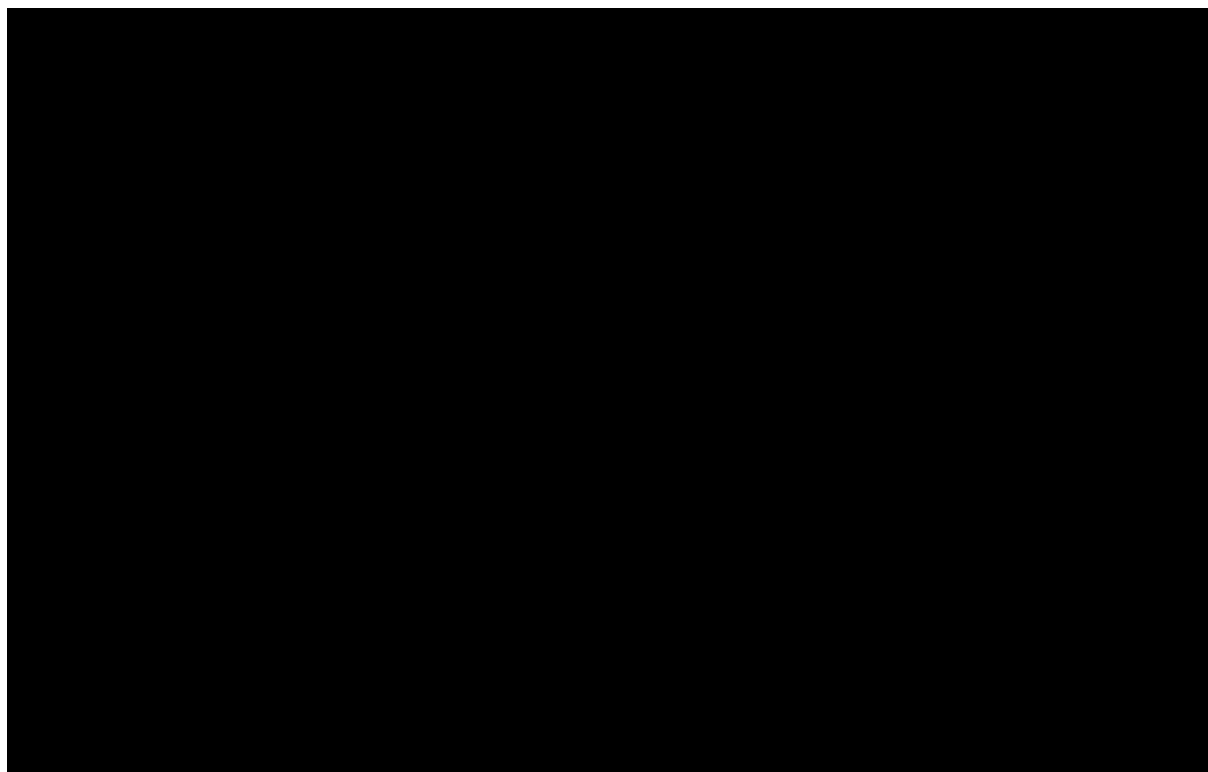
Model parametryczny	EV	
	AIC	BIC
Wykładniczy	1 638,2	1 642,0
Weibulla	1 635,5	1 642,9
Log-logistyczny	1 636,4	1 643,8
Log-normalny	1 642,5	1 649,9
Gompertza	1 638,7	1 646,1
Uogólniony gamma	1 636,1	1 647,2

W wariancie podstawowym dla ramienia EV w populacji ITT za najlepszy model uznano rozkład wykładniczy. Model ten cechował się najlepszą jakością dopasowania do danych według kryterium BIC oraz realistyczną projekcją długookresowego przeżycia na podstawie oceny wizualnej.

Przeżycie całkowite (OS) dla terapii DP estymowano na podstawie wartości hazardu względnego, wyznaczonego w badaniu *EV-301* w oparciu o dane z ramienia EV dla populacji ITT (*CEM Astellas 2022*, data ucięcia danych OS: 30 lipca 2021). Wartość HR między schematem enfortumabu wedotyny (EV) i docetakselu lub paklitakselu (DP) wynosiła [REDACTED]

[REDACTED] **ryzyko zgonu pacjentów leczonych EV.** Ocena przebiegu funkcji skumulowanego hazardu oraz wynik testu Schoenfelda wskazały na istotność statystyczną i proporcjonalność HR w czasie, w związku z czym w wariancie podstawowym krzywą OS dla komparatora wyznaczono posługując się stałą wartością HR EV vs DP względem krzywej wykładniczej wybranej dla terapii EV. Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą OS wyznaczoną na podstawie wartości HR dla EV vs DP. Dodatkowo przedstawiono również alternatywne modelowanie przeżycia całkowitego w ramieniu DP z wykorzystaniem krzywych parametrycznych.

Wykres 3. Krzywa OS wyznaczona na podstawie wartości HR oraz alternatywne modelowanie krzywej OS dla terapii DP z użyciem krzywych parametrycznych.



W analizie podstawowej do estymacji przeżycia całkowitego w ramieniu DP wykorzystano krzywą wyznaczoną z użyciem wartości HR (OS) EV vs DP. Alternatywne sposoby modelowania krzywych OS testowano w ramach analizy scenariuszowej.

Dodatkowo śmiertelność w każdym cyklu modelu ograniczono z dołu prawdopodobieństwem zgonu w populacji ogólnej wyznaczonym na podstawie tablic trwania życia w 2023 roku (*GUS 2023*). Zabieg ten gwarantował, że w żadnym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu nie będzie niższe niż umieralność ogólna dla danego wieku i struktury płci zgodnej z populacją docelową. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej przedstawiono w Załączniku 14.3.

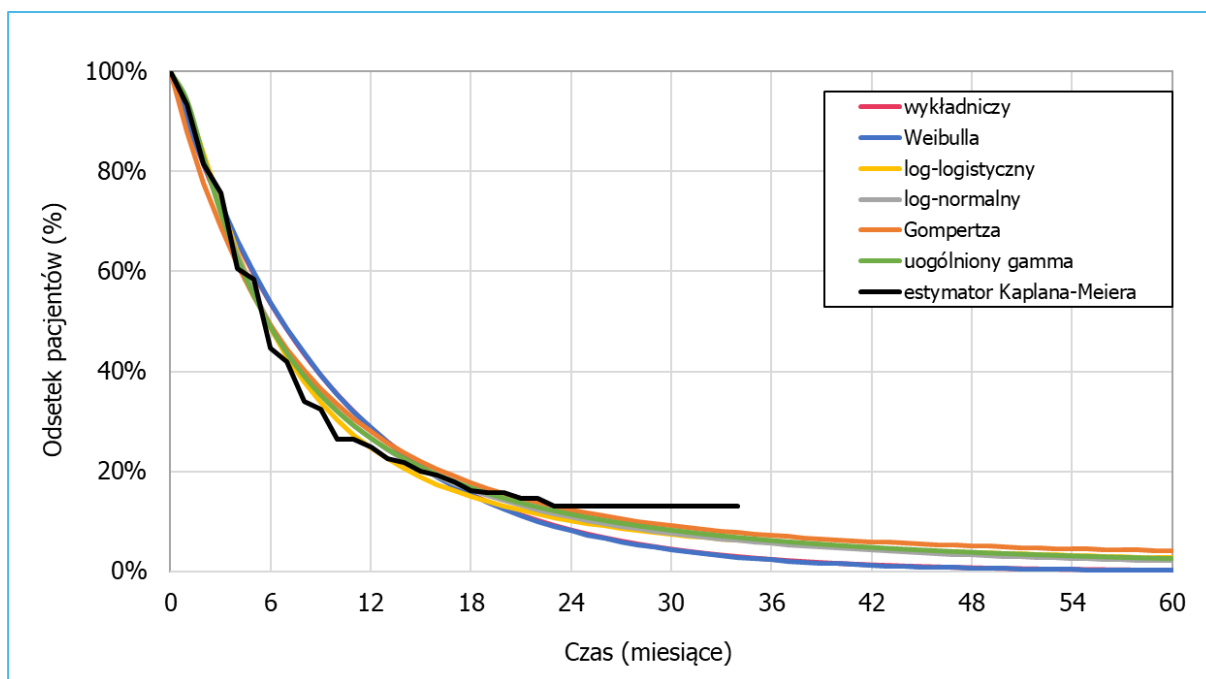
5.2.2 Modelowanie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby dla monoterapii EV, analogicznie do OS, ekstrapolowano na podstawie indywidualnych danych pacjenta pochodzących z badania *EV-301 (CEM Astellas 2022, data ucięcia danych PFS: 30 lipca 2021)*. Dopasowanie krzywej PFS w ramieniu EV przeprowadzono w oparciu o standardowe modele parametryczne. Ze względu na fakt, że zgon stanowi jedno ze zdarzeń PFS, a krzywe PFS i OS były dopasowane niezależnie, w modelu zastosowano we wszystkich ramionach

leczenia ograniczenie krzywej PFS do OS gwarantujące, że wartość krzywej PFS nie będzie w żadnym punkcie czasu przekraczać wartości OS.

Na poniższym wykresie przedstawiono dopasowanie modeli parametrycznych dla ramienia EV.

Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o PFS dla EV.



W poniższej tabeli przedstawiono wartości oceny dopasowania poszczególnych modeli parametrycznych według kryteriów AIC i BIC.

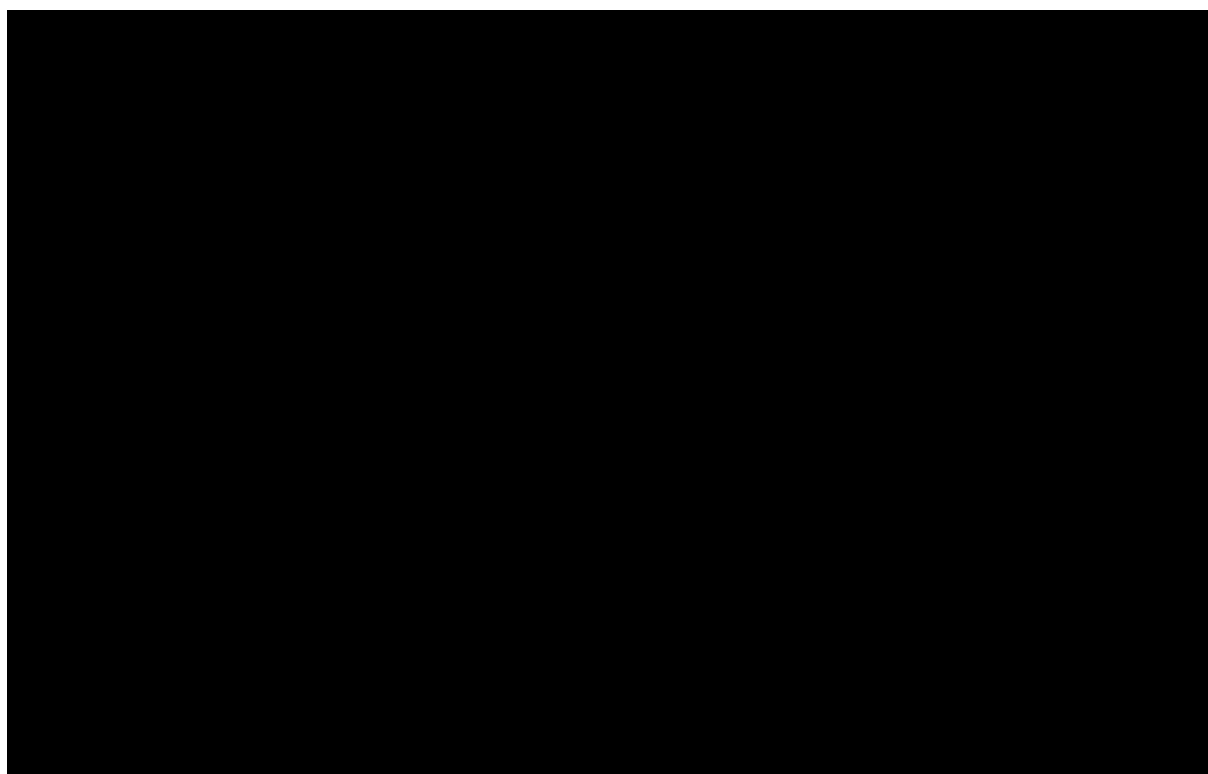
Tabela 5. Ocena dopasowania modeli parametrycznych PFS dla terapii EV wg kryteriów AIC i BIC.

Model parametryczny	EV	
	AIC	BIC
Wykładniczy	1 509,9	1 513,6
Weibulla	1 511,9	1 519,3
Log-logistyczny	1 476,4	1 483,8
Log-normalny	1 479,1	1 486,5
Gompertza	1 502,0	1 509,4
Uogólniony gamma	1 480,8	1 491,9

W wariancie podstawowym przyjęto krzywą log-logistyczną PFS w ramieniu EV, najlepiej dopasowaną do danych według obu kryteriów statystycznych z uwagi na najniższe wartości AIC i BIC. Ponadto wybór ten został zweryfikowany wizualnie.

Przeżycie całkowite dla terapii DP estymowano na podstawie wartości hazardu względnego, wyznaczonego w badaniu *EV-301* w oparciu o dane dla ramienia EV w populacji ITT (*CEM Astellas 2022*, data ucięcia danych OS: 30 lipca 2021). Hazard względny dla PFS między EV i DP wynosił [REDACTED] [REDACTED] ryzyko progresji lub zgonu w ramieniu EV. Założenie proporcjonalności hazardów potwierdzono za pomocą (logarytmu) funkcji skumulowanego hazardu oraz testu Schoenfelda, w związku z czym w wariancie podstawowym krzywą PFS w ramieniu DP wyznaczono poprzez zastosowanie stałego HR EV vs DP do wybranej dla EV podstawowej krzywej log-logistycznej. Przebieg krzywych PFS w horyzoncie analizy przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 5. Krzywa PFS wyznaczona na podstawie wartości HR oraz alternatywne modelowanie krzywej PFS dla terapii DP z użyciem krzywych parametrycznych.



W analizie podstawowej do oszacowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu DP wykorzystano krzywą, wyznaczoną na podstawie wartości hazard ratio (HR) dla przeżycia wolnego od progresji porównującego schemat DP z wnioskowaną terapią EV. Alternatywne sposoby modelowania krzywych PFS testowano w ramach analizy scenariuszowej.

5.3 Czas trwania leczenia (DoT)

Pacjenci w badaniu *EV-301* mogli otrzymywać leczenie do momentu progresji choroby. W protokole z badania uwzględniono kryteria przerwania oraz zakończenia leczenia, które były zbliżone do kryteriów zakończenia leczenia w programie lekowym B.141.FM (MZ 19/03/2025).

Średni czas stosowania wnioskowanej technologii oraz komparatorów w modelu zaczerpnięto z danych dotyczących ekspozycji na leczenie w badaniu *EV-301* (data odcięcia danych: 30 lipca 2021 r.) przedstawionych w raporcie rejestracyjnym leku Padcev (*EPAR Padcev 2022*). Średni czas stosowania enfortumabu wedotyny wyniósł 5,36 mies., natomiast średni czas chemioterapii – odpowiednio 3,62 mies. (docetaksel) i 3,90 mies. (paklitaksel); zob. Tabela 6.

Tabela 6. Ekspozycja na leczenie w badaniu *EV-301* (*EPAR Padcev 2022*).

Interwencja	Średnia [mies.]	SD [mies.]	Mediana [mies.]
Enfortumab wedotyny	5,36	3,72	4,99
Paklitaksel	3,90	2,61	3,68
Docetaksel	3,62	2,85	2,23

Koszty leczenia w modelu naliczono w stanie wolnym od progresji choroby, do momentu osiągnięcia przez kohortę wyżej wskazanego średniego czasu trwania terapii. Zgodnie z doniesieniami dotyczącymi realnej praktyki klinicznej (por. Walidacja zewnętrzna - Rozdział 7.3.2), czas leczenia pacjentów otrzymujących enfortumab wedotyny w rozpatrywanym wskazaniu uzyskany w badaniu *EV-301* jest spójny z realną praktyką kliniczną.

5.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które miały stopień 3. lub wyższy. Z analizy wykluczono natomiast zdarzenia, które wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów. Oznacza to, że dane zdarzenie niepożądane zostało uwzględnione w analizie tylko wtedy, gdy wystąpiło u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z ocenianych grup terapeutycznych. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych pochodziły z populacji *safety* badania rejestracyjnego *EV-301*, przy czym w ramieniu komparatora uwzględniono dane dla chemioterapii ogółem, z uwagi na brak dostępnych danych w podziale na poszczególne substancje czynne (Tabela 7).

Tabela 7. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 .

Zdarzenie niepożądane	Częstość wystąpienia zdarzenia w stopniu nasilenia ≥ 3	
	EV	CTH
Choroby układu krwiotwórczego		
Anemia	6,42%	11,68%
Neutropenia	4,73%	7,56%
Gorączka neutropeniczna	1,35%	5,50%
Obniżenie liczby neutrofilii	7,09%	14,78%
Obniżenie liczby białych krwinek	1,35%	7,22%
Choroby metaboliczne		
Hiperglikemia	7,09%	0,69%
Choroby ogólne		
Wysypka plamisto-grudkowa	7,43%	0,00%
Obniżenie apetytu	5,41%	2,41%
Zmęczenie	6,76%	4,81%

Częstości zdarzeń niepożądanych posłużyły w modelu do kalkulacji kosztów związanych z zdarzeniami niepożądanymi (AEs). Szczegółowe informacje przedstawiono w Rozdziale 6.5.

5.5 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym dla enfortumabu wedotyny, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres przed progresją choroby,
- Okres po progresji choroby,
- Zgon.

5.5.1 Przegląd systematyczny użyteczności

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

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

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

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

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 18 czerwca 2025 r. w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (poprzez serwis *Pubmed*) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenia dotyczące daty publikacji (opublikowane w ostatnich 5 latach) oraz rodzaju badań (poszukiwano w pierwszej kolejności wyłącznie przeglądów systematycznych). Uwzględniono publikację w języku polskim oraz angielskim.

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

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku urotelialnym.

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

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Data publikacji	Ostatnie 5 lat licząc od dnia wyszukiwania	Inna data niż określona w kryteriach włączenia

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

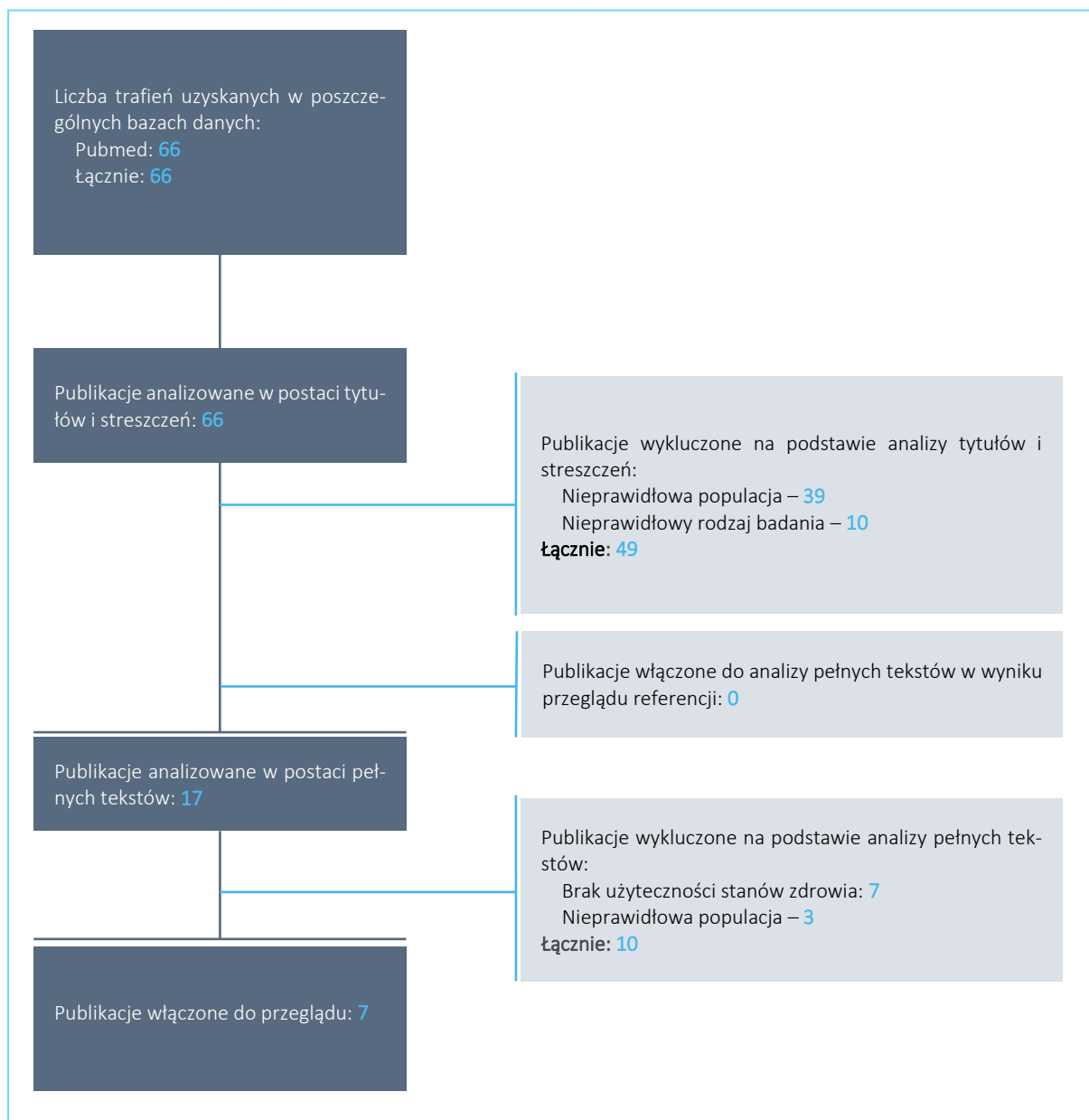
Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem urotelialnym (*Medline przez PubMed*).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	(malignan* OR neoplasm* OR tumor* OR neoplasia OR cancer* OR carcinoma*) AND (bladder OR urothelial OR urinary)	214 892
2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	21 707
3	#1 AND #2	128
4	Ograniczenie do ostatnich 5 lat od daty wyszukiwania	66
Data wyszukiwania: 18 czerwca 2025 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano 66 wyników. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 17 publikacji. Przeanalizowano także referencje włączonych badań, w wyniku czego do analizy pełnych tekstów nie włączono dodatkowych publikacji.

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

Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem Ia/mUC.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono **7 publikacji**: *Grivas 2025, Grivas 2022, McGregor 2022, Necchi 2020, Cheng 2024, Cox 2020, Osawa 2020*. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 10. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
Grivas 2025	Publikacja mająca na celu przedstawienie długookresowych wyników HRQoL pacjentów z badania III fazy JAVELIN Bladder 100, oceniającego skuteczność leczenia awelumabem + BSC vs BSC i porównanie post-hoc czasu bez objawów choroby lub toksyczności, skorygowanego o jakość (wskaźnik Q-TWIST)	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem urotelialnym, bez progresji po terapii gemcytabina + cisplatyna/karboplatyna (N = 700), z podziałem na ramiona: - awelumab + BSC (n = 350), - ramię BSC (n = 350).	EQ-5D-5L	awelumab + BSC - TOX: pacjenci <u>przed progresją</u> z toksycznością 3 lub 4 stopnia: 0,721 - TWIST: pacjenci <u>przed progresją</u> bez toksyczności 3 lub 4 stopnia: 0,794 - REL: pacjenci <u>po progresji</u>: 0,694 BSC - TOX: pacjenci <u>przed progresją</u> z toksycznością 3 lub 4 stopnia: 0,582 - TWIST: pacjenci <u>przed progresją</u> bez toksyczności 3 lub 4 stopnia: 0,775 - REL: pacjenci <u>po progresji</u>: 0,701
Grivas 2022	Wyniki raportowane przez pacjentów z randomizowanego badania III fazy JAVELIN Bladder 100, oceniającego skuteczność leczenia awelumabem + BSC vs BSC	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem urotelialnym, bez progresji po terapii gemcytabina + cisplatyna/karboplatyna, z dodatnią ekspresją genu PD-L1 (N = 358), z podziałem na ramiona: - awelumab + BSC (n = 189), - ramię BSC (n = 169).	EQ-5D-5L	- awelumab + BSC: 0,7 (95% CI: 0,74 – 0,80), - BSC: 0,74 (95% CI: 0,70 – 0,78)
McGreegor 2022	Publikacja mająca na celu przedstawienie HRQoL pacjentów z badania II fazy EV-201 chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego leczonych erdafitynibem po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny i terapii inhibitorami PD-1/PD-L1	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, wcześniej leczeni chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorami PD-1/PD-L1 (N = 125)	EQ-5D-3L	- Wyjściowo: 0,80 - Po 2 cyklach: 0,77 - Po 5 cyklach: 0,81 - Po 10 cyklach: 0,91
Necchi 2020	Publikacja mająca na celu przedstawienie HRQoL chorych z badania RCT RANGE, oceniającego skuteczności leczenia terapią skojarzoną ramucyrumabem (RAM) z docetakselem (DOC)	Chorzy z zaawansowanym rakiem urotelialnym, którzy są oporni na leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w tym: - RAM + DOC (n = 263) - PBO + DOC (n = 267)	EQ-5D-5L	RAM + DOC - Wyjściowo: 0,77 (SD: 0,23) PBO + DOC - Wyjściowo: 0,78 (SD: 0,19)
Cheng 2024	Przedstawienie charakterystyki pacjentów, schematów leczenia oraz jakości życia QoL pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, nie leżący w ramach badań klinicznych (N = 988), w podziale ze względu na kraj pochodzenia:	EQ-5D	- Arabia Saudyjska: 0,1 - Tajwan: 0,7 - Turcja: 0,2

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
	urotelialnym w Arabii Saudyjskiej, Korei Południowej, Tajwanie i Turcji	- Arabia Saudyjska (n = 240) - Korea Południowa (n = 298) - Tajwan (n = 150) - Turcja (n = 300)		
Cox 2020	Oszacowanie kosztów leczenia i HRQoL pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego oraz ocena efektów nawrotu choroby i progresji do inwazyjnego raka pęcherza moczowego na podstawie badania BOXIT	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego NMIBC (N = 472), w tym: - o ryzyku wysokim (n = 346) - o ryzyku pośrednim (n = 126) - z progresją choroby do MIBC (n = 29) - z chorobą nawrotową (n = 282)	EQ-5D-3L	- wszyscy pacjenci: 0,87 (SD: 0,15) - progresja choroby: 0,87 (SD: 0,13) - nawrót choroby: 0,85-0,91
Osawa 2020	Badanie mające na celu walidację nowej wersji Bladder Cancer Index dla Japonii	Pacjenci z rakiem pęcherza w wieku powyżej 20 lat, w stanie ECOG 0-1 (N = 397)	EQ-5D-5L	pacjenci bez terapii wewnątrzpęcherzowej: 0,87

Odnalezione publikacje, dla których zaprezentowano wartości użyteczności stanów zdrowia, w większości cechują się względną zgodnością z wnioskowaną populacją. W wykonanym przeglądzie systematycznym uzyskano następujące wartości użyteczności: pacjenci przed progresją z toksycznością 3 lub 4 stopnia: 0,721; pacjenci przed progresją bez toksyczności 3 lub 4 stopnia: 0,794; pacjenci po progresji: 0,694 [Grivas 2025, terapia awelumabem + BSC], pacjenci przed progresją z toksycznością 3 lub 4 stopnia: 0,582; pacjenci przed progresją bez toksyczności 3 lub 4 stopnia: 0,775; pacjenci po progresji: 0,701 [Grivas 2025, BSC], 0,7 (95% CI: 0,74 – 0,80) [Grivas 2022, terapia awelumabem + BSC], 0,74 (95% CI: 0,70 – 0,78) [Grivas 2022, BSC], wyjściowo: 0,80; po 2 cyklach: 0,77; po 5 cyklach: 0,81; po 10 cyklach: 0,91 [McGregor 2022, terapia erdafitynibem], wyjściowo: 0,77 (SD: 0,23) [Necchi 2020, leczenie ramucyrumabem z docetakselem], wyjściowo: 0,78 (SD: 0,19) [Necchi 2020, placebo z docetakselem], Arabia Saudyjska: 0,1; Tajwan: 0,7; Turcja: 0,2 [Cheng 2024, różne schematy leczenia], cała populacja pacjentów: 0,87 (SD: 0,15); pacjenci z progresją choroby: 0,87 (SD: 0,13); pacjenci z nawrotem choroby: 0,85-0,91 [Cox 2020, celekoksyb + BSC lub placebo + BSC], 0,87 [Osawa 2020, pacjenci bez terapii wewnątrzpęcherzowej].

5.5.2 Użyteczności z badania EV-301

W modelu ekonomicznym dostępne były niepublikowane użyteczności stanów zdrowia, [REDACTED]

W ramach badania rejestracyjnego *EV-301*, kwestionariusze The EuroQol-5-dimension-5 level (EQ-5D-5L) wykorzystano do oszacowania użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowotnych:

- przed progresją choroby: ocena jakości życia u pacjentów przebywających w stanie PFS. Uwzględnia wszystkie dane od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub ucięcia danych zgodnie z analizą PFS w badaniu *EV-301*,
- po progresji choroby: ocena jakości życia pacjentów pozostających przy życiu, lecz nie przebywających w stanie przed progresją choroby.

W pierwszej kolejności obliczono użyteczności bazując na odrębnych domenach. Następnie uzyskane wyniki przeliczono na wartości zgodne z kwestionariuszem EQ-5D-3L wykorzystując metodę *cross-walk* opracowaną przez Van Hout'a. Stworzono również model uogólnionych równań estymacyjnych ogólnego równania estymacji (GEE, z ang. *generalised estimating equation*) w celu oszacowania estymatora wariancji, dzięki czemu możliwe było ocenienie korelacji między powtarzanymi ocenami pacjentów.

W celu estymacji użyteczności specyficznych dla danego stanu zdrowia niezależnie od otrzymywanego leczenia, zastosowano model GEE do wszystkich wartości użyteczności zarejestrowanych w trakcie trwania badania, po czym wykorzystano stany zdrowia pacjenta jako zmienne niezależne, natomiast użyteczności jako zmienne zależne. Dane indywidualnego pacjenta mogą wpływać na kilka wartości użyteczności w modelu GEE, dlatego wykorzystując estymator wariancji oszacowano korelację między pomiarami u tego samego pacjenta.

Dodatkowo obliczono użyteczności w stanie przed progresją choroby zależnie od otrzymywanego leczenia. W modelu GEE zastosowano specyficzne dane dotyczące użyteczności z badania, a następnie wykorzystano stany zdrowia jako zmienne niezależne, natomiast wartości użyteczności jako zmienne zależne. W przypadku stanu po wystąpieniu progresji, użyteczności wyznaczano bez podziału na rodzaj wcześniejszego leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wartości użyteczności.

Tabela 11. Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia (*EV-301*).

Stan zdrowia	Ramię leczenia	Liczba pacjentów wypełniających EQ-5D	Liczba ocen EQ-5D	Średnia wartość użyteczności	Błąd standardowy średniej (SE)
Przed progresją choroby	EV (ITT)	270	■	■	■
	DP	186	■	■	■
	łącznie populacja ITT	521	■	■	■

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Stan zdrowia	Ramię leczenia	Liczba pacjentów wypełniających EQ-5D	Liczba ocen EQ-5D	Średnia wartość użyteczności	Błąd standardowy średniej (SE)
Po progresji choroby	Łączna populacja ITT	262	■	■	■

Użyteczność w stanie wolnym od progresji wyniosła ■ w ramieniu EV oraz ■ w ramieniu DP, natomiast w stanie po progresji choroby wspólna dla obu ramion użyteczność wyniosła ■.

5.5.3 Użyteczności przyjęte w modelu

W analizie ekonomicznej przyjęto wartości użyteczności dla następujących stanów:

- stan wolny od progresji choroby w ramieniu leczenia EV,
- stan wolny od progresji choroby w ramieniu leczenia DP,
- stan po progresji choroby.

W wariantach podstawowym przyjęto odmienną użyteczność stanu zdrowia przed progresją choroby dla ramion EV oraz DP zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, do których odwoływano się w raporcie technicznym Wnioskodawcy (CEA TR 2025). Wartość użyteczności dla populacji ITT w ramieniu EV oszacowano przy użyciu danych od wszystkich pacjentów, którzy należą do ramienia EV, natomiast wartość użyteczności dla populacji CTH w ramieniu DP oszacowano przy użyciu danych od subpopulacji pacjentów w ramieniu docetakselu oraz paklitakselu. Użyteczności po progresji choroby wyznaczono wartość jako średnią dla rozpatrywanej populacji, niezależnie od ramienia leczenia.

Dodatkowo przyjęto, że obniżenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych będzie miało marginalne znaczenie dla niniejszej analizy, stąd pominięto ich uwzględnienie w modelu.

Ostatecznie, w analizie podstawowej przyjęto użyteczności z badania EV-301 (zob. Rozdział 5.5.2), tzn. w stanie PFS przyjęto wartości odpowiednio ■ (ramię EV) oraz ■ (ramię DP), natomiast w stanie po progresji choroby (PD) – ■.

W obliczeniach wprowadzono korektę o użyteczności związanej z wiekiem dla populacji ogólnej. Dane zaczerpnięto z publikacji *Golicki 2021*, w której podano wartości użyteczności w przedziałach 10-letnich (zob. Tabela 12).

Tabela 12. Użyteczność w populacji ogólnej (*Golicki 2021*)

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji ogólnej (mężczyźni)	Użyteczność w populacji ogólnej (kobiety)
35-44 lat	0,969	0,966

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji ogólnej (mężczyźni)	Użyteczność w populacji ogólnej (kobiety)
45-54 lat	0,947	0,924
55-64 lat	0,890	0,908
65-74 lat	0,880	0,845
75+ lat	0,780	0,749

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

6 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- koszty porównywanych interwencji (enfortumab wedotyny, docetaksel, paklitaksel),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty monitorowania choroby po progresji,
- koszt 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.

Ze względu na stosunkowo niskie koszty lekowe oraz porównywalne zużycie leków w obu ramionach leczenia (EV oraz DP), koszty dalszych linii leczenia pominięto, zgodnie z pierwotnymi założeniami modelu globalnego.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

6.1 Koszty jednostkowe porównywanych interwencji

Koszty jednostkowe opakowań produktu leczniczego Padcev w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS, przyjęte zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3), przedstawiono w poniższej tabeli.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 13. Koszty jednostkowe opakowań leku Padcev (ceny hurtowe brutto, CHB).

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

Ceny jednostkowe chemioterapii (docetakselu i paklitakselu) zaczerpnięto z komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie od stycznia 2018 roku do marca 2025 roku (DGL 23/05/2025). Ze względu na wahania cen poniższych leków w kolejnych miesiącach, w analizie przyjęto wartości kosztowe wyznaczone dla stycznia 2025 r. (zob. Tabela 14).

Tabela 14. Ceny jednostkowe komparatorów dla wnioskowanej terapii (DGL 23/05/2025).

Substancja czynna	Średni koszt rozliczenia w styczniu 2025 r.
docetaksel	1,08363 zł/mg
paklitaksel	0,39060 zł/mg

Koszty jednostkowe, wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji (zob. Rozdział 6.2).

6.2 Zużycie leków i koszt cyklu leczenia

Średnią liczbę zużytych jednostek (miligramów) substancji czynnych w przeliczeniu na miesięczny cykl modelu obliczono jako iloczyn liczby zużytych jednostek (miligramów) zgodnie z planowanym dawkowaniem oraz względnej intensywności dawki (RDI) poszczególnych substancji czynnych w badaniu EV-301.

Planowe dawki enfortumabu wedotyny, docetakselu i paklitakselu przyjęto następująco:

- Zgodnie z proponowanym programem lekowym, lek Padcev podawany jest we wlewie dożylnym wynoszącym 30 min w dawce 1,25 mg/kg m.c., jednakże nie przekraczającej 125 mg na jedno podanie (dotyczy pacjentów, których masa ciała przekracza 100 kg). Lek podawany jest 1., 8. i 15. dnia 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
- Docetaksel podawany jest we wlewie dożylnym w dawce 75,00 mg/m² p.c. Lek podawany jest w 1. dniu 21-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności.

- Paklitaksel stosowany jest w dawce 175,00 mg/m² p.c. w 1. dniu 21-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Wartości względnej intensywności dawki (RDI) dla poszczególnych substancji czynnych tj. enfortumabu wedotyny (■%), docetakselu (91,73%) oraz paklitakselu (92,08%) zaczerpnięto z badania EV-301.

Kalkulację średniego zużycia poszczególnych substancji czynnych z uwzględnieniem rzeczywistego dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Średnie miesięczne zużycie substancji czynnych.

Substancja czynna	Dawka planowa	Liczba miligramów / miesiąc (wg dawki planowej)	RDI	Liczba miligramów / miesiąc (wg dawki rzeczywistej)
Enfortumab wedotyny	1,25 mg/kg mc, 3 razy / 28 dni	100,38 mg *	■	■
Docetaksel	75 mg/m ² , 1 raz / 21 dni	201,70 mg **	91,73%	185,02 mg
Paklitaksel	175 mg/m ² , 1 raz / 21 dni	470,63 mg **	92,08%	433,36 mg

* przy założeniu masy ciała 73,87 kg (zob. Tabela 3)

** przy założeniu powierzchni ciała 1,86 m² (zob. Tabela 3)

Miesięczny koszt leków obliczano, mnożąc koszt jednostkowy poszczególnych substancji czynnych (szczegóły: Tabela 13, Tabela 14) przez ich miesięczne zużycie (zobacz Tabela 16).

Tabela 16. Średni miesięczny koszt substancji czynnych.

Substancja czynna	Miesięczny koszt leczenia
Enfortumab wedotyny (bez RSS)	■
Enfortumab wedotyny (z RSS)	■
Docetaksel	200,49 zł
Paklitaksel	169,27 zł
DP (łącznie) *	185,22 zł

* średni koszt docetakselu i paklitakselu ważony liczebnością pacjentów otrzymujących poszczególne leki w badaniu EV-301 (51,1% - docetaksel i 48,9% - paklitaksel)

Koszty substancji czynnych naliczano w stanie PFS w okresie zgodnym z przyjętym czasem trwania terapii (zob. Rozdział 5.3).

6.3 Koszty administracji leczenia

W analizie uwzględniono sposoby rozliczania wizyt związanych z administracją leczenia specyficzne dla polskiego systemu zdrowia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji. Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane

w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentom leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 29/2025/DGL) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych - CTH” (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 17. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka urotelialnego stosowanych w programie lekowym (zał. 1 do NFZ 29/2025/DGL) oraz chemioterapii (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt*
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	861,49 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	861,49 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	191,44 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	690,30 zł
5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313	554,01 zł

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,77 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Zarówno enfortumab wedotyny, jak i chemioterapia podawane są w infuzji dożylniej, w związku z czym w analizie podstawowej przyjęto koszt podania wszystkich substancji czynnych na poziomie wyceny świadczeń hospitalizacji jednodniowej, tj.

- 861,49 zł w każdym dniu podania enfortumabu wedotyny w ramach programu lekowego (świadczenie „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”; zał. 1 do NFZ 29/2025/DGL),
- 690,30 zł w każdym dniu podania docetakselu i paklitakselu w ramach katalogu chemioterapii (świadczenie „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”; zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL).

Koszty podania naliczano w stanie PFS w okresie zgodnym z przyjętym czasem trwania terapii (zob. Rozdział 5.3).

6.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w stanach zdrowotnych

Cykliczne (miesięczne) koszty diagnostyki i monitorowania choroby oszacowano oddzielnie dla następujących stanów zdrowotnych:

- w stanie wolnym od progresji choroby (leczenie w ramach programu lekowego),
- w stanie wolnym od progresji choroby (chemioterapia),
- po wystąpieniu progresji choroby.

Dla wnioskowanej terapii EV w ramach programu lekowego założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby w okresie wolnym od progresji będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym (świadczenia: „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 1 rok terapii” i „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 2 i kolejny rok terapii”, zał. 2 do NFZ 29/2025/DGL). Wycenę jednostkową oraz miesięczną świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia enfortumabem wedotyny w ramach programu lekowego.

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego *	Wycena świadczenia	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na miesiąc
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 1 rok terapii	2 045,95	1,77 zł	3 621,33 zł	301,78 zł
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 2 i kolejny rok terapii	1 434,80		2 539,60 zł	211,63 zł

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych przyjęto na poziomie 1,77 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

W przypadku pacjentów otrzymujących chemioterapię raz w miesiącu naliczono świadczenie 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z Katalogu świadczeń wspomagających (zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL). Wycenę jednostkową oraz miesięczną świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Koszty świadczeń w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów przed progresją choroby.

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego *	Cena świadczenia	Miesięczny koszt świadczenia
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,77 zł	478,61 zł	478,61 zł

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych przyjęto na poziomie 1,77 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Po progresji stan pacjentów monitorowany jest podczas wizyty u onkologa rozliczanej w ramach świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”. U części pacjentów konieczna będzie hospitalizacja związana z pogorszeniem stanu zdrowia (przypisana grupa JGP „L08 Nowotwory nerek i dróg moczowych”) oraz leczenie w ramach intensywnej terapii, wycenionej w ramach opracowania nr WT.541.12.2020 „Propozycja modelu szacowania kosztów funkcjonowania szpitala tymczasowego”, (gdzie dodatkowo przeskalowano wynikowy koszt z powyższego oszacowania wykorzystaniem współczynnika inflacji dla okresu 2020-2024; *GUS CPI 2025*). Ponadto części pacjentom zostanie udzielona pomoc zdrowotna w SOR (*Flannery 2018*). Koszty świadczeń ponoszonych na pacjenta po progresji choroby wraz z miesięczną częstością ich wykonywania (*Flannery 2018*) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Koszty świadczeń w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów po progresji choroby.

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia	Częstotliwość wykonywania świadczeń	Miesięczny koszt
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,77 zł **	77,88 zł	0,76	59,19 zł
Hospitalizacja za osobodzień	2 087,65 *	1,84 zł **	3 841,27 zł (za osobodzień)	0,36	1 371,93 zł
Świadczenia udzielane pacjentom w SOR z kategorii II i III	633,88 ***	1 zł ***	633,88 zł	0,23	145,79 zł
Intensywna terapia (osobodzień)	-	-	4 942,14 zł	0,02	101,94 zł

* wartość punktowa hospitalizacji w ramach grupy L08 nowotwory nerek i dróg moczowych wynosi 4 175,29, a mediana czasu pobytu wynosi 2 dni (na podst. Statystyk JGP); w oparciu o powyższe, wycenę osobodnia oszacowano jako 4 175,29/2

**Aktualną średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,77 zł (świadczenia z zakresu AOS – wizyty ambulatoryjne) i 1,84 zł (świadczenia z zakresu SZP - wartości hospitalizacji do grup JGP), zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

*** średnia dla kategorii II (463,05 zł) oraz III (804,71 zł); *NFZ 67/2024/DSM*

W kolejnej tabeli zestawiono koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem pacjentów w każdym z wyróżnionych stanów modelu.

Tabela 21. Miesięczny koszt diagnostyki i monitorowania pacjentów chorych z rakiem urotelialnym.

Rodzaj diagnostyki	Miesięczny koszt świadczeń
Przed progresją choroby	
Leczenie w ramach programu lekowego, 1. rok	301,78 zł
Leczenie w ramach programu lekowego, lata 2+	211,63 zł
Chemioterapia	478,61 zł
Po progresji choroby	
Po progresji choroby	1 678,85 zł

Koszty diagnostyki i monitorowania choroby naliczono w okresie przebywania kohorty pacjentów w odpowiednich stanach zdrowia (PFS, po progresji).

6.5 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

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

Tabela 22. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość punktu rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
anemia/ neutropenia/ gorączka neutropeniczna/ obniżenie liczby białych krwinek/ obniżenie liczby neutrofili	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55 077	11 611,79	1,84 zł **	12 048,97 zł ¹⁾
	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67 076	4 062,34		

Padcev (enfortumab vedotyn)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość punktu rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	797,66		
Wysypka plamisto-grudkowa	J49 łagodne choroby dermatologiczne	27 340	1 245,67		7 877,06 zł

¹⁾na podstawie średniej ważonej liczby hospitalizacji i wartości jednostek hospitalizacji

^{**}Aktualną średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,84 zł (świadczenia z zakresu SZP), zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Należy wskazać, iż dla zdarzeń związanych z chorobami krwi przyjęto jednakowy koszt hospitalizacji. Związane jest to z brakiem możliwości odnalezienia dedykowanych im grup JGP, przez co arbitralnie przypisano im grupy, w których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji w zbliżonym zakresie jednostek chorobowych.

Wspomnianym wyżej zdarzeniom niepożądanym niewymagającym hospitalizacji (zmęczenie, obniżenie apetytu, hiperglikemia) przypisano koszty świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego.

Tabela 23. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (NFZ 132/2024/DSOZ).

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

Koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględniających prawdopodobieństwo ich wystąpienia przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegóły zawarte są w Rozdziale 5.4.

Tabela 24. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie.

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AEs	
	Enfortumab wedotyny	Chemioterapia
Anemia	773,41 zł	1 407,78 zł
Neutropenia	569,88 zł	910,92 zł
Gorączka neutropeniczna	162,82 zł	662,49 zł
Obniżenie liczby neutrofili	585,46 zł	0,00 zł
Obniżenie liczby białych krwinek	4,21 zł	1,87 zł
Hiperglikemia	5,53 zł	0,54 zł
Wysypka plamisto-grudkowa	854,83 zł	1 780,43 zł

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AEs	
	Enfortumab wedotyny	Chemioterapia
Obniżenie apetytu	162,82 zł	869,51 zł
Zmęczenie	5,26 zł	3,75 zł
Łączny koszt leczenia AEs	3 124,23 zł	5 637,29 zł

W analizie przyjęto, że koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

6.6 Koszty opieki końca życia

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

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

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

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

Tabela 25. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

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

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

W kolejnym kroku określono wydatki związane z przebywaniem pacjentów w oddziale bądź hospicjum w przeliczeniu na osobodzień.

Poszczególne kategorie kosztowe przedstawiono w Tabeli 26.

Tabela 26. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

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

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

Średnią liczbę osobodni określono na podstawie danych z AOTMiT WT.521.5.2022 o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym w latach 2017–2022 (zob. Tabela 27).

Tabela 27. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Długość pobytu	Liczba pacjentów	
	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
30 dni	26 904	22 483
60 dni	4 834	10 164
90 dni	1 789	5 765
120 dni	937	3 924
150 dni	522	2 764
180 dni	351	2 230
210 dni	262	1 750

Padcev (enfortumab vedotyn)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Długość pobytu	Liczba pacjentów	
	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
240 dni	188	1 483
270 dni	146	1 342
300 dni	120	1 258
330 dni	107	1 512
365 dni	413	6 120
Średni ważony czas pobytu	51,2 dni	119,8 dni

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

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

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

W badaniu Domagała 2019 określono, że kompleksowe żywienie pozajelitowe może być stosowane przez nie więcej niż 2 miesiące. Na podstawie danych o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej bądź hospicjum stacjonarnym (zob. Tabela 27) oszacowano, że kompletne żywienie pozajelitowe otrzyma 13,2% pacjentów, co przekłada się na średnie zużycie 6,8 świadczeń związanych z żywieniem. Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.

Nazwa świadczenia	Koszt [zł]	Liczba świadczeń	Koszt całkowity
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne			
Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnego	176 zł	1	176 zł
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	727 zł	51,2	37 236 zł
Żywnienie dojelitowe	185 zł	2,6	487 zł
Kompletne żywienie pozajelitowe	369 zł	6,8	2 502 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			40 401 zł
Hospicjum domowe			
Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego	280 zł	1	280 zł
Osobodzień w hospicjum domowym	109 zł	119,8	13 069 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			13 349 zł

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

Opieka paliatywna w poradni medycyny paliatywnej

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

Tabela 29. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.

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

Padcev (enfortumab wedotyn)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Nazwa świadczenia	Infrastruktura	Wynagrodzenia	Leki	Procedury medyczne	Wyroby medyczne	Całkowity koszt
poradni medycyny paliatywnej						

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

Tabela 30. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. *UR NFZ 02/04/2024*)

Kategoria	Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej
Liczba świadczeń	50 479	318
Liczba świadczeniobiorców	11 392	97
Liczba świadczeń na jednego świadczeniobiorcę	4,4	3,3

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

Tabela 31. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.

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

Koszt opieki końca życia

Poniżej przedstawiono uśredniony koszt opieki końca życia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego. Na podstawie liczby osób, którym udzielono świadczenia zamieszczone w Uchwale Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (*UR NFZ 02/04/2024*) określono u jakiego odsetka pacjentów stosowane są poszczególne formy opieki paliatywnej, co przedstawiano w Tabeli 32.

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 32. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 02/04/2024).

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

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

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

Tabela 33. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.

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

7 Walidacja modelu

7.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

Szczegółowe wyniki walidacji wewnętrznej przedstawiono w Rozdziale 7.1.

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

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniły się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.

7.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania enfortumabu wedotyny we wskazaniu leczenia w monoterapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1 lub PD-L1 (por. Rozdział 14.2). Porównanie wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji.

7.3 Walidacja zewnętrzna

7.3.1 Przeżycie całkowite

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono dodatkowy szybki przegląd literatury poprzez wyszukiwarkę *Google*, którego celem było odnalezienie badań obserwacyjnych, opracowań rejestrów medycznych lub innych doniesień zawierających dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące przeżycia całkowitego (OS) u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.

Medianę OS oraz odsetki przeżycia całkowitego po 12, 20 oraz 34 miesiącach od rozpoczęcia terapii EV, pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej zestawiono z odsetkami przeżycia całkowitego modelowanymi na podstawie danych z badania rejestracyjnego *EV-301*. Znalezione publikacje, w zależności od badania, dotyczyły pacjentów otrzymujących enfortumab wedotyny w drugiej lub kolejnej linii leczenia, którzy wcześniej byli poddani chemioterapii oraz terapii inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego (ICI). Różnice między populacją badania rejestracyjnego *EV-301* oraz populacjami badań odnalezionych w ramach walidacji zewnętrznej mogły dotyczyć stanu sprawności ECOG. W badaniu *EV-301* jednym z kryteriów włączenia był stan sprawności w zakresie ECOG 0-1, natomiast w *Sura 2025* i *Kobatake 2025* nie podano informacji dotyczącej stanu zdrowotnego u pacjentów na etapie rozpoczęcia terapii EV, zaś w badaniu *Zchabitz 2023* pacjenci z ECOG 0-1 stanowili 76% badanej populacji. Mimo to, analizowane populacje były względnie spójne z populacją docelową niniejszej analizy. Poniżej przedstawiono uzyskane odsetki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów.

Tabela 34. Porównanie przeżycia całkowitego w ramieniu EV.

Publikacja	Populacja	Porównanie przeżycia całkowitego
<i>Sura 2025</i>	Enfortumab wedotyny w 2 linii leczenia po CTH oraz terapii awelumabem USA, n = 57 pacjentów	mediana OS: 13,0 mies. 12 mies. OS: 51% 20 mies. OS: 20% 34 mies. OS: 0%
<i>Zchabitz 2023</i>	Enfortumab wedotyny w 2+ linii leczenia po CTH (100%) oraz ICI (98,6% pacj.) Niemcy, n = 125 pacjentów	mediana OS: 12,5 mies. 12 mies. OS: 50% 20 mies. OS: 34% 34 mies. OS: 27%
<i>Kobatake 2025</i>	Enfortumab wedotyny w 2 linii leczenia po CTH oraz ICI Japonia, n = 100 pacjentów	mediana OS: 15,4 mies. 12 mies. OS: 55% 20 mies. OS: 48% 34 mies. OS: brak danych

Wartości median uzyskane w badaniach *Sura 2025* oraz *Zchabitz 2023* były bardzo zbliżone do wartości uzyskanej w badaniu rejestracyjnym (odpowiednio: 13,0 i 12,5 miesiąca vs. 12,9 miesiąca), natomiast mediana OS dla populacji z badania *Kobatake 2025* (15,4 miesiąca) była znacznie wyższa od pozostałych. Odsetki pacjentów pozostających przy życiu po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii EV również okazały się bardzo zbliżone we wszystkich analizowanych badaniach (około 50% pacjentów). W perspektywie długookresowej, w przypadku badania *EV-301*, odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 34

miesiącach (zgodnie z modelowaną krzywą OS) wyniósł 6% i lokalizował się pomiędzy wartościami uzyskanymi badaniu *Sura 2025* (0% pacjentów po 34 mies.) oraz *Zchabitz 2023* (27% pacjentów po 34 mies.). Sugeruje to względną spójność wykonanej analizy z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej. Jednocześnie wykonana walidacja wskazuje na zmienność w przeżyciu całkowitym pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w zależności od populacji badanej.

7.3.2 Czas leczenia

W modelu kosztowej efektywności przyjęto wartości średniego czasu leczenia dla ramienia EV oraz ramienia DP zgodnie z wartościami uzyskanymi w badaniu rejestracyjnym *EV-301*. W ramach walidacji zewnętrznej zestawiono wartość mediany czasu leczenia enfortumabem wedotyny z badania *EV-301* z wartościami z realnej praktyki klinicznej (RWD) w populacji pacjentów z mUC, którzy otrzymali leczenie chemioterapią oraz inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego (ICI). W poniższej tabeli zestawiono odnalezione wartości.

Tabela 35. Porównanie czasu leczenia w ramieniu EV.

Publikacja	Ramię leczenia	Mediana czasu leczenia EV
<i>Sikora-Kupis 2023</i>	Enfortumab wedotyny po CTH (94%) oraz ICI (100%) Polska, n = 16 pacjentów	2,60 mies.
<i>Moon 2024</i>	Enfortumab wedotyny w 2 linii leczenia po CTH oraz ICI USA, n = 53 pacjentów	4,20 mies.
<i>Miyake 2024</i>	Enfortumab wedotyny w 2+ linii leczenia po CTH oraz ICI Japonia, n = 34 pacjentów	4,60 mies.
<i>Kobatake 2025</i>	Enfortumab wedotyny w 2 linii leczenia po CTH oraz ICI Japonia, n = 57 pacjentów	5,40 mies.
<i>Endo 2024</i>	Enfortumab wedotyny w 2+ linii leczenia po CTH oraz ICI Japonia, n = 20 pacjentów	6,44 mies.

Badania *Sikora-Kupis 2023*, *Moon 2024* oraz *Miyake 2024* donoszą o krótszym czasie leczenia pacjentów w rozpatrywanej populacji względem wyniku uzyskanego w badaniu *EV-301* – odpowiednio 2,60; 4,20 i 4,60 miesiąca vs 4,99 miesiąca. Natomiast w przypadku badań *Kobatake 2025* i *Endo 2024*, mediana

czasu leczenia enfortumabem wedotyny okazała się dłuższa niż wykorzystana w niniejszej analizie (5,40; 6,44 miesiąca vs 4,99 miesiąca).

Jak przedstawiono powyżej, w praktyce klinicznej wnioskowana interwencja nie jest jednak stosowana długookresowo, a mediana czasu leczenia EV uzyskana w badaniu rejestracyjnym jest zbliżona do wartości uzyskiwanych w realnej praktyce klinicznej.

8 Zestawienie parametrów modelu

8.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 36.

Tabela 36. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywności (10 lat)	założenie własne
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	założenie własne
Roczna stopa dyskontowania dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskontowania dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek/mediana	66,7/68,0 lat	EV-301
Średnia masa ciała	73,9 kg	EV-301
Odsetek mężczyzn	77,3%	EV-301
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,86 m ²	EV-301
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla EV	Model wykładniczy	Dopasowanie parametryczne do indywidualnych danych OS z badania EV-301
Krzywa PFS dla EV	Model log-logistyczny	Dopasowanie parametryczne do indywidualnych danych OS z badania EV-301
Średni czas leczenia EV [mies.]	5,36	EV-301

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Średni czas chemioterapii [mies.]	Docetaksel: 3,62 Paklitaksel: 3,90	EV-301
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥3	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 7)	EV-301
Użyteczności stanów zdrowia		
Parametry kosztowe		
	z RSS:	
Koszt jednostkowy enfortumabu wedotyny (Padcev)		Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)
	bez RSS:	
Koszt jednostkowy docetakselu dla płatnika	1,08363 zł/mg	Średnia wartość rozliczenia substancji czynnej w styczniu 2025 r. (DGL 23/05/2025)
Koszt jednostkowy paklitakselu dla płatnika	0,39060 zł/mg	Średnia wartość rozliczenia substancji czynnej w styczniu 2025 r. (DGL 23/05/2025)
Planowa dawka enfortumabu wedotyny	1,25 mg/kg mc (max 125 mg), 3 razy w 28-dniowym cyklu	EV-301
Planowa dawka docetakselu	75 mg/m ² , co 21 dni	EV-301
Planowa dawka paklitakselu	175 mg/m ² , co 21 dni	EV-301
Koszt podania leku w ramach programu lekowego B.141.FM	861,49zł	zał. 1 do NFZ 29/2025/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu)
Koszt podania leków w ramach chemioterapii	690,30 zł	zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 124,23 zł (EV) 5 637,29 zł (CTH)	EV-301 (odsetki pacjentów), statystyki.nfz.gov.pl; NFZ 132/2024/DSOZ, założenia własne
Miesięczny koszt diagnostyki w programie (1 rok)	301,78 zł	zał. 2 do NFZ 29/2025/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Miesięczny koszt diagnostyki w programie (rok 2 i kolejne)	211,63 zł	zał. 2 do NFZ 29/2025/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu)
Miesięczna ocena skuteczności chemioterapii	478,61 zł	zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu)
Miesięczny koszt świadczeń po progresji choroby	1 678,85 zł	NFZ 132/2024/DSOZ, Statystyki JGP, NFZ 67/2024/DSM, Flannery 2018, WT.541.12.2020 (z aktualizacją CPI za lata 2020-2024)
Koszt opieki terminalnej	21 646,15 zł	oszacowanie własne na podstawie AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 02/04/2024

8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

8.2.1 Jednokierunkowa AW

W tabeli poniżej zestawiono zakres testowanych parametrów modelu w analizie jednokierunkowej. Minimalne i maksymalne wartości zmiennych przyjmowano na poziomie odpowiednio dolnej i górnej granicy przedziałów ufności, zgodnie z rozkładami przyjętymi w analizie probabilistycznej (zob. Rozdział 8.3). Tam, gdzie nie były dostępne oszacowania błędów standardowych, przyjmowano arbitralnie współczynnik zmienności równy 25% (tj. SE na poziomie 25% wartości średniej danej zmiennej).

Wykres 7. Parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Lp.	Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Źródło oszacowania zmienności
Analiza kierunkowa					
1	Stopa dyskontowania kosztów	0,05	0,00	0,06	Założenie własne
2	Stopa dyskontowania efektów	0,035	0,00	0,05	Założenie własne
3	Średni wiek wyjściowy [lata]	66,67	65,91	67,43	Dolna i górna granica 95% CI w badaniu EV-301
4	Średnia powierzchnia ciała (m ²)	1,86	1,84	1,87	Dolna i górna granica 95% CI w badaniu EV-301
5	Średnia masa ciała (kg)	73,87	72,57	75,17	Dolna i górna granica 95% CI w badaniu EV-301
6	OS- HR- DP	1,53	1,24	1,89	Dolna i górna granica 95% CI w badaniu EV-301
7	PFS- HR- DP	1,79	1,46	2,20	Dolna i górna granica 95% CI w badaniu EV-301

Lp.	Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Źródło oszacowania zmienności
8	Koszt opieki w programie lekowym (1 rok)	301,78	226,33	377,22	Dolna i górna granica 95% CI, przy założeniu rozkładu gamma i współczynnika zmienności CV=25%
9	Koszt opieki w programie lekowym (lata 2+)	211,63	158,72	264,54	Dolna i górna granica 95% CI, przy założeniu rozkładu gamma i współczynnika zmienności CV=25%
10	Koszt opieki przed progresją choroby	478,61	358,96	598,26	Dolna i górna granica 95% CI, przy założeniu rozkładu gamma i współczynnika zmienności CV=25%
11	Koszt opieki po progresji choroby	1678,85	1259,14	2098,56	Dolna i górna granica 95% CI, przy założeniu rozkładu gamma i współczynnika zmienności CV=25%
12	Koszt opieki terminalnej	21646,15	16234,61	27057,68	Dolna i górna granica 95% CI, przy założeniu rozkładu gamma i współczynnika zmienności CV=25%
13	Koszt podania EV	2809,47	2107,10	3511,84	Dolna i górna granica 95% CI, przy założeniu rozkładu gamma i współczynnika zmienności CV=25%
14	Koszt leków (DP)	185,22	138,92	231,53	Dolna i górna granica 95% CI, przy założeniu rozkładu gamma i współczynnika zmienności CV=25%
15	Koszt podania DP	1000,52	750,39	1250,66	Dolna i górna granica 95% CI, przy założeniu rozkładu gamma i współczynnika zmienności CV=25%
16	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (EV)	1882,73	1412,05	2353,41	Dolna i górna granica 95% CI, przy założeniu rozkładu gamma i współczynnika zmienności CV=25%
17	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (DP)	2867,21	2150,41	3584,02	Dolna i górna granica 95% CI, przy założeniu rozkładu gamma i współczynnika zmienności CV=25%
18	Użyteczność w stanie PFS (EV)	0,74	0,72	0,76	Dolna i górna granica 95% CI
19	Użyteczność w stanie PFS (DP)	0,72	0,70	0,75	Dolna i górna granica 95% CI
20	Użyteczność w stanie progresji (EV)	0,61	0,57	0,65	Dolna i górna granica 95% CI
21	Użyteczność w stanie progresji (DP)	0,61	0,57	0,65	Dolna i górna granica 95% CI
22	Intensywność dawki (EV)	0,78	0,76	0,80	Dolna i górna granica 95% CI w badaniu EV-301
23	Intensywność dawki- DP (doce-taksel)	0,92	0,89	0,94	Dolna i górna granica 95% CI w badaniu EV-301
24	Intensywność dawki- DP (pakli-taksel)	0,92	0,90	0,94	Dolna i górna granica 95% CI w badaniu EV-301

Wyniki jednokierunkowej AW przedstawiono w Rozdziale 10.1.

8.2.2 Scenariuszowa AW

W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze testowane w analizie wrażliwości. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Wykres 8. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
1	Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	Dyskontowanie kosztów: 5% / rok Dyskontowanie wyników: 3,5% / rok	Dyskontowanie kosztów: 0% / rok Dyskontowanie wyników: 0% / rok	Zgodnie z AOTMiT 2016
2	Horyzont czasu analizy 5 lat	10 lat	5 lat	Założenie własne
3	Horyzont czasu analizy 15 lat		15 lat	Założenie własne
4	Zużycie leku w oparciu o rozkład prob. masy ciała i powierzchni ciała	Zużycie leków obliczono w oparciu o średnią masę ciała i powierzchnię ciała pacjentów w badaniu EV-301	Zużycie leków obliczono w oparciu o rozkład masy ciała i powierzchni ciała pacjentów w badaniu EV-301	Alternatywna opcja kalkulacji zużycia leków w modelu
5	Planowe zużycie leków (RDI = 100%)	Rzeczywiste zużycie leków (z uwzględnieniem intensywności dawki w badaniu EV-301)	Zużycie leków zgodnie z zaplanowanym schematem dawkowania (RDI=100%)	Konserwatywny scenariusz zakładający stosowanie leków zgodnie z zaplanowanym schematem dawkowania (bez redukcji dawek, opóźnień i przerw w leczeniu)
6	Koszty leków bez uwzględnienia opcji współdzielenia fiolek	Uwzględniono koszty wyłącznie podanej ilości (mg) substancji czynnych	Uwzględniono koszty pełnych fiolek, wraz z niewykorzystaną częścią fiolek	Konserwatywny scenariusz zakładający możliwość rozliczania pełnych fiolek (z niewykorzystaną częścią leku)
7	Krzywa PFS dla DP (model log-logistyczny) zamiast HR	Krzywa PFS dla DP wyznaczona przy założeniu stałego HR dla EV vs DP	Niezależny model PFS dla DP (log-logistyczny)	Przyjęto model o tym samym rozkładzie co w ramieniu EV (najlepiej dopasowany do danych DP model z badania EV-301)
8	Model log-normalny PFS dla EV (+ HR dla DP)	Model log-logistyczny PFS dla EV	Model log-normalny PFS dla EV	Przyjęto drugi (po podstawowym) najlepiej dopasowany do danych model z badania EV-301
9	Model uogólniony gamma PFS dla EV (+ HR dla DP)	Model log-logistyczny PFS dla EV	Model uogólniony gamma PFS dla EV	Przyjęto trzeci najlepiej dopasowany do danych model z badania EV-301

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
10	Krzywa OS dla DP (model wykładniczy) zamiast HR	Krzywa OS dla DP wyznaczona przy założeniu stałego HR dla EV vs DP	Niezależny model OS dla DP (wykładniczy)	Przyjęto model o tym samym rozkładzie co w ramieniu EV (drugi najlepiej dopasowany do danych DP model z badania EV-301)
11	Zewnętrzne wartości użyteczności na podstawie <i>Srivastava 2020</i>	Użyteczności z badania EV-301	Użyteczności z badania <i>Srivastava 2020</i>	Alternatywne źródło użyteczności
12	Model Weibulla OS dla EV (+ HR dla DP)	Model wykładniczy OS dla EV	Model Weibulla OS dla EV	Przyjęto drugi najlepiej dopasowany do danych model z badania EV-301
13	Skuteczność DP jako średnia ważona z D i P	Skuteczność DP modelowana na podstawie danych z połączonych ramion leczenia D i P w badaniu EV-301	Skuteczność D i P modelowano oddzielnie, a następnie uśredniono (przyjmując jako wagi liczby pacjentów stosujących D i P w badaniu EV-301)	Alternatywna opcja modelowania skuteczności komparatora
14	Podanie ambulatoryjne EV	Podanie EV w trybie hospitalizacji jednodniowej	Podanie EV w trybie ambulatoryjnym	Alternatywna opcja podania leku w programie lekowym

Wyniki jednokierunkowej AW przedstawiono w Rozdziale 10.2.

8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli przedstawiono opis założeń dotyczących uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych. Pełne zestawienie parametrów modelu wraz z odpowiadającymi im rozkładami przedstawiono w arkuszu 'Phub' modelu ekonomicznego stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Dla parametrów, dla których nieznana była wartość błędu standardowego pomiaru przyjęto arbitralnie, że będzie ona wynosić 25% wartości średniej (tj. współczynnik zmienności CV = 25%).

Tabela 37. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Charakterystyka populacji docelowej	normalny	Dotyczy charakterystyk mających wpływ na dawkowanie leków (powierzchnia ciała, waga) oraz odsetka pacjentów płci męskiej
Względna intensywność dawek	normalny	W oparciu o dane z badania EV-301
Hazard względny przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby	normalny	Na podstawie wartości średnich i błędów standardowych dla HR, uzyskanych w analizie <i>post-hoc</i>

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Koszty administracji leczenia	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 25% współczynniku zmienności
Koszty monitorowania leczenia	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 25% współczynniku zmienności
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 25% współczynniku zmienności
Wartości użyteczności stanów zdrowia	beta	Na podstawie wartości średnich i błędów standardowych
Parametry modeli (PFS i OS) wykorzystanych do ekstrapolacji danych z badania EV-301 w ramach analizy przeżycia	Normalny (modele wykładnicze); wielowymiarowy normalny (modele z >1 parametrem)	W oparciu o przeprowadzoną analizę statystyczną manipulowano wartościami parametrów rozkładu (np. parametrem odpowiadającym za kształt lub skalę danego modelu)

Wyniki probabilistycznej AW przedstawiono w Rozdziale 10.3.

9 Wyniki analizy podstawowej

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

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

9.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

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

Tabela 38. Całkowite koszty leczenia zaawansowanego raka urotelialnego.

Kategoria	EV	DP	EV vs DP
Koszty lekowe na Padcev (z RSS)		0 zł	
Koszty lekowe na Padcev (bez RSS)			
Koszty lekowe na docetaksel/paklitaksel	0 zł	671 zł	-671 zł

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Kategoria	EV	DP	EV vs DP
Koszty administracji leczenia	15 059 zł	2 801 zł	12 258 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania (w czasie leczenia)	2 778 zł	2 488 zł	290 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 124 zł	5 637 zł	-2 513 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania (po progresji)	12 903 zł	11 707 zł	1 196 zł
Koszty opieki terminalnej	20 470 zł	20 996 zł	-526 zł
Łącznie (z RSS)	████████	44 300 zł	████████
Łącznie (bez RSS)	████████	44 300 zł	████████

Średni dożywni koszt leczenia mUC w ramieniu enfortumabu wedotyny oszacowano na ██████████ bez uwzględnienia mechanizmu RSS). W ramieniu komparatora koszt ten wynosi 44 tys. zł na pacjenta.

W kolejnej tabeli zestawiono efekty zdrowotne osiągnięte w modelu.

Tabela 39. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria	Enfortumab wedotyny	DP	Inkrementalne
Dyskontowane lata życia skorygowane o jakość (QALY)			
Przed progresją	0,65	0,31	0,34
Po progresji	0,40	0,36	0,04
Całkowite QALY	1,05	0,67	0,38
Dyskontowane lata życia (LYG)			
Przed progresją	0,88	0,43	0,45
Po progresji	0,65	0,59	0,06
Całkowite LYG	1,53	1,02	0,51
Inne wyniki zdrowotne			
Mediana PFS	5,55	3,58	1,97
Mediana OS	12,91	8,94	3,98

Analizując wyniki zdrowotne pomiędzy enfortumabem wedotyny a chemioterapią DP należy wskazać, iż zastosowanie enfortumabu wedotyny w leczeniu raka urotelialnego z przerzutami (mUC) prowadzi do wydłużenia mediany przeżycia całkowitego o 3,98 miesiąca. Ponadto efekty zdrowotne wyrażone w QALY również wskazują na korzyść wynikającą z zastosowania wnioskowanej interwencji w porównaniu do standardowej chemioterapii. Po uwzględnieniu dyskontowania, uzyskano dodatkowe 0,38 QALY, z czego większość wynosząca 0,34 QALY, została osiągnięta w okresie wolnym od progresji choroby. Te

wyniki podkreślają znaczenie enfortumabu wedotyny jako skutecznej opcji terapeutycznej, która nie tylko wydłuża życie pacjentów, ale także poprawia jakość ich życia w kluczowym okresie leczenia.

9.2 Analiza inkrementalna

Analizę inkrementalną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT (*AOTMiT 2016*) formie analizy kosztów-użyteczności (dla uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość – QALY) i kosztów-efektywności (dla uzyskanych lat życia – LYG).

9.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy podstawowej porównującej EV z chemioterapią w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka dla produktu Padcev.

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Enfortumab wedotyny	DP	Inkrementalne
Całkowite koszty	██████████	44 300 zł	██████████
Uzyskane QALY	1,05	0,67	0,38
Uzyskane LY	1,53	1,02	0,51
ICUR [za QALY]	██████████		
ICER [za LYG]	██████████		

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie terapii enfortumabem wedotyny we wnioskowanym wskazaniu jest droższe i skuteczniejsze niż obecnie dostępne opcje terapeutyczne. Zastosowanie enfortumabu wedotyny zamiast standardowej monoterapii taksoidem w leczeniu mUC wiąże się z koniecznością poniesienia dodatkowych kosztów przez płatnika publicznego w wysokości ██████████ w przeliczeniu na jednego pacjenta. Jednocześnie dzięki wyższej skuteczności EV nad chemioterapią, pacjenci mogą uzyskać lepsze wyniki zdrowotne w porównaniu do chemioterapii, gdyż przeciętnie u jednego pacjenta można oczekiwać dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 0,38 QALY oraz 0,51 LYG.

Otrzymana w analizie wartość wskaźnika ICUR, czyli inkrementalnego kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania enfortumabu wedotyny zamiast komparatora, wyniosła ██████████ zł/QALY i znajduje się ██████████ obowiązującego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 217 641 zł/QALY. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████████ zł/LYG. Główną składową kosztów inkrementalnych stanowił koszt refundacji wnioskowanej technologii.

9.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Enfortumab wedotyny	DP	Inkrementalne
Całkowite koszty	████████	44 300 zł	████████
Uzyskane QALY	1,05	0,67	0,38
Uzyskane LY	1,53	1,02	0,51
ICUR [za QALY]	████████		
ICER [za LYG]	████████		

Bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka inkrementalne koszty związane z zastosowaniem leku Padcev wzrastają do ██████ zł. Wartość wskaźnika ICUR w wariantcie bez uwzględnienia RSS wyniosła ██████ za QALY i znajduje się powyżej obowiązującego ustawowo próg opłacalności dla technologii lekowych. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████ za LYG.

9.3 Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktów leczniczych Padcev, 1 fiol. a 20 mg oraz Padcev, 1 fiol. a 30 mg, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (217 641 zł/QALY).

Ceny progowe wyznaczono przy założeniu jednakowej ceny miligramu substancji czynnej dla obu prezentacji Padcev, tj. zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania.

Tabela 42. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa ¹⁾	Progowa cena hurtowa brutto ²⁾
Wariant z uwzględnieniem RSS			
Padcev, 1 fiol. a 20 mg	████████	████████	████████
Padcev, 1 fiol. a 30 mg	████████	████████	████████
Wariant bez uwzględnienia RSS			
Padcev, 1 fiol. a 20 mg	████████	████████	████████

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Prezentacja	Progową cenę zbytu netto	Progową cenę hurtową ¹⁾	Progową cenę hurtową brutto ²⁾
Padcev, 1 fiol. a 30 mg			

¹⁾ Uwzględniająca marżę hurtową (6%).

²⁾ Uwzględniająca marżę hurtową (6%) oraz podatek VAT (8%).

Obliczone ceny progowe brutto są (bez RSS) od wnioskowanych cen hurtowych brutto.

10 Wyniki analizy wrażliwości

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

- **Jednokierunkowej deterministycznej** analizy wrażliwości,
- **Scenariuszowej deterministycznej** analizy wrażliwości,
- **Probabilistycznej** analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

10.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Padcev. Testowane parametry oraz założenia przedstawiono w Rozdziale 8.2 (str. 63).

10.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), uszeregowane ze względu na największy sumaryczny wpływ testowanego parametru na wartość ICUR.

Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Wartość	Koszty- EV [zł]	QALY- EV	Koszty- DP [zł]	QALY- DP	Różnica kosztów (EV vs DP) [zł]	Różnica QALY (EV vs DP)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CHB Padcev 20 mg [zł]	Progowa CHB Padcev 30 mg [zł]
Analiza podstawowa			1,05	44 300	0,67		0,38		-		
OS- HR- DP	min		1,05	48 589	0,81		0,24		0,53		
	max		1,05	40 751	0,56		0,49		-0,21		
Użyteczność w stanie progresji (EV)	min		1,03	44 300	0,67		0,35		0,07		
	max		1,08	44 300	0,67		0,40		-0,06		
Użyteczność w stanie progresji (DP)	min		1,05	44 300	0,65		0,40		-0,06		
	max		1,05	44 300	0,70		0,36		0,06		
Użyteczność w stanie PFS (EV)	min		1,03	44 300	0,67		0,36		0,05		
	max		1,07	44 300	0,67		0,40		-0,04		
Stopa dyskontowania efektów	min		1,09	44 300	0,69		0,40		-0,06		
	max		1,04	44 300	0,67		0,37		0,03		
PFS- HR- DP	min		1,05	42 680	0,69		0,37		0,05		
	max		1,05	45 504	0,66		0,39		-0,04		
Koszt podania EV	min		1,05	44 300	0,67		0,38		-0,03		
	max		1,05	44 300	0,67		0,38		0,03		
Użyteczność w stanie PFS (DP)	min		1,05	44 300	0,66		0,39		-0,03		
	max		1,05	44 300	0,69		0,37		0,03		
Intensywność dawki (EV)	min		1,05	44 300	0,67		0,38		-0,02		
	max		1,05	44 300	0,67		0,38		0,02		
Średnia masa ciała (kg)	min		1,05	44 297	0,67		0,38		-0,02		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wariant	Wartość	Koszty- EV [zł]	QALY- EV	Koszty- DP [zł]	QALY- DP	Różnica kosztów (EV vs DP) [zł]	Różnica QALY (EV vs DP)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CHB Padcev 20 mg [zł]	Progowa CHB Padcev 30 mg [zł]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (DP)	max	████	1,05	44 309	0,67	████	0,38	████	0,02	████	████
	min	████	1,05	42 890	0,67	████	0,38	████	0,01	████	████
	max	████	1,05	45 709	0,67	████	0,38	████	-0,01	████	████
Koszt opieki przed progresją choroby	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Stopa dyskontowania kosztów	min	████	1,05	43 678	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 922	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt opieki w programie lekowym (1 rok)	min	████	1,05	45 489	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 083	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (EV)	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt opieki po progresji choroby	min	████	1,05	41 373	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	47 227	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt opieki w programie lekowym (lata 2+)	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt opieki terminalnej	min	████	1,05	39 051	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	49 549	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Średni wiek wyjściowy [lata]	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Średnia powierzchnia ciała (m ²)	min	████	1,05	44 293	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 307	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

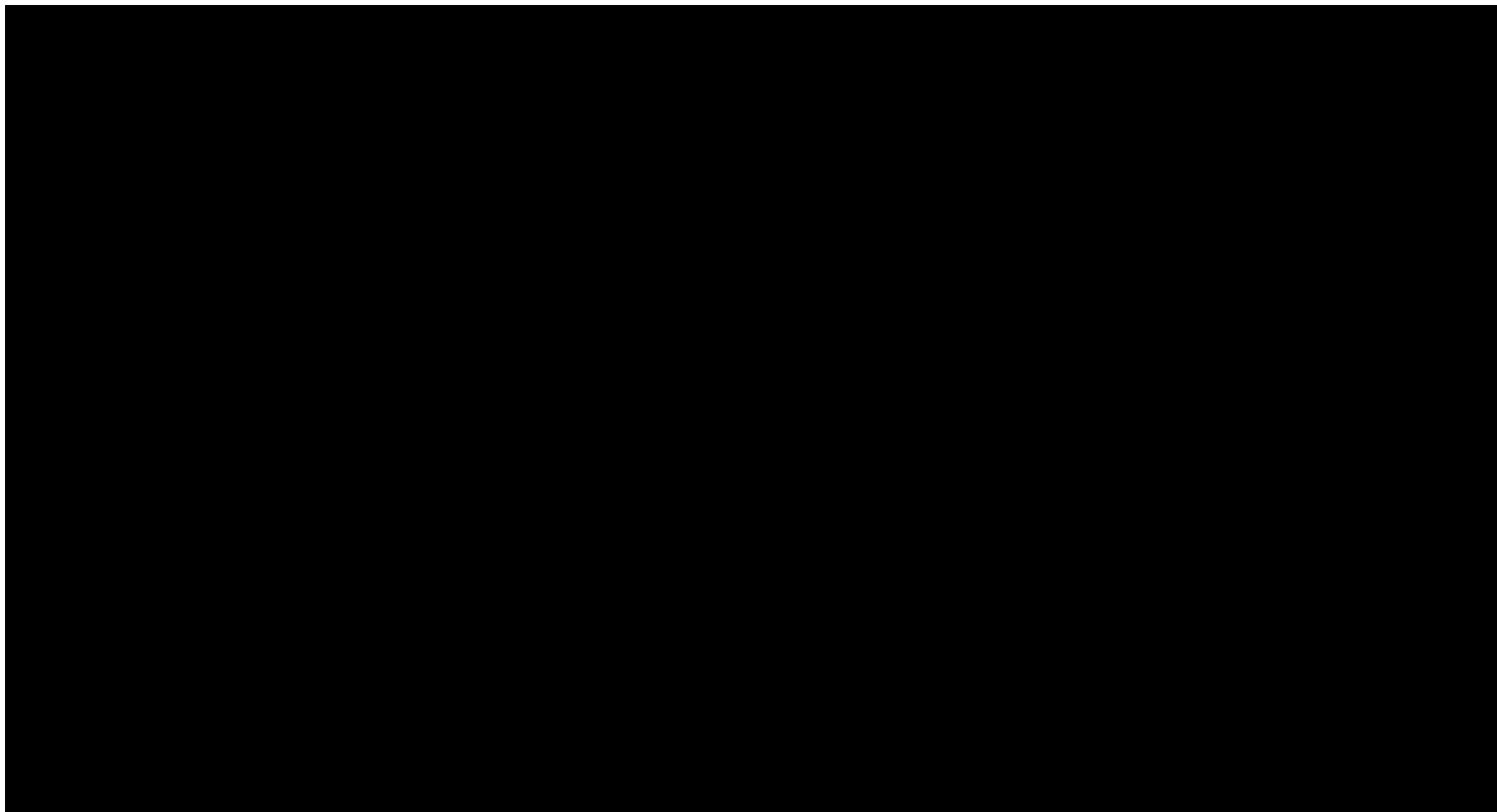
Wariant	Wartość	Koszty- EV [zł]	QALY- EV	Koszty- DP [zł]	QALY- DP	Różnica kosztów (EV vs DP) [zł]	Różnica QALY (EV vs DP)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CHB Padcev 20 mg [zł]	Progowa CHB Padcev 30 mg [zł]
Intensywność dawki- DP (pakli-taksel)	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Intensywność dawki- DP (doce-taksel)	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt podania DP	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt leków (DP)	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████

Wartości ICUR w jednokierunkowej AW, z uwzględnieniem 15 parametrów u największym wpływie na wyniki, zobrazowano na poniższym wykresie *tornado*.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wykres 9. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS.



Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

W żadnym z rozważanych wariantów nie odnotowano zmian we wnioskowaniu z analizy podstawowej – we wszystkich wariantach AW koszt uzyskania dodatkowego QALY [redacted] opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Jedynym parametrem o istotnym wpływie na wyniki inkrementalne była wartość hazardu względnego zgonu pomiędzy komparatorem a ocenianą interwencją (wzrost ICUR o 53% przy założeniu minimalnej efektywności EV (tj. górnej granicy 95% CI hazardu względnego EV vs DP) oraz spadek ICUR o 21% w wariacie maksymalnej efektywności EV (tj. górnej granicy 95% CI hazardu względnego EV vs DP)). Znaczący wpływ ww. parametru wynikał ze stosunkowo niewielkiej liczebności porównywanych grup w badaniu *EV-301*, co przekładało się na szerszy przedział ufności (niemniej jednak różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie).

Pozostałe parametry analizy powodowały niewielką zmianę wartości ICUR (<10%).

10.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 44. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Wartość	Koszty- EV [zł]	QALY- EV	Koszty- DP [zł]	QALY- DP	Różnica kosztów (EV vs DP) [zł]	Różnica QALY (EV vs DP)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CHB Padcev 20 mg [zł]	Progowa CHB Padcev 30 mg [zł]
Analiza podstawowa			1,05	44 300	0,67		0,38		-		
OS- HR- DP	min		1,05	48 589	0,81		0,24		0,56		
	max		1,05	40 751	0,56		0,49		-0,22		
Użyteczność w stanie progresji (EV)	min		1,03	44 300	0,67		0,35		0,07		
	max		1,08	44 300	0,67		0,40		-0,06		
Użyteczność w stanie progresji (DP)	min		1,05	44 300	0,65		0,40		-0,06		
	max		1,05	44 300	0,70		0,36		0,06		
Użyteczność w stanie PFS (EV)	min		1,03	44 300	0,67		0,36		0,05		
	max		1,07	44 300	0,67		0,40		-0,04		
Stopa dyskontowania efektów	min		1,09	44 300	0,69		0,40		-0,06		
	max		1,04	44 300	0,67		0,37		0,03		
PFS- HR- DP	min		1,05	42 680	0,69		0,37		0,04		
	max		1,05	45 504	0,66		0,39		-0,03		
Użyteczność w stanie PFS (DP)	min		1,05	44 300	0,66		0,39		-0,03		
	max		1,05	44 300	0,69		0,37		0,03		
Intensywność dawki (EV)	min		1,05	44 300	0,67		0,38		-0,02		
	max		1,05	44 300	0,67		0,38		0,02		
Koszt podania EV	min		1,05	44 300	0,67		0,38		-0,02		
	max		1,05	44 300	0,67		0,38		0,02		
Średnia masa ciała (kg)	min		1,05	44 297	0,67		0,38		-0,02		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wariant	Wartość	Koszty- EV [zł]	QALY- EV	Koszty- DP [zł]	QALY- DP	Różnica kosztów (EV vs DP) [zł]	Różnica QALY (EV vs DP)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CHB Padcev 20 mg [zł]	Progowa CHB Padcev 30 mg [zł]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (DP)	max	████	1,05	44 309	0,67	████	0,38	████	0,02	████	████
	min	████	1,05	42 890	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	45 709	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt opieki przed progresją choroby	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Stopa dyskontowania kosztów	min	████	1,05	43 678	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 922	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt opieki w programie lekowym (1 rok)	min	████	1,05	45 489	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 083	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (EV)	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt opieki po progresji choroby	min	████	1,05	41 373	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	47 227	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt opieki w programie lekowym (lata 2+)	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Średni wiek wyjściowy [lata]	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt opieki terminalnej	min	████	1,05	39 051	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	49 549	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Średnia powierzchnia ciała (m ²)	min	████	1,05	44 293	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 307	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████

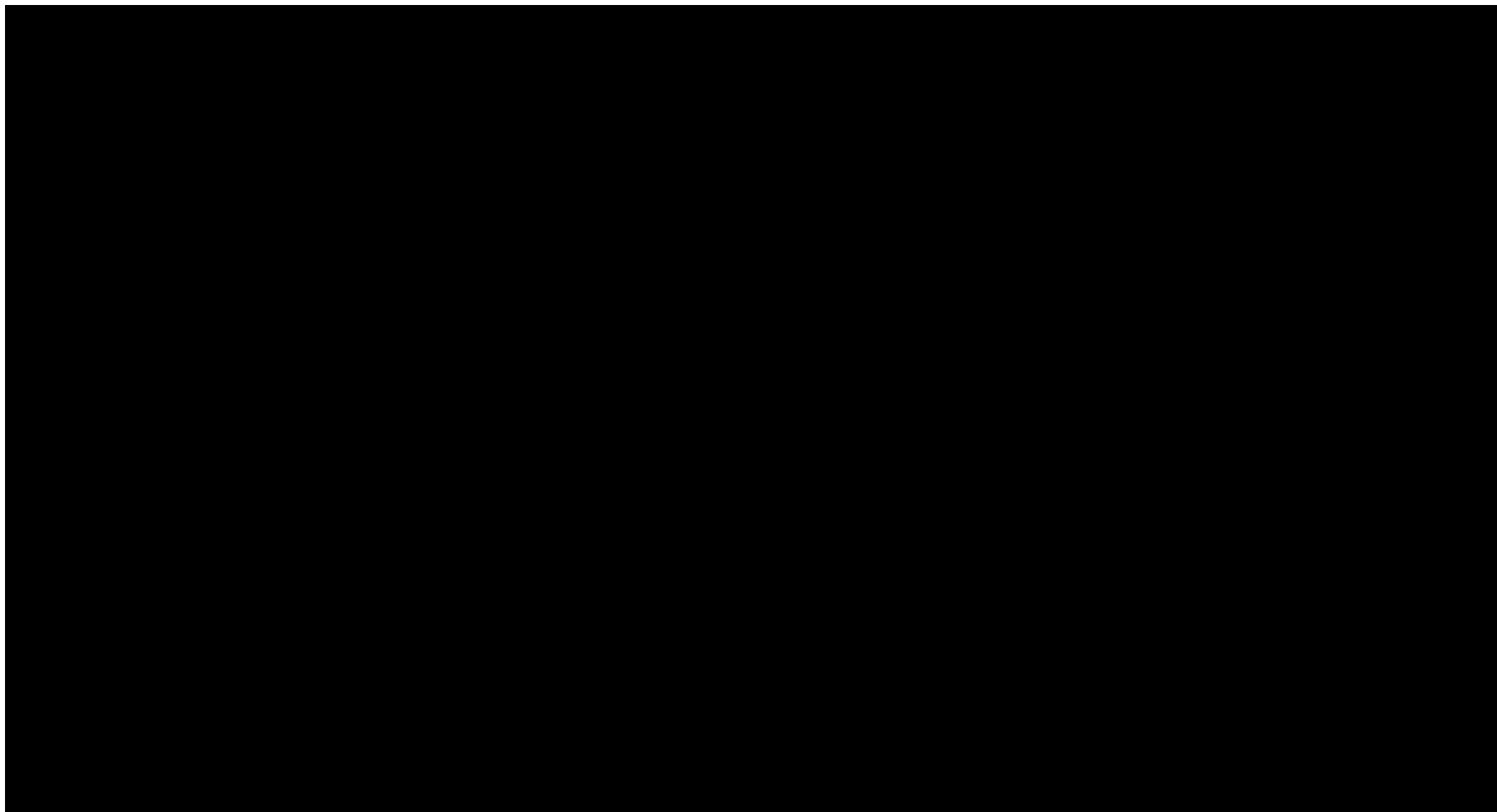
Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wariant	Wartość	Koszty- EV [zł]	QALY- EV	Koszty- DP [zł]	QALY- DP	Różnica kosztów (EV vs DP) [zł]	Różnica QALY (EV vs DP)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CHB Padcev 20 mg [zł]	Progowa CHB Padcev 30 mg [zł]
Intensywność dawki- DP (pakli-taksel)	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Intensywność dawki- DP (doce-taksel)	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt podania DP	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
Koszt leków (DP)	min	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████
	max	████	1,05	44 300	0,67	████	0,38	████	<1%	████	████

Wartości ICUR w jednokierunkowej AW, z uwzględnieniem 15 parametrów u największym wpływie na wyniki, zobrazowano na poniższym wykresie *tornado*.

Wykres 10. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.



Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wpływ poszczególnych parametrów modelu na wyniki był analogiczny jak w wariancie z uwzględnieniem RSS (por. Rozdział 10.1.1): we wszystkich wariantach AW koszt uzyskania dodatkowego QALY [REDACTED] [REDACTED] opłacalności technologii medycznych w Polsce, a jedynym parametrem o istotnym wpływie na wyniki inkrementalne była wartość hazardu względnego zgonu pomiędzy komparatorem a ocenianą interwencją.

10.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości przetestowano alternatywne założenia dotyczące głównych parametrów modelu: rozkładów przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, dawkowania i kosztów leków, rozliczania podania enfortumabu wedotyny, dyskontowania, horyzontu analizy i zestawów użyteczności. Pełną listę testowanych scenariuszy przedstawiono w Rozdziale 8.2.

10.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Padcev.

Tabela 45. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszty- EV [zł]	QALY- EV	Koszty- DP [zł]	QALY- DP	Różnica kosztów (EV vs DP) [zł]	Różnica QALY (EV vs DP)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CHB Padcev 20 mg [zł]	Progowa CHB Padcev 30 mg [zł]
Analiza podstawowa		1,05	44 300 zł	0,67		0,38		-		
Krzywa OS dla DP (model wykładniczy) zamiast HR		1,05	46 931 zł	0,76		0,29		26%		
Planowe zużycie leków (RDI = 100%)		1,05	44 359 zł	0,67		0,38		25%		
Model Weibulla OS dla EV (+ HR dla DP)		1,00	44 253 zł	0,67		0,33		14%		
Koszty leków bez uwzględnienia opcji współdzielenia fiolek		1,05	44 337 zł	0,67		0,38		10%		
Horyzont czasu analizy 5 lat		1,01	44 057 zł	0,67		0,34		9%		
Krzywa PFS dla DP (model log-logistyczny) zamiast HR		1,05	43 824 zł	0,68		0,37		1%		
Model log-normalny PFS dla EV (+ HR dla DP)		1,05	44 186 zł	0,67		0,38		0%		
Zużycie leku w oparciu o rozkład probabilistyczny masy ciała i powierzchni ciała		1,05	44 300 zł	0,67		0,38		0%		
Horyzont czasu analizy 15 lat		1,05	44 301 zł	0,67		0,38		0%		
Model uogólniony gamma PFS dla EV (+ HR dla DP)		1,06	44 161 zł	0,68		0,38		-1%		
Skuteczność DP jako średnia ważona z D i P		1,05	44 148 zł	0,66		0,39		-3%		
Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych		1,09	45 489 zł	0,69		0,40		-6%		
Podanie ambulatoryjne EV		1,05	44 300 zł	0,67		0,38		-10%		

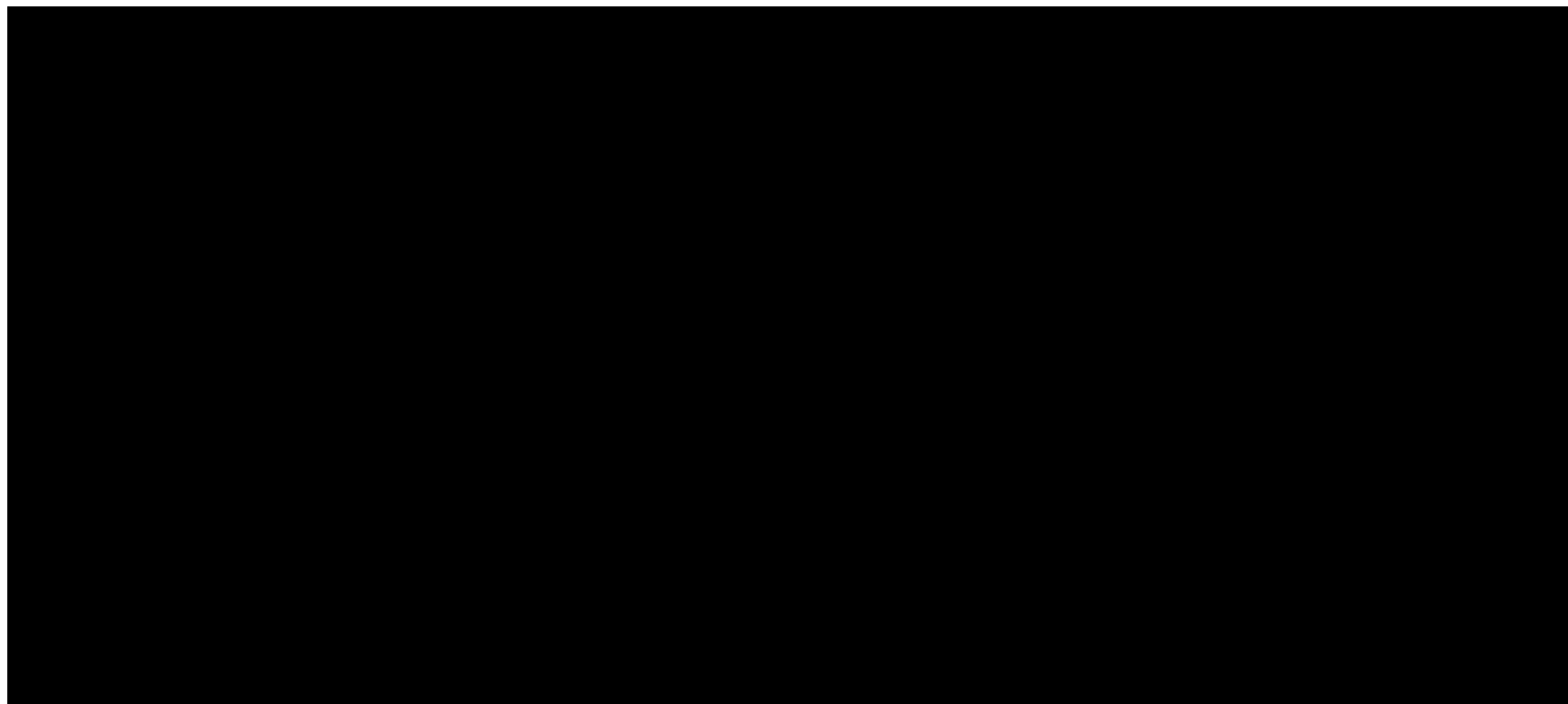
Padcev (enfortumab wedytyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Scenariusz	Koszty- EV [zł]	QALY- EV	Koszty- DP [zł]	QALY- DP	Różnica kosztów (EV vs DP) [zł]	Różnica QALY (EV vs DP)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CHB Padcev 20 mg [zł]	Progowa CHB Padcev 30 mg [zł]
Zewnętrzne wartości użyteczności na podstawie Srivastava 2020	██████	1,29	44 300 zł	0,85	██████	0,43	██████	-13%	██████	██████

Wartości ICUR w poszczególnych scenariuszach, posortowane ze względu na ich wpływ na wyniki analizy, zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 11. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z RSS.



Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wpływ testowanych scenariuszy na wartość ICUR był umiarkowany ze zmianą poniżej 30%. Największą zmianę wyniku kosztów efektywności względem wariantu podstawowego otrzymano dla alternatywnych modeli przeżycia całkowitego:

- Najniższą wartość ICUR, niższą o 14% względem wartości podstawowej, otrzymano przy zastosowaniu zewnętrznych wartości użyteczności na podstawie publikacji *Srivastava 2020*.
- Najwyższą wartość ICUR, wyższą o 26% względem wartości podstawowej, otrzymano w scenariuszu, gdzie przeżycie całkowite w ramieniu komparatora modelowano z wykorzystaniem krzywej wykładniczej zamiast zastosowania wartości HR.

Jednocześnie, w każdym scenariuszu AW wartość ICUR [REDACTED] opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł/QALY).

10.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Kolejna tabela przedstawia zestawienie wyników scenariuszowej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Tabela 46. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszty- EV [zł]	QALY- EV	Koszty- DP [zł]	QALY- DP	Różnica kosztów (EV vs DP) [zł]	Różnica QALY (EV vs DP)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CHB Padcev 20 mg [zł]	Progowa CHB Padcev 30 mg [zł]
Analiza podstawowa		1,05	44 300 zł	0,67		0,38		-		
Krzywa OS dla DP (model wykładniczy) zamiast HR		1,05	46 931 zł	0,76		0,29		28%		
Planowe zużycie leków (RDI = 100%)		1,05	44 359 zł	0,67		0,38		26%		
Model Weibulla OS dla EV (+ HR dla DP)		1,00	44 253 zł	0,67		0,33		14%		
Koszty leków bez uwzględnienia opcji współdzielenia fiolek		1,05	44 337 zł	0,67		0,38		10%		
Horyzont czasu analizy 5 lat		1,01	44 057 zł	0,67		0,34		10%		
Krzywa PFS dla DP (model log-logistyczny) zamiast HR		1,05	43 824 zł	0,68		0,37		1%		
Model log-normalny PFS dla EV (+ HR dla DP)		1,05	44 186 zł	0,67		0,38		0%		
Zużycie leku w oparciu o rozkład prob. masy ciała i powierzchni ciała		1,05	44 300 zł	0,67		0,38		0%		
Horyzont czasu analizy 15 lat		1,05	44 301 zł	0,67		0,38		0%		
Model uogólniony gamma PFS dla EV (+ HR dla DP)		1,06	44 161 zł	0,68		0,38		-1%		
Skuteczność DP jako średnia ważona z D i P		1,05	44 148 zł	0,66		0,39		-3%		
Podanie ambulatoryjne EV		1,09	45 489 zł	0,69		0,40		-6%		
Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych		1,05	44 300 zł	0,67		0,38		-5%		

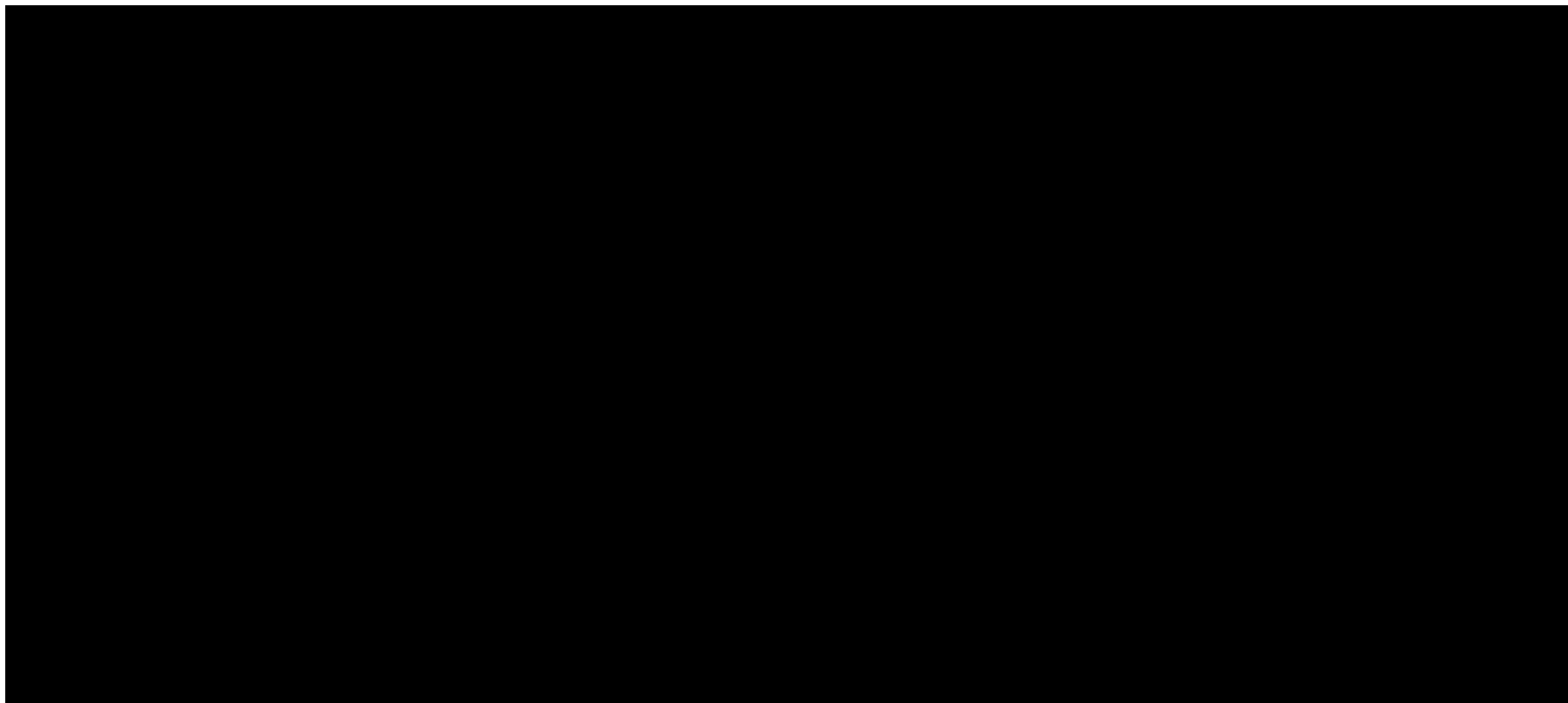
Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Scenariusz	Koszty- EV [zł]	QALY- EV	Koszty- DP [zł]	QALY- DP	Różnica kosztów (EV vs DP) [zł]	Różnica QALY (EV vs DP)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CHB Padcev 20 mg [zł]	Progowa CHB Padcev 30 mg [zł]
Zewnętrzne wartości użyteczności na podstawie Srivastava 2020	██████	1,29	44 300 zł	0,85	██████	0,43	██████	-13%	██████	██████

Wartości ICUR w poszczególnych scenariuszach, posortowane ze względu na ich wpływ na wyniki analizy, zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 12. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.



Wpływ testowanych scenariuszy na wartość ICUR był analogiczny jak w wariancie z uwzględnieniem RSS (por. Rozdział 10.2.1). W każdym scenariuszu AW wartość ICUR [redacted] opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł/QALY).

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

10.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

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

10.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano uśrednione wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Padcev.

Tabela 47. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	EV	DP	Różnica (EV vs DP)	Zmiana względem analizy deterministycznej
Koszty		44 684 zł		-0,18%
QALY	1,06	0,69	0,37	-1,06%
ICUR (za QALY)				0,89%

Punktowe oszacowania inkrementalnych kosztów, wyników oraz wartości ICUR są zbliżone do wartości uzyskanych w podstawowej analizie deterministycznej z różnicą poniżej 1% (por. Rozdział 9.2.1).

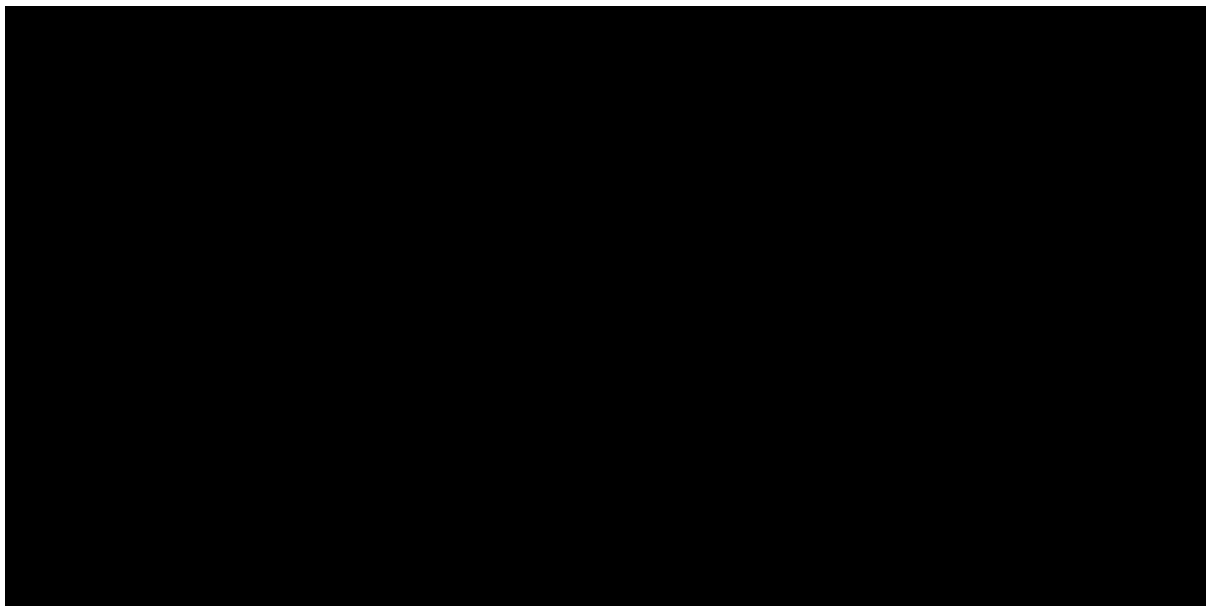
Statystyki rozkładu wyników inkrementalnych PSA zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Statystyki rozkładu wyników inkrementalnych PSA – wariant z uwzględnieniem RSS.

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów (EV vs DP) (zł)	Rozkład inkrementalnych efektów (EV vs DP) (QALY)
Średnia		0,37
95% CI		(0,237 QALY; 0,508 QALY)
Skośność	0,13	0,05
Kurtoza	0,16	0,31
współczynnik korelacji kosztów i efektów		0,34

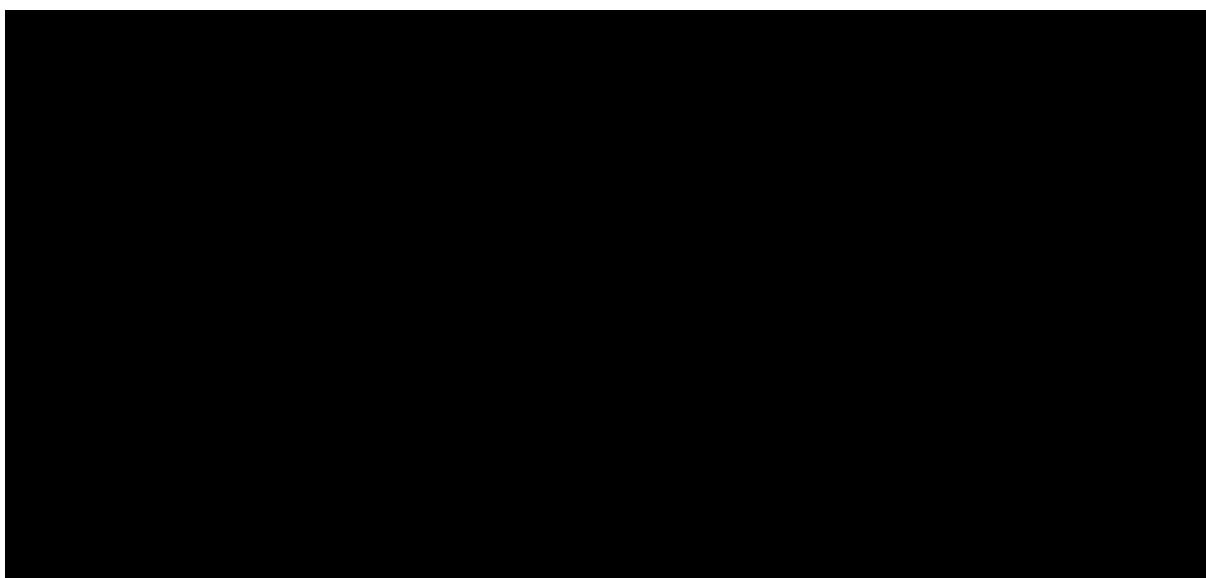
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (EV) a komparatorem (DP). Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Padcev.

Wykres 13. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS).



Wykres 14 przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-efektywności, obrazującą prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).



Prawdopodobieństwo opłacalności leczenia enfortumabem wedotyny zamiast standardowej monoterapii z zastosowaniem taksoidu wynosi [] przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu na poziomie ustawowego progu opłacalności (217 641 zł/QALY).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

10.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli zebrano uśrednione wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Padcev.

Tabela 49. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	EV	DP	Różnica (EV vs DP)	Zmiana względem analizy deterministycznej
Koszty		44 341 zł		-0,01%
QALY	1,06	0,68	0,37	-1,07%
ICUR (za QALY)				1,06%

Punktowe oszacowania inkrementalnych kosztów, wyników oraz wartości ICUR są zbliżone do wartości uzyskanych w podstawowej analizie deterministycznej z różnicą poniżej 1,5% (por. Rozdział 9.2.1).

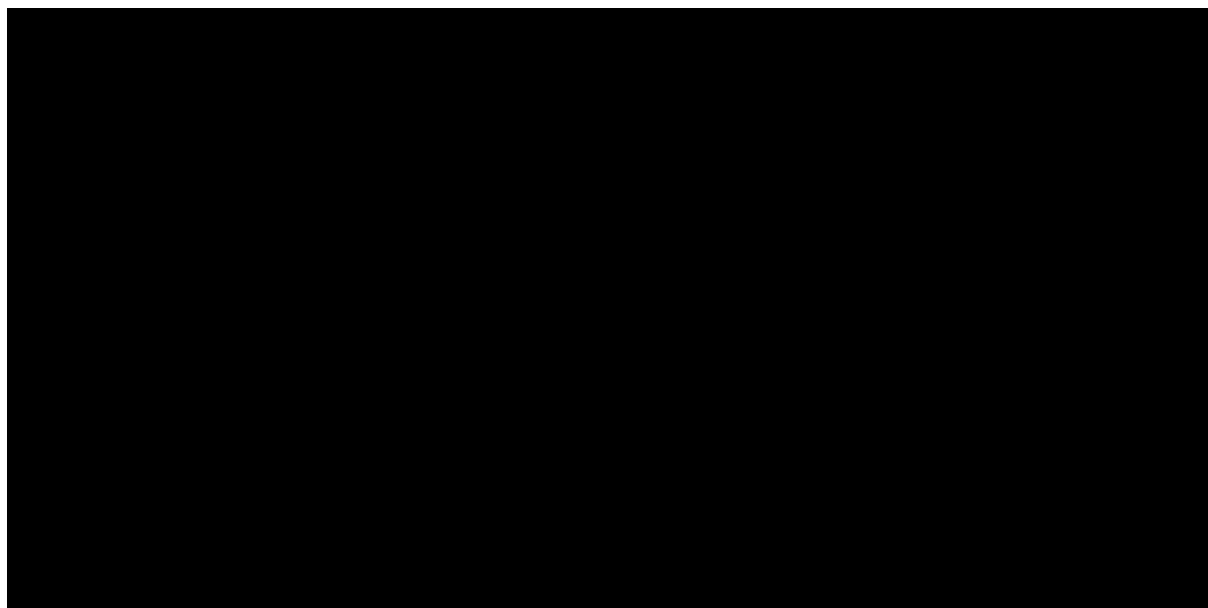
Statystyki rozkładu wyników inkrementalnych PSA zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Statystyki rozkładu wyników inkrementalnych PSA – wariant bez uwzględnienia RSS.

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów (EV vs DP) (zł)	Rozkład inkrementalnych efektów (EV vs DP) (QALY)
Średnia		0,37
95% CI		(0,233 QALY; 0,507 QALY)
Skośność	0,24	-0,15
Kurtoza	-0,04	0,02
współczynnik korelacji kosztów i efektów		0,33

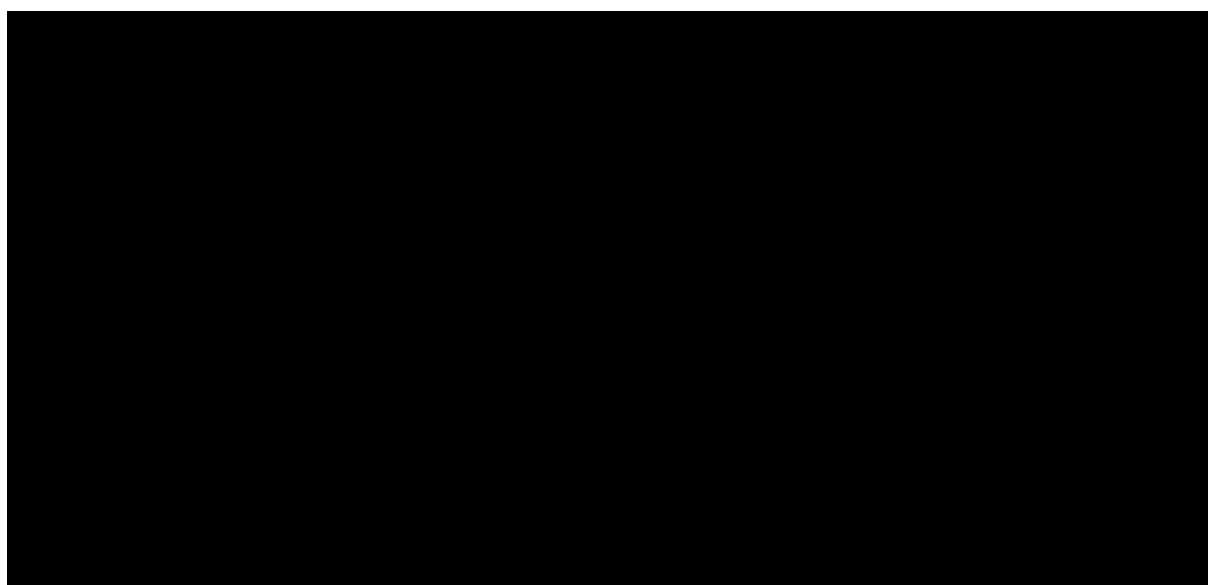
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (EV) a komparatorem (DP). Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Padcev.

Wykres 15. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (bez uwzględnienia RSS).



Wykres 16 przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-efektywności, obrazującą prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).



Prawdopodobieństwo opłacalności leczenia enfortumabem wedotyny zamiast standardowej monoterapii z zastosowaniem taksoidu w wariacie bez RSS wynosi [] przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu na poziomie ustawowego progu opłacalności (217 641 zł/QALY).

Koszty leczenia oraz opieki medycznej po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami

Po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana i zależy od stanu pacjenta. W niniejszej analizie koszty jednostkowe oszacowano według odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu opieki zdrowotnej oraz polskich analiz kosztów. Przyjęte koszty cechują się pewnym zakresem niepewności. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały jednak, że zmiana wymienionych powyżej kategorii kosztów nie wpłynęła na wyniki i wnioski płynące z analizy podstawowej.

Ograniczenia badania rejestracyjnego EV-301

Skuteczność porównywanych technologii w analizie ekonomicznej oparto na wynikach badania rejestracyjnego EV-301 dla enfortumabu wedotyny we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, ograniczenia badania, przedstawione szczegółowo w analizie klinicznej (AKL Padcev 2025), przekładają się pośrednio na niepewność wyników modelu.

12 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na potrzeby oceny zasadności ekonomicznej kontynuacji refundacji produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1 lub PD-L1, w ramach programu lekowego. Obecnie produkt leczniczy Padcev jest refundowany ze środków Funduszu Medycznego jako terapia o wysokim poziomie innowacyjności, jednak z dniem 31 grudnia 2025 r. upływa okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla tego leku.

Zgodnie z ADP Padcev 2025, głównym i zasadniczym powodem zgonów z powodu raka urotelialnego po radykalnej cystektomii jest uogólnienie choroby w postaci przerzutów odległych, a pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (la/mUC) mają na ogół złe rokowania. Przeżycie 5-letnie w przypadku choroby w stadium przerzutowym wynosi jedynie 5%. Pomimo postępu w leczeniu 1. linii – w tym wprowadzenia immunoterapii (np. awelumabu jako terapii podtrzymującej) – większość pacjentów ostatecznie doświadcza progresji i wymaga skutecznych opcji leczenia 2. linii (ADP Padcev 2025). Znaczna śmiertelność pacjentów z rakiem urotelialnym stanowi uzasadnienie do zapewnienia dostępu do innowacyjnych terapii biologicznych. W ostatnich latach w warunkach polskich, potrzeby kliniczne pacjentów z mUC stopniowo zaczynają być dostrzegane, biorąc pod uwagę rosnącą

dostępność w programie lekowym B.141.FM innowacyjnych terapii biologicznych (MZ 19/03/2025), tj.: niwolumabu refundowanego od listopada 2023 r., awelumabu refundowanego od listopada 2022 r. oraz enfortumabu wedotyny finansowanego ze środków Funduszu Medycznego od listopada 2023 r., jako terapia o wysokim poziomie innowacyjności. [REDACTED]

Skuteczność wnioskowanej interwencji wykazano w rejestracyjnym badaniu klinicznym RCT III fazy EV-301, w porównaniu z chemioterapią docetakselem lub paklitakselem (DP), gdzie enfortumab wedotyny wykazał istotny statystycznie i klinicznie wpływ na wydłużenie przeżycia całkowitego o [REDACTED] miesiąca, (mediana OS [REDACTED] miesiąca, [REDACTED]; data odcięcia danych: 30 lipca 2021 r., CEM Astellas 2022, dane niepublikowane) oraz wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby o [REDACTED] miesiąca (mediana PFS: [REDACTED] miesiąca, [REDACTED]; data odcięcia danych: 30 lipca 2021 r., CEM Astellas 2022, dane niepublikowane).

W kontekście najnowszych wytycznych klinicznych, enfortumab wedotyny jest rekomendowany jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i immunoterapię w wytycznych polskich (PTOK 2024 – rekomendacja stopnia I, A; rekomendowany jako lek z wyboru po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia) oraz w światowych wytycznych, takich jak ESMO 2024 (Powles 2024, rekomendacja IA), EAU 2025 (Masson-Lecomte 2025, rekomendacja silna) a także w wytycznych amerykańskich NCCN 2025 (NCCN 1.2025), gdzie stosowanie terapii EV w rozpatrywanym wskazaniu zostało ocenione w najwyższej kategorii zaleceń (kategorii 1) (APD Padcev 2025).

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że enfortumab wedotyny stosowany w monoterapii w rozważanym wskazaniu **jest strategią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną** od zastosowania chemioterapii DP. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] i znajduje się [REDACTED] progu opłacalności technologii lekowych w Polsce w porównaniu z standardem leczenia.

Analiza wrażliwości wskazała na względną stabilność wyników modelu. Największy wpływ na wyniki analizy miały alternatywne założenia związane z modelowaniem przeżycia całkowitego. W analizie jednokierunkowej, w wariancie minimalnej skuteczności EV (tj. minimalnej wartości hazardu względnego zgonu dla EV vs DP), wskaźnik ICUR wzrastał o 53%, natomiast w przy maksymalnej skuteczności EV

wskaźnik ICUR spadał o 21%. Scenariuszowa analiza wrażliwości wykazała największy wpływ na wyniki dla wariantu z niezależnym dopasowaniem krzywej OS dla komparatora (wzrost ICER o 26%) oraz wykorzystaniem alternatywnych wartości użyteczności na podstawie *Srivastava 2020* (spadek wartości ICER o 13%). W żadnym wariancie powyższych analiz nie zaobserwowano zmiany wniosku o braku efektywności kosztów EV.

Punktowe oszacowania ICUR w probabilistycznej analizie wrażliwości były zbliżone do uzyskanych w analizie podstawowej, jednak rozkład wyników analizy probabilistycznej wskazuje na niepewność oszacowania inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej interwencji, co jest konsekwencją dość szerokiego przedziału ufności dla hazardu względnego zgonu dla porównania EV vs DP w badaniu *EV-301*.

Jak wykazano w ramach walidacji zewnętrznej (Rozdział 7.3.2), mediany czasu leczenia enfortumabem wedotyny w realnej praktyce klinicznej w rozpatrywanym wskazaniu są zbliżone do wartości uzyskanej w badaniu rejestracyjnym (2,60; 4,20; 4,60; 5,40; 6,44 miesiąca vs 4,99 miesiąca). Dodatkowo, terapia EV nie jest stosowana długookresowo, stąd długość leczenia w obu ramionach analizy (EV i DP) modelowano z wykorzystaniem wartości z badania *EV-301* (PAKLI: 3,68 i DOC: 2,23 miesiąca; EV: 4,99 miesiąca).

W ramach przeglądu systematycznego badań ekonomicznych odnaleziono jedną publikowaną analizę użyteczności kosztów enfortumabu wedotyny względem chemioterapii w Stanach Zjednoczonych (USA), Wielkiej Brytanii i Chinach (*Wu 2022*). Inkrementalny efekt enfortumabu wedotyny wyniósł 0,16-0,17 QALY, przy czym koszty leczenia raka urotelialnego wzrosły inkrementalnie o 369 tys. \$, 346 tys. \$ i 284 tys. \$ kolejno w USA, UK i Chinach. Dla porównania, efekt netto uzyskany w niniejszej analizie był ponad 2-krotnie wyższy (0,41 QALY). Zaobserwowane różnice w wielkości dodatkowego efektu EV można tłumaczyć innym źródłem użyteczności stanów zdrowia (w analizie *Wu 2022* wartości użyteczności były znacząco niższe niż w niniejszym modelu, co przekładało się na niższy efekt w zyskanych QALY) oraz innym rozkładem przeżycia całkowitego w obu analizach. Wspólnym wnioskiem z obu analiz jest niewykazanie efektywności kosztów strategii EV przy założonych dla danego kraju progów opłacalności.

W ramach przeglądu agencji HTA odnaleziono cztery oceny agencji HTA: irlandzkiej (*NCPE 2023*), kanadyjskiej (*CADTH 2022*), francuskiej (*HAS 2022*) i australijskiej (*PBAC 2022*). Modele ekonomiczne wykorzystane w ww. analizach były zbliżone do modelu adaptowanego do warunków polskich pod względem źródła danych dotyczących skuteczności i wartości użyteczności (badanie *EV-301*), komparatora (chemioterapia, przy czym w analizie francuskiej w ramach CTH uwzględniano także winfluninę) i struktury modelu (model przeżycia podzielonego). W analizie francuskiej przyjęto horyzont 5-letni, a w

pozostałych analizach – 10 lat. Inkrementalny efekt enfortumabu wedotyny w analizach wnioskodawców był nieco niższy niż w niniejszej analizie (0,31-0,36 QALY vs 0,41 QALY), a zaobserwowane różnice między modelami mogły wynikać m.in. przyjętych rozkładów przeżycia, zastosowania średniego czasu leczenia w modelowaniu, stóp dyskontowania czy horyzontu czasowego. Omówione powyżej przeglądy systematyczne analiz ekonomicznych pozwoliły zestawić uzyskane wyniki z wynikami innych ośrodków, a obserwowane różnice wynikały głównie z innych założeń przyjętych w modelu ekonomicznym lub innego kontekstu refundacyjnego (np. dostępność winfluniny w francuskich warunkach ochrony zdrowia).

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na wyższą skuteczność zarówno w zakresie przedłużenia okresu przeżycia całkowitego jak i w zakresie wydłużenia czasu życia skorygowanego o jakość, ale również wyższy koszt wnioskowanej interwencji (wartość ICUR wynosi [REDACTED] w analizie z RSS). Kontynuacja finansowania produktu Padcev we wnioskowanym wskazaniu będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów, a także pozwoli na dalsze zapewnienie dostępu do efektywnej i celowanej terapii biologicznej z udowodnioną skutecznością kliniczną, tj. istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby (o [REDACTED] **niższe ryzyko progresji** względem terapii DP; HR = [REDACTED]) oraz istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego u chorych na Ia/mUC dla tej terapii (o [REDACTED] **niższe ryzyko zgonu** względem terapii DP; HR = [REDACTED]), zgodnie z badaniem rejestracyjnym RCT III fazy EV-301 (CEM Astellas 2022).

13 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że enfortumab wedotyny jest interwencją bardziej skuteczną i bardziej kosztowną od standardowej chemioterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1.

Enfortumab wedotyny jest wskazywany jako leczenie z wyboru u chorych po niepowodzeniu chemioterapii oraz immunoterapii w wytycznych polskich (PTOK 2024 – rekomendacja stopnia I, A; rekomendowany jako lek z wyboru po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia), jak i w wytycznych międzynarodowych towarzystw naukowych, tj.: ESMO 2024 (Powles 2024, rekomendacja IA), EAU 2025 (Masson-Lecomte 2025, rekomendacja silna) a także w wytycznych amerykańskich NCCN 2025 (NCCN 1.2025), gdzie stosowanie terapii EV w rozpatrywanym wskazaniu zostało ocenione w najwyższej kategorii zaleceń (kategorii 1) (APD Padcev 2025). Aktualnie w Polsce w rozważanym wskazaniu monoterapia enfortumabem wedotyny stanowi standard leczenia dzięki objęciu jej refundacją ze środków Funduszu

Medycznego od listopada 2023 r. Decyzja ta została wydana z uwagi na wysoki poziom innowacyjności wnioskowanej interwencji.

Zgodnie z badaniem rejestracyjnym *EV-301*, wnioskowana technologia pozwoliła na wydłużenie przeżycia całkowitego o [REDACTED] miesiąca względem terapii DP (mediana OS [REDACTED] miesiąca, [REDACTED]); data odcięcia danych: 30 lipca 2021 r., *CEM Astellas 2022, dane niepublikowane*) oraz wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby o [REDACTED] miesiąca (mediana PFS: [REDACTED] miesiąca, [REDACTED]; data odcięcia danych: 30 lipca 2021 r., *CEM Astellas 2022, dane niepublikowane*). Jednocześnie, zgodnie z *APD Padcev 2025*, częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), zarówno ogólna, jak i w stopniu ≥ 3 , była podobna w obu grupach, co wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny w porównaniu z klasyczną chemioterapią (*Powles 2021*) – obserwacje te potwierdzono również dla dłuższego okresu obserwacji (*Rosenberg 2023*). Jakość życia pacjentów podczas stosowania enfortumabu wedotyny w monoterapii była utrzymana w porównaniu do zastosowania chemioterapii, a u chorych odnotowano poprawę w zakresie dolegliwości bólowych, które uznawane są za jeden z najbardziej obciążających objawów UC (*Rosenberg 2024*).

W przypadku braku przedłużenia refundacji leku Padcev na lata 2026-2027, pacjenci z rozważanej populacji docelowej będą zmuszeni polegać jedynie na standardowej monoterapii taksoidem. Należy podkreślić, że ograniczenie dostępu do skuteczniejszej terapii jaką jest Padcev, może prowadzić do gorszych wyników zdrowotnych i zwiększonego obciążenia dla systemu opieki zdrowotnej. Biorąc pod uwagę ograniczoną skuteczność chemioterapii w kolejnych liniach oraz brak alternatywnych, skutecznych opcji leczenia po immunoterapii, dostęp do enfortumabu wedotyny w 2. linii leczenia mUC jest niezbędny z punktu widzenia poprawy rokowania pacjentów.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla wnioskowanej technologii znajduje się powyżej ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (wartość ICUR wyniosła [REDACTED] w analizie z RSS). Wyniki analizy były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące modelowania przeżycia całkowitego (OS) i wykorzystane źródło użyteczności.

Wnioskowana technologia stanowi zatem odpowiedź na dużą niezaspokojoną potrzebę kliniczną (ang. *unmet clinical need*) dotyczącą skutecznej i bezpiecznej terapii w ww. wskazaniu, zwłaszcza w kontekście rosnącego rozpowszechnienia terapii z zastosowaniem inhibitora PD-L1 (awelumabu) w leczeniu podtrzymującym pierwszego rzutu zaawansowanego raka urotelialnego. Niezakłócona refundacja tej terapii, jako technologii o wysokim poziomie innowacyjności we wnioskowanym wskazaniu po wygaśnięciu

pierwszej decyzji refundacyjnej w ramach Funduszu Medycznego będzie stanowiła dalszą odpowiedź na potrzeby pacjentów i zagwarantuje dostęp polskich chorych do komplementarnej ścieżki leczenia nowoczesnymi terapiami o udowodnionej skuteczności klinicznej w chorobie o niepomyślnym rokowaniu.

14 Załączniki

14.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 51. Autorzy analizy ekonomicznej

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
	opis metodyki analizy przegląd systematyczny badań ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności
	opis metodyki analizy modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich przegląd systematyczny badań ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności
	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu
	bieżące konsultacje opis metodyki analizy opis wyników analizy

14.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej w analizie ekonomicznej. Do wyników przeglądu odniesiono się w Dyskusji.

14.2.1 Metodyka

14.2.1.1 Cel

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

14.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

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

Tabela 52. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na raka urotelialnego (UC) nieresekcyjnego lub z przerzutami	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Terapia lekiem Padcev (enfortumab wedotyny) w 2. i kolejnej linii leczenia	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-uzyczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów; do analizy włączano publikacje w języku polskim i angielskim	Niezgodna z kryteriami włączenia

14.2.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono **18 czerwca 2025 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Padcev w leczeniu raka urotelialnego – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 315 109
2	enfortumab vedotin OR Padcev	560
3	#1 AND #2	28
4	urothelial AND (cancer OR carcinoma)	23 723
5	#3 AND #4	24

Tabela 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii Padcev w leczeniu raka urotelialnego – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	116 956
2	enfortumab vedotin OR Padcev	110
3	#1 AND #2	3
4	urothelial AND (cancer OR carcinoma)	1 799
5	#3 AND #4	3

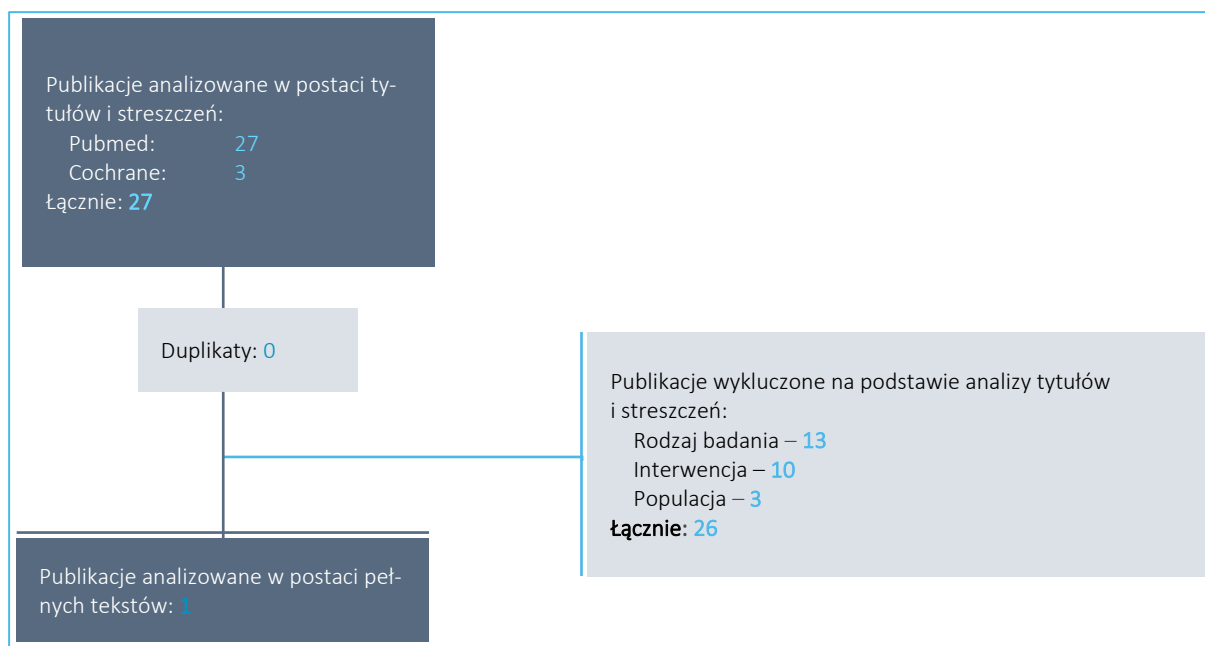
W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych uzyskano łącznie **27 trafień**, które zostały poddane analizie na dalszych etapach przeglądu.

14.2.1.4 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukiwania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **27 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

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

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



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 pełną publikację, spełniającą zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu.

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
Wu 2022	<u>Kraj</u>: Stany Zjednoczone (USA), Wielka Brytania (UK), Chiny <u>Populacja</u>: pacjenci z zaawansowanym rakiem urotelialnym, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny i terapii inhibitorami PD-1 i PD-L1, <u>Sposób modelowania</u>: model Markowa, z 3. stanami <u>Typ analizy</u>: CEA <u>Perspektywa</u>: płatnika publicznego, koszt w \$ <u>Horyzont</u>: 10 lat <u>Źródło danych klinicznych</u>: badanie EV-301 <u>Użyteczności</u>: Sarfaty 2018	EV vs Chemioterapia	USA <u>Koszt całkowity</u> : EV: 426 771,64 \$ EV (rabat 90%): 77 831,58 \$ Chemioterapia: 58 084,70 \$ <u>QALY</u> : EV: 0,69 Chemioterapia: 0,52 <u>ICER</u> : EV vs Chemioterapia: 2 168 746,71 \$/QALY EV (rabat 90%) vs Chemioterapia: 116 158,12 \$/QALY
			UK
			<u>Koszt całkowity</u> : EV: 371 276,24 \$ EV (rabat 90%): 44 407,61 \$ Chemioterapia: 24 957,14 \$
			<u>QALY</u> :
	USA <u>Dyskontowanie</u>: 3%		

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
	• <u>Próg opłacalności</u>: 150 000 \$/QALY		EV: 0,69
UK			Chemioterapia: 0,53
	• <u>Dyskontowanie</u>: 3,5%		<u>ICER</u> :
	• <u>Próg opłacalności</u>: 41 666,67 \$/QALY		EV vs Chemioterapia: 2 164 494,38 \$/QALY
			EV (rabat 90%) vs Chemioterapia: 121 565,44 \$/QALY
Chiny			Chiny
	• <u>Dyskontowanie</u>: 5%		<u>Koszt całkowity</u> :
	• <u>Próg opłacalności</u>: 30 447,09 \$/QALY		EV: 301 263,11 \$
			EV (rabat 90%): 37 532,94 \$
			Chemioterapia: 17 170,86 \$
			<u>QALY</u> :
			EV: 0,68
			Chemioterapia: 0,52
			<u>ICER</u> :
			EV vs Chemioterapia: 1 775 576,56 \$/QALY
			EV (rabat 90%) vs Chemioterapia: 127 263,00 \$/QALY

W publikacji Wu 2022 przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności mające na celu ocenę kosztowej efektywności terapii enfortumabem wedotyny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym po wcześniejszym leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny i inhibitorami PD-1/PD-L1. Analiza została wykonana z perspektywy trzech krajów: Stanów Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii i Chin. Koszty leczenia w każdym kraju zostały przewalutowane na dolara amerykańskiego wg kursów US/CNY - 6,4391 i US/GBP - 0,72. Na potrzeby analizy przyjęto horyzont 10-letni. Ocenianą interwencję porównano ze standardową chemioterapią, w oparciu o dane kliniczne zaczerpnięte z badania EV-301. Zastosowanie enfortumabu wedotyny przyczyniło się do uzyskania 0,16-0,17 QALY, przy czym koszty leczenia raka urotelialnego wzrosły inkrementalnie o 369 tys. \$, 346 tys. \$ i 284 tys. \$ kolejno w USA, UK i Chinach.

14.2.2 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Dodatkowo 18 czerwca 2025 roku wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Padcev w leczeniu dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym

rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali wcześniejszą chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1 lub PD-L1, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Padcev 2025):

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 5 ocen agencji HTA: irlandzkiej (NCPE 2023), kanadyjskiej (CADTH 2022), francuskiej (HAS 2022) oraz australijskiej (PBAC 2022), które zawierały analizę ekonomiczną enfortumabu wedotyny w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, leczonych wcześniej chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorami PD-1/PD-L1 (zob. Tabela 55). Agencja IQWiG przeprowadziła analizę ekonomiczną, jednakże ograniczyła się jedynie do obliczenia kosztów terapii, z tego względu nie przedstawiono wyników poniżej. W przypadku szkockiej agencji *Scottish Medicines Consortium*, analiza ekonomiczna ostatecznie nie została przeprowadzona ze względu na nieprzedłożenie przez Wnioskodawcę stosowanej dokumentacji (SMC 2022).

Tabela 55. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki
NCPE 2023	Irlandia	Populacja: dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, leczeni wcześniej chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorami PD-1/PD-L1	EV vs docetaksel/paklitaksel	Analiza podstawowa producenta <u>ICUR: 161 060 €/QALY</u> Inkrementalny koszt: 49 745 € Inkrementalne QALY: 0,31
		Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego (<i>partitioned survival model</i>) Typ analizy: analiza kosztów-użyteczności Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w € Horyzont: dożywotni		Analiza CADTH <u>ICUR: 195 334 €/QALY</u> Inkrementalny koszt: 56 261 € Inkrementalne QALY: 0,29

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki
		Dyskontowanie: 4% dla kosztów i wyników zdrowotnych Użyteczności: badanie EV-301 Źródło danych klinicznych: badanie rejestracyjne III fazy EV-301 Próg opłacalności: b.d.		
CADTH 2022	Kanada	Populacja: dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, leczeni wcześniej chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorami PD-1/PD-L1 Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego (<i>partitioned survival model</i>) Typ analizy: analiza kosztów-użyteczności Perspektywa: płatnika publicznego w Kanadzie, koszty w \$ Horyzont: dożywotni (10 lat) Dyskontowanie: 1,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych Użyteczności: badanie EV-301 Źródło danych klinicznych: badanie rejestracyjne III fazy EV-301 Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY	EV vs docetaksel/paklitaksel	Analiza podstawowa producenta <u>ICUR: 316 921 \$/QALY</u> Inkrementalny koszt: 96 788 \$ Inkrementalne QALY: 0,31 Analiza CADTH <u>ICUR: 506 439 \$/QALY</u> Inkrementalny koszt: 117 042 \$ Inkrementalne QALY: 0,23
HAS 2022	Francja	Populacja: dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, leczeni wcześniej chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorami PD-1/PD-L1 Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego (<i>partitioned survival model</i>) Typ analizy: CEA, CUA Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w € Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: 2,5% Użyteczności: badanie EV-301 Źródło danych klinicznych: badanie EV-301 oraz badania w populacji francuskiej (EVE-REST ¹ oraz EVOLVE ²) Próg opłacalności: 241 000 €/QALY	EV vs DPV (chemioterapia oparta na taksoïdzie (docetaksel, paklitaksel) w skojarzeniu z winfluniną)	Analiza HAS <u>ICUR: 198 796 €/QALY</u> ICER: 194 269 €/LY Inkrementalny koszt: 63 220 € Inkrementalne QALY: 0,32 Inkrementalne LY: 0,33
PBAC 2022	Australia	Populacja: dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym (stadium III) lub przerzutowym (stadium IV) rakiem urotelialnym i stanem sprawności 0 lub 1 wg WHO, u których nastąpiła progresja w trakcie lub po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorami PD-1/PD-L1 Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego (<i>partitioned survival model</i>) Typ analizy: CEA, CUA Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$	EV vs docetaksel/paklitaksel	Analiza podstawowa producenta <u>ICUR: od 95 000 \$/QALY do < 115 000 \$/QALY^A</u> Inkrementalny koszt: wyniki niejawne ^A Inkrementalne QALY: 0,363 Inkrementalne LY: 0,502 Analiza PBAC <u>ICUR: wyniki niejawne</u>

Padcev (enfortumab wedyotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki
		Horyzont: 10 lat Dyskontowanie: niejawne [^] Użyteczności: badanie <i>EV-301</i> Źródło danych klinicznych: badanie <i>EV-301</i> Próg opłacalności: b.d.		Inkrementalny koszt: wyniki niejawne Inkrementalne QALY: 0,245 Inkrementalne LY: 0,314
1		badanie w warunkach rzeczywistych, przeprowadzone zgodnie z metodologią <i>Delphi Panel</i> , w okresie od listopada 2020 r. do kwietnia 2021 r., w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, leczonych wcześniej chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorami PD-1/PD-L1 (autorzy analizy nie podali źródła publikacji);		
2		analiza retrospektywna longitudinalna. w ramach której wykorzystano dane dotyczące hospitalizacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, leczeni wcześniej chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorami PD-1/PD-L1, odnalezionych w bazie PMSI (<i>Programme de Medicalisation des Systemes d'information</i>); (autorzy analizy nie podali źródła publikacji);		
[^]		szczegółowe wyniki niejawne.		

W każdym z dokumentów przedstawiono analizę ekonomiczną dla enfortumabu wedotyny w zestawieniu z komparatorem (chemioterapią), w leczeniu chorych pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, leczeni wcześniej chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorami PD-1/PD-L1. Do wyznaczenia efektów zdrowotnych we wszystkich analizach posłużyło randomizowane badanie kliniczne III fazy *EV-301* (jedynie w analizie *HAS 2022* posłużono się dodatkowymi wynikami analiz przeprowadzonych w populacji francuskiej). W każdej z analiz wykorzystano model przeżycia podzielonego, uwzględniającego 3 stany: stan przed progresją choroby, stan po progresji oraz zgon pacjenta.

W raportach *NCPE 2023* oraz *CADTH 2022* odnaleziono wyniki porównania enfortumabu wedotyny z docetakselem lub paklitakselem, z wyszczególnieniem analizy podstawowej wnioskodawcy oraz analizy podstawowej wykonanej przez agencję przeprowadzającą analizę (odpowiednio *NCPE* i *CADTH*), której autorzy wprowadzili zmiany niektórych parametrów oraz założeń analizy wnioskodawcy. Wskaźnik ICER uzyskany przez analityków *NCPE* wynosił 195 334 €/QALY, jednak w analizie nie podano jednoznacznego progu kosztowej efektywności. W przypadku raportu wykonanego przez agencję *CADTH*, uzyskany wskaźnik ICER wynosił 506 439 \$/QALY, co oznacza, że terapia enfortumabem wedotyny nie jest kosztowo-efektywna przy progu opłacalności wynoszącym 50 000 \$/QALY przyjętym dla populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

W analizie *HAS 2022* podstawowy ICUR dla porównania enfortumabu wedotyny z chemioterapią opartą na toksoidzie (docetaksel, paklitaksel) w skojarzeniu z winfluniną, oszacowano na 198 796 €/QALY.

Raport *PBAC 2022* zawiera podsumowanie dla porównania enfortumabu wedotyny z docetakselem lub paklitakselem, z wyszczególnieniem analizy podstawowej wnioskodawcy oraz analizy podstawowej wykonanej przez *PBAC*. Według danych dostarczonych przez producenta, podstawowy wynik ICUR

znajduje się w granicach od 95 000 \$/QALY do < 115 000 \$/QALY (szczegółowe wyniki dotyczące ICUR oraz kosztów pozostały niejawne).

14.3 Tablice trwania życia

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystano tablice trwania życia (*GUS 2023*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2023 roku. Roczną śmiertelność wyznaczono ważąc śmiertelność w populacji i mężczyzn, za wagi przyjmując wyjściowy odsetek mężczyzn z badania *EV-301* (77,3%). Roczne prawdopodobieństwo przeliczono na miesięczne prawdopodobieństwo wykorzystując poniższy wzór:

$$\text{śmiertelność}_{\text{miesiąc}} = 1 - e^{-\frac{1}{12} \text{śmiertelność}_{\text{rok}}}$$

Tabela 56. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2023*).

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na miesiąc
1	0,000190	0,000240	0,000229	0,000019
2	0,000160	0,000190	0,000183	0,000015
3	0,000140	0,000150	0,000148	0,000012
4	0,000120	0,000130	0,000128	0,000011
5	0,000110	0,000110	0,000110	0,000009
6	0,000100	0,000100	0,000100	0,000008
7	0,000100	0,000090	0,000092	0,000008
8	0,000100	0,000090	0,000092	0,000008
9	0,000100	0,000100	0,000100	0,000008
10	0,000110	0,000100	0,000102	0,000009
11	0,000120	0,000110	0,000112	0,000009
12	0,000130	0,000130	0,000130	0,000011
13	0,000140	0,000150	0,000148	0,000012
14	0,000160	0,000190	0,000183	0,000015
15	0,000180	0,000240	0,000226	0,000019
16	0,000200	0,000310	0,000285	0,000024
17	0,000230	0,000390	0,000354	0,000029
18	0,000250	0,000480	0,000428	0,000036

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na miesiąc
19	0,000260	0,000580	0,000507	0,000042
20	0,000280	0,000660	0,000574	0,000048
21	0,000280	0,000740	0,000636	0,000053
22	0,000290	0,000800	0,000684	0,000057
23	0,000290	0,000850	0,000723	0,000060
24	0,000300	0,000900	0,000764	0,000064
25	0,000300	0,000950	0,000803	0,000067
26	0,000310	0,001000	0,000844	0,000070
27	0,000320	0,001060	0,000892	0,000074
28	0,000330	0,001120	0,000941	0,000078
29	0,000350	0,001190	0,001000	0,000083
30	0,000370	0,001260	0,001059	0,000088
31	0,000400	0,001340	0,001127	0,000094
32	0,000430	0,001430	0,001204	0,000100
33	0,000470	0,001530	0,001290	0,000108
34	0,000520	0,001640	0,001387	0,000116
35	0,000570	0,001770	0,001499	0,000125
36	0,000610	0,001910	0,001616	0,000135
37	0,000670	0,002060	0,001746	0,000146
38	0,000720	0,002220	0,001881	0,000157
39	0,000770	0,002380	0,002017	0,000168
40	0,000830	0,002540	0,002154	0,000180
41	0,000890	0,002720	0,002308	0,000192
42	0,000970	0,002910	0,002473	0,000206
43	0,001050	0,003130	0,002662	0,000222
44	0,001150	0,003380	0,002878	0,000240
45	0,001270	0,003670	0,003131	0,000261
46	0,001410	0,004000	0,003418	0,000285
47	0,001560	0,004370	0,003740	0,000312
48	0,001740	0,004790	0,004107	0,000342
49	0,001930	0,005250	0,004507	0,000376
50	0,002150	0,005750	0,004946	0,000412

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na miesiąc
51	0,002380	0,006290	0,005418	0,000451
52	0,002640	0,006890	0,005944	0,000495
53	0,002910	0,007550	0,006520	0,000543
54	0,003210	0,008280	0,007157	0,000596
55	0,003540	0,009070	0,007848	0,000654
56	0,003900	0,009930	0,008601	0,000717
57	0,004300	0,010870	0,009427	0,000785
58	0,004760	0,011900	0,010337	0,000861
59	0,005280	0,013020	0,011332	0,000944
60	0,005880	0,014260	0,012441	0,001036
61	0,006550	0,015640	0,013677	0,001139
62	0,007280	0,017170	0,015046	0,001253
63	0,008080	0,018860	0,016560	0,001379
64	0,008920	0,020660	0,018171	0,001513
65	0,009810	0,022540	0,019861	0,001654
66	0,010760	0,024460	0,021598	0,001798
67	0,011780	0,026400	0,023371	0,001946
68	0,012910	0,028320	0,025157	0,002094
69	0,014170	0,030290	0,027016	0,002249
70	0,015570	0,032340	0,028974	0,002412
71	0,017150	0,034540	0,031098	0,002588
72	0,018910	0,036930	0,033421	0,002781
73	0,020870	0,039610	0,036029	0,002998
74	0,023030	0,042600	0,038941	0,003240
75	0,025410	0,045930	0,042188	0,003509
76	0,028070	0,049620	0,045804	0,003810
77	0,031090	0,053750	0,049877	0,004148
78	0,034510	0,058310	0,054413	0,004524
79	0,038460	0,063390	0,059525	0,004948
80	0,043090	0,069140	0,065381	0,005434
81	0,048530	0,075710	0,072150	0,005994
82	0,054860	0,083180	0,079938	0,006639

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na miesiąc
83	0,062310	0,091760	0,089003	0,007389
84	0,070890	0,101410	0,099347	0,008245
85	0,080580	0,112030	0,110917	0,009200
86	0,091300	0,123450	0,123585	0,010246
87	0,103030	0,135500	0,137234	0,011371
88	0,115540	0,147920	0,151608	0,012555
89	0,128840	0,160710	0,166739	0,013799
90	0,142940	0,173870	0,182660	0,015106
91	0,157880	0,187440	0,199454	0,016484
92	0,173640	0,201480	0,217216	0,017938
93	0,190250	0,216020	0,236030	0,019477
94	0,207610	0,231000	0,255863	0,021096
95	0,225630	0,246370	0,276691	0,022794
96	0,244170	0,262040	0,298434	0,024563
97	0,263080	0,277940	0,321023	0,026397
98	0,282200	0,293980	0,344355	0,028288
99	0,301380	0,310070	0,368324	0,030227
100	0,320440	0,326120	0,392798	0,032203

14.4 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 57. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Parametry związane z kosztami leków			
Koszt leku Padcev = 0 zł	Arkusz „Raw_drug_and_admin_costs” (komórki: M25:N25)	Koszty lekowe w ramieniu EV równe 0 zł	Potwierdzenie
Koszty komparatorów = 0 zł	Arkusz „Raw_drug_and_admin_costs” (komórki: M26:N27)	Koszty lekowe w ramieniu DP równe 0 zł	Potwierdzenie
Koszty komparatorów x 2 (zniżka: -100%)	Arkusz „Raw_drug_and_admin_costs” (komórki: M26:N27)	Dwukrotny wzrost kosztów lekowych w ramieniu DP	Potwierdzenie
Parametry związane z horyzontem analizy			
Horyzont czasowy równy 5 lat	Spec_time_horizon	Spadek kosztów całkowitych terapii, wzrost wskaźników ICER i ICUR	Potwierdzenie
Parametry związane z innymi kosztami			
Koszty administracji leczenia równe 0 zł	Raw_drug_and_admin_costs!E45:E47	Koszty podania leków równe 0 zł	Potwierdzenie
Koszty administracji leczenia x2	Raw_drug_and_admin_costs!E45:E47	Dwukrotny wzrost kosztów podania leków	Potwierdzenie
Koszt wizyty u onkologa równy 0 zł	Raw_medical_cost!I21	Spadek kosztu całkowitego w ramionach EV oraz DP	Potwierdzenie
Koszt hospitalizacji po progresji równy 0 zł	Raw_medical_cost!I27	Spadek kosztu całkowitego w ramionach EV oraz DP	Potwierdzenie

Spis Tabel

Tabela 1. Obecne warunki finansowania leku Padcev (MZ 19/03/2025).	19
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny).	21
Tabela 3. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie EV-301).	29
Tabela 4. Ocena dopasowania modeli parametrycznych OS dla terapii EV wg kryteriów AIC i BIC.	31
Tabela 5. Ocena dopasowania modeli parametrycznych PFS dla terapii EV wg kryteriów AIC i BIC.	33
Tabela 6. Ekspozycja na leczenie w badaniu EV-301 (EPAR Padcev 2022).	35
Tabela 7. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 .	36
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku urotelialnym.	37
Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem urotelialnym (Medline przez PubMed).	38
Tabela 10. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.	40
Tabela 11. Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia (EV-301).	42
Tabela 12. Użyteczność w populacji ogólnej (Golicki 2021).	43
Tabela 13. Koszty jednostkowe opakowań leku Padcev (ceny hurtowe brutto, CHB).	45
Tabela 14. Ceny jednostkowe komparatorów dla wnioskowanej terapii (DGL 23/05/2025).	45
Tabela 15. Średnie miesięczne zużycie substancji czynnych.	46
Tabela 16. Średni miesięczny koszt substancji czynnych.	46
Tabela 17. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka urotelialnego stosowanych w programie lekowym (zał. 1 do NFZ 29/2025/DGL) oraz chemioterapii (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL).	47
Tabela 18. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia enfortumabem wedotyny w ramach programu lekowego.	48
Tabela 19. Koszty świadczeń w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów przed progresją choroby.	49
Tabela 20. Koszty świadczeń w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów po progresji choroby.	49
Tabela 21. Miesięczny koszt diagnostyki i monitorowania pacjentów chorych z rakiem urotelialnym.	50
Tabela 22. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).	50
Tabela 23. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (NFZ 132/2024/DSOZ).	51
Tabela 24. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie.	51
Tabela 25. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	52
Tabela 26. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	53

Tabela 27. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym (na podst. <i>AOTMiT WT.521.5.2022</i>).	53
Tabela 28. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.	55
Tabela 29. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.	55
Tabela 30. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. <i>UR NFZ 02/04/2024</i>).	56
Tabela 31. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.	56
Tabela 32. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (<i>UR NFZ 02/04/2024</i>).	57
Tabela 33. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.	57
Tabela 34. Porównanie przeżycia całkowitego w ramieniu EV.	59
Tabela 35. Porównanie czasu leczenia w ramieniu EV.	60
Tabela 36. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	61
Tabela 37. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	66
Tabela 38. Całkowite koszty leczenia zaawansowanego raka urotelialnego.	67
Tabela 39. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	68
Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.	69
Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.	70
Tabela 42. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).	70
Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	72
Tabela 44. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.	77
Tabela 45. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	82
Tabela 46. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.	85
Tabela 47. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	88
Tabela 48. Statystyki rozkładu wyników inkrementalnych PSA – wariant z uwzględnieniem RSS.	88
Tabela 49. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.	90
Tabela 50. Statystyki rozkładu wyników inkrementalnych PSA – wariant bez uwzględnienia RSS.	90
Tabela 51. Autorzy analizy ekonomicznej	99
Tabela 52. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	100
Tabela 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Padcev w leczeniu raka urotelialnego – <i>Pubmed</i>	101
Tabela 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii Padcev w leczeniu raka urotelialnego – <i>Cochrane Library</i>	101
Tabela 55. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.	104
Tabela 56. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (<i>GUS 2023</i>).	107
Tabela 57. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.	111

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat graficzny modelu.	26
Wykres 2. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla EV.	30
Wykres 3. Krzywa OS wyznaczona na podstawie wartości HR oraz alternatywne modelowanie krzywej OS dla terapii DP z użyciem krzywych parametrycznych.	32
Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o PFS dla EV.	33
Wykres 5. Krzywa PFS wyznaczona na podstawie wartości HR oraz alternatywne modelowanie krzywej PFS dla terapii DP z użyciem krzywych parametrycznych.	34
Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem Ia/mUC.	39
Wykres 7. Parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.	63
Wykres 8. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.	65
Wykres 9. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS.	75
Wykres 10. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.	80
Wykres 11. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z RSS.	83
Wykres 12. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.	87
Wykres 13. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS).	89
Wykres 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).	89
Wykres 15. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (bez uwzględnienia RSS).	91
Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).	91
Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Padcev.	102

Piśmiennictwo

- ADP Padcev 2025** Aestimo s.c. Padcev® (enfortumab vedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2025.
- AKL Padcev 2025** Aestimo s.c. Padcev® (enfortumab vedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1. Analiza kliniczna. Kraków 2025.
- AOTMiT 169/2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.58.2021. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT WT.521.5.2022** Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.521.5.2022. Świadczenia gwarantowane z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej
- AOTMiT WT.543.5.2024** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139)
- APD Padcev 2025** Aestimo s.c. Padcev® (enfortumab vedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2025.
- Bodnar 2004** Bodnar L., Wcisło G., Miedzińska-Maciejewska M., Szczylik C.: Docetaksel i paklitaksel: porównanie ich budowy, farmakologii oraz mechanizmów oporności. Współczesna Onkologia, 2004; 8: 435–446
- CADTH 2022** CADTH. Reimbursement Review. Enfortumab Vedotin (Padcev). Therapeutic area: Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/enfortumab-vedotin>. Data ostatniego dostępu: 18.06.2025 r.
- CEA TR 2025** Astellas 2025, Cost-effectiveness Analysis of Enfortumab Vedotin in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer from a UK perspective. Nieopublikowany raport techniczny, opisujący założenia globalnego modelu ekonomicznego; EV-301, wersja 2.0. Ostatnia aktualizacja: 25.04.2022
- CEM Astellas 2022** Core Cost-effectiveness Analysis of Enfortumab Vedotin (EV) in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer From a UK perspective. Analysis Group, Inc.; Globalny model kosztowej efektywności, dostarczony przez Wnioskodawcę. Wersja 2.1. Data ukończenia: 25 marzec 2022 r.
- Cheng 2024** Cheng LJ, Kim J, Mukherjee A, Milloy N, Unsworth M, Ng D. Real-world treatment patterns and quality of life among patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma living in Saudi Arabia, South Korea, Taiwan, and Turkey. Int J Urol. 2024 Aug;31(8):933-943. doi: 10.1111/iju.15497. Epub 2024 May 24. PMID: 38787505; PMCID: PMC11524135.
- 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: 08.05.2025 r.

- Cox 2020** Cox E, Saramago P, Kelly J, Porta N, Hall E, Tan WS, Sculpher M, Soares M. Effects of Bladder Cancer on UK Healthcare Costs and Patient Health-Related Quality of Life: Evidence From the BOXIT Trial. Clin Genitourin Cancer. 2020 Aug;18(4):e418-e442. doi: 10.1016/j.clgc.2019.12.004. Epub 2019 Dec 14. PMID: 32144049; PMCID: PMC7427321.
- DGL 23/05/2025** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2025 r. opublikowany w związku z: § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 9/2025/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8781.html>
- Domagała 2019** Domagała K, Blacharska-Krzanowska K, Strzępek K. Parenteral nutrition in a patient with advanced cancer. mp. 2019;11(4):184-187. doi:10.5114/pm.2019.93187
- Endo 2024** Endo Y, Akatsuka J, Takeda H, Hasegawa H, Yanagi M, Toyama Y, Mikami H, Shibasaki M, Kimura G, Kondo Y. Real-World Insights into Efficacy and Safety of Enfortumab Vedotin in Japanese Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma: Findings, Considerations, and Future Directions. Curr Oncol. 2024 Jan 29;31(2):759-768. doi: 10.3390/curroncol31020056. PMID: 38392050; PMCID: PMC10887831.
- EPAR Padcev 2022 (EV-301)** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Padcev. International non-proprietary name: enfortumab vedotin. Procedure No. EMEA/H/C/005392/0000.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.03.2025 r.
- Flannery 2018** Flannery K, Cao X, He J, Zhong Y, Shah AY, Kamat AM. Survival Rates and Health Care Costs for Patients With Advanced Bladder Cancer Treated and Untreated With Chemotherapy. Clin Genitourin Cancer. 2018 Aug;16(4):e909-e917. doi: 10.1016/j.clgc.2018.03.002. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29735397
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943
- Grivas 2022** Grivas P, Kopyltsov E, Su PJ, et al. Patient-reported Outcomes from JAVELIN Bladder 100: Avelumab First-line Maintenance Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone for Advanced Urothelial Carcinoma. European Urology. 2023;83(4):320-328. doi:10.1016/j.eururo.2022.04.016
- Grivas 2025** Grivas P, Aragon-Ching JB, Bellmunt J, Lorient Y, Climent Duran MA, Sridhar SS, Su PJ, Park SH, Kopyltsov E, Yamamoto Y, Jacob N, Hoffman J, Tyroller K, Manitz J, Kearney M, Schlichting M, Powles T. Avelumab First-line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Long-term Analyses of Patient-reported Outcomes and Quality-adjusted Time Without Symptoms or Toxicity from the JAVELIN Bladder 100 Trial. Eur Urol Oncol. 2025 May 2:S2588-9311(25)00098-7. doi: 10.1016/j.euo.2025.04.004. Epub ahead of print. PMID: 40318950.
- GUS 2023** Baza demograficzna. Wyniki badań bieżących
Dostęp on-line: <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2025 r.

- GUS CPI 2025** Bank Danych Lokalnych, Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (pot. inflacja), Kategoria: „Zdrowie”
<https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/tablica,;> Dane wg stanu na 30.04.2025 r.
- HAS 2022** HAS. PADCEV (enfortumab vedotina). Carcinome urothelial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un anti-PD1/PD-L1. AVIS ECONOMIQUE. Validé par la CEESP le 11 octobre 2022. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396009/fr/padcev-enfortumab-vedotina-cancer-urothelial#videotoc_1_1. Data ostatniego dostępu: 18.06.2025 r.
- IQWiG 2022** IQWiG. [A22-61] Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 01.09.2022. Dossierbewertung. Dostęp on-line pod adresem: https://www.iqwig.de/download/a22-61_enfortumab-vedotin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.04.2025 r.
- Kobatake 2025** Kobatake K, Goto K, Sakamoto Y, Iwane K, Nishida K, Hashimoto K, Asami A, Iwamoto H, Hayashi T, Takemoto K, Naito M, Miyamoto S, Sekino Y, Kitano H, Goriki A, Hieda K, Hinata N. Influence of best objective response to first-line treatment on survival outcomes in advanced urothelial carcinoma in the era of sequential therapy with enfortumab vedotin. *Int J Urol.* 2025 May;32(5):524-530. doi: 10.1111/iju.15686. Epub 2025 Feb 10. PMID: 39930593.
- KRN 2024** Krajowy Rejestr Nowotworów, dane za lata 1999-2021.
Dostęp on-line: <https://onkologia.org.pl/>
- Masson-Lecomte 2025 (EAU 2025)** Masson-Lecomte A, Gontero P, Birtle A, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, Liedberg F, Mariappan P, Mostafid AH, van Rhijn BWG, Seisen T, Shariat SF, Xylinas EN. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *European Association of Urology* 2025. Dostępne on-line pod adresem: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2025.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- McGregor 2022** McGregor B, O'Donnell PH, Balar A, et al. Health-related Quality of Life of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Treated with Enfortumab Vedotin after Platinum and PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy: Results from Cohort 1 of the Phase 2 EV-201 Clinical Trial. *European Urology.* 2022;81(5):515-522. doi:10.1016/j.eururo.2022.01.032
- Merseburger 2019** Merseburger AS, Apolo AB, Chowdhury S, Hahn NM, Galsky MD, Milowsky MI, Petrylak D, Powles T, Quinn DI, Rosenberg JE, Siefker-Radtke A, Sonpavde G, Sternberg CN. SIU-ICUD recommendations on bladder cancer: systemic therapy for metastatic bladder cancer. *World J Urol.* 2019 Jan;37(1):95-105.
- Miyake 2024** Miyake M, Nishimura N, Oda Y, Miyamoto T, Ohmori C, Takamatsu N, Itami Y, Tachibana A, Matsumoto Y, Kiba K, Tomioka A, Yamamoto H, Okajima E, Masaomi K, Sakamoto K, Tomizawa M, Shimizu T, Ohnishi K, Hori S, Morizawa Y, Gotoh D, Nakai Y, Torimoto K, Tanaka N, Fujimoto K; Nara Urological Research and Treatment Group. Enfortumab vedotin following platinum-based chemotherapy and immune checkpoint inhibitors for advanced urothelial carcinoma: response, survival and safety analysis from a multicentre real-world Japanese cohort. *Jpn J Clin Oncol.* 2024 Mar 9;54(3):329-338. doi: 10.1093/jjco/hyad170. PMID: 38061911.
- Moon 2024** Moon HH, Kearney M, Mahmoudpour SH, Ike C, Morris V, Rava A, Kim S, Sun H, Boyd M, Gomez Rey G. Real-World Treatment Patterns, Sequencing, and Outcomes in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving Avelumab First-Line

- Maintenance in the United States. *Curr Oncol.* 2024 Sep 21;31(9):5662-5676. doi: 10.3390/curroncol31090420. PMID: 39330048; PMCID: PMC11431044.
- MZ 19/03/2025** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 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.
- NCCN 1.2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer. Version 1.2025 — March 25, 2025
- NCPE 2023** Enfortumab vedotin for the treatment of adults with locally advanced or metastatic urothelial cancer who have previously received a platinum-containing chemotherapy and a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death ligand-1 (PD-L1) inhibitor. NCPE Assessment Technical Summary, HTA ID 22024. Data ukończenia: 12 lipca 2023
- Necchi 2020** Necchi A, Nishiyama H, Matsubara N, Lee JL, Petrylak DP, de Wit R, Drakaki A, Liepa AM, Mao H, Bell-McGuinn K, Powles T. Health-related quality of life in the randomized phase 3 study of ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in platinum-refractory advanced urothelial carcinoma (RANGE). *BMC Urol* 2020; 20(1):181
- 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 2025** Niepublikowane statystyki NFZ, dotyczące liczby pacjentów (unikalne identyfikatory pacjentów) otrzymujących leczenie enfortumabem wedotyny, otrzymujących leczenie awelumabem oraz otrzymujących leczenie niwolumabem w ramach programu B.141.FM w kolejnych okresach od 11.2023 roku do końca kolejnych miesięcy 2024 i 2025 roku. Znak sprawy: NFZ-DGL.0143.56.2025 2025.178353.ANDY. Dane przekazane przez NFZ z dniem 17.04.2025 r.
- NFZ 29/2025/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 29/2025/DGL z dnia 24-04-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NFZ 67/2024/DSM** Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 12 lipca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-672024dsm,7788.html>. Data ostatniego dostępu: 18.04.2025
- Osawa 2020** Osawa T, Wei JT, Abe T, Honda M, Yamada S, Furumido J, Kikuchi H, Matsumoto R, Hirakawa K, Sato Y, Sasaki Y, Harabayashi T, Takada N, Minami K, Tanaka H, Morita K, Kashiwagi A, Miyajima N, Akino T, Murai S, Ito YM, Fukuhara S, Ogasawara K, Shinohara N. Health-related quality of life in Japanese patients with bladder cancer measured by a newly developed Japanese version of the Bladder Cancer Index. *Int J Clin Oncol.* 2020 Dec;25(12):2090-2098. doi: 10.1007/s10147-020-01770-2. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32833102; PMCID: PMC7677272.
- Patterson 2019** Patterson K, Prabhu V, Xu R, Li H, Meng Y, Zarabi N, Zhong Y, Batteson R, Pellissier J, Keefe S, Grivas P, de Wit R. Cost-effectiveness of Pembrolizumab for Patients with

- Advanced, Unresectable, or Metastatic Urothelial Cancer Ineligible for Cisplatin-based Therapy. *Eur Urol Oncol* 2019; 2(5):565-571
- PBAC 2022** PBAC. ENFORTUMAB VEDOTIN. Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/enfortumab-vedotin-psd-march-2022.pdf>
Data ostatniego dostępu: 18.06.2025 r.
- Powles 2021** Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-1135. doi:10.1056/NEJMoa2035807
- Powles 2024 (ESMO 2024)** Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2024 Jun;35(6):485-490. doi: 10.1016/j.annonc.2024.03.001.
- Rosenberg 2023** Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Mamtani R, Wu C, Matsangou M, Campbell M, Petrylak DP. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2023 Nov;34(11):1047-1054. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.016. Epub 2023 Sep 9. PMID: 37678672.
- Rosenberg 2024** Rosenberg JE, Mamtani R, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Sridhar SS, Pappot H, Gurney H, Bedke J, van der Heijden MS, Galli L, Keam B, Masumori N, Meran J, O'Donnell PH, Park SH, Grande E, Sengeløv L, Uemura H, Skaltsa K, Campbell M, Matsangou M, Wu C, Hepp Z, McKay C, Powles T, Petrylak DP. Health-related Quality of Life in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma from EV-301: A Phase 3 Trial of Enfortumab Vedotin Versus Chemotherapy. *Eur Urol*. 2024 Jun;85(6):574-585. doi: 10.1016/j.eururo.2024.01.007.
- Sarfaty 2018** Sarfaty M, Hall PS, Chan KKW, Virik K, Leshno M, Gordon N, Moore A, Neiman V, Rosenbaum E, Goldstein DA. Cost-effectiveness of Pembrolizumab in Second-line Advanced Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2018 Jul;74(1):57-62.
- Sikora-Kupis 2023** Sikora-Kupis B, Domański P, Fortuniak W, Kruczyk B, Staneta S, Piętak M, Mydlak A, Demkow T, Dumnicka P, Kucharz J. First experience in treating advanced urothelial cancer with enfortumab vedotin. Single-centre retrospective study of patients qualified for a rescue access procedure. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2023;27(4):224-229. doi: 10.5114/wo.2023.134751. Epub 2024 Feb 10. PMID: 38405211; PMCID: PMC10883191.
- SMC 2022** SMC. Enfortumab vedotin (Padcev). SMC ID: SMC2505. Date advice published: 11 July 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/enfortumab-vedotin-padcev-non-sub-smc2505/>
Data ostatniego dostępu: 18.06.2025 r.
- Srivastava 2020** Srivastava T, Prabhu VS, Li H, et al. Cost-effectiveness of Pembrolizumab as Second-line Therapy for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Sweden. *European Urology Oncology*. 2020;3(5):663-670. doi:10.1016/j.euo.2018.09.012
- Sura 2025** Sura S, Bupathi M, Morris V, Conkling P, Todoroff K, Bhanegaonkar A, Ike C. Real-World Clinical Outcomes with First-Line Systemic Treatment and Avelumab Maintenance in US Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: The SPEAR Bladder-II Study. *Curr Oncol*. 2025 Mar 24;32(4):187. doi: 10.3390/curroncol32040187. PMID: 40277744; PMCID: PMC12025360.

- UR NFZ 02/04/2024** Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02-04-2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Valderrama 2022** Valderrama BP, González-Del-Alba A, Morales-Barrera R, Peláez Fernández I, Vázquez S, Caballero Díaz C, Domènech M, Fernández Calvo O, Gómez de Liaño Lista A, Arranz Arija JÁ. SEOM-SOGUG clinical guideline for localized muscle invasive and advanced bladder cancer (2021). Clin Transl Oncol. 2022;24(4):613-624.
- Warren 2019** Warren M, Kolinsky M, Canil CM, Czaykowski P, Sridhar SS, Black PC, Booth CM, Kassouf W, Eapen L, Mukherjee SD, Blais N, Eigl BJ, Winquist E, Basappa NS, North SA; GUMOC. Canadian Urological Association/Genitourinary Medical Oncologists of Canada consensus statement: Management of unresectable locally advanced and metastatic urothelial carcinoma. Can Urol Assoc J. 2019 Oct;13(10):318-327. doi: 10.5489/cuaj.6015. PMID: 31059420; PMCID: PMC6788915.
- WT.541.12.2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie nr WT.541.12.2020 Propozycja modelu szacowania kosztów funkcjonowania szpitala tymczasowego, 03.11.2020 r.
- Wu 2022** Wu Q, Qin Y, Liao W, et al. Cost-effectiveness of enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. Ther Adv Med Oncol. 2022;14:175883592110687. doi:10.1177/17588359211068733
- Wysocki 2024** Wysocki PJ, Krzakowski M, Kwinta Ł, Kucharz J, Skoneczna I, Wiechno P. Optimization of systemic treatment in patients with bladder, ureter, and renal pelvis cancer — expert opinion of the Polish Society of Clinical Oncology. Published online: 2024-12-27. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/102532/80847
Data ostatniego dostępu: 10.04.2025 r.
- Wysocki 2024 (PTOK 2024)** Wysocki PJ, Krzakowski M, Kwinta Ł, Kucharz J, Skoneczna I, Wiechno P. Optimization of systemic treatment in patients with bladder, ureter, and renal pelvis cancer — expert opinion of the Polish Society of Clinical Oncology. Published online: 2024-12-27. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/102532/80847
Data ostatniego dostępu: 10.04.2025 r.
- Zchabitz 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.