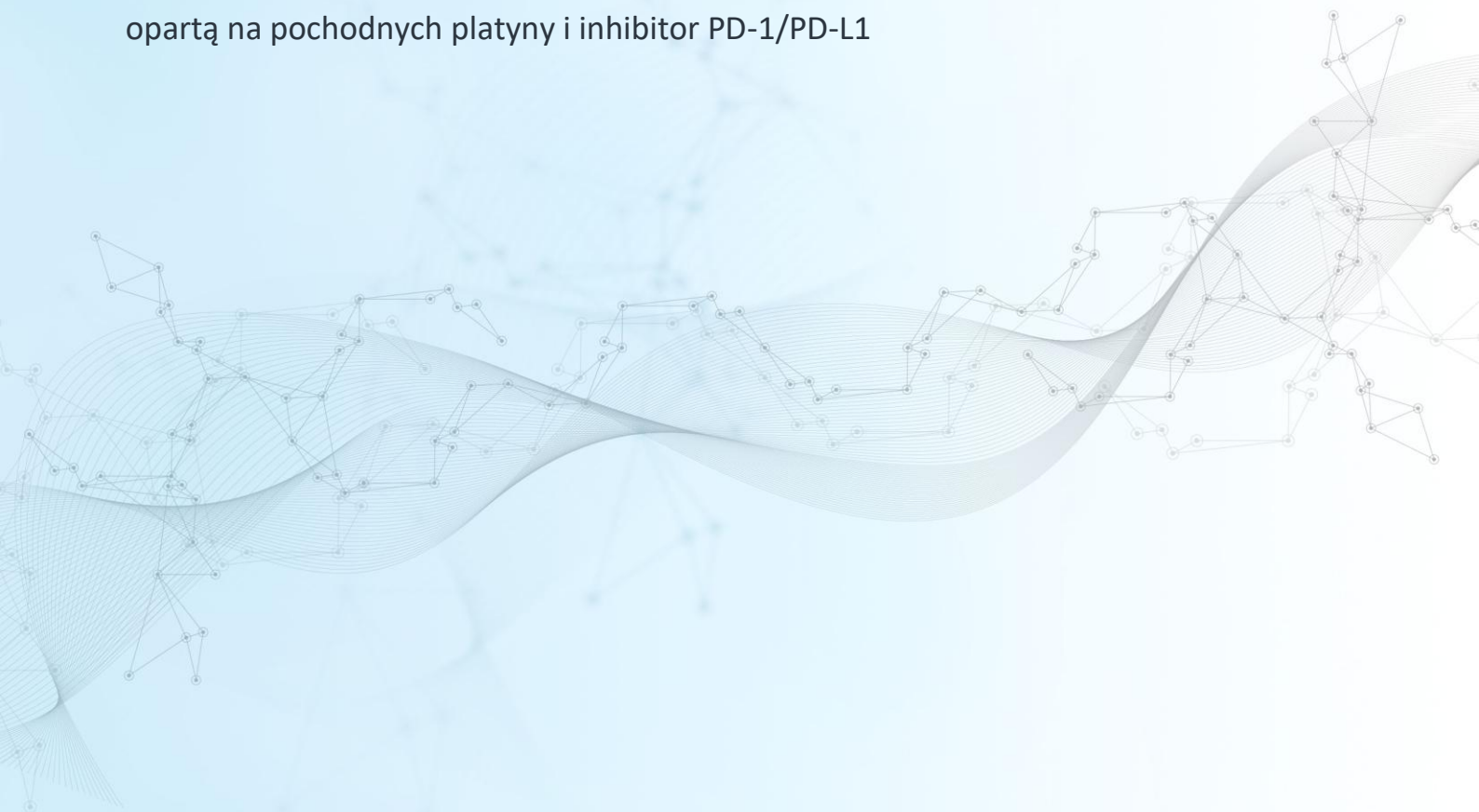


Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań

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
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Spis treści

1	Uwagi dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji	5
1.1	Uwaga 1	5
1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	5
1.2	Uwaga 2	6
1.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	6
2	Uwagi do całości analiz	10
2.1	Uwaga 1	10
2.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	11
2.2	Uwaga 2	13
2.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	13
3	Uwagi do analizy klinicznej (AKL)	14
3.1	Uwaga 1	14
3.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	14
3.2	Uwaga 2	14
3.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	14
3.3	Uwaga 3	15
3.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	15
4	Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)	16
4.1	Uwaga 1	16
4.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	16
4.2	Uwaga 2	17
4.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	18
5	Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)	18
5.1	Uwaga 1	18
5.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	18
5.2	Uwaga 2	19
5.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	19
6	Uwagi dotyczące źródeł informacji przedstawionej w dokumentacji	20
6.1	Uwaga 1	20
6.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	20
7	Dodatkowe prośby	20

7.1	Prośby	20
7.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	21
	Piśmiennictwo	25

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny), w ramach programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 20 sierpnia 2025 r. (znak sprawy: DIPOTM.423.1.2.2025.6.EJ).

1 Uwagi dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

1.1 Uwaga 1

- a. *W przedstawionych analizach nie ujęto nowego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r., które zostało opublikowane przed datą złożenia wniosku (dnia 17 czerwca 2025 r.). Należy podkreślić, iż w ww. Obwieszczeniu ujęto w ramach programu lekowego B.141.FM, nowe opcje terapeutyczne, z których jedna – erdafitynib – mogłaby stanowić dla technologii wnioskowanej technologię alternatywną (w populacji pacjentów ze zmianami w genie FGFR).*
- b. *Przegląd systematyczny badań wtórnych w AKL przeprowadzono 7 kwietnia 2025 roku, podczas gdy dokumentacja została złożona pod koniec czerwca 2025 roku.*

1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

- a. Wnioskodawca pragnie uprzejmie nadmienić, iż zgodnie z 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 (określane dalej jako Rozporządzenie MZ) „informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych”, natomiast

technologia opcjonalna definiowana jest jako „*procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku*”. Powyższe zapisy wskazują, że przedłożone analizy dla produktu leczniczego Padcev spełniają wymogi Rozporządzeniem MZ tj. przedstawiają stan aktualny w momencie złożenia wniosku, gdyż oparte są o Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązujące w momencie złożenia wniosku. Erdafitynib, objęty refundacją w ramach programu lekowego B.141.FM od 1 lipca 2025 r., a więc po złożeniu wniosku refundacyjnego uwzględniającego pełne analizy farmakoekonomiczne, nie był technologią opcjonalną zgodnie z zapisami Rozporządzenia MZ, tj. technologią dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym, w dniu złożenia wniosku.

- b. Data 7 kwietnia 2025 r. została zamieszczona w AKL omyłkowo. Ostatni przegląd systematyczny badań wtórnych w AKL przeprowadzono 18 czerwca 2025 r., w tym samym dniu co wyszukiwanie badań pierwotnych.

1.2 Uwaga 2

Po złożeniu wniosku udostępniono raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią Padcev, który powinien zostać uwzględniony w przeprowadzonej analizie.

1.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Należy podkreślić, iż raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią o wysokim poziomie innowacyjności lekiem Padcev (enfortumab wedotyny), objętej refundacją od 1 listopada 2023 r. w programie lekowym B.141.FM w ramach Funduszu Medycznego, został ukończony 31 lipca 2025 r., tj. miesiąc po złożeniu przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego wraz z pełnymi analizami farmakoekonomicznymi w dniu 30 czerwca 2025 r. Z uwagi na fakt, iż czas publikacji raportu Agencji nastąpił po złożeniu wniosku nie było możliwe uwzględnienie go w składanych przez Wnioskodawcę analizach farmakoekonomicznych.

Należy jednak podkreślić, iż dane i wnioski zebrane w raporcie Agencji potwierdzają spójność pomiędzy rozwijającą się polską praktyką kliniczną związaną ze stosowaniem terapii enfortumabem wedotyny w monoterapii w porównaniu z danymi z badania rejestracyjnego EV-301.

Ocena Agencji została oparta o dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) oraz systemu sprawozdawczego NFZ. Kryteria kwalifikacji do programu obejmowały histologicznie potwierdzonego raka urotelialnego, niepowodzenie leczenia chemioterapią platynową i inhibitorem PD-1/PD-L1, stan sprawności ECOG 0-1 oraz prawidłową czynność narządów. W toku prac stwierdzono, że zapisy programu lekowego przyjęte Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. nie różnią się od obowiązujących w momencie tworzenia raportu.

W okresie od listopada 2023 do maja 2025 r. 291 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę enfortumabu wedotyny w programie lekowym, spośród których 199 pacjentów uwzględniono w ocenie odpowiedzi na leczenie, a 279 pacjentów było ocenianych pod kątem bezpieczeństwa. Analizując charakterystyki demograficzne i kliniczne pacjentów w polskiej kohorcie w porównaniu z ramieniem enfortumabu wedotyny w badaniu EV-301, zauważono, że polska kohorta charakteryzowała się podobną przewagą mężczyzn (75,3% vs 79,1%), była nieco starsza niż populacja z badania (mediana 69 vs 68 lat) i rzadziej stwierdzano ECOG 0 (19,7% vs 39,9%), co sugeruje gorszy wyjściowy stan sprawności u polskich pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w programie lekowym B.141.FM. W obu analizowanych grupach większość pacjentów miała nowotwór wyjściowo w pęcherzu moczowym (79,6% vs 67,4%). Należy wskazać, iż w rejestrze krajowym nie raportowano danych dotyczących lokalizacji przerzutów, wcześniejszych linii leczenia, odpowiedzi na immunoterapię czy czasu od rozpoznania choroby przerzutowej. Porównanie charakterystyk wyjściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w monoterapii w polskiej praktyce klinicznej w porównaniu z badaniem rejestracyjnym EV-301.

Cecha	Polska praktyka kliniczna (N=279)	EV-301 (N=301)
Mediana wieku, lata (zakres)	69 (39-88)	68 (34-85)
Płeć męczyzna, %	75,3 %	79,1 %
ECOG 0/1, %	19,7/80,3	39,9/60,1
Lokalizacja guza pierwotnego – pęcherz/górne drogi moczowe, %	79,6/20,4	67,4/32,6

Cecha	Polska praktyka kliniczna (N=279)	EV-301 (N=301)
Miejsca przerzutów – zajęcie narządów trzewnych, %	nie raportowano	77,7 % trzewne; 30,9 % z przerzutami do wątroby
Uprzednie leczenie systemowe ≥ 3 linie, %	nie raportowano; 112 pacjentów leczonych w innych programach	13,0 %
Odpowiedź na wcześniejszy inhibitor punktu kontroli, %	nie raportowano	20,3 % odpowiedzi; 68,8 % brak odpowiedzi
Czas od rozpoznania choroby przerzutowej, mediana (miesiące)	nie raportowano	14,8 (0,2-114,1)

Efektywność terapii oceniano zgodnie z zapisami programu lekowego B.141.FM. dotyczącymi monitorowania leczenia. Wskaźniki efektywności, jakie zostały opisane w tym programie, obejmowały: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, medianę czasu trwania odpowiedzi oraz wskaźnik kontroli choroby. Uzyskane wyniki leczenia enfortumabem wedotyny w monoterapii w polskiej praktyce klinicznej w porównaniu z badaniem rejestracyjnym EV-301 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wyniki leczenia enfortumabem wedotyny w monoterapii w polskiej praktyce klinicznej vs w badaniu EV-301.

Wskaźnik	Polska praktyka kliniczna	EV-301
Mediana OS (miesiące)	11,9 (95 % CI: 10,3; 13,8)	12,88 (95% CI: 10,58; 15,21); HR=0,70
OS po 12 miesiącach, %	49%	51,5%
Mediana PFS (miesiące)	7,7 (95% CI: 6,1; 10,3)	5,55 (95% CI: 5,32; 5,82); HR=0,62
ORR	43,2% (CR 1,5%, PR 41,7%)	40,6% (CR 4,9%, PR 35,8%)
DCR	86,5%	71,9%
Mediana DOR	9,4 mies. (95% CI: 7,3; 13,3)	7,39 mies.
Działania niepożądane (dowolny stopień)	20,4% (gł. skórne i neurologiczne)	93,9% (najczęściej neuropatia obwodowa 33,8%, zmęczenie 31,1%, wysypka 16,2%)
Działania niepożądane ≥ 3 stopnia	nie określono	51,4%

- **Przeżycie całkowite (OS):** Spośród 291 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Padcev w ramach programu lekowego B.141.FM., którzy otrzymali enfortumab wedotyny zgon odnotowano u 106 osób (36,4%). Szacowana mediana OS wyniosła 11,9 miesiąca (95% CI: 10,3; 13,8) i była nieco niższa niż w badaniu EV-301 (12,88 miesiąca). Odsetki przeżyć całkowitych wśród pacjentów leczonych w programie po 6, 12 i 24 miesiącach wyniosły odpowiednio 73%, 49% i 30%.

- **Przeżycie wolne od progresji (PFS):** Progresję choroby lub zgon stwierdzono u 138 pacjentów (47,2%) spośród 291 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Padcev w ramach programu lekowego B.141.FM. Chorych, dla których nie odnotowano zdarzenia w postaci progresji choroby lub zgonu, poddano cenzurowaniu (n=153; 52,6%). Mediana PFS wyniosła 7,7 miesiąca (95 % CI: 6,1; 10,3), a prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 12 miesiącu wynosiło 28% (95% CI: 21%; 37%). Mediana PFS uzyskana w grupie pacjentów leczonych w programie lekowym była dłuższa w porównaniu do wyników uzyskanych wśród pacjentów w badaniu rejestracyjnym (5,55 miesiąca).
- **Odpowiedź na leczenie:**
 - Wśród 199 ocenianych pacjentów **odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR)** wyniósł 43,2%, natomiast odsetki odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) odpowiednio 1,5% i 41,7%. Wartość wskaźnika obiektywnych odpowiedzi ORR wynosząca 43,2% uzyskana wśród pacjentów leczonych w programie lekowym B.141.FM., u których oceniano odpowiedź na leczenie, jest nieco wyższa od wartości tego wskaźnika uzyskanego w badaniu rejestracyjnym (40,6%). Porównywalne ORR uzyskane u pacjentów z programu lekowego z wynikami z badania rejestracyjnego, sugerują, iż skuteczność leku Padcev w praktyce klinicznej jest podobna do wyników uzyskanych w kontrolowanych badaniach klinicznych. Zbliżone wartości ORR mogą wskazywać na stabilność i przewidywalność leczenia enfortumabem wedotyny w rozważanym wskazaniu.
 - **Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR)** wśród pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w programie lekowym B.141.FM wyniosła 9,4 miesiąca (95% CI: 7,3; 13,3) i była wyższa w porównaniu do wyników uzyskanych wśród pacjentów w badaniu rejestracyjnym (7,39 miesiąca), co może sugerować, iż pacjenci w programie lekowym mogą doświadczać dłuższego czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Prawdopodobieństwo trwania odpowiedzi po 6 miesiącach wyniosło 71% (95% CI: 60%; 83%), po 12 miesiącach 30% (95% CI: 18%; 51%), a po 24 miesiącach 22% (95% CI: 11%; 44%).
 - **Wskaźnik kontroli choroby (DCR)** (DCR, ang. *Disease Control Rate*) to wskaźnik określający odsetek pacjentów, u których po leczeniu wystąpiła całkowita odpowiedź (CR, ang. *Complete Response*), częściowa odpowiedź (PR, ang. *Partial Response*) lub stabilizacja choroby (SD, ang. *Stable Disease*). U pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w programie lekowym B.141.FM odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, PR lub SD po 8

tygodniach leczenia oceniono u 195 pacjentów i wyniósł on 86,5% (CR, PR i SD w analizowanym okresie uzyskało odpowiednio 1,5%, 38,5% i 46,2% pacjentów). DCR oszacowany dla pacjentów leczonych w programie lekowym B.141.FM. był wyższy niż w badaniu EV-301 (71,9%) co potwierdza skuteczność terapii enfortumabem wedotyny w refundowanym wskazaniu.

Bezpieczeństwo: Działania niepożądane odnotowano u 20,4% (n=57) z 279 pacjentów. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane, w obrębie grup wg. klasyfikacji układów i narządów, obejmowały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (10,4%), zaburzenia układu nerwowego (7,9%), zaburzenia metaboliczne i żywieniowe (2,9%), zaburzenia okulistyczne (2,9%). Profil raportowanych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego wydaje się podobny do profilu bezpieczeństwa odnotowanego w badaniu rejestracyjnym EV-301. Odsetek zgłaszanych działań niepożądanych u pacjentów leczonych w programie lekowym (20,4%) był znacznie niższy niż w badaniu rejestracyjnym EV-301 (93,9% pacjentów), co jak podkreślono w raporcie AOTMiT, może wynikać z niedostatecznego poziomu raportowania. Należy również dodać, iż zgodnie z raportem AOTMIT na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) na dzień 9.07.2025 r., nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Padcev.

Na podstawie powyższych danych należy wskazać, iż enfortumab wedotyny stosowany w monoterapii wykazuje spójną skuteczność kliniczną w polskiej praktyce w porównaniu z badaniem EV-301. Wskaźniki odpowiedzi i PFS są porównywalne lub lepsze, co potwierdza zasadność i potrzebę dalszego dostępu polskich chorych na zaawansowanego raka urotelialnego do terapii enfortumabem wedotyny w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Zgodnie z raportem Agencji konieczna jest również poprawa jakości i zakresu gromadzenia danych dotyczących bezpieczeństwa i progresji choroby w krajowych rejestrach.

2 Uwagi do całości analiz

2.1 Uwaga 1

Nie zawarto opisu wszystkich technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

- a. *Pominięto inne refundowane technologie z kategorii chemioterapii, tj. gemcytabina + cisplatyna; ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina; gemcytabina + paklitaksel, wskazywane przez wytyczne NCCN 2025.*
- b. *Nie uwzględniono BSC (najlepszej opieki wspomagającej, ang. Best Supportive Care), opcji wymienionej w dokumencie EAU 2025.*
- c. *Nie uwzględniono erdafitynibu, opcji refundowanej zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2025 r.*

2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zgodnie z zapisami Wytycznych AOTMiT „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”, co wskazuje, że w pierwszej kolejności komparatorem powinny być technologie opcjonalne, rekomendowane i stosowane w rozważanej populacji, a więc o najwyższym prawdopodobieństwie zastąpienia przez wnioskowaną technologię (AOTMiT 2016).

Należy zatem wskazać, że komparatorem przyjętym w przedłożonych analizach dla enfortumabu wedotyny była standardowa chemioterapia (CTH) +/- placebo –tj. monoterapie: docetaksel, paklitaksel oraz dodatkowo: gemcytabina +/- placebo. Komparatory te zostały określone w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, zarówno polskie jak i międzynarodowe, w których wspomniane terapie zostały wskazane jako:

- rekomendowane dla chorych, którzy w 1. linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią monoterapię paklitakselem, docetakselem lub winfluniną z kategorią rekomendacji [I, B] (PTOK/PTU – Wysocki 2022);
- do rozważenia u chorych, w przypadku których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani enfortumabu wedotyny: paklitaksel, docetaksel lub winfluninę z kategorią rekomendacji [I, B] (PTOK – Wysocki 2024);
- do rozważenia u chorych po wcześniejszym zastosowaniu CTH opartej na platynie + ICI: CTH w monoterapii – docetaksel, paklitaksel, winfluninę) z kategorią rekomendacji [rekomendacja: słaba] (EAU – Masson-Lecomte 2025, Masson-Lecomte 2025a, van der Heijden 2025, van der Heijden 2025a);

- jako inne schematy zalecane dla chorych w 2. linii leczenia po CTH: paklitaksel lub docetaksel lub gemcytabina z kategorią rekomendacji [2A] (NCCN – NCCN 1.2025).

Wskazane jako komparatory schematy chemioterapii były również wymieniane przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT w trakcie prac nad analizą weryfikacyjną dla leku Balversa – eksperci wskazywali, że w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium, stosowane są przede wszystkim taksany i gemcytabina (AOTMiT AWA 028/2025).

Technologie wskazane w piśmie Agencji w sprawie uzupełnienia wymagań minimalnych jako wymieniane w wytycznych NCCN tj. schematy skojarzone: gemcytabina + cisplatyna; ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina; gemcytabina + paklitaksel, opisane są jako schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych, którym przypisano kategorię rekomendacyjną 2B, a więc technologie nie będące pierwszym wyborem, stosowane wyłącznie w wybranych przypadkach klinicznych, u potencjalnie wąskiego grona pacjentów.

Z kolei wskazana w piśmie Agencji najlepsza opieka wspomagająca (BSC, ang. *Best Supportive Care*) w oparciu o wytyczne EAU 2025, rekomendowana jest jako opcja, którą należy rozważyć, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do dalszego leczenia systemowego. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi zastosowanie wyłącznie BSC dotyczy pacjentów z ECOG 2 i współistniejącymi klinicznie istotnymi chorobami lub z ECOG 3. Pacjenci objęci BSC to grupa chorych, która ze względu na swój stan zdrowia nie może otrzymywać nawet klasycznej chemioterapii w monoterapii i nie stanowi odpowiedniej grupy docelowej dla leczenia enfortumabem wedotyny w monoterapii, z uwagi na fakt, iż jest to forma leczenia systemowego.

Natomiast odnosząc się do uwagi Agencji o nieuwzględnieniu erdafitynybu w analizach –Wnioskodawca ponownie wskazuje, iż wskazywana terapia została objęta refundacją w ramach programu lekowego B.141.FM od 1 lipca 2025 r., a więc po złożeniu analiz i nie stanowi technologii opcjonalnej zgodnie z zapisami Rozporządzenia MZ, tj. jest terapią dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym, w dniu złożenia wniosku.

2.2 Uwaga 2

a. Zauważono pewną niespójność w opisie wnioskowanego programu lekowego – nie obejmuje on nowych opcji terapeutycznych wymienionych w obowiązującym od 1 lipca 2025 r. Obwieszczeniu MZ (nivolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, pembrolizumab oraz erdafitynib), natomiast obejmuje nierefundowany aktualnie enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem. Ponadto stwierdzono brak spójności pomiędzy opisem wnioskowanego programu lekowego zawartym w APD a projektem opisu programu lekowego dołączonym do złożonego wniosku.

b. Jako jeden z komparatorów dla leku Padcev wskazano docetaksel, który jest obecnie refundowany w ramach katalogu chemioterapii jedynie dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (ICD10: C61). W analizach podkreślono, że leki zawierające tę substancję czynną mogą być rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Nie przedstawiono jednak danych dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C65-C68 poddanych terapii docetakselem, który został rozliczony w ramach JGP. Okoliczność ta zwiększa niepewność dotyczącą rzeczywistej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia, a tym samym zasadności doboru komparatora.

2.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W przedłożonym do oceny APD zamieszczono opis programu lekowego, w którym ujęto zarówno będący przedmiotem wniosku o kontynuację refundacji enfortumabu 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 (linia 2L+) oraz zapisy dla drugiego, obecnie trwającego postępowania refundacyjnego o objęcie nowego wskazania dla enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami. Należy przy tym podkreślić, iż załączony do APD program lekowy w części dotyczącej stosowania enfortumabu wedotyny w monoterapii jest zgodny z projektem opisu programu lekowego dołączonego do wniosku. Projekt opisu programu lekowego został zaczerpnięty z treści programu B.141.FM z aktualnego na czas złożenia wniosku Obwieszczenia MZ.

Odnosząc się do przyjęcia docetakselu jako komparatora należy wskazać, że lek ten, podobnie jak refundowany w ramach katalogu chemioterapii paklitaksel, należy do kategorii taksanów, dla których na ogół wnioskuje się o braku różnic w skuteczności klinicznej. Dodatkowo, w ramach innych wniosków refundacyjnych przedkładanych do AOTMiT do oceny we wskazaniach dotyczących leczenia raka

urotelialnego nie podnoszono tego typu zarzutów i przyjmowano bez uwag założenie o możliwości finansowania docetakselu w ramach JGP. Przykładowo w Stanowisku Rady Przejrzystości w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD- 10: C61, C65, C66, C67, C68)” wskazano, że *technologiami alternatywnymi są paklitaksel i docetaksel, czyli opcje terapeutyczne stosowane w aktualnej praktyce klinicznej i rekomendowane przez wytyczne kliniczne. Paklitaksel finansowany jest w ramach chemioterapii w rozpoznaniach wg ICD-10, w których się mieści wnioskowane wskazanie. Docetaksel w ramach chemioterapii nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu, założono, że we wnioskowanym wskazaniu jest finansowany w ramach JGP (AOTMiT SRP 12/2025)*. Ze względu na sposób publikacji danych NFZ nie jest możliwe określenie zakresu zużycia docetakselu finansowanego w ramach JGP w rozważanej populacji docelowej.

3 Uwagi do analizy klinicznej (AKL)

3.1 Uwaga 1

Nie przedstawiono porównania ze wszystkimi aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi wymienianymi w wytycznych klinicznych jako zalecane/możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu: finansowanymi chemioterapeutykami, erdafitynibem oraz BSC (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

3.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Uprzejmie prosimy o przyjęcie odpowiedzi udzielonej w punkcie 2.1.1.

3.2 Uwaga 2

W charakterystyce włączonego do przeglądu badania EV-203 nie podano informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).

3.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W raporcie dotyczącym badania EV-203, opublikowanym w 2024 roku (Li 2024), podano, że do daty odcięcia danych (13.05.2022) włączono 40 pacjentów zrekrutowanych w sześciu ośrodkach. Nie

przedstawiono szczegółowych informacji na temat przepływu pacjentów w tym badaniu, ani odsetka osób, które zaprzestały uczestnictwa przed jego zakończeniem.

Jednak w bazie danych badań klinicznych, dostępnej na stronie clinicaltrials.gov, znaleziono dane dotyczące przepływu pacjentów w badaniu EV-203, bez informacji do jakiej daty odcięcia się odnoszą. Zgodnie z nimi, 40 pacjentów rozpoczęło badanie, z czego żaden z nich nie zakończył pełnej obserwacji (completed), a pozostali pacjenci (40) nie ukończyli obserwacji (not completed). Przyczyny tego stanu to obejmowały: wycofanie zgody przez pacjenta ($n = 3$), progresję choroby ($n = 19$), zdarzenia niepożądane ($n = 2$), zaś 16 pacjentów pozostawało w badaniu w momencie odcięcia danych.

3.3 Uwaga 3

W kryteriach włączenia pierwotnych badań klinicznych uwzględniono komparatory główne (monoterapie: docetaksel, paklitaksel) oraz komparator dodatkowy (gemcytabina), nie uwzględniono natomiast „braku komparatora”, przy czym do przeglądu włączono również badania jednoramienne.

3.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Wnioskodawca pragnie podkreślić, że zgodnie z kryteriami PICOS określonymi w analizach, w przeglądzie uwzględniono badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, a także badania bez randomizacji, zarówno z grupą kontrolną, jak i bez niej (w tym badania kliniczne pragmatyczne i postmarketingowe oraz badania obserwacyjne oparte na rejestrach). Analizowane publikacje obejmowały pełnotekstowe artykuły oraz inne typy publikacji, takie jak doniesienia konferencyjne, rekordy rejestrów i dokumenty rejestracyjne), prezentujące dodatkowe lub zaktualizowane wyniki dotyczące poszukiwanych punktów końcowych dla badań posiadających publikację pełnotekstową.

W przypadku badań bez grupy kontrolnej doprecyzowano, że uwzględniano również badania bez komparatora (w tym z niewłaściwym komparatorem – w takich sytuacjach opisywano wyłącznie wyniki grup spełniających kryteria włączenia) uzupełniając w ocenie efektywności klinicznej (badania kliniczne bez grupy kontrolnej) oraz w ocenie efektywności praktycznej (badania obserwacyjne.) Tym samym, należy wskazać, że według kryteriów włączenia określonych PICOS istniała możliwość włączenia do przeglądu również badań bez komparatora.

4 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

4.1 Uwaga 1

Z uwagi na pominięcie dostępnych i refundowanych technologii opcjonalnych (tj. erdafitynib; gemcytabina + cisplatyna; ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina; gemcytabina + paklitaksel) nie przeprowadzono przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych z uwzględnieniem ww. technologii oraz nie oszacowano ich kosztów ani efektów zdrowotnych (§ 5 ust. 1 pkt 3; § 5 ust. 2 pkt 1 lit. a; § 5 ust. 2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).

4.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zgodnie z zapisami Wytycznych AOTMiT „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”, co wskazuje, że w pierwszej kolejności komparatorem powinny być technologie opcjonalne rekomendowane i stosowane w rozważanej populacji, a więc o najwyższym prawdopodobieństwie zastąpienia przez wnioskowaną technologię. Uzasadnienie doboru komparatorów analizy przedstawiono w punkcie 2.1.1 oraz w punkcie 2.2.1 niniejszego pisma.

Wnioskodawca pragnie nadmienić, iż monoterapia paklitakselem, docetakselem lub winfluniną stanowi leczenie rekomendowane bądź do rozważenia u chorych w poszczególnych subpopulacjach rozpatrywanej populacji docelowej tj. chorzy, którzy w 1. linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, chorzy u których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani enfortumabu wedotyny lub chorzy po wcześniejszym zastosowaniu CTH opartej na platynie + ICI, zgodnie z polskimi i europejskimi wytycznymi klinicznymi (PTOK/PTU – Wysocki 2022, PTOK – Wysocki 2024 i EAU - Masson-Lecomte 2025, Masson-Lecomte 2025a, van der Heijden 2025, van der Heijden 2025a). Dodatkowo, inne schematy zalecane z kategorią rekomendacji 2A dla chorych w 2. linii leczenia mUC po CTH to paklitaksel, docetaksel lub gemcytabina zgodnie z NCCN (NCCN 1.2025). Oprócz tego, technologie lekowe wymieniane przez wytyczne NCCN: gemcytabina z cisplatyną, ifosfamid z doksorubicyną i gemcytabiną, gemcytabina z paklitakselem, opisane są jako schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych,

którym przypisano kategorię rekomendacyjną 2B, a więc technologie nie będące pierwszym wyborem, stosowane wyłącznie w wybranych przypadkach klinicznych, u potencjalnie wąskiego grona pacjentów.

Co więcej, zastosowanie przede wszystkim taksanów i gemcytabiny zostały potwierdzone przez ekspertów ankietowanych przez AOTMiT w trakcie prac nad analizą weryfikacyjną dla leku Balversa, w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium (AOTMiT AWA 028/2025).

Biorąc pod uwagę powyższe, w przeprowadzonej analizie dla enfortumabu wedotyny przyjęto, że właściwymi technologiami opcjonalnymi będą: monoterapia docetakselem oraz monoterapia paklitakselem, które należą do grupy taksanów. Dla przedstawionych technologii opcjonalnych przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oraz oszacowanie ich kosztów i efektów zdrowotnych, zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie wymagań minimalnych (§ 5 ust. 1 pkt 3; § 5 ust. 2 pkt 1 lit. a; § 5 ust. 2 pkt 1 lit. b).

W analizach nie uwzględniono erdafitynibu, gdyż został on objęty refundacją w ramach programu lekowego B.141.FM od 1 lipca 2025 r., a więc po złożeniu analiz i nie był technologią opcjonalna w myśl zapisów Rozporządzenia MZ, tj. dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

4.2 Uwaga 2

Nie przeprowadzono analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).

W uzasadnieniu podkreślono, że odstąpiono od obliczeń ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia. Niemniej jednak, zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie wymagań minimalnych, analiza ekonomiczna powinna być przedstawiona w dwóch wariantach, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jak i wspólnej – podmiotu i świadczeniobiorcy.

4.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Przedłożona analiza ekonomiczna została przygotowana zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie wymagań minimalnych i rozpatrywano w niej następujące warianty: analiza z perspektywy płatnika publicznego oraz analiza z perspektywy wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy).

Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za terapię wnioskowaną oraz inne terapie objęte refundacją w programie lekowego B.141.FM, w którym terapie są bezpłatne dla chorych, wyniki analizy ekonomicznej dla leku Padcev wykonanej z perspektywy płatnika publicznego były tożsame z wynikami analizy z perspektywy wspólnej. Z tego powodu w raporcie *AE Padcev 2025* przedstawione wyniki odpowiadały zarówno perspektywie płatnika publicznego jak i perspektywie wspólnej. Mając powyższe na uwadze Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy zgodnie z § 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia.

5 Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

5.1 Uwaga 1

W analizie nie uwzględniono oszacowania aktualnych, rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

5.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W ramach uzupełnienia analiz, poniżej zamieszczono oszacowanie aktualnych, rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wymaganych zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia.

Przybliżenie aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie oszacowania populacji oraz metodyki modelu analitycznej do przedstawionej w ramach scenariusza nowego, biorąc pod uwagę, że lek Padcev jest obecnie stosowany w rozpatrywanym wskazaniu, a niniejszy wniosek dotyczy jedynie przedłużenia decyzji refundacyjnej na lata rozpatrywanego horyzontu czasowego (2026-2027).

Po przyjęciu liczebności populacji docelowej oszacowanej na 2025 rok wynoszącej [REDAKTED] pacjentów (por. *APD Padcev 2025*, Tabela 14.), uzyskano wyniki, zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 3. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Składowa kosztu	Koszt roczny (2025)
Koszty lekowe- Padcev (EV)	[REDAKTED]
Koszty lekowe chemioterapii (DP)	0 zł
Koszty podania leków	2 191 605 zł
Diagnostyka i monitorowanie (w okresie leczenia)	243 380 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	584 230 zł
Koszty monitorowania choroby (po okresie leczenia)	304 860 zł
Koszty opieki końca życia	1 039 474 zł
Łączny koszt	[REDAKTED]

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej w 2025 r. oszacowano na kwotę ok. [REDAKTED] zł, zaś koszty lekowe produktu leczniczego Padcev w rozpatrywanym wskazaniu oszacowano na ok. [REDAKTED] zł.

5.2 Uwaga 2

Pominięcie dostępnych i refundowanych technologii opcjonalnych, w szczególności erdafitynibu, może mieć również znaczący wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet (BIA).

5.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wszystkie rozpatrywane technologie opcjonalne o istotnym znaczeniu dla wyników analizy w momencie złożenia wniosku. Zgodnie z uzasadnieniami przedstawionymi w punkcie 2.1.1 oraz w punkcie 2.2.1, dotyczącymi technologii opcjonalnych możliwych do zastosowania w rozpatrywanym wskazaniu, jako właściwe technologie opcjonalne należy przyjąć monoterapię paklitaksemem oraz monoterapię docetaksemem. Natomiast erdafitynib został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.141.FM od 1 lipca 2025 r., a więc po złożeniu analiz, stąd nie był technologią opcjonalną w myśl zapisów Rozporządzenia MZ, tj. dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

6 Uwagi dotyczące źródeł informacji przedstawionej w dokumentacji

6.1 Uwaga 1

Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 pkt Rozporządzenia).

- a. *Brak dostępu do dokumentu NFZ 2025 – Niepublikowane statystyki NFZ, dotyczące liczby pacjentów (unikalne identyfikatory pacjentów) otrzymujących leczenie enfortumabem wedotyny, otrzymujących leczenie avelumabem 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.*

6.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą uwagę, Wnioskodawca załącza dokument stanowiący odpowiedź NFZ na wniosek o przekazanie danych niepublikowanych („Odpowiedź na wniosek - przekazanie danych.pdf”) oraz skoroszyt NFZ 2025 w programie Microsoft Excel („NFZ 2025 - liczba pacjentów w PL B.141.xlsx”), zawierający otrzymane niepublikowane statystyki NFZ, dotyczące liczby pacjentów (unikalne identyfikatory pacjentów) otrzymujących leczenie enfortumabem wedotyny, avelumabem oraz niwolumabem w ramach programu B.141.FM w kolejnych okresach od 11.2023 roku do końca kolejnych miesięcy 2024 i 2025 roku.

7 Dodatkowe prośby

7.1 Prośby

Proszę o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień a także aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów.

Jednocześnie zwracam się z prośbą o przekazanie uzupełnionych dokumentów z analizami (w formacie .docx) w wersji zawierających wskazanie informacji objętych tajemnicą przedsiębiorcy, wraz z wersją czarną właściwą do publikacji w biuletynie AOTMiT.

7.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Odnosząc się do powyższego należy zauważyć, że zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w punkcie 1.1.1, przedłożone analizy dla produktu leczniczego Padcev spełniają wymogi określone Rozporządzeniem MZ tj. przedstawiają stan aktualny w momencie złożenia wniosku, gdyż oparte są o Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązujące w momencie złożenia wniosku. Wnioskodawca podkreśla, iż erdafitynib został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.141.FM od 1 lipca 2025 r. tj. po złożeniu analiz HTA dla leku Padcev i nie stanowi technologii opcjonalnej zgodnie z zapisami Rozporządzenia MZ, tj. technologii dostępnej na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym, w dniu złożenia wniosku.

Wnioskodawca w odpowiedzi na uwagi Agencji zestawiał wyniki uaktualnionych analiz z uwzględnieniem najnowszych dokumentów źródłowych względem dotychczasowo określonych komparatorów, rozpatrywanych w pierwotnie złożonych analizach. Do wyznaczenia najbardziej aktualnych wyników analiz wykorzystano następujące obowiązujące dokumenty:

- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 72/2025/DGL z dnia 04-08-2025 r. zmieniające zarządzenie Nr 9/2025/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. (NFZ 72/2025/DGL)
- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 71/2025/DGL z dnia 04-08-2025 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. (NFZ 71/2025/DGL)
- Komunikat z dnia 27.08.2025 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2025 r. (DGL 27/08/2025)
- 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 132/2024/DSOZ)

- 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. (NFZ 67/2024/DSM)

W ramach wyjaśnień i uaktualnień poniżej przedstawiono wyniki uzyskane po aktualizacji modelu ekonomicznego o najnowsze dokumenty źródłowe.

Analiza ekonomiczna

Tabela 4. Ceny jednostkowe komparatorów dla wnioskowanej terapii (DGL 27/08/2025).

Substancja czynna	Średni koszt rozliczenia w okresie 01.2025-06 2025 r.
docetaksel	1,12386 zł/mg
paklitaksel	0,39437 zł/mg

Tabela 5. 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)	203 569 zł		203 569 zł
Koszty lekowe na docetaksel/paklitaksel	0 zł	687 zł	-687 zł
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)		44 316 zł	
Łącznie (bez RSS)	257 903 zł	44 316 zł	213 587 zł

Tabela 6. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Enfortumab wedotyny	DP	Inkrementalne
Całkowite koszty		44 316 zł	
Uzyskane QALY	1,05	0,67	0,38
Uzyskane LY	1,53	1,02	0,51
ICUR [za 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

Kategoria	Enfortumab wedotyny	DP	Inkrementalne
ICER [za LYG]			

Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Enfortumab wedotyny	DP	Inkrementalne
Całkowite koszty	257 903 zł	44 316 zł	213 587 zł
Uzyskane QALY	1,05	0,67	0,38
Uzyskane LY	1,53	1,02	0,51
ICUR [za QALY]		564 254 zł/QALY	
ICER [za LYG]		417 432 zł/LYG	

Tabela 8. 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	999,98 zł	1 059,98 zł	1 144,78 zł
Padcev, 1 fiol. a 30 mg	1 499,97 zł	1 589,97 zł	1 717,17 zł

Po aktualizacji analizy wskaźnik kosztowej efektywności produktu leczniczego Padcev wyznaczany w porównaniu do monoterapii docetakselem lub paklitakselem w rozpatrywanym wskazaniu wyniósł

W analizie progowej, po aktualizacji modelu również uzyskano wyniki bardzo zbliżone do raportowanych w ramach analizy ekonomicznej AE Padcev 2025.

Analiza wpływu na budżet

Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	4 989 317 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

Rok analizy		Scenariusz		Wydatki inkrementalne
		Istniejący	Nowy	
Rok 2		9 673 977 zł		
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Padcev)				
Rok 1	Padcev 20 mg	0 zł		
	Padcev 30 mg	0 zł		
	łącznie	0 zł		
Rok 2	Padcev 20 mg	0 zł		
	Padcev 30 mg	0 zł		
	łącznie	0 zł		

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS.

Rok analizy		Scenariusz		Wydatki inkrementalne
		Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite				
Rok 1		4 989 317 zł		
Rok 2		9 673 977 zł		
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Padcev)				
Rok 1	Padcev 20 mg	0 zł		
	Padcev 30 mg	0 zł		
	łącznie	0 zł		
Rok 2	Padcev 20 mg	0 zł		
	Padcev 30 mg	0 zł		
	łącznie	0 zł		

Po aktualizacji modelu o najnowsze dokumenty źródłowe, inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet w rozpatrywanym wskazaniu w wariancie z RSS wyniosły [REDACTED] w Roku 1 oraz [REDACTED] w Roku 2 analizy. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki oszacowania dotyczące liczby zużytych opakowań leku Padcev nie uległy zmianie.

Piśmiennictwo

- AE Padcev 2025** Aestimo s.c. 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. Analiza ekonomiczna. Kraków 2025.
Data ukończenia: 18.06.2025 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT AWA 028/2025** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Balversa (erdafitynib) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.13.2025 Data ukończenia: 24.04.2025 r. Dostępne on-line pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/bip2024/assets/files/zlecenia_mz/2025/028/AWA/028_AWA_OT.423.1.13.2025_Balversa_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- AOTMiT SRP 12/2025** AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2025 z dnia 27 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD- 10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Dostępne on-line pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/226/SRP/U_27_20250127_s_12_Keytruda_w%20ref_zacz_BIP_REOPTR%201.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- BIA Padcev 2025** Aestimo s.c. 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. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2025.
Data ukończenia: 18.06.2025 r.
- DGL 27/08/2025** Komunikat z dnia 27.08.2025 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2025 r.
- Masson-Le-comte 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-guide-line/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2025.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Masson-Le-comte 2025a** Masson-Lecomte A, Birtle A, Pradere B, Capoun O, Compérat E, Domínguez-Escrig JL, Liedberg F, Makaroff L, Mariappan P, Moschini M, Rai BP, van Rhijn BWG, Shariat SF, Smith EJ, Teoh JYC, Soukup V, Wood R, Xylinas EN, Soria F, Seisen T, Gontero P. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Summary of the 2025 Update. Eur Urol. 2025 Mar 7:S0302-2838(25)00145-9. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.023. Epub ahead of print.
- NCCN 1.2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer. Version 1.2025 — March 25, 2025

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 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.
NFZ 71/2025/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 71/2025/DGL z dnia 04-08-2025 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
NFZ 72/2025/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 72/2025/DGL z dnia 04-08-2025 r. zmieniające zarządzenie Nr 9/2025/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego.
van der Heijden 2025	van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat E, Dimitropoulos K, Efsthathiou JA, Fietkau R, Kailavasan M, Lorch A, Martini A, Mertens LS, Meijer RP, Mariappan P, Milowsky MI, Neuzillet Y, Panebianco V, Sæbjørnsen S, Smith EJ, Thalmann GN, Rink M. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2025 Guidelines. Eur Urol. 2025 Mar 17:S0302-2838(25)00138-1. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.019. Epub ahead of print.
van der Heijden 2025a	A.G. van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat EM, Dimitropoulos K, Efsthathiou JA, Fietkau R, Lorch A, Mariappan P, Meijer RP, Mertens LS, Milowsky MI, Neuzillet Y, Panebianco V, Rink M, Thalmann GN, Sæbjørnsen S, Kailavasan M, Martini A, Smith EJ. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2025. Dostępne on-line pod adresem: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2025.pdf Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
Wysocki 2022	Wysocki PJ, Chłosta P, Antoniewicz A, Chrzan R, Czech AK, Dudek P, Gronostaj K, Krzakowski M, Kwinta Ł, Kucharz J, Małecki K, Okoń K, Przydacz M, Skoneczna I, Wiechno P. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego. Onkol Prakt Klin Edu 2022;8(4):229-291
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: 17.06.2025 r.