

Analiza Ekonomiczna

Balversa[®] (erdafitynib)

w leczeniu 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

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]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 7 kwietnia 2025 r.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Spis treści

Wykaz skrótów	6
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	13
1 Cel analizy	14
2 Problem decyzyjny	14
2.1 Populacja	15
2.2 Oceniana interwencja	15
2.3 Komparatory	16
2.4 Efekty zdrowotne	18
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Balversa 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	26
4.4 Perspektywa analizy	28
4.5 Horyzont czasowy	28
4.6 Długość cyklu modelu	29
4.7 Dyskontowanie	29
5 Parametry kliniczne modelu (CUA)	29
5.1 Charakterystyka populacji docelowej	30
5.2 Analiza przeżycia	30
5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)	31
5.2.1.1 Erdafitynib	31
5.2.1.2 Chemioterapia	33
5.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	35
5.2.2.1 Erdafitynib	35
5.2.2.2 Chemioterapia	36
5.3 Czas do zakończenia leczenia (TTD)	37
5.3.1 Erdafitynib	37

5.3.2	Chemioterapia.....	39
5.4	Zdarzenia niepożądane	40
5.5	Użyteczności stanów zdrowia	40
5.5.1	Przegląd systematyczny użyteczności.....	41
5.5.2	Jakość życia pacjentów w badaniu <i>THOR</i>	45
5.5.3	Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej	45
6	Analiza kosztów	47
6.1	Koszty jednostkowe substancji czynnych.....	49
6.2	Zużycie leków i koszt cyklu leczenia	51
6.3	Koszty podania/wydania leków.....	53
6.4	Koszty diagnostyki i monitorowania	55
6.5	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	59
6.6	Koszty dalszych linii leczenia	61
6.7	Koszty opieki końca życia	63
7	Walidacja modelu	69
7.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	69
7.2	Walidacja konwergencji	69
7.3	Walidacja zewnętrzna	70
8	Zestawienie parametrów modelu.....	71
8.1	Analiza podstawowa	71
8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	73
8.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	73
8.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	74
8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	76
9	Wyniki analizy ekonomicznej.....	77
9.1	Analiza minimalizacji kosztów (ERD vs EV)	78
9.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	78
9.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	79
9.2	Analiza kosztów użyteczności i kosztów efektywności (ERD vs CTH)	80
9.2.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	80
9.2.2	Analiza inkrementalna	81
9.2.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	82

9.2.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	82
9.3	Wyniki analizy progowej (CMA, CUA)	83
9.4	Analiza wrażliwości	84
9.4.1	Analiza minimalizacji kosztów (CMA)	84
9.4.2	Analiza kosztów-użyteczności (CUA)	87
9.4.2.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	87
9.4.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	102
10	Ograniczenia analizy	106
11	Dyskusja	107
12	Wnioski końcowe	109
13	Załączniki	110
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	110
13.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	111
13.2.1	Metodyka	111
13.2.1.1	Cel	111
13.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	111
13.2.1.3	Wyszukiwanie danych źródłowych	112
13.2.1.4	Źródła danych wtórnych	112
13.2.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	113
13.2.3	Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA	113
13.3	Tablice trwania życia	116
13.4	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	117
13.5	Koszt ryczałtu diagnostycznego dla terapii erdafitynibem	118
Spis Tabel		125
Spis Wykresów		128
Piśmiennictwo		129

Wykaz skrótów

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
bd.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca (z ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CTH	chemioterapia
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbyto netto
DOC	docetaksel
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	<i>EuroQol-5 Dimension</i>
EQ-5D-3L	<i>EuroQol-5 Dimension-3 Levels</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol-5 Dimension-5 Levels</i>
ERD	erdafitynib
EV	Enfortumab wedotyny
FGFR	<i>pan-fibroblast growth factor receptor</i>
FM	Fundusz Medyczny
GTIN	Globalny numer jednostki handlowej (z ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
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	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICIs	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	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
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>)
MMRMs	<i>mixed models for repeated measures</i>
mUC	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (z ang. <i>metastatic urothelial carcinoma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMIBC	Rak nienaciekający błonę mięśniową pęcherza moczowego (z ang. <i>Non-Muscle Invasive Bladder Cancer</i>)
OS	całkowity czas przeżycia (z ang. <i>overall survival</i>),
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	<i>placebo</i>
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PDD	Średnia przepisywana dawka dobową (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed death-ligand 1</i>)
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>),
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSM	Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>partitioned survival model</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	dodatkowy roku życia skorygowany o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RAM	ramucyrumab

RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative dose intensity</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>),
RTG	Rentgenogram
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TTD	czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time to treatment discontinuation</i>),
UC	Rak urotelialny (z ang. <i>urothelial cancer</i>)
VBA	<i>Visual Basic for Application</i>

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania erdafitynibu (produkt leczniczy Balversa) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1.

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

- Balversa, tabletki powlekane, 56 tab. a 3 mg (nr GTIN: 05413868125870),
- Balversa, tabletki powlekane, 84 tab. a 3 mg (nr GTIN: 05413868125771),
- Balversa, tabletki powlekane, 28 tab. a 4 mg (nr GTIN: 05413868125863),
- Balversa, tabletki powlekane, 56 tab. a 4 mg (nr GTIN: 05413868125764),
- Balversa, tabletki powlekane, 28 tab. a 5 mg (nr GTIN: 05413868125757),

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

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez

Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące przebieg chorób nowotworowych (okres wolny od progresji choroby – PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby – PD, zgon). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 7 dni.

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

Populację docelową (P) analizy stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1, w dobrym stanie sprawności, rozumianym jako wynik 0-2 wg skali ECOG. Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym, jak również populacją rejestracyjnego badania klinicznego RCT III fazy *THOR*, porównującego erdafitynib w monoterapii i chemioterapię (docetaksel lub winflunina).

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie erdafitynibu (produkt leczniczy Balversa) w monoterapii. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, w analizowanym wskazaniu chorzy w stanie ECOG 0-1 mogą otrzymywać w ramach programu lekowego monoterapię enfortumabem wedotyny (EV) lub standardową chemioterapię (CTH), natomiast pacjenci w stanie ECOG 2 mogą otrzymać jedynie standardową chemioterapię (CTH). Zatem komparatorami (C) dla wnioskowanego produktu w analizie ekonomicznej są: enfortumab wedotyny w monoterapii (u pacjentów z ECOG 0-1) i standardowa chemioterapia (w warunkach polskich reprezentowana przez docetaksel w monoterapii).

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.

Ze względu na brak wykazania różnic w efektywności klinicznej, analizę ekonomiczną dla porównania z enfortumabem wedotyny przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Z kolei dla porównania z chemioterapią zastosowano technikę kosztów-użyteczności (CUA), co jest uzasadnione istotną przewagą wnioskowanej technologii nad CTH w zakresie OS i PFS, wykazaną w badaniu rejestracyjnym *THOR*. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowym efektem zdrowotnym, przyjętym w ramach analizy kosztów-efektywności, stanowiły zyskane lata życia (LY).

Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, użyteczności stanów zdrowia oraz zużycia erdafitynibu pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *THOR* (główna publikacja *Loriot 2023*), włączonego do analizy efektywności klinicznej leku Balversa (*AKL Balversa 2025*). W badaniu dokonano bezpośredniego (*head-to-head*) porównania wnioskowanej interwencji i chemioterapii, co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia.

Modelowanie przeżycia czasu całkowitego i wolnego od progresji choroby oraz czasu leczenia przeprowadzono poprzez dopasowanie krzywych parametrycznych: Weibulla, log-logistyczny, wykładniczy, Gompertza, uogólniony gamma, gamma i log-normalny do indywidualnych danych z poziomu pacjenta z badania *THOR*. Wybory podstawowych modeli przeżycia dokonano w oparciu o kryteria statystyczne

jakości dopasowania do danych (AIC, BIA), wizualną ocenę krzywych oraz wiarygodność długookresowych projekcji przeżycia poza horyzontem obserwacji w badaniu klinicznym.

W modelu kosztów-użyteczności przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 34 lata od rozpoczęcia leczenia), natomiast wyniki dla CMA oszacowano jako średni roczny koszt ponoszony w trakcie dwuletniej terapii. Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na zaniedbywalne – względem wydatków płatnika publicznego – koszty ponoszone przez pacjenta odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą NFZ.

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

Ceny jednostkowe opakowań produktu Balversa przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Analizę przeprowadzono oddzielnie w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego

instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla wnioskowanej technologii oraz bez uwzględnienia RSS.

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

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania monoterapii erdafitynibem we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza podstawowa minimalizacji kosztów

Wariant z uwzględnieniem RSS

W wariantcie podstawowym analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), roczny koszt terapii ERD wynosi [REDACTED] kosztowi leczenia enfortumabem wedotyny.

Wariant bez uwzględnienia RSS

W wariantcie podstawowym analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, roczny koszt terapii erdafitynibem oszacowano na [REDACTED] i jest on wyższy o 204,3 tys. zł od kosztu leczenia enfortumabem wedotyny. Należy zaznaczyć, że obliczenia przeprowadzone w wariantcie nieuwzględniającym instrument dzielenia ryzyka wynikają z wymagań minimalnych (MZ 24/10/2023), a proponowany mechanizm RSS jest nierozdzielalną częścią proponowanych warunków refundacji produktu Balversa.

Analiza podstawowa kosztów-użyteczności

Wariant z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej wynosi [REDACTED] w porównaniu ze standardową chemioterapią i znajduje się [REDACTED] progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł/QALY).

Zastosowanie schematu ERD zamiast standardowej CTH wiąże się z dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego w wysokości [REDACTED], oraz efektem zdrowotnym w wysokości średnio dodatkowych 0,39 QALY i 0,59 dodatkowych lat życia w przeliczeniu na jednego leczonego pacjenta.

Wariant bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, wartość wskaźnika ICUR w porównaniu z chemioterapią wzrasta do 800,2 tys. zł/QALY i znacząco przekracza próg opłacalności dla technologii lekowych w Polsce. Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność

spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

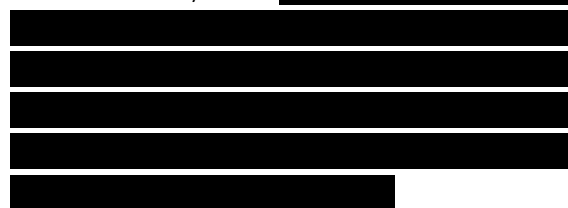
Analiza wrażliwości

Analiza minimalizacji kosztów – scenariuszowa AW

Największy wpływ na wyniki inkrementalne CMA miały parametry związane z zużyciem porównywanych interwencji: masa ciała oraz RDI dla enfortumabu wedotyny. W wariancie z RSS, w scenariuszu porównującym koszty leczenia w planowym schemacie dawkowania (bez modyfikacji dawkowania, pominiętych dawek i przerw w leczeniu), koszt wnioskowanej technologii jest niższy od komparatora o 7,8 tys. zł / rok.

Analiza kosztów-użyteczności – jednokierunkowa analiza wrażliwości

Największe odchylenie wartości ICUR w porównaniu z CTH uzyskano [REDACTED]



Analiza kosztów-użyteczności – scenariuszowa analiza wrażliwości

Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w wariancie [REDACTED]



Z kolei największe obniżenie wartości ICUR

otrzymano [REDACTED]

Analiza kosztów-użyteczności – probabilistyczna analiza wrażliwości

Średni koszt całkowity terapii ERD w wariancie z RSS wynosi [REDACTED] (w wariancie bez RSS – [REDACTED]), a średni koszt uzyskany w ramieniu CTH wynosi [REDACTED]. Inkrementalny efekt zdrowotny wnioskowanej technologii wynosi 0,40 QALY.

Prawdopodobieństwo, że erdafitynib stanowi strategię efektywną kosztowo względem standardowej CTH przy ustawowym progu opłacalności dla technologii medycznych (217 641 zł/QALY) wynosi [REDACTED] w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka dla leku Balversa, oraz [REDACTED] w wariancie bez RSS.

Wnioski końcowe

Analiza minimalizacji kosztów

W analizie podstawowej z uwzględnieniem proponowanego RSS dla produktu Balversa, średnioroczny koszt terapii erdafitynibem wynosi [REDACTED] i jest równy kosztowi leczenia z zastosowaniem enfortumabu wedotyny (różnica kosztów wynosi 0 zł).

Analiza kosztów-użyteczności

Zastosowanie produktu leczniczego Balversa (erdafitynib) stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię od standardowej chemioterapii (docetaksel). Wartość wskaźnika ICUR w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] i przekracza wartość obowiązującego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Balversa (erdafitynib) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2023*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Balversa, tabletki powlekane, 56 tab. a 3 mg (nr GTIN: 05413868125870),
- Balversa, tabletki powlekane, 84 tab. a 3 mg (nr GTIN: 05413868125771),
- Balversa, tabletki powlekane, 28 tab. a 4 mg (nr GTIN: 05413868125863),
- Balversa, tabletki powlekane, 56 tab. a 4 mg (nr GTIN: 05413868125764),
- Balversa, tabletki powlekane, 28 tab. a 5 mg (nr GTIN: 05413868125757),

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

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Balversa 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 finansowanie produktu leczniczego Balversa ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie z projektem programu lekowego, populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem urotelialnym (mUC) spełniający poniższe kryteria:



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

2.2 Oceniana interwencja

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

Produkt leczniczy Balversa w monoterapii został dopuszczony do obrotu na terapię Unii Europejskiej w leczeniu 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.

Zalecana dawka początkowa produktu Balversa wynosi 8 mg doustnie raz na dobę. Dawka ta powinna zostać utrzymana, a stężenie fosforanów w surowicy należy ocenić między 14 a 21 dniem po rozpoczęciu leczenia. Dawkę należy zwiększyć do 9 mg raz na dobę, jeśli stężenie fosforanów w surowicy wynosi. Każdy okres trwający 21 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. (*ChPL Balversa*).

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

2.3 Komparatory

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

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

Zgodnie z kryteriami określonymi we wnioskowanym programie lekowym populację docelową dla leku Balversa będą stanowić dorośli chorzy na raka urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia z obecnością podatnych zmian genetycznych *FGFR* i z progresją radiologiczną choroby podczas lub po terapii z inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) stosowanej w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia. Zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego Balversa oraz wnioskowanego programu wskazują, że pacjenci, którzy otrzymali neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię lub immunoterapię i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową w leczeniu przerzutów (*ChPL Balversa*).

Oznacza to, że populację docelową dla leku Balversa stanowią pacjenci leczeni w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, którzy na wcześniejszych etapach leczenia otrzymali inhibitor PD-L1 lub PD-1. W praktyce, w warunkach polskich leczenie lekiem Balversa będzie mogło być prowadzone po uprzednim zastosowaniu refundowanych schematów leczenia tj.:

- leczenia podtrzymującego w pierwszej linii awelumabem, u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny, lub
- leczenia uzupełniającego niwolumabem (w przypadku raka naciekającego błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0), z możliwością wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego z wykorzystaniem chemioterapii opartej na cisplatynie, ale tylko u osób z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od podania jego ostatniej dawki (kwalifikujących się do programu zgodnie z omówionymi powyżej zapisami ChPL).

Należy przy tym zauważyć, że w sytuacji, gdy u chorego stwierdza się progresję choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitorem PD-1/PD-L1, czyli w warunkach polskich po leczeniu podtrzymującym awelumabem, w drugiej linii leczenia refundowany jest enfortumab wedotyny. Zastosowanie tego leku jest powszechnie rekomendowane na tym etapie leczenia i stanowi standard postępowania klinicznego w sytuacji progresji podczas lub po chemioterapii związkami platyny i ICI (Wysocki 2022, Valderrama 2022, NCCN 4.2024). Wnioskowana populacja refundacyjna dla erdafitynibu jest szersza od populacji refundacyjnej enfortumabu wedotyny pod względem stanu sprawności pacjentów – kwalifikacja do terapii lekiem Balversa będzie możliwa u chorych z ECOG 0-2, natomiast do terapii lekiem Padcev kwalifikowani są pacjenci z ECOG 0-1. Tym samym należy wskazać **enfortumab wedotyny jako podstawowy komparator dla erdafitynibu w rozpatrywanym wskazaniu**, z wyłączeniem pacjentów z ECOG 2.

Pacjenci kwalifikujący się do leczenia erdafitynibem po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym niwolumabem, otrzymują, w ramach leczenia neoadjuwantowego lub jako leczenie choroby zaawansowanej po nawrocie, chemioterapię opartą na platynie i mogą otrzymać **enfortumab wedotyny**, który zatem będzie komparatorem także w tej populacji. Pacjenci z ECOG 2 stanowią odrębną grupę, u których w warunkach polskich możliwe jest zastosowanie wyłącznie chemioterapii standardowej.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują jako możliwe opcje leczenia taksany: docetaksel (Wysocki 2022 [I,B], Warren 2019, Merseburger 2019) lub paklitaksel (Wysocki 2022 [I,B], Warren 2019, Merseburger 2019), a także winfluninę (Wysocki 2022 [I,B], Valderrama 2022, Merseburger 2019) lub gemcytabinę (NCCN 4.2024), przy czym winflunina nie jest refundowana w Polsce w leczeniu UC (leki zawierające docetaksel mogą być rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów). Na rzeczywiste wykorzystanie chemioterapii standardowej wskazują również opinie ekspertów ankietowanych przez AOTMiT

w trakcie rozpatrywania wniosku o refundację leku Bavencio, gdzie chemioterapia standardowa była wymieniana jako opcja leczenia II linii (AOTMiT 169/2021). Z tego względu, kierując się opiniami ekspertów odnoszącymi się do praktyki polskiej oraz mając na uwadze polskie wytyczne kliniczne (Wysocki 2022) należy wskazać **chemioterapię standardową, a zwłaszcza refundowane taksany, jako komparator dodatkowy dla erdafitynibu całym zakresie wnioskowanych wskazań (u pacjentów z ECOG 0-2).**

2.4 Efekty zdrowotne

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

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

Dane dotyczące efektywności klinicznej zarówno dla erdafitynibu i chemioterapii pochodziły z porównania *head-to-head* przeprowadzonego w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy dla leku ERD (THOR, publikacja główna Lorient 2023, data odcięcia 15 stycznia 2023 r). W szczególności:

- dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii zaczerpnięto z ramienia stosującego erdafitynib w badaniu THOR (populacja ITT; n=136),
- dane dotyczące skuteczności chemioterapii zaczerpnięto z ramienia chemioterapii w badaniu rejestracyjnym THOR (populacja ITT, n=130).

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).

W niniejszej analizie nie dokonano porównania efektów zdrowotnych z leczeniem enfortumabem wedo-
tyny, dla którego przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, co uzasadniono w Rozdziale 4.2.

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

W chwili obecnej produkt leczniczy Balversa (erdafitynib) nie podlega refundacji ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 19/03/2025).

Aktualnie istnieje możliwość finansowania leku Balversa w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL), jednakże refundacja terapii w ramach RDTL jest systemem stworzonym do indywidualnego leczenia pacjentów preparatami niedostępnymi w ramach systemowej refundacji ze środków publicznych, a dane dotyczące liczby chorych otrzymujących określoną substancję czynną w RDTL są niejawnne, dlatego powyższy tryb finansowania leczenia nie został uwzględniony w analizie.

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Balversa ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Wnioskuje się o utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłyby wyłącznie wnioskowane produkty lecznicze zawierające erdafitynib.

Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego wynika z następujących przesłanek:

- wnioskuje się o refundację erdafitynibu w ramach programu lekowego. Historycznie wszystkie leki stosowane w ramach programu leczenia raka urotelialnego posiadają własne, odrębne grupy limitowe.
- obecnie brak jest innych substancji refundowanych we wnioskowanym wskazaniu (leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u pacjentów z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, wcześniej leczonych inhibitorem PD-1/PD-L1).

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2023*, Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją, produkt leczniczy Balversa będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie (zob. Tabela 1).

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Balversa.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodne z <i>Ustawa 2023</i>		Kwalifikacja do kryterium
Bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego		Spełnia kryterium. Wnioskowana refundacja w ramach programu lekowego
Ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:	wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo	Nie spełnia kryterium.
	zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo	Nie spełnia kryterium.
	wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;	Nie spełnia kryterium.
50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni		Nie spełnia kryterium.
30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3		Nie spełnia kryterium.

Proponowane w dokumentacji refundacyjnej ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe wnioskowanych prezentacji produktu Balversa wynoszą:

- [REDACTED] za opakowanie Balversa, 56 tab. a 3 mg,
- [REDACTED] za opakowanie Balversa, 84 tab. a 3 mg,
- [REDACTED] za opakowanie Balversa, 28 tab. a 4 mg,
- [REDACTED] za opakowanie Balversa, 56 tab. a 4 mg,
- [REDACTED] za opakowanie Balversa, 28 tab. a 5 mg,

W kalkulacjach limitu finansowania założono, że podstawę limitu w grupie będzie wyznaczać cena hurtowa brutto [REDACTED]

[REDACTED]

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Obliczone ceny urzędowe produktu leczniczego Balversa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Balversa.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Balversa, tabletki powlekane, 56 tab. a 3 mg				
Balversa, tabletki powlekane, 84 tab. a 3 mg				
Balversa, tabletki powlekane, 28 tab. a 4 mg				
Balversa, tabletki powlekane, 56 tab. a 4 mg				
Balversa, tabletki powlekane, 28 tab. a 5 mg				

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Balversa obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*),

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Balversa podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Balversa (erdafitynib).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna; nazwa handlowa	Erdafitynib; Balversa

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Warunek refundacji		Opakowania jednostkowe			
Dawka	3 mg	3 mg	4 mg	4 mg	5 mg
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane				
Zawartość opakowania jednostkowego	56 tab. a 3 mg	84 tab. a 3 mg	28 tab. a 4 mg	56 tab. a 4 mg	28 tab. a 5 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego				
Cena zbytu netto ¹⁾					
Urzędowa cena zbytu ²⁾					
Cena hurtowa ³⁾					
Cena hurtowa brutto ⁴⁾					
Grupa limitowa ⁵⁾	Nowa odrębna grupa limitowa, którą utworzyłby produkt leczniczy Balversa				
Podstawa limitu	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
PDD ⁶⁾	6 mg	9 mg	4 mg	8 mg	5 mg
Liczba PDD w opakowaniu	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0
Cena hurtowa / PDD					
Wysokość limitu finansowania					
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁷⁾					
Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. <i>risk sharing scheme</i>)					

¹⁾ wnioskowana cena zbytu netto; ²⁾ cena zbytu netto powiększona o podatek VAT (8%); ³⁾ cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową (6%); ⁴⁾ cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8%); ⁵⁾ nowa, odrębna grupa limitowa; ⁶⁾ zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Rozdziale 6.2, Tabela 25; ⁷⁾ według CZN oraz PDD.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja, komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Balversa 2025*)
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania erdafitynibu oraz technologii opcjonalnych (*AKL Balversa 2025*).

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

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez 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).

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

4.2 Technika analityczna

ERD vs CTH

Mając na uwadze wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między wnioskowaną interwencją a chemioterapią (na podstawie badania THOR, zob. AKL Balversa 2025) zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

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

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

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego Balversa, 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 2023*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 217 641 zł.

Badanie *THOR* (główna publikacja *Loriot 2023*, data odcięcia danych: 15 stycznia 2023 r.) było globalnym badaniem III fazy z randomizacją, w ramach którego porównywano skuteczność monoterapii erdafitynibem i chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1. Randomizacji poddano 266 pacjentów, z czego 136 włączono do grupy otrzymującej erdafitynib, a 130 do grupy leczonej chemioterapią. Mediana czasu obserwacji wynosiła 15,9 miesiąca (18,0 w ramieniu ERD, 14,9 w ramieniu chemioterapii).

Mediana przeżycia całkowitego w ramieniu ERD wynosiła 12,1 (95% CI: 10,3-16,4) miesiąca, natomiast w ramieniu CTH - 7,8 (95% CI: 6,5-11,1) miesiąca. Oszacowana wartość hazardu względnego HR(OS) ERD vs CTH wynosi 0,64 (95% CI: 0,47-0,88, $p = 0,005$). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu ERD była równa 5,6 (95% CI: 4,4-5,7) miesiąca, a w ramieniu CTH – 2,7 (95% CI: 1,8-3,7) miesiąca. Wartość hazardu względnego HR(PFS) ERD vs CTH wynosi 0,58 (95% CI: 0,44-0,78, $p < 0,001$). Szczegółowe wyniki badania *THOR* przedstawiono w *AKL Balversa 2025*.

W badaniu wykazano wyższą skuteczność ocenianej interwencji względem komparatora w ocenie istotnego klinicznie, pierwszorzędowego punktu końcowego – czasu przeżycia całkowitego. Oznacza to, że w ramach badania RCT wykazano wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem refundowanym w warunkach polskich. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym, w analizie nie przeprowadzano kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

ERD vs EV

W przeprowadzonym systematycznym wyszukiwaniu w ramach analizy klinicznej *AKL Balversa 2025* nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo erdafitynibu w monoterapii do enfortumabu wedotyny w monoterapii, wskazanego jako jeden z właściwych komparatorów (poza CTH). Jednocześnie w systematycznym wyszukiwaniu zidentyfikowano już przeprowadzone, opublikowane porównanie pośrednie ERD vs EV przez wspólny komparator CTH, obejmujące dopasowanie kohort ERD i EV metodą *propensity score weighting*: porównanie pośrednie metodą *anchored Matching-Adjusted Indirect Comparison* (aMAIC, *Van Sanden 2024*).

W analizie *Van Sanden 2024* uwzględniono wszystkie najważniejsze punkty końcowe skuteczności: OS, PFS, ORR i CR. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.

Tabela 4. Wyniki porównania pośredniego *Van Sanden 2024* (OS i PFS).

Wariant porównania	EV vs CTH (EV-301) HR (95% CI)	ERDA vs CTH (THOR) HR (95% CI)	ERDA vs EV (aMAIC) HR (95% CI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV, %
Przeżycie całkowite				
Bez dopasowania	0,70 (0,56; 0,89)	0,64 (0,47; 0,88)	0,91 (0,62; 1,35)	68,0%
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	0,65 (0,44; 0,94)	0,92 (0,59; 1,43)	64,1%
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	0,65 (0,40; 1,05)	0,92 (0,54; 1,57)	62,1%
Przeżycie wolne od progresji choroby				
Bez dopasowania	0,62 (0,51; 0,75)	0,58 (0,44; 0,78)	0,94 (0,67; 1,33)	63,9%
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	0,54 (0,38; 0,75)	0,87 (0,59; 1,28)	76,4%
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	0,58 (0,36; 0,94)	0,93 (0,55; 1,56)	60,5%

W ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Zgodnie z zaleceniami *AOTMiT 2016* w przypadku leków cechujących się podobną efektywnością kliniczną wskazane jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*). W ramach przyjętej techniki uwzględniono koszty związane ze stosowaniem leczenia w ramach programu lekowego (koszty leków, podania, diagnostyki i monitorowania leczenia i leczenia zdarzeń niepożądanych). Szczegółowe opis wyników analizy przedstawiono w *AKL Balversa 2025*.

4.3 Struktura modelu ekonomicznego

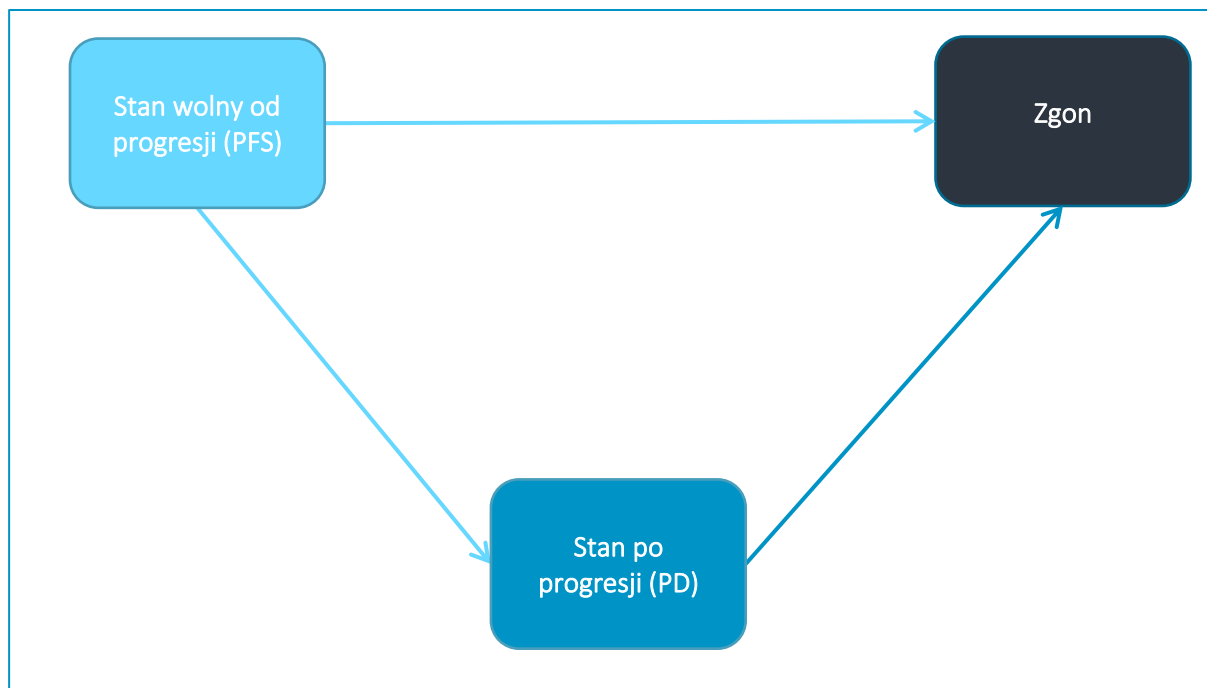
Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* (zwany dalej modelem) z wykorzystaniem języka *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowana do polskich warunków została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Wykres 1. Schemat graficzny modelu.



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

- stan przed progresją choroby – stan początkowy modelu, uwzględniający wszystkich pacjentów bez progresji choroby lub ze stabilną chorobą. Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie bezpośrednio zależy od krzywej PFS modelowanej w oparciu o dane przeżycia wolnego od progresji w badaniu *THOR*.
- stan po progresji choroby – uwzględnia pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby lub doszło do jej nawrotu. Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie jest równy różnicy między odsetkiem pacjentów pozostających przy życiu, wyznaczonym w oparciu o krzywą przeżycia całkowitego w badaniu *THOR* oraz odsetkiem pacjentów wolnych od progresji choroby (PFS).
- 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

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

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. W niniejszej analizie uznano, że z racji względnie niewielkich, zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii mUC (w szczególności brak współpłacenia świadczeniobiorców za porównywane interwencje), przyjęta perspektywa jest równoważna wspólnej perspektywie płatnika publicznego 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 badaniu THOR średni wiek pacjentów w populacji ITT wynosił 66,3 lat. Przyjmując, że maksymalny wiek modelowanej kohorty wynosi 100 lat, horyzont czasowy w analizie podstawowej CUA wynosi 34 lata, co odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontu czasowego (10 i 20 lat).

W analizie minimalizacji kosztów, ze względu na brak istotnych różnic w efektywności klinicznej między ERD i EV oraz fakt, że obie terapie są stosowane do progresji lub nieakceptowanej toksyczności, zasadne było założenie jednakowego czasu leczenia porównywanymi interwencjami. W związku z powyższym, w analizie podstawowej CMA porównano roczne koszty oszacowane jako średni koszt dwuletniej terapii. Uwzględnienie kosztów z dwóch lat leczenia uznano za zasadne ze względu na różną wartość ryczałtu za diagnostykę w trakcie leczenia w programie B.141 w pierwszym i kolejnych latach leczenia. Przyjęty horyzont jest zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016, w których wskazano, że „w przypadku, gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem

porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”.

4.6 Długość cyklu modelu

Horyzont czasowy modelu CUA (34 lat) podzielono na cykle o długości 1 tygodnia (7 dni), co pozwala dokładnie oszacować koszty ponoszone w związku z terapią erdafitynibem, który podawany jest codziennie w trakcie 21-dniowych cykli (*ChPL Balversa*) oraz komparatorami, gdzie m.in. cykl leczenia entfortumabem wynosi 28 dni (*ChPL Padcev 2024*). W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku bądź końcu danego cyklu.

4.7 Dyskontowanie

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

W podstawowej analizie minimalizacji kosztów, przedstawiającej średnioroczny koszt terapii w jednostkowym horyzoncie czasowym, nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

5 Parametry kliniczne modelu (CUA)

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

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

Dane dotyczące efektywności klinicznej erdafitynibu i chemioterapii pochodziły z badania klinicznego III fazy z randomizacją *THOR*, w ramach którego porównywano ze sobą strategię leczenia erdafitynibem i chemioterapią (monoterapia z zastosowaniem docetakselu lub winfluniny, ze względu na brak refundacji winfluniny w Polsce w analizie uwzględniono wyłącznie koszty związane z zastosowaniem docetakselu). Dzięki bezpośredniemu porównaniu w ramach badania rejestracyjnego uwzględnionych w analizie interwencji, efektywność kliniczną wyznaczono bez konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, co pozytywnie wpływa na wiarygodność wyników analizy.

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

5.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania *THOR* dla populacji ITT. Charakterystyki wykorzystane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie *THOR*).

Charakterystyka	Wartość (SD)
Średni wiek	66,3 (9,9) lat
Odsetek mężczyzn	71,4%
Średnia masa ciała	██████████
Powierzchnia ciała	██████████

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). Modele parametryczne dopasowano w oparciu o indywidualne dane pacjenta z badania rejestracyjnego *THOR*, przeprowadzonego w celu oceny różnic w przeżyciu między pacjentami z populacji ITT leczonych erdafitynibem i chemioterapią.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Skuteczność leczenia z badania *THOR* ekstrapolowano wykorzystując najczęściej stosowane w analizach przeżycia modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma. Do oceny dopasowania modeli do danych klinicznych wykorzystano kryteria informacyjne Akaike (AIC, z ang. *Akaike information criterion*) i bayesowskie (BIC, z ang. *Bayesian information criterion*) i ocenę wizualną krzywych.

5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

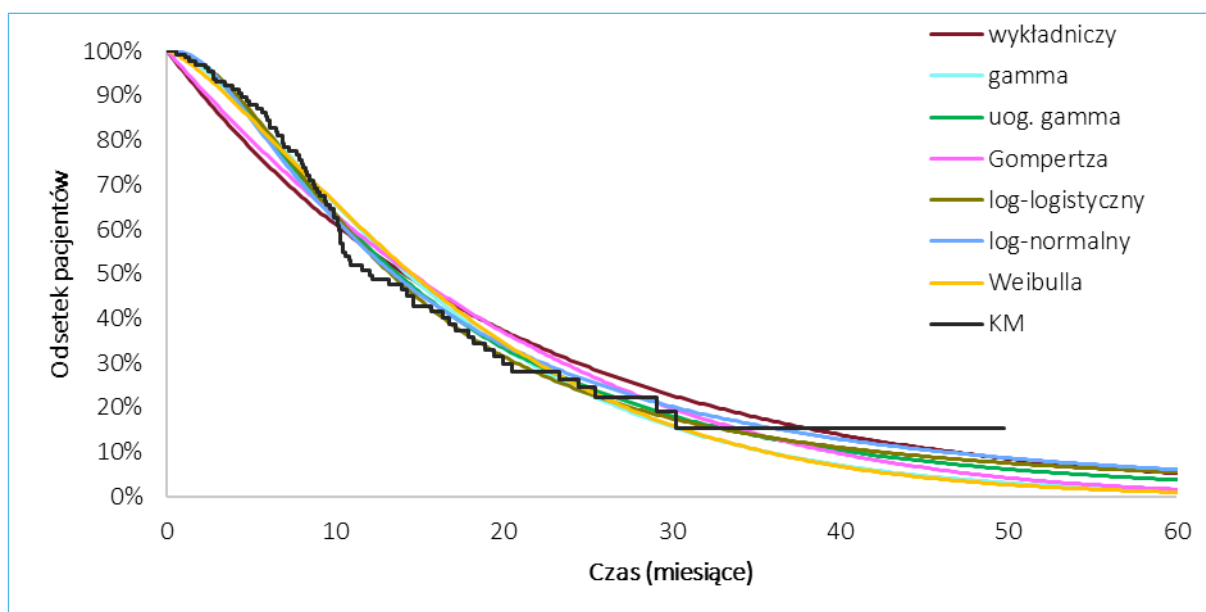
Przeżycie całkowite zarówno dla ERD jak i chemioterapii estymowano na podstawie indywidualnych danych pacjenta pochodzących z badania *THOR* dla populacji ITT (data ucięcia danych OS: 15 stycznia 2023). W ramach badania rejestracyjnego wykazano dodatkowy efekt zdrowotny w postaci dłuższego przeżycia całkowitego w ramieniu erdafitynibu [HR(OS) ERD vs CTH: 0,64 (95% CI: 0,47-0,88)] oraz redukcji liczby zgonów o 36%.

Śmiertelność w każdym cyklu modelu ograniczono z dołu prawdopodobieństwem zgonu w populacji ogólnej wyznaczonym na podstawie tablic trwania życia w 2023 roku (*GUS 2024*). 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 13.3.

5.2.1.1 Erdafitynib

Mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu *THOR* w ramieniu erdafitynibu wynosiła 12,1 (95% CI: 10,3-16,4) miesiąca. Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meiera dopasowano modele parametryczne, co przedstawia Wykres 2.

Wykres 2. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o OS dla erdafitynibu.



W poniższej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania poszczególnych krzywych na podstawie kryteriów oceny AIC i BIC.

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

Model parametryczny	AIC	BIC
wykładniczy	619,4	622,3
gamma	608,6	614,4
uog. gamma	607,7	616,5
Gompertza	620,0	625,8
log-logistyczny	602,9	608,7
log-normalny	606,8	612,7
Weibulla	611,6	617,4

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

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

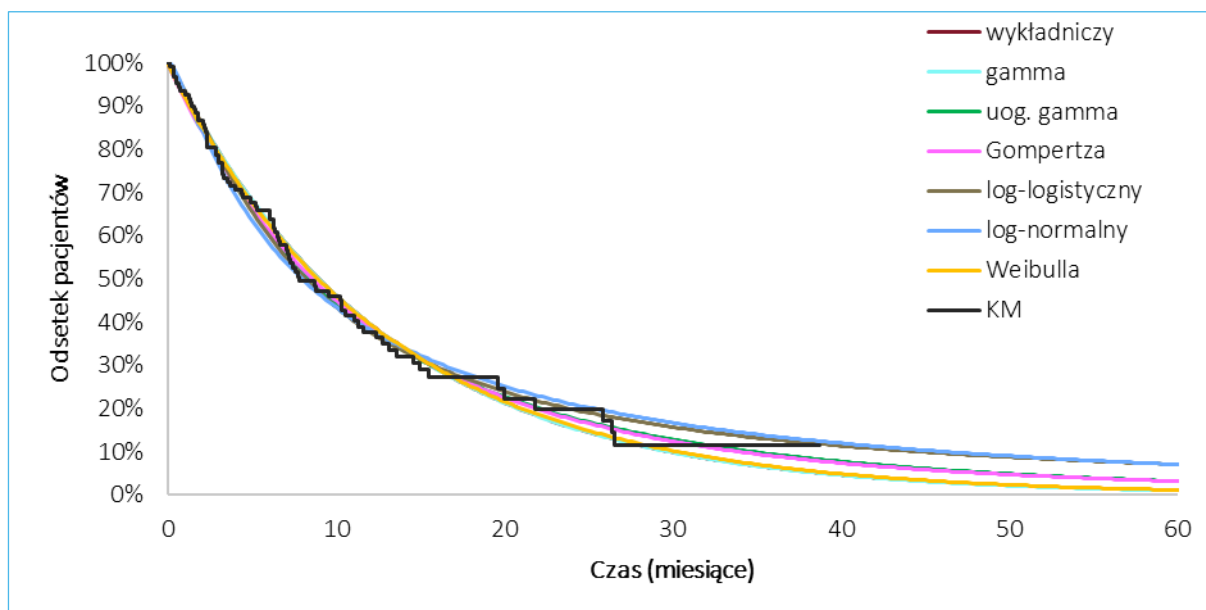
Model parametryczny	Rok 1	Rok 2	Rok 5	Rok 10	Rok 20
wykładniczy	54,8%	30,4%	5,2%	0,3%	0,0%
gamma	57,3%	24,6%	1,3%	0,0%	0,0%
uog. gamma	55,0%	25,8%	3,7%	0,3%	0,0%
Gompertza	56,5%	28,9%	1,6%	0,0%	0,0%
log-logistyczny	54,0%	24,3%	5,4%	1,5%	0,4%
log-normalny	54,1%	27,2%	6,0%	1,2%	0,1%
Weibulla	58,0%	25,5%	1,0%	0,0%	0,0%

Według kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem do krzywej Kaplana-Meiera cechuje się model log-logistycznym, przy czym należy zaznaczyć, że z powodu dojrzałości danych z badania *THOR* pozostałe modele również odznaczają się wysoką jakością dopasowania. Na podstawie oceny wizualnej potwierdzono, że najlepiej dopasowaną krzywą jest model log-logistyczny, który przyjęto do estymacji przeżycia całkowitego w ramieniu erdafitynibu w analizie podstawowej.

5.2.1.2 Chemioterapia

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu *THOR* w ramieniu chemioterapii wynosiła 7,8 (95% CI: 6,5-11,1) miesiąca. Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meiera z badania dopasowano standardowo stosowane modele parametryczne, co przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 3. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o OS dla CTH.



Ocenę dopasowania krzywych na podstawie kryteriów AIC i BIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS (ramię CTH).

Model parametryczny	AIC	BIC
wykładniczy	557,6	560,5
gamma	559,6	565,4
uog. gamma	559,9	568,5
Gompertza	559,0	564,7
log-logistyczny	558,9	564,7
log-normalny	560,1	565,8
Weibulla	559,6	565,4

Bazując na wynikach oceny dopasowania krzywych wg kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem do krzywej Kaplana-Meiera z badania cechuje się model wykładniczy, jednakże podobnie jak w przypadku dopasowania krzywych w ramieniu erdafitynibu ze względu na dojrzałość danych z badania *THOR* wszystkie dopasowane modele cechują się wysoką jakością dopasowania. Z tego względu porównano rozkład pacjentów leczonych chemioterapią pozostających przy życiu dla poszczególnych modeli parametrycznych, co przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 9. Rozkład pacjentów pozostających przy życiu – ramię CTH.

Model parametryczny	Rok 1	Rok 2	Rok 5	Rok 10	Rok 20
wykładniczy	39,0%	15,5%	1,0%	0,0%	0,0%
gamma	39,0%	15,4%	1,0%	0,0%	0,0%
uog. gamma	37,9%	17,7%	3,2%	0,4%	0,0%
Gompertza	38,4%	17,4%	3,1%	0,7%	0,3%
log-logistyczny	37,4%	19,7%	7,0%	3,0%	1,2%
log-normalny	37,9%	20,9%	7,0%	2,4%	0,6%
Weibulla	39,1%	15,8%	1,1%	0,0%	0,0%

Na podstawie powyższych rozkładów oraz oceny wizualnej stwierdzono, że najlepszym dopasowaniem cechuje się model wykładniczy, który przyjęto do estymowania czasu przeżycia całkowitego w analizie podstawowej w ramieniu chemioterapii.

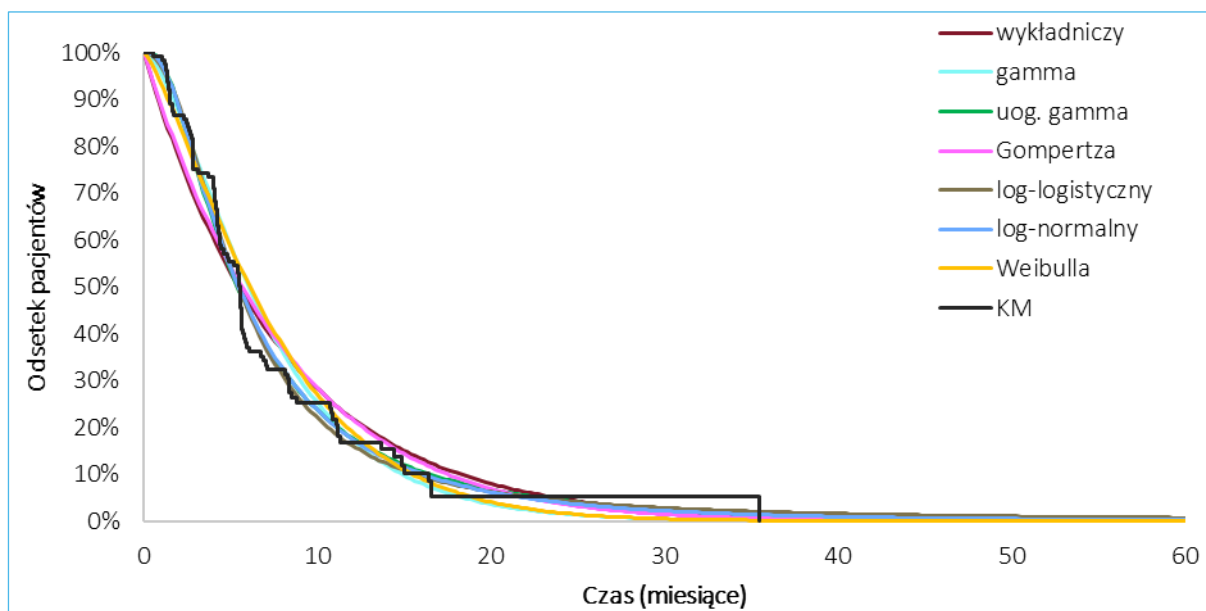
5.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, analogicznie do OS, ekstrapolowano na podstawie indywidualnych danych pacjenta pochodzących z badania *THOR* (data ucięcia danych: 15 stycznia 2023). Dopasowanie krzywej PFS w ramieniu ERD przeprowadzono w oparciu o standardowe modele parametryczne. Z kolei dla komparatora możliwe było opcjonalnie zastosowanie hazardu względnego do danych o PFS w ramieniu ERD lub niezależnie dopasowanych modeli parametrycznych przeżycia (wariant podstawowy). Ponadto, 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.

5.2.2.1 Erdafitynib

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu *THOR* w ramieniu erdafitynibu wynosiła 5,5 (95% CI: 4,4-5,7) miesiąca. Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meiera dopasowano modele parametryczne, co przedstawia Wykres 2.

Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla erdafitynibu.



W poniższej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania poszczególnych krzywych na podstawie kryteriów oceny AIC i BIC.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Tabela 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – ramię ERD.

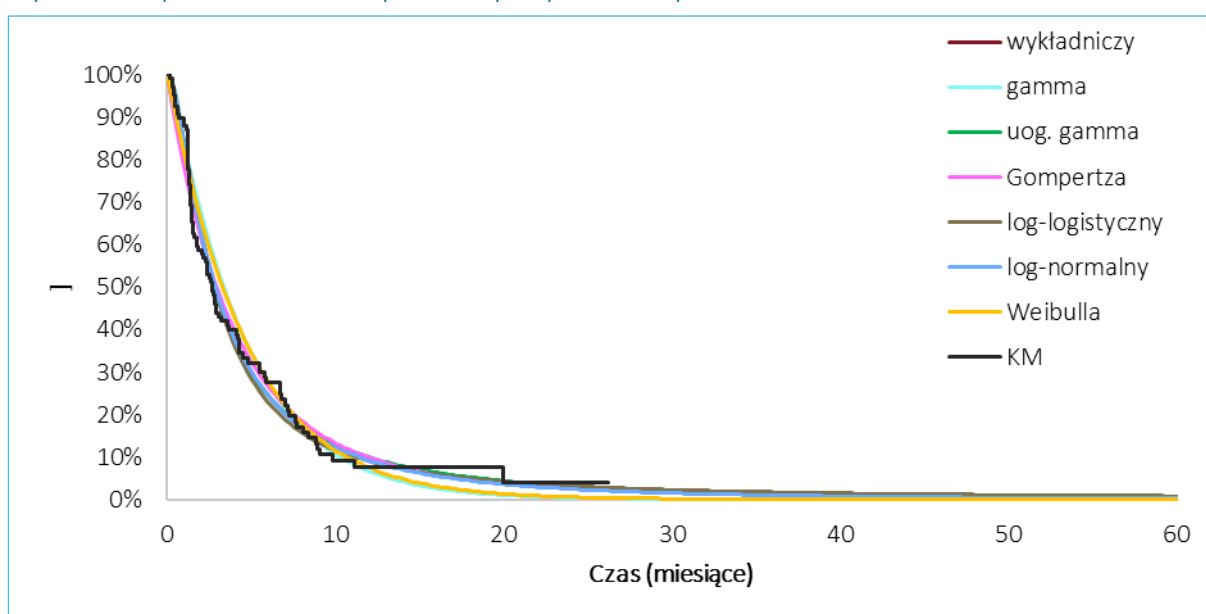
Model parametryczny	AIC	BIC
wykładniczy	621,8	624,8
gamma	606,8	612,7
uog. gamma	597,6	606,3
Gompertza	623,3	629,1
log-logistyczny	596,2	602,0
log-normalny	595,8	601,6
Weibulla	613,1	618,9

Według kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem do krzywej Kaplana-Meiera cechuje się model log-normalny, co potwierdzono również w ocenie wizualnej dopasowania, w związku z czym do estymowania czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu ERD w analizie podstawowej wybrano model log-normalny.

5.2.2.2 Chemioterapia

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu *THOR* w ramieniu chemioterapii wynosiła 2,7 (95% CI: 1,8-3,7) miesiąca. Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meiera z badania dopasowano standardowo stosowane modele parametryczne, co przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla CTH.



Ocenę dopasowania krzywych na podstawie kryteriów AIC i BIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Tabela 11. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – PFS (ramię CTH).

Model parametryczny	AIC	BIC
wykładniczy	621,8	624,8
gamma	606,8	612,7
uog. gamma	597,6	606,3
Gompertza	623,3	629,1
log-logistyczny	596,2	602,0
log-normalny	595,8	601,6
Weibulla	613,1	618,9

Analogicznie jak w ramieniu erdafitynibu, na podstawie kryteriów AIC i BIC najlepsze dopasowanie stwierdzono w przypadku modelu log-normalnego. Również na podstawie oceny wizualnej stwierdzono prawidłowe dopasowanie modelu do krzywej Kaplana-Meiera, w związku z czym do oszacowania czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu chemioterapii przyjęto model log-normalny.

5.3 Czas do zakończenia leczenia (TTD)

Zgodnie z zapisami proponowanego projektu programu lekowego pacjenci z rakiem urotelialnym mogą otrzymywać leczenie erdafitynibem do momentu progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, co zgodne jest definicją czasu leczenia pacjentów w badaniu THOR.

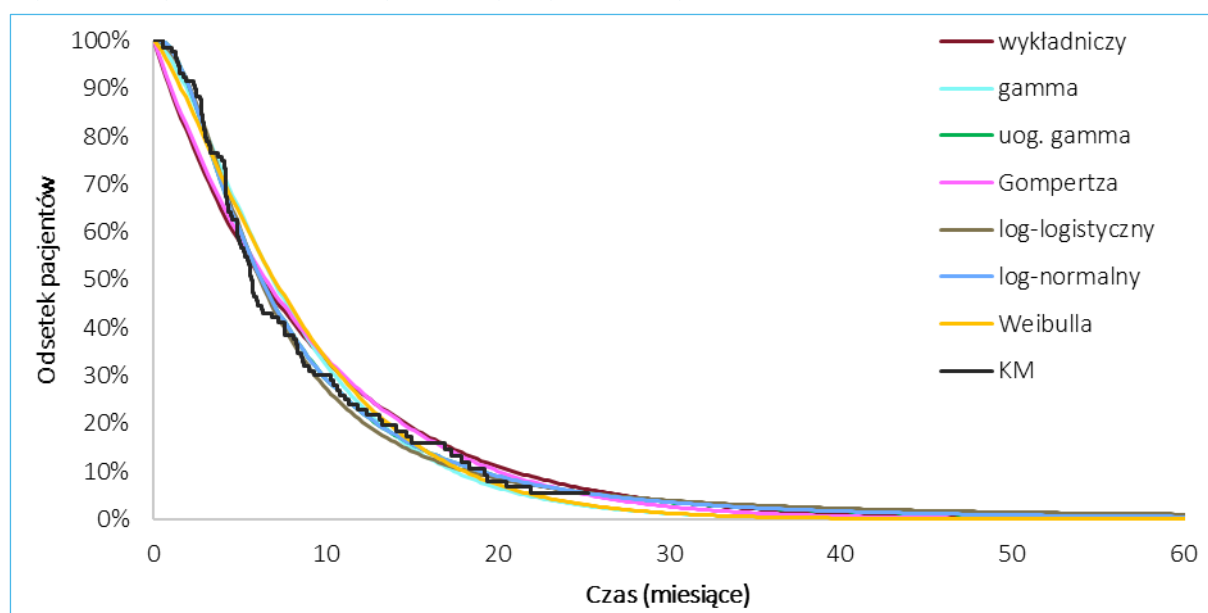
Czas leczenia z badania THOR ekstrapolowano wykorzystując najczęściej stosowane w analizach przeżycia modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma. Do oceny dopasowania modeli do danych klinicznych wykorzystano kryteria informacyjne Akaike (AIC, z ang. *Akaike information criterion*) i bayesowskie (BIC, z ang. *Bayesian information criterion*) i ocenę wizualną krzywych. Dodatkowo czas leczenia ograniczono ogólnie estymowanym czasem przeżycia całkowitego oraz czasem wolnym od progresji choroby zgodnie z kryteriami zakończenia leczenia w proponowanym projekcie programu lekowego (zob. APD Balversa 2025).

5.3.1 Erdafitynib

W momencie odcięcia danych z badania (data ucięcia danych: 15 stycznia 2023) 12,5% pacjentów kontynuowało leczenie w ramieniu erdafitynibu. Mediana czasu leczenia w badaniu THOR wynosiła 5,7 (95%

CI: 5,0-7,6) miesiąca. Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meiera dopasowano modele parametryczne, co przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych TTD dla ERD.



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki oceny dopasowania rozkładów czasu leczenia wg kryteriów AIC i BIC.

Tabela 12. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – TTD (ramię ERD).

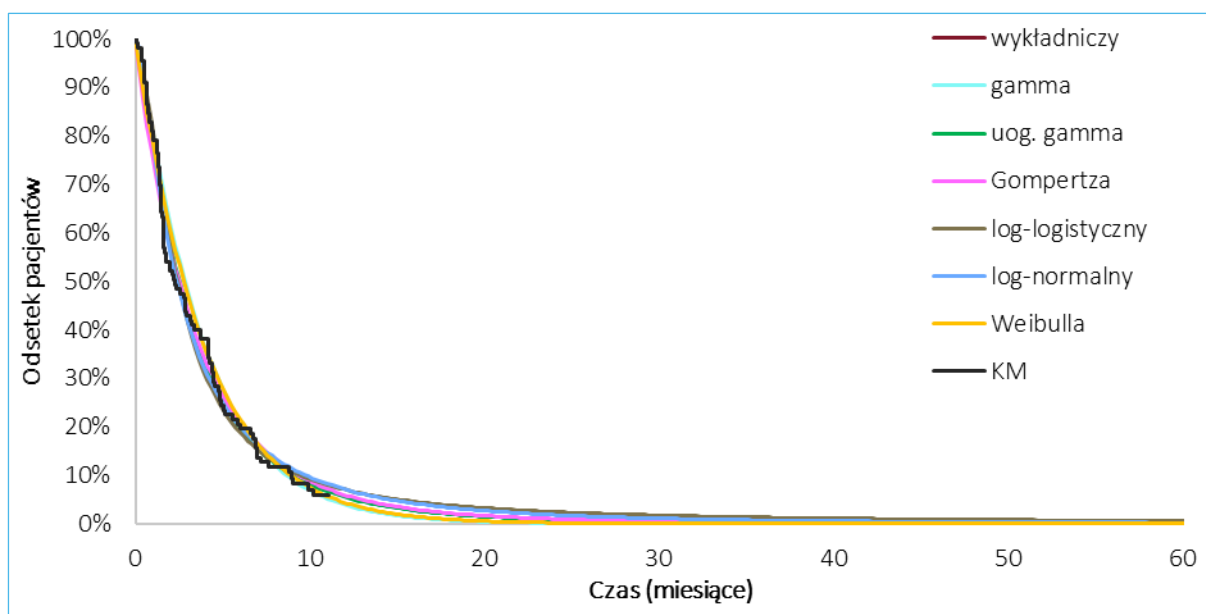
Model parametryczny	AIC	BIC
wykładniczy	682,1	685,0
gamma	668,7	674,5
uog. gamma	660,8	669,5
Gompertza	683,5	689,3
log-logistyczny	658,0	663,8
log-normalny	658,8	664,6
Weibulla	674,2	680,0

Na podstawie wartości kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem cechuje się model log-logistyczny. Wysoką jakością dopasowania cechują się również modele log-normalny i uogólniony gamma. W oparciu o ocenę wizualną dopasowania potwierdzono najlepsze dopasowanie w przypadku modelu log-logistycznego, który przyjęto do szacowania czasu leczenia w analizie podstawowej w ramieniu ERD.

5.3.2 Chemioterapia

W momencie odcięcia danych z badania (data ucięcia danych: 15 stycznia 2023), 8,9% pacjentów kontynuowało leczenie w ramieniu chemioterapii. Mediana czasu leczenia w badaniu *THOR* wynosiła 2,3 (95% CI: 1,6-3,7) miesiące. Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meiera dopasowano modele parametryczne, co przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 7. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych TTD dla CTH.



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki oceny dopasowania rozkładów czasu leczenia wg kryteriów AIC i BIC.

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

Model parametryczny	AIC	BIC
wykładniczy	484,1	486,8
gamma	485,1	490,6
uog. gamma	480,7	488,8
Gompertza	484,1	489,6
log-logistyczny	478,7	484,1
log-normalny	481,2	486,6
Weibulla	486,0	491,4

Analogicznie jak w ramieniu erdafitynibu najlepszym dopasowaniem wg kryteriów AIC i BIC cechował się rozkład log-logistyczny, jednakże w oparciu o ocenę wizualną dopasowania w analizie podstawowej

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

wybrano model uogólniony gamma, którego rozkład w dalszym horyzoncie czasowym wykazuje większą zgodność z estymowanym czasem PFS w ramieniu chemioterapii.

5.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub wyższym. Wyłączono przy tym zdarzenia, które wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów (tzn. dane zdarzenie niepożądane zostało uwzględnione w analizie, jeżeli wystąpiło u co najmniej 5% pacjentów w ramieniu którejkolwiek z ocenianych interwencji). Częstości występowania zdarzeń niepożądanych pochodziły z badania rejestracyjnego *THOR* i *EV-301* (zob. Tabela 14).

Tabela 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 .

Zdarzenie niepożądane	Częstość wystąpienia zdarzenia w stopniu nasilenia ≥ 3		
	ERD	CTH	EV
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	9,63%	0,00%	0,00%
Zapalenie jamy ustnej	8,15%	1,79%	0,00%
Anemia	7,41%	8,04%	2,70%
Hiponatremia	7,41%	1,79%	0,00%
Onycholiza	5,93%	0,00%	0,00%
Hiperfosfatemia	5,19%	0,00%	0,00%
Neutropenia	0,00%	14,29%	4,73%
Leukopenia	0,00%	8,93%	0,00%
Gorączka neutropeniczna	0,00%	7,14%	0,68%
Zmęczenie	0,00%	3,57%	6,42%
Wysypka grudkowo-plamkowa	0,00%	0,00%	7,43%
Obniżenie liczby neutrofili	0,00%	0,00%	6,08%

5.5 Użyteczności stanów zdrowia

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

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

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, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

W pierwszej kolejności poszukiwano przeglądu systematycznego wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT 2016.

Warunkiem wykorzystania zidentyfikowanego przeglądu systematycznego jako źródła danych o wartościach użyteczności są: brak wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania, aktualność (od 5 lat do momentu publikacji) oraz uwzględnienie użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.

Zgodne z wytycznymi AOTMiT 2016 wyszukiwanie pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

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

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 10 stycznia 2025 r. w bazie informacji medycznej MEDLINE (poprzez Pubmed) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenia dotyczące daty publikacji (ograniczając publikacje do opublikowanych w ostatnich 5 latach) oraz rodzaju badań (poszukiwano w pierwszej kolejności wyłącznie przeglądów systematycznych). Uwzględniono publikację w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 15. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku urotelialnym.

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

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie informacji medyczne *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 16. 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)	210 851
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]	20 729
3	#1 AND #2	114
4	Ograniczenie do ostatnich 5 lat od daty wyszukiwania	57
Data wyszukiwania: 10 stycznia 2025 r.		

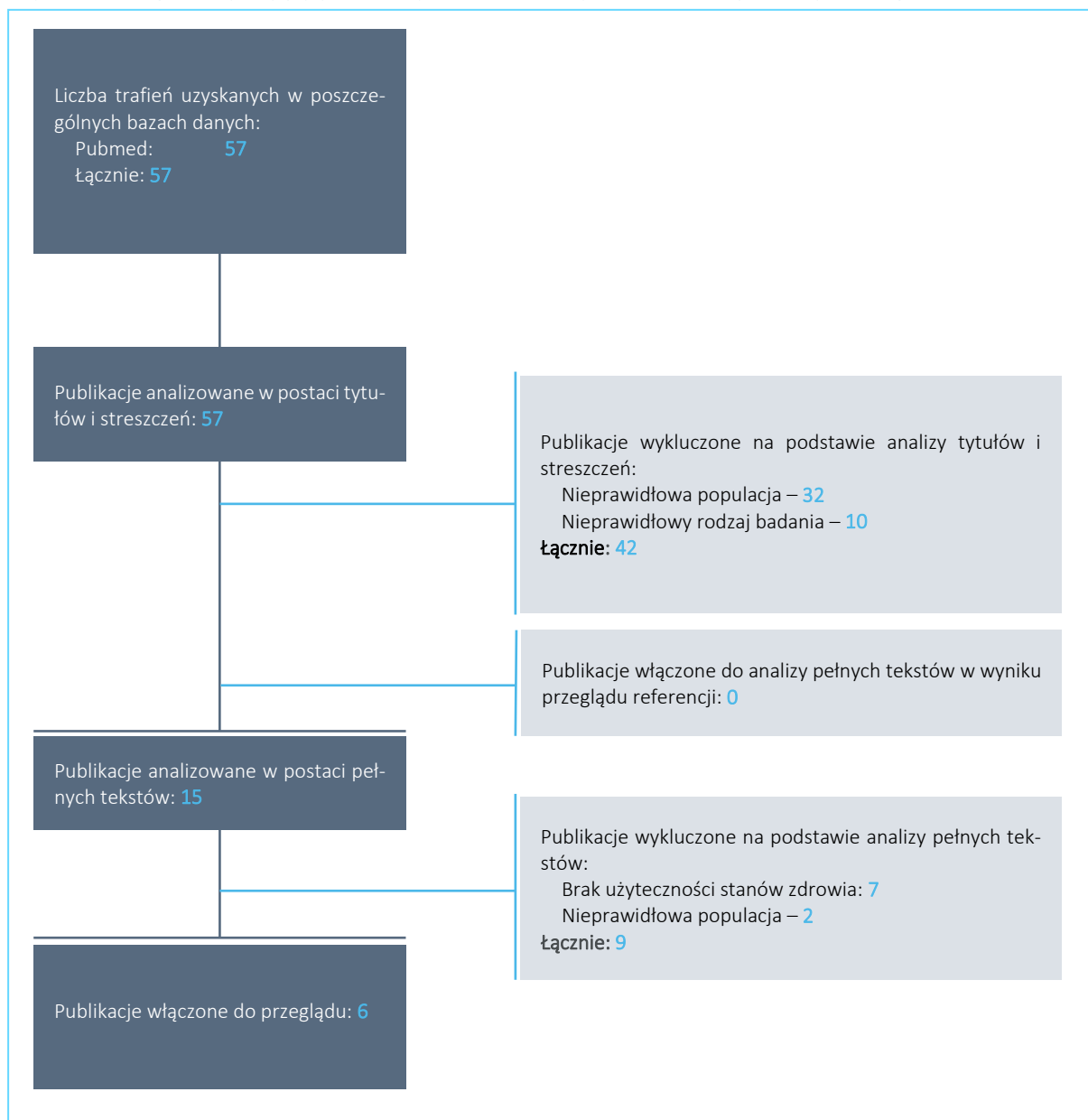
W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano 57 wyników. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 15 publikacji. Przeanalizowano także referencje włączonych badań, w wyniku czego do analizy pełnych tekstów nie włączono dodatkowych publikacji.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

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

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



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

Tabela 17. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
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 ramię: - 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)
McGregor 2022	Publikacja mająca na celu przedstawienie HRQoL pacjentów z badania II fazy EV-201 chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego leczonych erdafitynibem po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny i terapii inhibitorami PD-1/PD-L1	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, wcześniej leczeni chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorami PD-1/PD-L1 (N = 125)	EQ-5D-3L	- 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 urotelialnym w Arabii Saudyjskiej, Korei Południowej, Tajwanie i Turcji	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, nie leczeni w ramach badań klinicznych (N = 988), w podziale ze względu na kraj pochodzenia: - Arabia Saudyjska (n = 240) - Korea Południowa (n = 298) - Tajwan (n = 150) - Turcja (n = 300)	EQ-5D	- Arabia Saudyjska: 0,1 - Tajwan: 0,7 - Turcja: 0,2
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 wалиdację 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 wewnętrznpęcherzowej: 0,87

Odnalezione publikacje, prezentujące wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji z zespołami mielodysplastycznymi, uzyskane za pomocą instrumentów EQ-5D, EQ-5D-3L oraz EQ-5D-5L. Większość odnalezionych badań cechuje się względną zgodnością z rozważaną populacją.

5.5.2 Jakość życia pacjentów w badaniu THOR

W ramach badania THOR przeprowadzano badania kwestionariuszowe z wykorzystaniem kwestionariuszy *The EuroQol-5-dimension-5 level* (EQ-5D-5L), na podstawie których oszacowano użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowotnych. Użyteczności z badania przeliczono na wartości dopasowane do populacji pacjentów z Wielkiej Brytanii. W pierwszej kolejności dane uzyskane przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D-5L zmapowano na użyteczności odpowiadające kwestionariuszom EQ-5D-3L, po czym połączono wyniki uzyskane dla obu ramion badania. Następnie obliczono użyteczności wykorzystując metodę mieszanym modeli z powtarzanymi pomiarami (MMRMs, ang. *mixed models for repeated measures*). Średnią wartość użyteczności dla stanu wolnego od progresji choroby (PFS) obliczono jako pole powierzchni pod krzywą dla poszczególnych cykli, w których pacjenci pozostawali w stanie PFS. Użyteczności dla stanu progresji choroby (PD) obliczono w oparciu o kwestionariusze pacjentów, u których potwierdzono progresję choroby z wykorzystaniem pojedynczego modelu MMRM, który uwzględniał korelację pomiędzy kwestionariuszami EQ-5D wypełnionymi przez tego samego pacjenta. W kolejnej tabeli przedstawiono użyteczności obliczone na podstawie danych z badania THOR.

Tabela 18. Użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania THOR.

Stan zdrowia	Użyteczność
Stan wolny od progresji choroby (PFS)	■
Stan po progresji choroby (PD)	■

5.5.3 Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

W analizie ekonomicznej przyjęto wartości użyteczności dla następujących stanów:

- stan wolny od progresji choroby,
- stan po progresji choroby (dalsze linie leczenia).

W analizie podstawowej, zarówno dla stanu wolnego od progresji choroby jak i po progresji choroby, przyjęto użyteczności z badania THOR (zob. Rozdział 5.5.2), tzn. w stanie PFS przyjęto wartość ■, natomiast w stanie PD – ■.

W analizie wrażliwości testowano użyteczności odnalezione w literaturze (PFS: 0,60, PD: 0,52), wykorzystane m.in. w analizie ekonomicznej enfortumabu wedotyny we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (Wu 2022).

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

Czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie danych z badania THOR obliczoną jako średni czas trwania poszczególnych AEs.

Dane dotyczące obniżenia użyteczności pacjentów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs.

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	SE	Czas trwania zdarzenia (dni)	SE	Źródło
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	-0,040	bd.	31,2	6,9	Analogicznie jak dla zapalenia jamy ustnej, THOR
Zapalenie jamy ustnej	-0,040	bd.	16,6	5,2	TA498, THOR
Anemia	-0,090	0,020	26,1	5,3	Beusterien 2010, THOR
Hiponatremia	-0,115	bd.	12,9	2,6	Lloyd 2006, THOR
Onycholiza	-0,032	0,012	80,1	53,4	Nafees 2008, THOR
Hiperfosfatemia	-0,115	bd.	9,4	1,3	Nafees 2008, THOR
Neutropenia	-0,090	0,015	16,4	4,4	Nafees 2008, THOR
Leukopenia	-0,090	0,015	14,0	4,1	Analogicznie jak dla neutropenii, THOR
Gorączka neutropeniczna	-0,090	0,016	5,3	0,8	Nafees 2008, THOR
Zmęczenie	-0,073	0,018	129,5	35,7	Nafees 2008, THOR
Wysypka grudkowo-plamkowa	-0,032	0,012	80,1	53,4	Nafees 2008, czas trwania jak dla onycholizy
Obniżenie liczby neutrofili	-0,090	0,015	16,4	4,4	Analogicznie jak dla neutropenii, czas trwania jak dla neutropenii

W analizie podstawowej uwzględniono obniżenie użyteczności związane ze zwiększającym się wiekiem modelowanej kohorty w horyzoncie dożywności. W tym celu wyjściowe użyteczności stanów zdrowia () mnożono w każdym cyklu modelu przez mnożniki, obliczone jako iloraz średniej użyteczności w populacji ogólnej w danej grupie wiekowej i średniej użyteczności w populacji ogólnej w grupie wiekowej odpowiadającej średniemu wiekowi pacjentów w badaniu THOR (66 lat). Innymi słowy przyjęto, że użyteczności wyjściowe odpowiadają grupie wiekowej zgodnej ze średnim wiekiem w badaniu będącym źródłem oszacowania użyteczności (66 lat), a w kolejnych latach użyteczności te będą zmniejszać się proporcjonalnie do spadku obserwowanego w populacji ogólnej, przy czym w obliczeniach uwzględniono również zmieniającą się w czasie strukturę płci w modelowanej kohorcie. Średnie użyteczności w populacji ogólnej Polski ze względu na wiek i płeć zaczerpnięto z badania *Golicki 2021*.

Tabela 20. Użyteczność w populacji ogólnej (*Golicki 2021*).

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji ogólnej (mężczyźni)	Użyteczność w populacji ogólnej (kobiety)
65-74 lat	0,880	0,845
75+ lat	0,780	0,749

Wariant analizy bez uwzględnienia ww. korekty testowano w ramach analizy wrażliwości.

6 Analiza kosztów

W analizie kosztów-użyteczności uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (ERD, CTH),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty dalszych linii leczenia,
- koszty monitorowania choroby w stanach zdrowotnych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty opieki terminalnej.

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono wyłącznie koszty ponoszone w trakcie leczenia ERD i EV w jednostkowym horyzoncie czasowym, tj. składowe:

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

- koszty porównywanych interwencji (ERD, EV),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

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

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 kwietnia 2025 r. (MZ 19/03/2025),
- platforma zakupowa dla podmiotów publicznych (platformazakupowa.pl),
- komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2025 r. (DGL 26/03/2025),
- raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r. (NFZ 02/09/2024),
- Uchwała Rady NFZ z dnia 17.10.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. (UR NFZ 29/2024/IV).

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

Tabela 21. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,77 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,84 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,84 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,77 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,49 zł
SOK – świadczenia odrębnie kontraktowane	1,71 zł

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

6.1 Koszty jednostkowe substancji czynnych

W poniższym podrozdziale omówiono oszacowanie kosztów jednostkowych poszczególnych leków uwzględnionych w analizie, składających się na porównywane interwencje: erdafitynib, docetaksel (zgodnie z badaniem *THOR*), enfortumab wedotyny oraz leków stosowanych w ramach dalszego leczenia. Jak wskazano w Rozdziale 2.3, w analizie nie uwzględniono nierefundowanej w Polsce winfluniny, którą stosowało 36,9% (48/130) chorych w ramieniu komparatora w badaniu *THOR*. Ze względu na niewielki koszt standardowej chemioterapii w zestawieniu z kosztami leków z programu (erdafitynibu i enfortumabu wedotyny), uznano, że uwzględniony w modelu koszt docetakselu wystarczająco reprezentuje koszt standardowej CTH w warunkach polskich.

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

Tabela 22. Koszty jednostkowe opakowań leku Balversa (erdafitynib).

Opakowanie	Cena dla płatnika (bez RSS)	Cena efektywna dla płatnika (z RSS)
Balversa, 3 mg x 56 tabl.		
Balversa, 3 mg x 84 tabl.		
Balversa, 4 mg x 28 tabl.		
Balversa, 4 mg x 56 tabl.		
Balversa, 5 mg x 28 tabl.		

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Jednym z komparatorów przyjętych w analizie jest chemioterapia, której koszty w analizie podstawowej oparto o koszt terapii docetakselem. Aktualnie docetaksel jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP); zakres wskazań refundacyjnych docetakselu w ramach katalogu chemioterapii (zał. C.16 do MZ 19/03/2025) nie obejmuje nowotworu pęcherza moczowego (ICD-10: C.67).

Ze względu na niejasności w sposobie rozliczania chemioterapii opartej na docetakselu w JGP, koszty tej terapii obliczono opcjonalnie na dwa sposoby:

- na podstawie wyceny grupy L08: „Nowotwory nerek i dróg moczowych” z katalogu JGP, analogicznie jak przyjęto w ocenianej przez AOTMiT analizie ekonomicznej dla pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (*BIA Keytruda 2018*) – świadczenie to uwzględnia zarówno koszty nabycia, podania leku i monitorowania
- na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w ostatnich 3 miesiącach (od listopada 2024 r. do stycznia 2025 r.; *DGL 26/03/2025*) oraz świadczeń z zakresu chemioterapii związanych z podaniem leku i monitorowania (szczegóły w Rozdziałach 6.3 i 6.4).

Średni koszt terapii docetakselem w przeliczeniu na jednego pacjenta był porównywalny dla ww. metod (7,7 tys. wg JGP i 7,1 tys. zł wg świadczeń z zakresu chemioterapii); w analizie podstawowej uwzględniono konserwatywnie niższy z powyższych kosztów, tj. oszacowany na podstawie wyceny leku i świadczeń z zakresu chemioterapii. Koszt docetaksel przybliżony wyceną grupy L08 testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości. Ponadto w AW testowano wariant z kosztem komparatora przyjętym na poziomie kosztów monoterapii paklitakselem, innego taksonu refundowanego w Polsce (w ramach katalogu chemioterapii; zał. C.47 do MZ 19/03/2025).

Enfortumab wedotyny jest refundowany od 1 listopada 2023 r. w ramach programu lekowego B.141.FM (MZ 19/03/2025), w związku z czym na dzień złożenia wniosku dostępne są dane o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r. (NFZ 02/09/2024) oraz Uchwała Rady NFZ z dnia 17.10.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. (UR NFZ 29/2024/IV)

umożliwiające oszacowanie rzeczywistego kosztu jednostkowego leku. Oszacowane wyceny jednostkowe substancji czynnych przyjęte w analizie zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 23. Ceny jednostkowe komparatorów.

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
docetaksel	1,0727 zł/mg	DGL 26/03/2025
enfortumab wedotyny	87,72 zł/mg	NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV

Ceny jednostkowe leków stosowanych w ramach dalszego leczenia oszacowano na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (przyjęto średnią z ostatnich 3 miesięcy, tj. od listopada 2024 r. do stycznia 2025 r.; DGL 26/03/2025). Wartości uwzględnione w analizie podstawowej przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych (DGL 26/03/2025).

Substancja czynna	Cena jednostkowa
karboplatyna	0,2481 zł/mg
gemcytabina	0,0638 zł/mg
paklitaksel	0,3965 zł/mg

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

6.2 Zużycie leków i koszt cyklu leczenia

Zgodnie z *ChPL Balversa*, zalecana dawka początkowa produktu Balversa wynosi 8 mg doustnie raz na dobę. Dawka ta powinna zostać utrzymana, a stężenie fosforanów w surowicy należy ocenić między 14 a 21 dniem po rozpoczęciu leczenia. Dawkę należy zwiększyć do 9 mg raz na dobę, jeśli stężenie fosforanów w surowicy wynosi <9,0 mg/dl (<2,91 mmol/l), i nie występuje toksyczność polekowa. Jeśli stężenie fosforanów wynosi 9,0 mg/dl lub więcej, należy zastosować odpowiednie modyfikacje dawki w zakresie od 4 do 9 mg na dobę. Po 21. dniu stężenie fosforanów w surowicy nie powinno wpływać na decyzję o zwiększaniu dawki. Dawkowanie podstawowe (planowe) oraz zmodyfikowane jest realizowane z wykorzystaniem dedykowanych prezentacji produktu Balversa, zgodnie z poniższym schematem zmniejszania dawki:

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Tabela 25. Zużycie poszczególnych produktów leczniczych Balversa w zależności od schematu dawkowania.

Grupa pacjentów	Zalecana dawka docelowa	1. redukcja dawki	2. redukcja dawki	3. redukcja dawki	4. redukcja dawki	5. redukcja dawki
Ze zwiększeniem dawki do 9 mg (stężenie fosforanów w surowicy <9,0 mg/dl i nie występuje toksyczność polekowa)	9 mg (3 tab. x 3 mg) na dobę, tj.	8 mg (2 tab. x 4 mg) na dobę, tj.	6 mg (2 tab. x 3 mg) na dobę, tj.	5 mg (1 tab. x 5 mg) na dobę, tj.	4 mg (1 tab. x 4 mg) na dobę, tj.	Przerwanie leczenia
	1 opak. 84 tab. x 3 mg na 28 dni	1 opak. 56 tab. x 4 mg na 28 dni	1 opak. 56 tab. x 3 mg na 28 dni	1 opak. 28 tab. x 5 mg na 28 dni	1 opak. 28 tab. x 4 mg na 28 dni	
Bez zwiększenia dawki do 9 mg	8 mg (2 tab. x 4 mg) na dobę, tj.	6 mg (2 tab. x 3 mg) na dobę, tj.	5 mg (1 tab. x 5 mg) na dobę, tj.	4 mg (1 tab. x 4 mg) na dobę, tj.	Przerwanie leczenia	-
	1 opak. 56 tab. x 4 mg na 28 dni	1 opak. 56 tab. x 3 mg na 28 dni	1 opak. 28 tab. x 5 mg na 28 dni	1 opak. 28 tab. x 4 mg na 28 dni		

Planowe dawki docetakselu i enfortumabu wedotyny przyjęto następująco:

- zgodnie z *ChPL Padcev 2024* zalecana dawka enfortumabu wedotyny wynosi 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥100 kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym przez 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów 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.

W analizie kosztów uwzględniono rzeczywiste zużycie leków, tj. z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania, pominięcia dawek i czasowych przerw w leczeniu:

- Dla leków, dla których określono cenę za miligram substancji czynnej (enfortumab wedotyny, docetaksel), dzienny koszt leku obliczano jako iloczyn kosztu miligrama substancji czynnej, zalecanej (planowej) dawki dobowej (w mg) oraz względnej intensywności dawki (RDI) zaczerpniętej odpowiednio z badań *EV-301* (EV) i *THOR* (docetaksel).

Średnie zużycie poszczególnych leków w przeliczeniu na tygodniowy cykl obliczeniowy modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych.

Substancja czynna	Dawka planowa	Jednostka	Liczba jednostek / tydzień	RDI	Liczba jednostek / tydzień
erdafitynib	8-9 mg p.o. codziennie	opakowanie	0,25 opak.		
docetaksel	75 mg/m ² i.v. co 3 tygodnie	miligram	45,5 mg	98,1%	44,7 mg
enfortumab wedotyny	1,25 mg/kg m.c. i.v. w 1., 8. i 15. dniach 28-dniowego cyklu	miligram	68,3 mg	79,4%	54,2 mg

Tabela 27 przedstawia oszacowane koszty poszczególnych terapii w przeliczeniu na cykl modelu.

Tabela 27. Koszty leków w przeliczeniu na cykl tygodniowy modelu.

Substancja czynna	Koszt terapii/tydzień
erdafitynib	
docetaksel	47,94 zł
enfortumab wedotyny	4 756,19 zł

6.3 Koszty podania/wydania leków

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.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Dla leków podawanych w formie doustnej założono, że wydanie leku będzie się odbywało w ramach wizyty ambulatoryjnej, w związku z czym koszt podania leków podawanych doustnie w ramach programu lekowego rozliczono w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym” o wycenie jednostkowej 191,44 zł (NFZ 9/2025/DGL). Biorąc pod uwagę, że jedno opakowanie produktu Balversa pokrywa zapotrzebowanie na 28 dni terapii założono, że świadczenie w celu wydania erdafitynibu będzie realizowane raz na 4 tygodnie.

Dla leków refundowanych w ramach programu lekowego podawanych dożylnie możliwe jest rozliczenie podania w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym” o wycenie jednostkowej 191,44 zł lub 5.08.07.0000001 „Hospitalizacja / hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu” o wycenie 861,49 zł (NFZ 9/2025/DGL). Na podstawie UR NFZ 29/2024/IV określono, że w pierwszej połowie 2024 r. podanie leków w formie ambulatoryjnej stanowiło 3,4% świadczeń spośród wszystkich realizowanych w ramach programu B.141.FM (wszystkie leki stosowane w ww. programie są podawane w infuzji dożylniej). W związku z powyższym średni koszt podania enfortumabu wedotyny obliczono przy jako średnią ważoną z kosztu wizyty ambulatoryjnej i hospitalizacji jednodniowej, gdzie wagi stanowił udział poszczególnych świadczeń (odpowiednio 3,4% i 96,6%).

Dla leków podawanych dożylnie w ramach katalogu chemioterapii (docetaksel oraz cytostatyki stosowane w dalszej linii leczenia) założono rozliczenie świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” o wycenie 690,30 zł w każdym dniu podania leków (NFZ 10/2024/DGL).

Koszty podania leków przyjęte w analizie podstawowej zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 28. Koszty świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych.

Substancja czynna	Sposób podania	Nazwa świadczenia	Wartość punktową świadczenia	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia	Udział	Koszt podania
erdafitynib	p.o.	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	108,16		191,44 zł	100%	191,44 zł
enfortumab wedotyny	i.v.	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	108,16	1,77 zł/pkt	191,44 zł	3,4%	838,94 zł
		Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72		861,49 zł	96,6%	
docetaksel	i.v.		390		690,30 zł	100%	690,30 zł

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Substancja czynna	Sposób podania	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia	Udział	Koszt podania
paklitaksel	i.v.	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków				100%	690,30 zł
gemcytabina	i.v.					100%	690,30 zł
karboplatyna	i.v.					100%	690,30 zł

6.4 Koszty diagnostyki i monitorowania

W modelu wydzielono pięć rodzajów diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia, w zależności od stanu w jakim przebywa pacjent, otrzymywanej terapii oraz czasu leczenia:

- w trakcie leczenia w ramach programu lekowego, 1. rok,
- w trakcie leczenia w ramach programu lekowego, lata 2+,
- w trakcie leczenia w ramach katalogu chemioterapii,
- po zakończeniu aktywnego leczenia, przed progresją choroby,
- po progresji choroby.

W ramieniu erdafitynibu uwzględniono koszt badania genetycznego w kierunku zmian genetycznych *FGFR3*. Na podstawie analizy dostępnych cenników badań genetycznych, koszt badania przyjęto na poziomie wysokości świadczenia 5.53.01.0005001 „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” o wycenie 1 194,16 zł (zał. 2 do NFZ 6/2025/DSOZ). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Koszt badania genetycznego w kierunku zmian *FGFR3*.

Świadczenie	Wartość punktowa świadczenia	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649	1,84 zł	1 194,16 zł

Koszt badania genetycznego naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu u wszystkich pacjentów w ramieniu wnioskowanej technologii.

U pacjentów otrzymujących leczenie chemioterapią założono, że w trakcie terapii koszty związane z diagnostyką będą w pełni rozliczane w ramach świadczenia 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” o wycenie 478,61 zł (NFZ 10/2024/DGL). Świadczenie rozliczano raz na miesiąc przez cały okres trwania terapii.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Dla terapii stosowanych w ramach programu lekowego (erdafitynib, enfortumab wedotyny) założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie aktywnego leczenia będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym. W przypadku enfortumabu wedotyny uwzględniono wycenę aktualnie obowiązujących ryczałtów w programie B.141.FM, tj. świadczeń „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”, (NFZ 9/2025/DGL). Zestawienie kosztów diagnostyki w przeliczeniu na cykl leczenia EV i CTH przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Koszty związane z testowaniem genetycznym, diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii.

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

Zgodnie z projektem programu lekowego B.141.FM (zob. *APD Balversa 2025*) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Balversa wykonywane będą badania okulistyczne, w związku z czym koszt diagnostyki w trakcie leczenia erdafitynibem przyjęto jako sumę ryczałtu za diagnostykę w obowiązującym programie oraz kosztu badań okulistycznych. Częstość wykonywania badania określono w oparciu o *ChPL Balversa* oraz odsetek pacjentów w badaniu *THOR*, u którego wystąpiły zdarzenia niepożądane z zaburzeniami wzroku (52,6% pacjentów w ramieniu ERD), co przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Oszacowanie częstości wykonywania badania okulistycznego.

	Roczna częstość (na podstawie <i>ChPL Balversa</i>)	Odsetek pacjentów	Roczna częstość
Rok 1	Miesiąc 1-4: 5,0	100%	5,0
	Miesiąc 5-12: 2,7	52,6%	1,4
Rok 2+	4,0	52,6 [^]	2,1

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Koszty badania okulistycznego określono na podstawie odnalezionych cenników szpitalnych, co przedstawiono poniżej.

Tabela 32. Wycena świadczeń realizowanych w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych w programie lekowym B.141.FM.

Świadczenie	Źródło	Cena	Średni koszt
Optyczna Koherentna Tomografia	https://www.szpital.lublin.pl/files/376/Cennik---Przychodnie-Specjalistyczne/1133/Za-Nr-24---Cennik---Poradnia-Okulistyczna-2022.pdf	180,00 zł	198,00 zł
	https://wszkielce.pl/wp-content/uploads/2024/03/Cennik_bad_01012024_1.pdf	250,00 zł	
	https://szpital.starachowice.pl/wp-content/uploads/2024/08/Cennik_Procedury-okulistyczne_01.07.2024.pdf	200,00 zł	
	https://brodnowski.pl/images/2024/2_Dzialy/1_DOM/zlacznik_nr_3_do_RegOrg_cennik_lokalizacja_MSB%20TJ.pdf	180,00 zł	
	https://szpital-wiecbork.pl/wp-content/uploads/2024/02/od-08-02-2024-Cennik-Komercyjny-dla-wszystkich-.doc	180,00 zł	
Badanie dna oka	https://www.szpital-strusia.poznan.pl/dla-pacjenta/cennik/	120,00 zł	84,00 zł
	https://www.szpital-koscielna.pl/index.php/pl/109-cenniki/575-poradnia-okulistyczna-cennik	60,00 zł	
	https://www.szpitalzawiercie.pl/dokumenty/Cennik-02.01.2024.pdf	65,00 zł	
	https://105szpital.pl/images/pliki/cennik-med01012024.pdf	91,00 zł	

Roczny koszt badań okulistycznych oszacowano na 2 310,50 zł (Rok 1) i 757,19 zł (Rok 2+), zatem po powiększeniu o aktualny ryczałt w programie B.141 (3 621,33 zł – Rok 1 i 2 539,60 zł – Rok 2+), koszt diagnostyki dla wnioskowanej technologii wynosi odpowiednio 5 931,83 zł (Rok 1) i 3 296,78 zł (Rok 2+).

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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 analizie scenariuszowej testowano alternatywne oszacowanie kosztu diagnostyki w trakcie leczenia erdafitynibem, w oparciu o wycenę rynkową świadczeń wymienione w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów w trakcie leczenia ERD w ramach programu lekowego (zob. Załącznik 13.5).

W przypadku pacjentów, u których zakończono terapię porównywanymi interwencjami (w okresie przed i po progresji choroby) naliczano świadczenia związane m.in. z wizytą u onkologa oraz wykonaniem badań obrazowych. Wyceny świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Koszty związane z monitorowaniem pacjentów po zakończeniu leczenia oraz po progresji choroby.

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczenio- wego	Wycena świadczenia
Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ			
Wizyta u onkologa	44	1,77 zł	77,88 zł
Załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ			
Tomografia komputerowa	320	1,49 zł	476,80 zł
Rezonans magnetyczny	746		1 111,54 zł
Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 10/2025/DSOZ			
Pozytonowa tomografia emi- syjna	2 795,42	1,71 zł	4 780,17 zł

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

Tabela 34. Koszty świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów po zakończeniu leczenia.

Świadczenie	Koszt świadczenia	Częstotliwość wykonywania	Koszt na cykl	Źródło/założenie
Stan PFS – brak aktywnego leczenia				
Wizyta u onkologa	77,88 zł	co 1 mies.	17,91 zł	TA788
Tomografia komputerowa	476,80 zł	co 6 mies.	18,28 zł	Założenie modelu globalnego
Rezonans magnetyczny	1 111,54 zł	co 12 mies.	21,30 zł	
Pozytonowa tomografia emisyjna	4 780,17 zł	co 10 mies.	109,93 zł	
Stan po progresji choroby				
Wizyta u onkologa	77,88 zł	co 1 mies.	17,91 zł	TA788
Tomografia komputerowa	476,80 zł	co 2 mies.	54,83 zł	Założenie modelu globalnego

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Świadczenie	Koszt świadczenia	Częstotliwość wykonywania	Koszt na cykl	Źródło/założenie
Rezonans magnetyczny	1 111,54 zł	co 6 mies.	42,61 zł	
Pozytonowa tomografia emisyjna	4 780,17 zł	co 12 mies.	91,61 zł	

Tabela 35 przedstawia podsumowanie kosztów związanych z diagnostyką i monitorowaniem pacjentów z mUC w stanach zdrowotnych wyróżnionych w modelu, w przeliczeniu na tygodniowy cykl obliczeniowy.

Tabela 35. Zestawienie kosztów diagnostyki i monitorowania pacjentów z mUC.

Ramię leczenia	Kosz diagnostyki i monitorowania
Stan wolny od progresji choroby	
Erdafinityb, w okresie leczenia	Rok 1: 113,68 zł/cykl Rok 2+: 63,18 zł/cykl
docetaksel, w okresie leczenia	110,07 zł/cykl
enfortumab wedotyny, w okresie leczenia	Rok 1: 69,40 zł/cykl Rok 2+: 48,67 zł/cykl
ERD / DOC / EV, po zakończeniu aktywnego leczenia	167,42 zł / cykl
Stan po progresji choroby	
erdafitynib	206,95 zł / cykl
docetaksel	206,95 zł / cykl
enfortumab wedotyny	206,95 zł / cykl

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 jest zmęczenie, które uznano za niewymagające hospitalizacji i jego 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).

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 36. 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]	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
anemia/neutropenia/gorączka neutropeniczna/leukopenia/obniżenie liczby neutrofili	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55 077	11 611,79	1,84 zł	12 048,97zł ¹⁾
	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67 076	4 062,34		
	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	797,66		
Erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, onycholiza, wysypka grudkowo-plamkowa	J38 Ciężkie choroby dermatologiczne	7 524	4 281,01	1,84 zł	7 877,06 zł
Zapalenie jamy ustnej	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	42 819	1 110,52		2 043,36 zł
Hiponatremia, hipofosfatemia	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	7 910	1 934,16		3 558,85 zł

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

Jak można zauważyć, 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 z możliwie podobnych im problemów zdrowotnych. Podobne założenia przyjęto dla chorób dermatologicznych oraz związanych z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej.

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

Tabela 37. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (NFZ 132/2024/DSOZ).

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

Koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględniających prawdopodobieństwo ich wystąpienia (patrz Rozdział 5.4) przedstawiono poniżej.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Tabela 38. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie.

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AEs		
	Erdaftyinib	Chemioterapia	Enfortumab wedotyny
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	758,53 zł	0,00 zł	0,00 zł
Zapalenie jamy ustnej	166,50 zł	36,49 zł	0,00 zł
Anemia	892,52 zł	968,22 zł	325,65 zł
Hiponatremia	263,62 zł	63,55 zł	0,00 zł
Onycholiza	466,79 zł	0,00 zł	0,00 zł
Hiperfosfatemia	184,53 zł	0,00 zł	0,00 zł
Neutropenia	0,00 zł	1 721,28 zł	569,88 zł
Leukopenia	0,00 zł	1 075,80 zł	0,00 zł
Gorączka neutropeniczna	0,00 zł	860,64 zł	81,41 zł
Zmęczenie	0,00 zł	2,78 zł	5,00 zł
Wysypka grudkowo-plamkowa	0,00 zł	0,00 zł	585,46 zł
Obniżenie liczby neutrofili	0,00 zł	0,00 zł	732,71 zł
Łączny koszt leczenia AEs	2 732,48 zł	4 728,77 zł	2 300,11 zł

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

6.6 Koszty dalszych linii leczenia

Pacjenci, u których zakończono leczenie z powodu progresji choroby czy też wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, mogą otrzymać dalsze leczenie systemowe. W ramach badania *THOR* zebrano informacje i pacjentach otrzymujących dalsze linie leczenia. W analizie uwzględniono wyłącznie schematy leczenia, które były stosowane przynajmniej u 2% pacjentów, przy czym w adaptacji polskiej modelu uwzględniono wyłącznie terapie refundowane ze środków publicznych w Polsce (w szczególności pominięto terapie z zastosowaniem winfluniny, pembrolizumabu, derazantynibu i sacituzumabu gowitekanu). W tym celu, udziały schematów uwzględnionych w warunkach polskich przeskalowano (zwiększono) proporcjonalnie tak by łączny odsetek pacjentów leczonych w ramach kolejnych linii leczenia pozostawał na poziomie w badaniu *THOR* w momencie odcięcia danych. Szczegółowe zestawienie udziałów zebrano w tabeli poniżej.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Tabela 39. Udziały terapii stosowanych w ramach dalszych linii leczenia.

Dalsze leczenie	Ramię leczenia	
	ERD	CTH
Karboplatyna	7,4%	10,6%
Gemcytabina	5,5%	11,8%
Paklitaksel	7,4%	7,1%
Docetaksel	3,7%	2,4%
Enfortumab wedotyny	17,5%	15,3%
Łączny odsetek pacjentów otrzymujący dalsze leczenie	41,5%	47,1%

W kolejnej tabeli przedstawiono dawkowanie oraz zużycie leków stosowanych w ramach dalszych linii leczenia.

Tabela 40. Dawkowanie oraz zużycie substancji lekowych w ramach kolejnych linii leczenia.

Schemat lekowy	Dawkowanie	RDI	Dawka leku na tydzień	Średni czas leczenia	Źródło
Karboplatyna	400 mg/m ² i.v. co 4 tyg.	98,80%	182,1 mg	2,3 mies.	THOR, ChPL Carboplatin Pfizer, RDI jak w ramieniu CTH
Gemcytabina	1 000 mg/m ² i.v. co 3 tyg.	98,80%	607,2 mg	1,3 mies.	THOR, ChPL Gemcitabine Actavis, RDI jak w ramieniu CTH
Paklitaksel	80 mg/m ² co 2 tyg.	98,14%	72,9 mg	2,9 mies.	THOR, ChPL Paclitaxel Kabi, RDI jak w ramieniu DOC
Docetaksel	75 mg/m ² co 3 tyg.	98,14%	45,5 mg	1,5 mies.	THOR, ChPL Docetaxel Accord
Enfortumab wedotyny	1,25 mg/kg m.c. i.v. w 1., 8. i 15. dniach 28-dniowego cyklu	79,4%	54,2 mg	5,8 mies.	THOR, ChPL Padcev 2024, EV-301

Udziały terapii wraz z oszacowanym zużyciem i średnim czasem leczenia posłużyły do oszacowania kosztu dalszego leczenia. Zestawienie całkowitych kosztów kolejnych linii leczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 41. Zestawienie kosztów dalszych linii leczenia pacjentów z mUC.

Ramię leczenia	Całkowity koszt lekowy	Całkowity koszt podania leków
erdafitynib	21 016,11 zł	3 345,41 zł
chemioterapia	18 372,59 zł	3 093,80 zł

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Koszty dalszej linii aktywnego leczenia naliczono jednorazowo w momencie przejścia pacjentów do stanu progresji choroby (tj. u odsetka chorych wyznaczanego poprzez różnicę krzywych OS i PFS).

6.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

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

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

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

Tabela 42. 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
łącznie 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/hospicjum w przeliczeniu na osobodzień. Poszczególne kategorie kosztowe przedstawia Tabela 43

Tabela 43. 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
łączy koszt	726,82 zł	109,05 zł

W analizie AOTMiT koszt osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum domowym oszacowano na 726,82 zł, natomiast osobodzień w hospicjum domowym obliczono jako równy 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 44).

Tabela 44. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Długość pobytu	Liczba pacjentów	
	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
30 dni	26 904	22 483
60 dni	4 834	10 164
90 dni	1 789	5 765
120 dni	937	3 924
150 dni	522	2 764
180 dni	351	2 230
210 dni	262	1 750
240 dni	188	1 483
270 dni	146	1 342
300 dni	120	1 258
330 dni	107	1 512

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Długość pobytu	Liczba pacjentów	
	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
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/hospicjum stacjonarnym (zob. Tabela 44) 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 45. 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 czerwca 2024 r. Szczegółowe zestawienie świadczeń składających się na opiekę paliatywną wraz z kosztami przedstawia tabela poniżej.

Tabela 46. 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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Nazwa świadczenia	Infrastruktura	Wynagrodzenia	Leki	Procedury medyczne	Wyroby medyczne	Całkowity koszt
Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej	56,91 zł	117,48 zł	–	–	–	174,39 zł

Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej rozliczana jest jednorazowo przy przyjęciu pacjenta do poradni. Częstość wykonywania pozostałych świadczeń określono na podstawie Uchwał Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV), które zawierają dane o liczbie wizyt i porad w ramach poradni medycyny paliatywnej, co zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 47. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 5/2024/IV)

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 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 48. 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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

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 5/2024/IV) określono u jakiego odsetka pacjentów stosowane są poszczególne formy opieki paliatywnej, co przedstawia Tabela 49.

Tabela 49. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 5/2024/IV).

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 świadczeniobiorców otrzymała opiekę paliatywną w warunkach domowych. Powyższe udziały wykorzystano do obliczenia średniego kosztu opieki terminalnej w Polsce, co przedstawia kolejna tabela.

Tabela 50. 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

Koszt opieki paliatywnej w Polsce oszacowano na 21 646,15 zł. Koszt ten był naliczany w modelu ekonomiczny jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

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 Załączniku 13.4.

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

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

Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Rozdziale 9.3.

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 erdafitynibu w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1. Porównanie wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w dyskusji (Rozdział 11).

7.3 Walidacja zewnętrzna

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

W trakcie wyszukiwania nie odnaleziono innych badań (poza badaniem *THOR*) dotyczących wnioskowanej interwencji. Z tego względu dokonano porównania danych dotyczących komparatorów z modelu oraz źródeł zewnętrznych. Do porównania danych o modelowaniu PFS i OS w ramieniu chemioterapii i enfortumabu wedotyny wykorzystano publikację *Rosenberg 2023* prezentującą długookresowe dane z badania *EV-301* (data odcięcia danych: 30 lipca 2021 r.).

Zestawienie danych przedstawiono poniżej.

Tabela 51. Porównanie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w ramionach CTH i EV.

Ramię leczenia	Rosenberg 2023 (badanie EV-301)	Model ekonomiczny
Przeżycie całkowite		
Chemioterapia	Mediana: 8,94 mies.	Mediana: 8,97 mies.
	Odsetek pacjentów	Odsetek pacjentów
	12-mies.: 40,8%	12-mies.: 39,0%
	24 mies.: 22,0%	24 mies.: 15,8%
Enfortumab wedotyny	Mediana: 12,91 mies.	Mediana: 13,34 mies.
	Odsetek pacjentów	Odsetek pacjentów
	12-mies.: 56,2%	12-mies.: 54,9%
	24 mies.: 31,7%	24 mies.: 24,7%
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Chemioterapia	Mediana: 3,71 mies.	Mediana: 2,87 mies.
	Odsetek pacjentów	Odsetek pacjentów

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Ramię leczenia	Rosenberg 2023 (badanie EV-301)	Model ekonomiczny
Enfortumab wedotyny	12-mies.: 11,8%	12-mies.: 8,9%
	24 mies.: 7,9%	24 mies.: 2,4%
	Mediana: 5,55 mies.	Mediana: 5,52 mies.
	Odsetek pacjentów	Odsetek pacjentów
	12-mies.: 26,7%	12-mies.: 17,6%
	24 mies.: 15,3%	24 mies.: 4,0%

W ramach badania EV-301 porównywano ze sobą leczenie chemioterapią (docetaksel, paklitaksel, winflunina) oraz enfortumabem wedotyny w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1. Mediany PFS i OS z publikacji Rosenberg 2023 dla obu komparatorów były zbliżone do median krzywych estymowanych w modelu ekonomicznym. Odsetki pacjentów przebywających w stanach OS i PFS po 12 miesiącach również miały podobne wartości, natomiast w drugim roku modelowane przeżycia pacjentów były niższe niż w badaniu EV-301 dla obu interwencji, co może wynikać z różnic w populacji włączonej do badania THOR i EV-301 m.in. w zakresie stanu zdrowia pacjentów w skali ECOG.

8 Zestawienie parametrów modelu

8.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 52.

Tabela 52. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (34 lata)	założenie własne
Długość cyklu modelu	7 dni	założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek	66,3 lat	Badanie THOR

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Średnia masa ciała	■	Badanie THOR
Odsetek mężczyzn	71,4%	Badanie THOR
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	■	Badanie THOR
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla ERD	Model log-logistyczny	Najlepsze dopasowanie do krzywych Ka-plana-Meiera z badania THOR
Krzywa OS dla CTH	Model wykładniczy	Najlepsze dopasowanie do krzywych Ka-plana-Meiera z badania THOR
Krzywa PFS dla ERD	Model log-normalny	Najlepsze dopasowanie do krzywych Ka-plana-Meiera z badania THOR
Krzywa PFS dla CTH	Model log-normalny	Najlepsze dopasowanie do krzywych Ka-plana-Meiera z badania THOR
Krzywa TTD dla ERD	Model log-logistyczny	Najlepsze dopasowanie do krzywych Ka-plana-Meiera z badania THOR
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 5.4, Tabela 14)	Badanie THOR
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie przed progresją choroby	■	Badanie THOR
Użyteczność w stanie po progresji choroby	■	Badanie THOR
Obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 5.5.3, Tabela 19)	TA498, badanie THOR, Beusterien 2010, Lloyd 2006, Nafees 2008
Parametry kosztowe		
Koszt opakowania leku Balversa dla płatnika	■	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3, Tabela 3)
Koszt docetakselu	1,0727 zł/mg	DGL 26/03/2025
Koszt enfortumabu wedotyny	87,72 zł/mg	NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV
Koszt wydania erdafitynibu	191,44 zł (co 4 tyg.)	NFZ 9/2025/DGL
Koszt podania enfortumabu wedotyny	838,94 zł (za każde podanie)	NFZ 9/2025/DGL, UR NFZ 29/2024/IV
Koszt podania leków w ramach chemioterapii	690,30 zł (za każde podanie)	NFZ 10/2024/DGL
Leczenie zdarzeń niepożądanych	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 6.5, Tabela 38)	statystyki.nfz.gov.pl, THOR, EV-301
Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii ERD (rok 1)	5 931,83 zł / rok	Oszacowanie własne (zob. Rozdział 6.4)
Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii ERD (rok 2 i kolejne)	3 296,78 zł / rok	Oszacowanie własne (zob. Rozdział 6.4)

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym B.141.FM (1 rok)	3 621,33 zł / rok	NFZ 9/2025/DGL
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym B.141.FM (rok 2 i kolejne)	2 539,60 zł / rok	NFZ 9/2025/DGL
Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie chemioterapii	478,61 zł / miesiąc	NFZ 10/2024/DGL
koszt badania genetycznego w kierunku zmian genetycznych <i>FGFR3</i>	1 194,16 zł	NFZ 6/2025/DSOZ
Koszt monitorowania pacjentów po zakończeniu leczenia, przed progresją choroby	167,42 zł / tydzień	NFZ 132/2024/DSOZ, NFZ 10/2025/DSOZ, TA788
Koszt monitorowania pacjentów po progresji choroby	206,95 zł / tydzień	NFZ 132/2024/DSOZ, NFZ 10/2025/DSOZ, TA788
Koszty dalszego leczenia	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 6.6, Tabela 41)	THOR, ChPL Carboplatin Pfizer, ChPL Gemcitabine Actavis, ChPL Paclitaxel Ebewe, ChPL Docetaxel Accord, ChPL Padcev 2024, EV-301
Koszt opieki terminalnej	21 646,15 zł	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 5/2024/IV

8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

8.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie testowano 143 parametry, przy czym w tabeli poniżej przedstawiono testowane warianty skrajne dla parametrów, które uznano za mające najistotniejszy wpływ na wyniki analizy.

Tabela 53. Wybrane parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
AW:1	Dyskontowanie efektów	5,0%	0%	6,0%	Zgodnie z AOTMiT 2016

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
AW:2	Odsetek pominiętych dawek ERD	82,9%	82,5%	83,4%	Rozkład beta o 10% zmienności
AW:3	Początkowy wiek pacjentów	66,3 lat	65,1 lat	67,5 lat	Rozkład log-normalny o 10% zmienności
AW:4	Odsetek pacjentów z anemią w ramieniu ERD	7,4%	3,6%	12,4%	Rozkład beta o 10% zmienności
AW:5	Odsetek pacjentów z onycholizą w ramieniu ERD	5,9%	2,6%	10,5%	Rozkład beta o 10% zmienności
AW:6	Odsetek pacjentów z erytrodyzestezją dłoniowo-podeszwowa w ramieniu ERD	9,6%	5,3%	15,1%	Rozkład beta o 10% zmienności
AW:7	Czas trwania onycholizy	80,1 dni	11,6 dni	213,7 dni	Rozkład gamma o 10% zmienności
AW:8	Odsetek pacjentów z hiponatremią w ramieniu ERD	7,4%	3,6%	12,4%	Rozkład beta o 10% zmienności
AW:9	Obniżenie użyteczności z powodu onycholizy	-0,0325	-0,0137	-0,0590	Rozkład ujemny beta o 10% zmienności
AW:10	Odsetek pacjentów z hipofosfatemią w ramieniu ERD	5,2%	2,1%	9,5%	Rozkład beta o 10% zmienności

Pozostałe parametry przedstawiono w pliku Excel zawierającym model ekonomiczny. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 9.4.2.1.

8.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Tabela 54 przedstawia testowane w ramach analizy wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 54. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
Analiza kosztów-użyteczności				
AW: 1	Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% / rok Dyskontowanie wyników: 3,5% / rok	Dyskontowanie kosztów: 0% / rok Dyskontowanie wyników: 0% / rok	Zgodnie z AOTMiT 2016

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW: 2			Dyskontowanie kosztów: 6% / rok Dyskontowanie wyników: 6% / rok	Założenie własne
AW: 3	Horyzont czasowy 10 lat	34 lat	10 lat	Założenie własne
AW: 4	Horyzont czasowy 20 lat		20 lat	Założenie własne
AW: 5	Modelowanie OS z wykorzystaniem modelu wykładniczego	ERD: model log-logistyczny CTH: model wykładniczy	ERD: model wykładniczy CTH: model wykładniczy	Założenie własne
AW: 6	Modelowanie PFS z wykorzystaniem modelu uog. Gamma	ERD i CTH: model log-normalny	ERD i CTH: model uog. gamma	Model o jednym z najlepszych dopasowań do krzywych KM wg kryteriów AIC i BIC
AW: 7	Modelowanie TTD z wykorzystaniem modelu gamma	ERD: model log-logistyczny CTH: model uog. gamma	ERD: model gamma CTH: model gamma	Model o jednym z najlepszych dopasowań do krzywych KM wg kryteriów AIC i BIC
AW: 8	Nieuwzględnienie RDI	ERD: XXXXXXXXXX CTH: 98,1%	100%	Wariant testujący koszty planowej terapii (bez modyfikacji dawek, pominiętych dawek i przerw w leczeniu)
AW: 9	Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia	PFS: XXXXXXXXXX Progresja: XXXXXXXXXX	PFS: 0,60 Progresja: 0,52	Zestaw użyteczności przyjęty w analizie CUA dla EV (Wu 2022)
AW: 10	Nieuwzględnienie korekty użyteczności o użyteczności w populacji ogólnej	Korekta o użyteczności w populacji ogólnej na podstawie <i>Golicki 2021</i>	Brak korekty	Założenie własne
AW: 11	Nieuwzględnienie obniżenia użyteczności z powodu AEs	Obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zob. Tabela 19)	Brak korekty	Założenie własne
AW: 12	Rozliczanie docetakselu wg JGP	Koszt docetakselu oszacowany na podstawie <i>DGL 26/03/2025</i>	Koszt docetakselu oszacowany na podstawie ceny grupy L08 z katalogu JGP	Alternatywne oszacowanie kosztu docetakselu w ramach systemu JGP, uzasadnione brakiem wskazania ICD-10 C.67 w zakresie refundowanych wskazań DOC w katalogu CTH
AW: 13	Koszty CTH na poziomie kosztu monoterapii paklitaksemem	CTH: monoterapia docetaksemem w dawce 75 mg/m ² co 3 tyg.	CTH: monoterapia paklitaksemem w dawce 175 mg/m ² co 3 tyg.	Alternatywny schemat oparty na taksondzie refundowany w Polsce

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW: 14	Alternatywne oszacowanie ryczałtu za diagnostykę w trakcie leczenia erdafitynibem	Suma aktualnego ryczałtu w programie B.141 i kosztu badań okulistycznych	Niezależnie obliczony w oparciu o wycenę jednostkową i częstość wykonywania badań określonych w projekcie wnioskowanego programu lekowego	Alternatywne oszacowanie (szczegóły w Rozdziale 13.5)
Analiza minimalizacji kosztów				
AW: 1	Podanie EV w 100% w ramach hospitalizacji	838,94 zł	861,49 zł	Dominujący tryb rozliczania kosztów podania EV w programie B.141
AW: 2	Minimalna masa ciała pacjentów	72,88 kg	70,89 kg	Zakres na podstawie dolnej i górnej granicy 95% CI (badanie THOR)
AW: 3	Maksymalna masa ciała pacjentów		74,88 kg	
AW: 4	Dawkowanie planowe ERD i EV (RDI = 100%)	Odsetek pominiętych dawek ERD: [REDACTED] RDI dla EV: 79,4%	Odsetek pominiętych dawek ERD: 0% RDI dla EV: 100%	Wariant testujący koszty planowej terapii (bez modyfikacji dawek, pominiętych dawek i przerw w leczeniu)
AW: 5	Minimalny odsetek pominiętych dawek ERD	[REDACTED]	[REDACTED]	Zakres na podstawie dolnej i górnej granicy 95% CI (badanie THOR)
AW: 6	Maksymalny odsetek pominiętych dawek ERD		[REDACTED]	
AW: 7	Minimalna RDI dla EV	79,4%	77,3%	Zakres na podstawie dolnej i górnej granicy 95% CI (badanie EV-301)
AW: 8	Maksymalna RDI dla EV		81,3%	
AW: 9	Alternatywne oszacowanie ryczałtu za diagnostykę w trakcie leczenia erdafitynibem	Suma aktualnego ryczałtu w programie B.141 i kosztu badań okulistycznych	Niezależnie obliczony w oparciu o wycenę jednostkową i częstość wykonywania badań określonych w projekcie wnioskowanego programu lekowego	Alternatywne oszacowanie (szczegóły w Rozdziale 13.5)
AW: 10	Dyskontowanie kosztów	Nie uwzględniono	Uwzględniono od 2 cyklu (5% w skali rocznej)	Założenie własne

Wyniki analizy scenariuszowej przedstawiono w Rozdziałach 9.4.2.1 (CUA) i 9.4.1 (CMA).

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 'Parameters' modelu ekonomicznego stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Dla parametrów, dla których nieznana była wartość błędu standardowego pomiaru przyjęto arbitralnie, że będzie ona wynosić 10% wartości średniej.

Tabela 55. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Charakterystyka populacji docelowej	log-normalny	Dotyczy charakterystyk mających wpływ na dawkowanie leków (powierzchnia ciała, waga) oraz odsetka pacjentów płci męskiej
Relatywna intensywność dawkowania	beta	RDI przypisano rozkłady beta o 10% zmienności
Koszty dalszego leczenia	beta	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności
Koszty administracji leczenia	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności
Koszty monitorowania leczenia	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności
Wartości użyteczności stanów zdrowia	beta	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności
Parametry modeli wykorzystanych do ekstrapolacji danych z badania EV-301 w ramach analizy przeżycia	inne rozkłady	W oparciu o przeprowadzoną analizę statystyczną manipulowano wartościami parametrów rozkładu (np. parametrem odpowiadającym za kształt lub skalę danego modelu)

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 9.3.

9 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz 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 Analiza minimalizacji kosztów (ERD vs EV)

W ramach CMA porównano koszty monoterapii erdafitynibem i enfortumabem wedotyny w jednostkowym rocznym horyzoncie czasowym, obliczone jako średnia z kosztów w pierwszym i drugim roku; uwzględnienie w analizie drugiego roku jest uzasadnione różną kwotą ryczałtu za diagnostykę w programie w pierwszym i kolejnych latach leczenia.

9.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

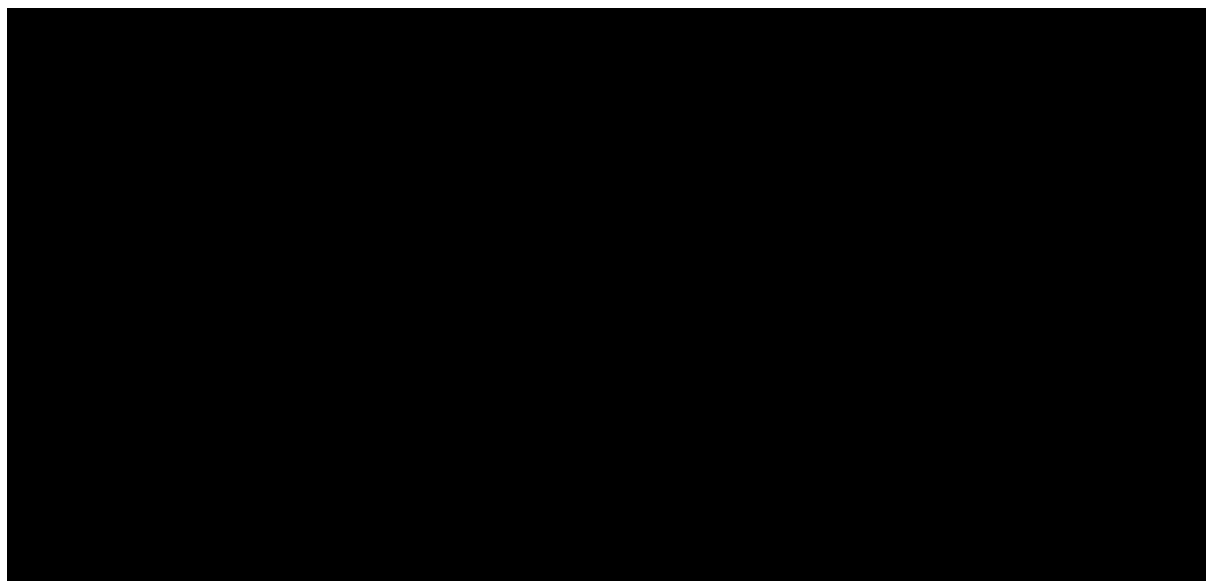
Tabela 56 przedstawia wyniki analizy minimalizacji kosztów w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 56. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Kategorie kosztów	Erdafitynib	Enfortumab wedotyny	ERD vs EV
Koszty leków			
Koszty administracji			-30 554 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania			2 126 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
łącznie			

Wyniki w sposób obrazowy przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 9. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - wariant z uwzględnieniem RSS.



Średnioroczny koszt terapii ERD wynosi [REDAKTOWANO] kosztowi leczenia enfortumabem wedotyny. Główną składową całkowitego kosztu w obu ramionach leczenia stanowił koszt substancji czynnych (udział w łącznych koszcie odpowiednio [REDAKTOWANO]).

9.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów w wariantcie nieuwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 57. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

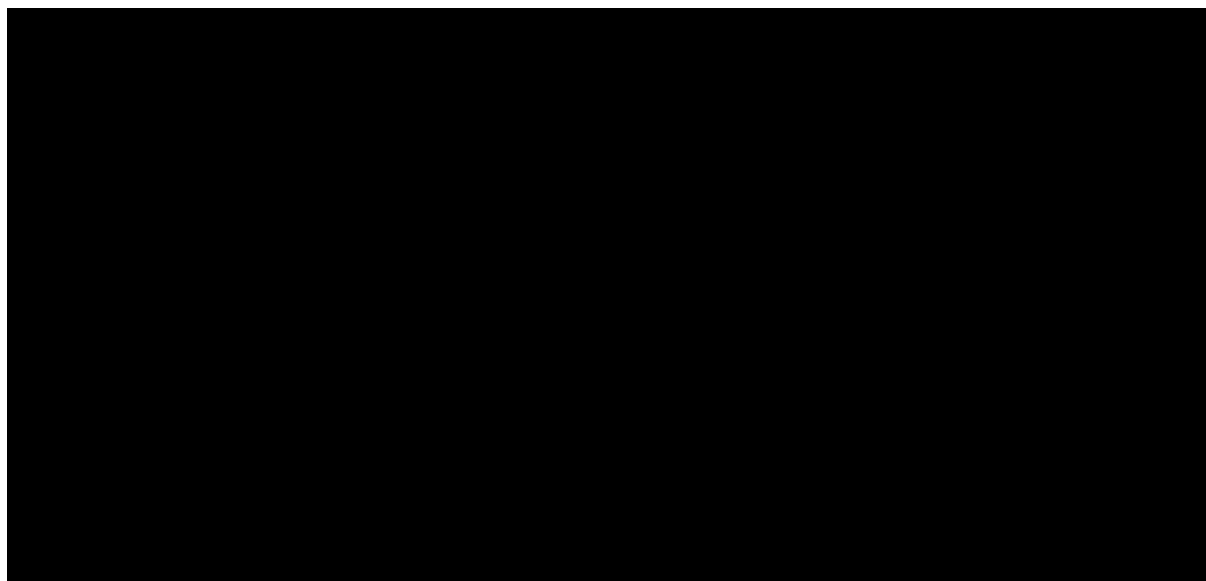
Kategorie kosztów	Erdaftynib	Enfortumab wedotyny	ERD vs EV
Koszty leków	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	232 557 zł
Koszty administracji	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	-30 554 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	2 126 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	216 zł
Łącznie	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	204 345 zł

Wyniki w sposób obrazowy przedstawiono na kolejnym wykresie.

Balversa® (erdaftynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Wykres 10. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - wariant bez uwzględnienia RSS.



Średnioroczny koszt terapii ERD oszacowano na [REDAKTOWANO] i jest on wyższy o 204,3 tys. zł od kosztu leczenia enfortumabem wedotyny. Należy zaznaczyć, że obliczenia przeprowadzone w wariantcie nie-uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka wynikają z wymagań minimalnych (MZ 24/10/2023), a proponowany mechanizm RSS jest nierozdzielalną częścią proponowanych warunków refundacji produktu Balversa.

9.2 Analiza kosztów użyteczności i kosztów efektywności (ERD vs CTH)

9.2.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

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

Tabela 58. Całkowite koszty leczenia zaawansowanego raka urotelialnego.

Kategoria	Erdafinityb	Chemioterapia	ERD vs CTH
Wydatki na Balversa (z RSS)	[REDAKTOWANO]	0 zł	[REDAKTOWANO]
Wydatki na Balversa (bez RSS)	[REDAKTOWANO]		[REDAKTOWANO]
Pozostałe koszty lekowe	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	-887 zł
Koszty administracji leczenia	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	-2 591 zł

Balversa® (erdafinityb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Kategoria	Erdafinityb	Chemioterapia	ERD vs CTH
Koszty dalszych linii leczenia	████████	████████	2 487 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████████	████████	-1 996 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	████████	████████	5 677 zł
Koszty opieki końca życia	████████	████████	-590 zł
Całkowity koszt (z RSS)	████████	████████	████████
Całkowity koszt (bez RSS)	████████	████████	308 774 zł

Łączne koszty leczenia mUC oszacowano na ██████████ bez uwzględnienia mechanizmu RSS) w ramieniu erdafinitybu oraz ██████████. w ramieniu standardowej chemioterapii. Największy udział w całkowitym koszcie wnioskowanej technologii ma koszt leku Balversa (██████ w wariacie z RSS i ███████ bez RSS), natomiast w ramieniu CTH większość kosztów przypada na okres po progresji choroby.

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

Tabela 59. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria	Erdafinityb	Chemioterapia	ERD vs CTH
Uzyskane lata życia (LY)			
Przed progresją	0,63	0,42	0,22
Po progresji	1,00	0,63	0,37
Całkowite LY	1,63	1,04	0,59
Uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY)			
Przed progresją	0,45	0,29	0,16
Po progresji	0,63	0,40	0,23
Całkowite QALY	1,07	0,69	0,39

Średnia liczba zdyskontowanych lat życia na jednego leczonego wynosi 1,63 (ERD) i 1,04 (CTH), a liczba zdyskontowanych QALY – odpowiednio 1,07 i 0,69.

9.2.2 Analiza inkrementalna

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

Balversa® (erdafinityb)

w leczeniu 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

9.2.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 60. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	ERD	CTH	Inkrementalne
Całkowite koszty (nie uwzgl. RSS)			
Uzyskane QALY	1,07 QALY	0,69 QALY	0,39 QALY
Uzyskane LY	1,63 LY	1,04 LY	0,59 LYG
ICUR [za QALY]			
ICER [za LYG]			

Zastosowanie erdafitynibu zamiast standardowej CTH wiąże się z dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego w wysokości , oraz efektem zdrowotnym w wysokości średnio dodatkowych 0,39 QALY i 0,59 dodatkowych lat życia w przeliczeniu na jednego leczonego pacjenta.

Otrzymana w analizie wartość wskaźnika ICUR, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość, wyniosła i znajduje się powyżej obowiązującego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 217 641 zł/QALY. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na .

9.2.2.2 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 61. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	ERD	CTH	Inkrementalne
Całkowite koszty (z uwzgl. RSS)			308 774 zł
Uzyskane QALY	1,07 QALY	0,69 QALY	0,39 QALY
Uzyskane LY	1,63 LY	1,04 LY	0,59 LYG
ICUR [za QALY]		800 150 zł/QALY	
ICER [za LYG]		522 774 zł/LYG	

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, koszty wnioskowanej technologii wzrastają do [REDAKTOWANE], co przekłada się na odpowiednio wyższe koszty inkrementalne względem chemioterapii w porównaniu z wariantem z RSS. Wartość wskaźnika ICUR w wariantcie bez uwzględnienia RSS wyniosła **800,2 tys. zł/QALY** i przekroczyła obowiązujący ustawowo próg opłacalności dla technologii lekowych w wysokości 217 641 zł/QALY. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na **522,8 tys. zł/LYG**.

9.3 Wyniki analizy progowej (CMA, CUA)

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii w ramach CUA przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Balversa, przy których koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 217 641 zł. Z kolei w analizie minimalizacji kosztów wyznaczono ceny zbytu netto, przy których koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania komparatora. [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy progowej ceny produktów leczniczych Balversa zestawiono w poniższej tabeli. W związku z jednakową ceną każdej z prezentacji produktu leczniczego, w wynikach przedstawiono cenę wspólną dla wszystkich prezentacji.

Tabela 62. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego Balversa.

Komparator (analiza)	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto
Wariant z uwzględnieniem RSS		
CTH (CUA)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
EV (CMA)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wariant bez uwzględnienia RSS		
CTH (CUA)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
EV (CMA)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wyznaczona cena progowa dla produktu leczniczego Balversa w porównaniu z chemioterapią jest

9.4 Analiza wrażliwości

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

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

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

9.4.1 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

W ramach analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów uwzględniono 10 wariantów obliczeniowych (zob. Rozdział 8.2), w których zmieniano wartość jednego z parametrów modelu, w celu sprawdzenia jego wpływu na wyniki analizy. Poniżej przedstawiono wyniki w wariantach uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka oraz przy jego braku.

Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania monoterapii z zastosowaniem erdafitynibu i enfortumabu wedotyny, przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii. Numeracja scenariuszy jest zgodna z przedstawioną w Rozdziale 8.2.2, Tabela 54,

Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Średnioroczny koszt terapii			Różnica kosztów	Progowa CZN Balversa	Progowa CHB Balversa
	ERD	w tym Balversa	EV			
Podstawowy			287 851 zł			
1			288 742 zł			
2			280 987 zł			
3			294 714 zł			

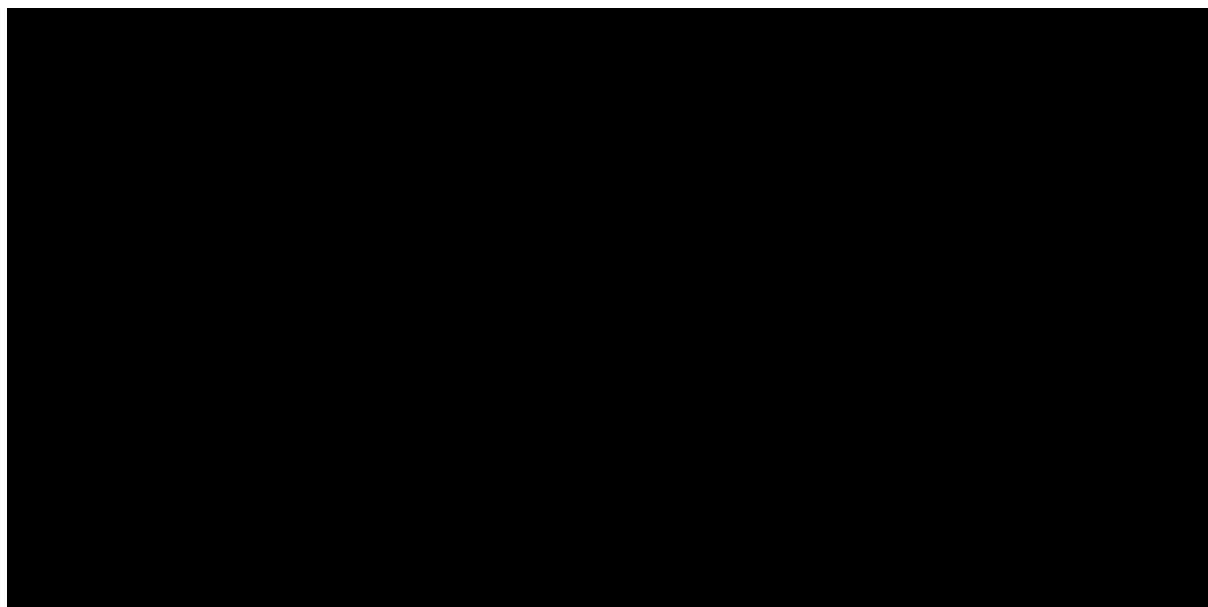
Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Scenariusz	Średnioroczny koszt terapii			Różnica kosztów	Progowa CZN Balversa	Progowa CHB Balversa
	ERD	w tym Balversa	EV			
4			353 039 zł			
5			287 851 zł			
6			287 851 zł			
7			281 443 zł			
8			294 037 zł			
9			287 851 zł			
10			274 449 zł			

Wykres poniżej przedstawia uzyskane wyniki analizy wrażliwości.

Wykres 11. Wyniki analizy wrażliwości, analiza minimalizacji kosztów – wariant z RSS.



Największy wpływ na wyniki miały parametry związane z zużyciem porównywanych interwencji: masa ciała oraz RDI dla enfortumabu wedotyny. W scenariuszu porównującym koszty leczenia w planowym schemacie dawkowania (bez modyfikacji dawki, pominiętych dawek i przerw w leczeniu), koszt wnioskowanej technologii jest niższy od komparatora o 7,8 tys. zł / rok.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Wariant bez uwzględnienia RSS

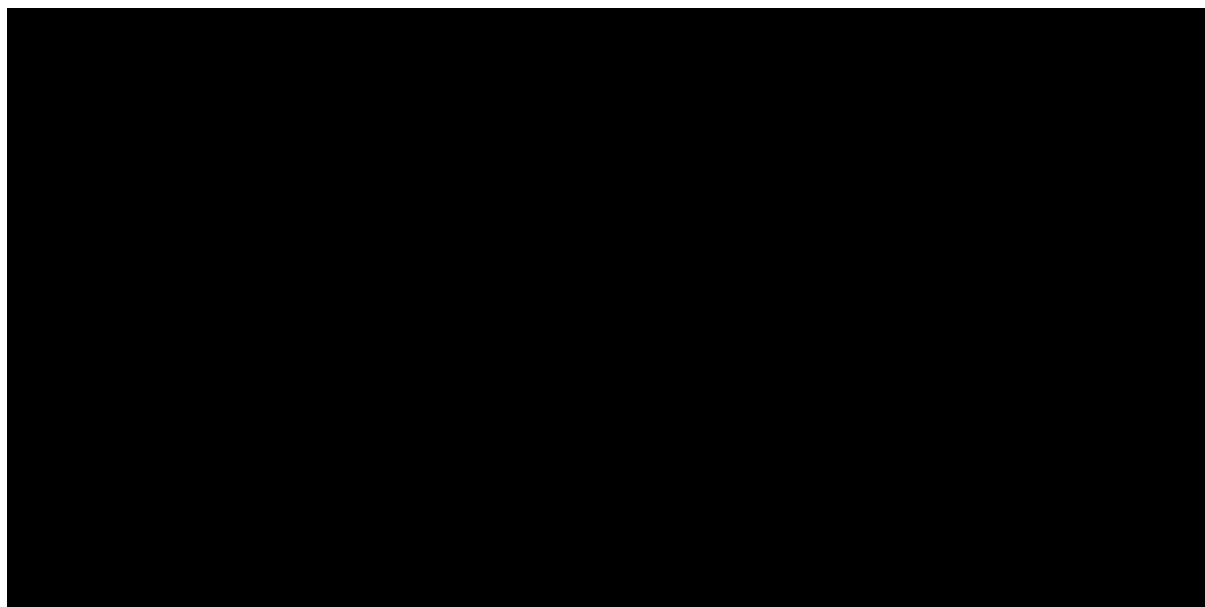
Kolejna tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla leku Balversa.

Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Średnioroczny koszt terapii			Różnica kosztów	Progowa CZN Balversa	Progowa CHB Balversa
	ERD	w tym Balversa	EV			
Podstawowy			287 851 zł			
1			288 742 zł			
2			280 987 zł			
3			294 714 zł			
4			353 039 zł			
5			287 851 zł			
6			287 851 zł			
7			281 443 zł			
8			294 037 zł			
9			287 851 zł			
10			274 449 zł			

Kolejny wykres przedstawia uzyskane wyniki analizy wrażliwości.

Wykres 12. Wyniki analizy wrażliwości, analiza minimalizacji kosztów – wariant bez RSS.



W każdym z testowanych scenariuszy, [REDACTED]

9.4.2 Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

9.4.2.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Testowane parametry oraz założenia przedstawiono w Rozdziale 8.2 (str. 73). Numeracja scenariuszy AW pokrywa się z przedstawioną numeracją w opisie scenariuszy analizy wrażliwości.

Wariant z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 65. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (ERD vs CTH) – minimalne wartości parametrów.

Scenariusz AW	ERD			CTH		Ink. koszty	Ink. QALY	ICUR	Progowa CZN Balversa
	Całkowite koszty	w tym Balversa	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Podstawowy			1,07	60 792 zł	0,69		0,39		
Dyskontowanie efektów			1,16	60 792 zł	0,71		0,45		
Odsetek pominiętych dawek ERD			1,07	60 792 zł	0,69		0,39		
Początkowy wiek pacjentów			1,08	60 792 zł	0,69		0,39		
Odsetek pacjentów z anemią w ramieniu ERD			1,07	60 792 zł	0,69		0,39		
Odsetek pacjentów z erytrodyzestezją dłoniowo-podeszwowa w ramieniu ERD			1,07	60 792 zł	0,69		0,39		
Odsetek pacjentów z onycholizą w ramieniu ERD			1,07	60 792 zł	0,69		0,39		
Czas trwania onycholizy			1,07	60 792 zł	0,69		0,39		
Odsetek pacjentów z hiponatremią w ramieniu ERD			1,07	60 792 zł	0,69		0,39		
Odsetek pacjentów z hiperfosfatemią w ramieniu ERD			1,07	60 792 zł	0,69		0,39		

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Tabela 66. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (ERD vs CTH) – maksymalne wartości parametrów.

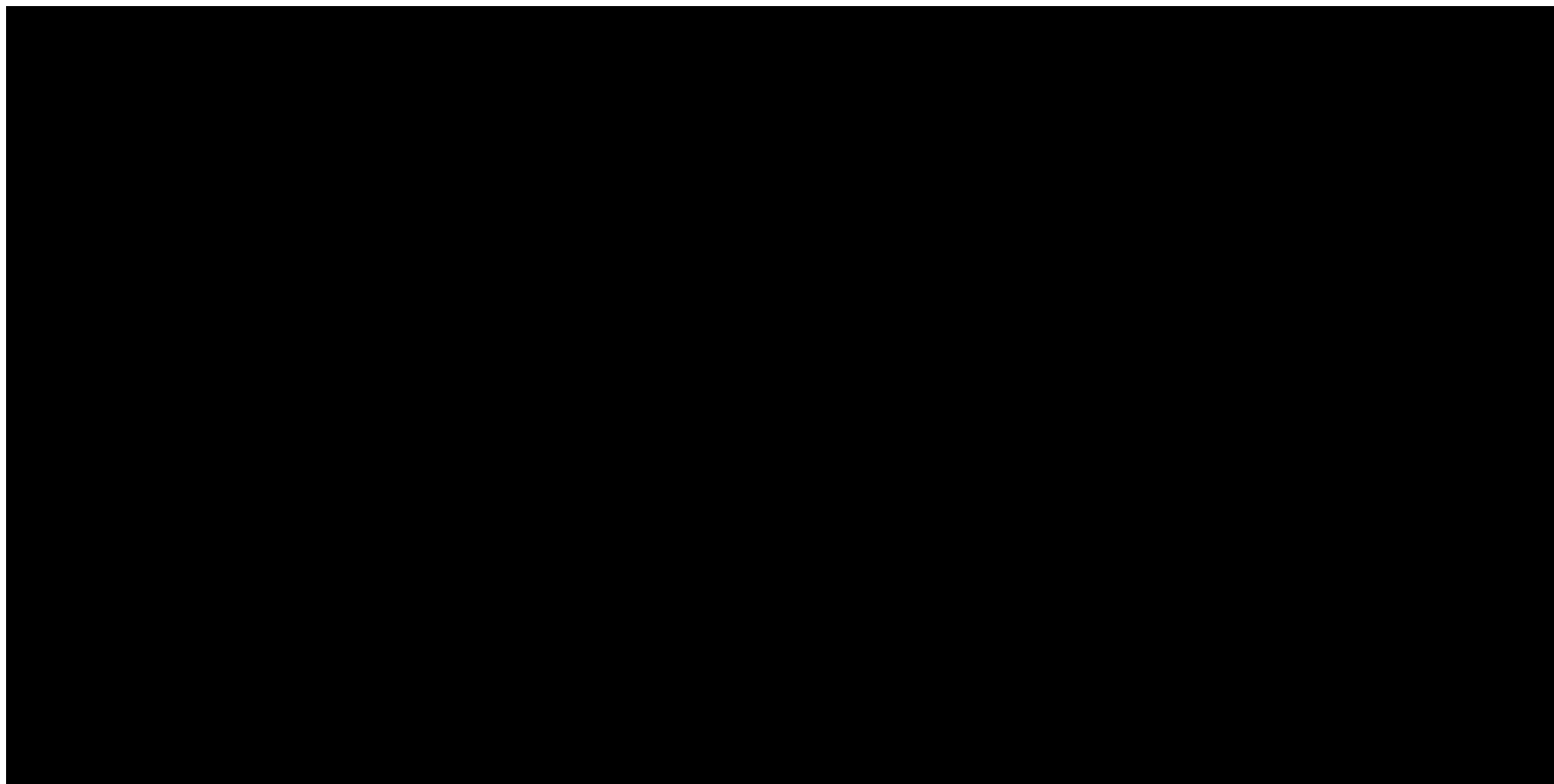
Scenariusz AW	ERD			CTH		Ink. koszty	Ink. QALY	ICUR	Progowa CZN Balversa
	Całkowite koszty	w tym Balversa	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Podstawowy	██████	██████	1,07	60 792 zł	0,69	██████	0,39	██████	██████
Dyskontowanie efektów	██████	██████	1,03	60 792 zł	0,67	██████	0,35	██████	██████
Odsetek pominiętych dawek ERD	██████	██████	1,07	60 792 zł	0,69	██████	0,39	██████	██████
Początkowy wiek pacjentów	██████	██████	1,07	60 792 zł	0,69	██████	0,38	██████	██████
Odsetek pacjentów z anemią w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	60 792 zł	0,69	██████	0,39	██████	██████
Odsetek pacjentów z erytrodyzestezją dłoniowo-podeszwowa w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	60 792 zł	0,69	██████	0,39	██████	██████
Odsetek pacjentów z onycholizą w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	60 792 zł	0,69	██████	0,39	██████	██████
Czas trwania onycholizy	██████	██████	1,07	60 792 zł	0,69	██████	0,39	██████	██████
Odsetek pacjentów z hiponatremią w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	60 792 zł	0,69	██████	0,39	██████	██████
Odsetek pacjentów z hiperfosfatemią w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	60 792 zł	0,69	██████	0,39	██████	██████

Wykres 13 w sposób graficzny przedstawia wyniki kierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ERD vs CTH.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Wykres 13. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (ERD vs CTH).



Największą zmienność wyników uzyskano

. Zmiana pozostałych parametrów nieznacznie wpłynęła na wynik inkrementalny analizy.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Tabela 67. Wyniki analizy scenariuszowej (ERD vs CTH) – z uwzględnieniem RSS.

Nr	Scenariusz	Koszty			QALY		Różnica kosztów (ERD vs CTH)	Różnica QALY (ERD vs CTH)	ICUR	Progowa CZN Balversa
		ERD	w tym Balversa	CTH	ERD	CTH				
0	Analiza podstawowa			60 792 zł	1,07 QALY	0,69 QALY		0,39 QALY		
1	Brak dyskontowania kosztów i efektów			62 869 zł	1,16 QALY	0,71 QALY		0,45 QALY		
2	Stopa dyskontowania kosztów i efektów równa 5%			60 792 zł	1,04 QALY	0,68 QALY		0,37 QALY		
3	Horyzont czasowy równy 10 lat			60 790 zł	1,04 QALY	0,69 QALY		0,35 QALY		
4	Horyzont czasowy równy 20 lat			60 792 zł	1,07 QALY	0,69 QALY		0,38 QALY		
5	Modelowanie OS z wykorzystaniem modelu wykładniczego			60 792 zł	1,06 QALY	0,69 QALY		0,37 QALY		
6	Modelowanie PFS z wykorzystaniem modelu uog. Gamma			60 747 zł	1,08 QALY	0,69 QALY		0,39 QALY		
7	Modelowanie TTD z wykorzystaniem modelu gamma			60 727 zł	1,07 QALY	0,69 QALY		0,39 QALY		
8	Dawkowanie planowe leków			60 808 zł	1,07 QALY	0,69 QALY		0,39 QALY		
9	Zestaw użyteczności z literatury			60 792 zł	0,89 QALY	0,57 QALY		0,32 QALY		
10	Nieuwzględnienie korekty użyteczności o użyteczności w populacji ogólnej			60 792 zł	1,08 QALY	0,69 QALY		0,39 QALY		
11	Nieuwzględnienie obniżenia użyteczności z powodu AEs			60 792 zł	1,08 QALY	0,69 QALY		0,39 QALY		
12	Rozliczanie docetakselu wg JGP			61 459 zł	1,07 QALY	0,69 QALY		0,39 QALY		

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

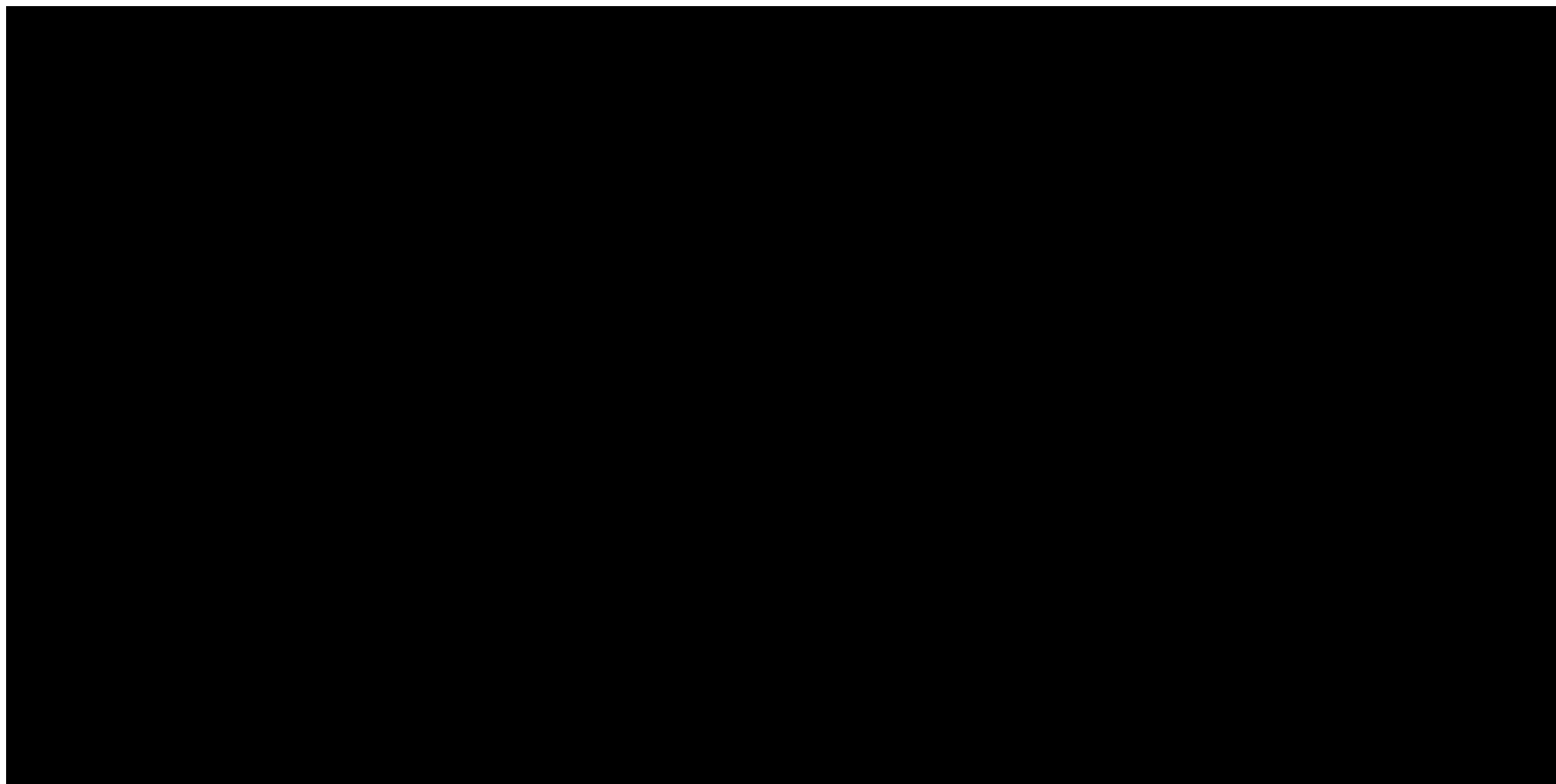
Nr	Scenariusz	Koszty		CTH	QALY		Różnica kosztów (ERD vs CTH)	Różnica QALY (ERD vs CTH)	ICUR	Progowa CZN Balversa
		ERD	w tym Balversa		ERD	CTH				
13	Koszt CTH: monoterapia paklitakselem			60 670 zł	1,07 QALY	0,69 QALY		0,39 QALY		
14	Alternatywny ryczałt za diagnostykę dla ERD			60 792 zł	1,07 QALY	0,69 QALY		0,39 QALY		

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Wykres 14. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ERD vs CTH).



Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w wariancie

Z kolei największe obniżenie wartości ICUR otrzymano przy

Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 68. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (ERD vs CTH) – minimalne wartości parametrów.

Scenariusz AW	ERD			CTH		Ink. koszty	Ink. QALY	ICUR	Progowa CZN Balversa
	Całkowite koszty	w tym Balversa	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Podstawowy			1,07		0,69	308 774 zł	0,39	800 150 zł	
Dyskontowanie efektów			1,16		0,71	308 774 zł	0,45	692 434 zł	
Odsetek pominiętych dawek ERD			1,07		0,69	307 134 zł	0,39	795 900 zł	
Początkowy wiek pacjentów			1,08		0,69	308 788 zł	0,39	796 991 zł	
Odsetek pacjentów z anemią w ramieniu ERD			1,07		0,69	308 320 zł	0,39	798 472 zł	
Odsetek pacjentów z onycholizą w ramieniu ERD			1,07		0,69	308 513 zł	0,39	798 985 zł	

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Scenariusz AW	ERD		QALY	CTH		Ink. koszty	Ink. QALY	ICUR	Progowa CZN Balversa
	Całkowite koszty	w tym Balversa		Całkowite koszty	QALY				
Odsetek pacjentów z erytrodyzestezją dłoniowo-podeszwowa w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	██████	0,69	308 431 zł	0,39	798 952 zł	██████
Czas trwania onycholizy	██████	██████	1,07	██████	0,69	308 774 zł	0,39	799 402 zł	██████
Odsetek pacjentów z hiponatremią w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	██████	0,69	308 640 zł	0,39	799 485 zł	██████
Odsetek pacjentów z onycholizą w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	██████	0,69	308 774 zł	0,39	799 644 zł	██████

Tabela 69. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (ERD vs CTH) – maksymalne wartości parametrów.

Scenariusz AW	ERD		QALY	CTH		Ink. koszty	Ink. QALY	ICUR	Progowa CZN Balversa
	Całkowite koszty	w tym Balversa		Całkowite koszty	QALY				
Podstawowy	██████	██████	1,07	██████	0,69	308 774 zł	0,39	800 150 zł	██████
Dyskontowanie efektów	██████	██████	1,03	██████	0,67	308 774 zł	0,35	872 155 zł	██████
Odsetek pominiętych dawek ERD	██████	██████	1,07	██████	0,69	310 398 zł	0,39	804 358 zł	██████
Początkowy wiek pacjentów	██████	██████	1,07	██████	0,69	308 760 zł	0,38	804 154 zł	██████
Odsetek pacjentów z anemią w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	██████	0,69	309 372 zł	0,39	802 362 zł	██████
Odsetek pacjentów z onycholizą w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	██████	0,69	309 132 zł	0,39	801 750 zł	██████

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

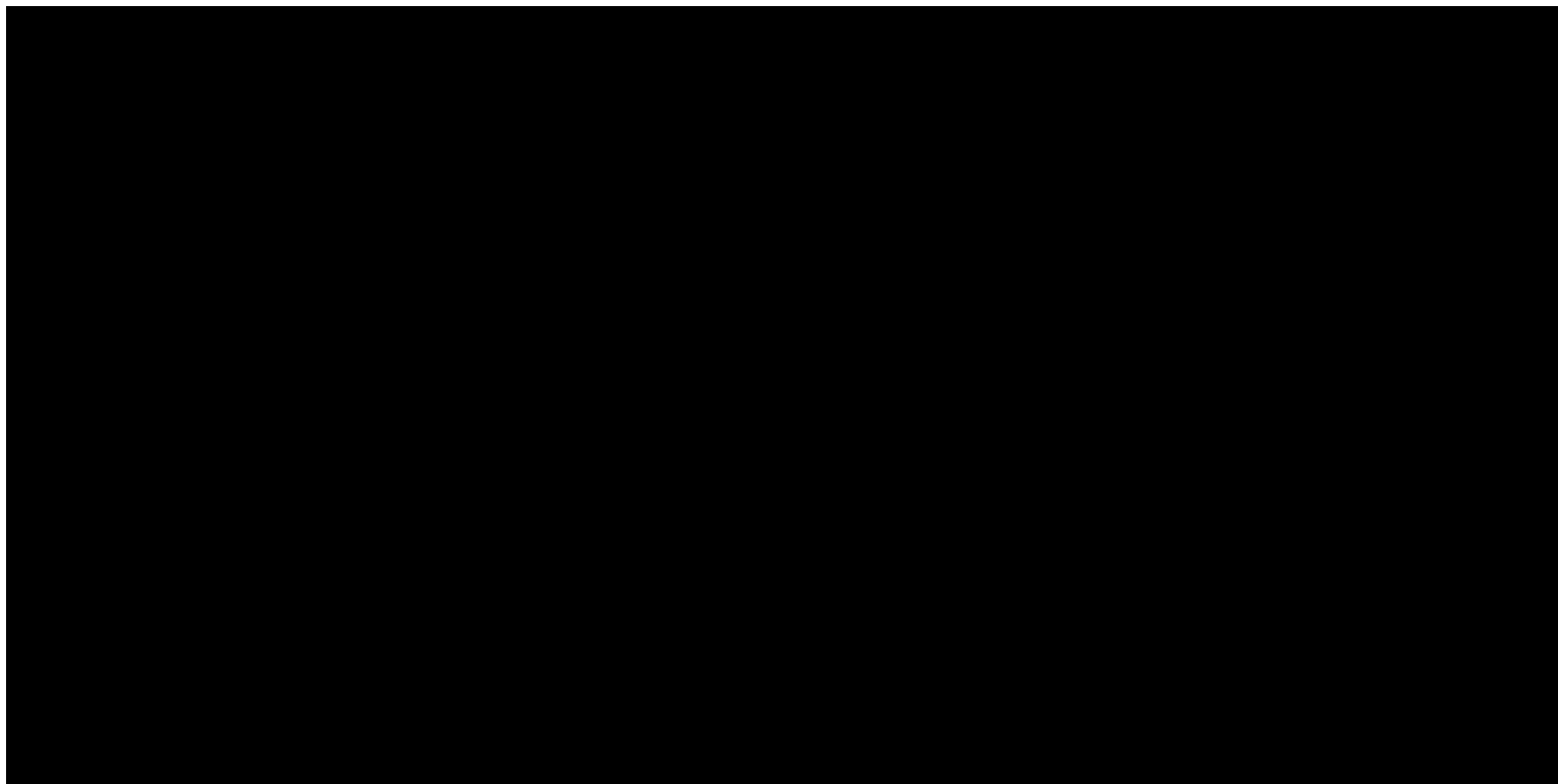
Scenariusz AW	ERD			CTH		Ink. koszty	Ink. QALY	ICUR	Progowa CZN Balversa
	Całkowite koszty	w tym Balversa	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Odsetek pacjentów z erytrodyzestezją dłoniowo-podeszwowa w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	██████	0,69	309 207 zł	0,39	801 660 zł	██████
Czas trwania onycholizy	██████	██████	1,07	██████	0,69	308 774 zł	0,39	801 613 zł	██████
Odsetek pacjentów z hiponatremią w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	██████	0,69	308 951 zł	0,39	801 027 zł	██████
Odsetek pacjentów z onycholizą w ramieniu ERD	██████	██████	1,07	██████	0,69	308 774 zł	0,39	800 865 zł	██████

Na kolejnym wykresie przedstawiono w sposób obrazowy uzyskane wyniki.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Wykres 15. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (ERD vs CTH).



Największą zmienność wyników uzyskano w przypadku zmiany stopy dyskontowania efektów. Zmiana pozostałych testowanych parametrów marginalnie wpływała na zmienność wyników analizy.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Tabela 70. Wyniki analizy scenariuszowej (ERD vs CTH) – bez uwzględnienia RSS.

Nr	Scenariusz	Koszty			QALY		Różnica kosztów (ERD vs CTH)	Różnica QALY (ERD vs CTH)	ICUR	Progowa CZN Balversa
		ERD	w tym Balversa	CTH	ERD	CTH				
0	Analiza podstawowa				1,07 QALY	0,69 QALY	308 774 zł	0,39 QALY	800 150 zł	
1	Brak dyskontowania kosztów i efektów				1,16 QALY	0,71 QALY	320 705 zł	0,45 QALY	719 189 zł	
2	Stopa dyskontowania kosztów i efektów równa 5%				1,04 QALY	0,68 QALY	308 774 zł	0,37 QALY	843 800 zł	
3	Horyzont czasowy równy 10 lat				1,04 QALY	0,69 QALY	308 033 zł	0,35 QALY	872 780 zł	
4	Horyzont czasowy równy 20 lat				1,07 QALY	0,69 QALY	308 673 zł	0,38 QALY	811 251 zł	
5	Modelowanie OS z wykorzystaniem modelu wykładniczego				1,06 QALY	0,69 QALY	307 511 zł	0,37 QALY	835 606 zł	
6	Modelowanie PFS z wykorzystaniem modelu uog. Gamma				1,08 QALY	0,69 QALY	314 806 zł	0,39 QALY	817 169 zł	
7	Modelowanie TTD z wykorzystaniem modelu gamma				1,07 QALY	0,69 QALY	299 265 zł	0,39 QALY	775 508 zł	
8	Dawkowanie planowe leków				1,07 QALY	0,69 QALY	371 888 zł	0,39 QALY	963 702 zł	
9	Zestaw użyteczności z literatury				0,89 QALY	0,57 QALY	308 774 zł	0,32 QALY	962 615 zł	
10	Nieuwzględnienie korekty użyteczności o użyteczności w populacji ogólnej				1,08 QALY	0,69 QALY	308 774 zł	0,39 QALY	788 643 zł	
11	Nieuwzględnienie obniżenia użyteczności z powodu AEs				1,08 QALY	0,69 QALY	308 774 zł	0,39 QALY	801 599 zł	
12	Rozliczanie docetakselu wg JGP				1,07 QALY	0,69 QALY	308 107 zł	0,39 QALY	798 420 zł	

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

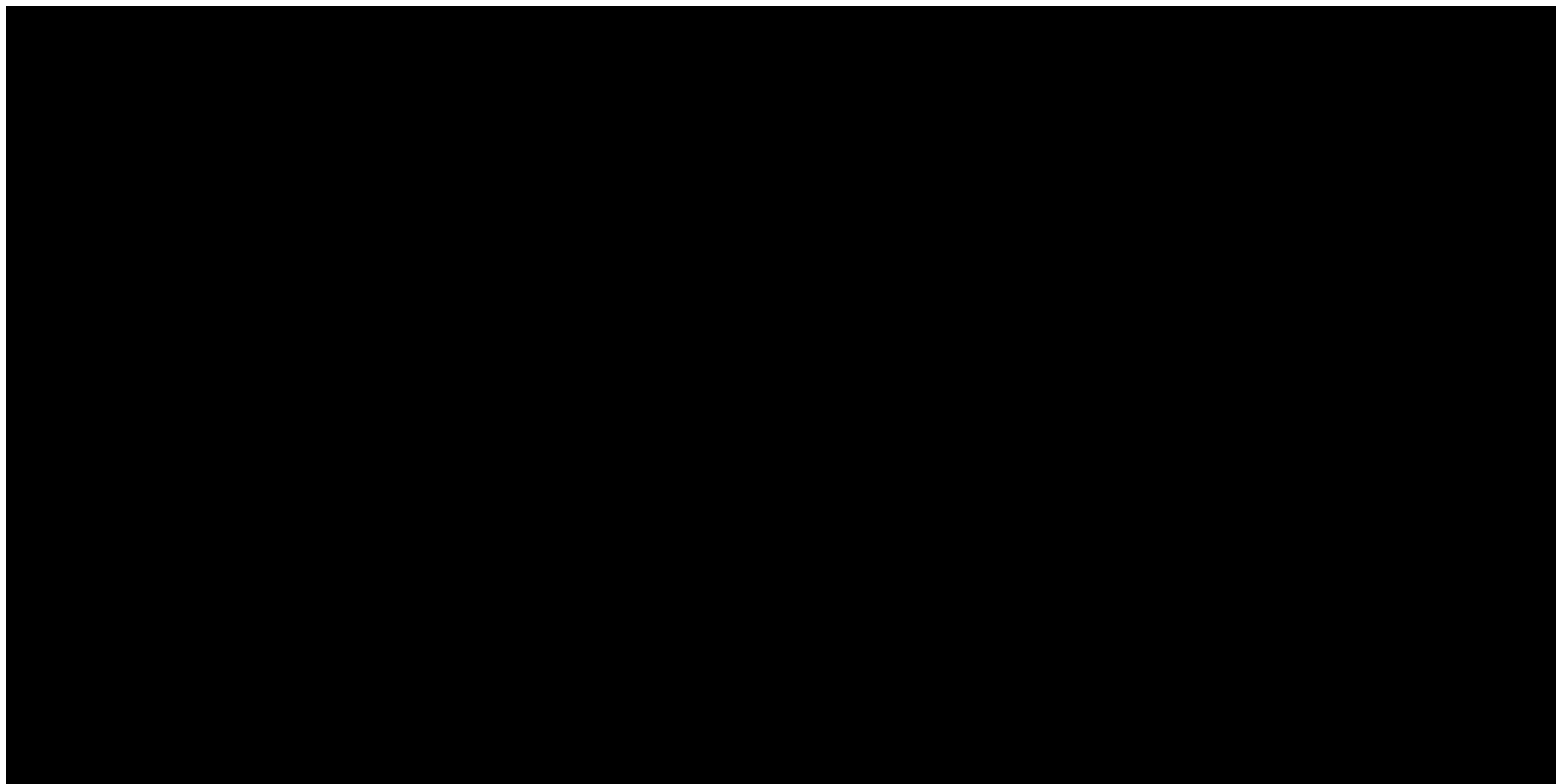
Nr	Scenariusz	Koszty			QALY		Różnica kosztów (ERD vs CTH)	Różnica QALY (ERD vs CTH)	ICUR	Progowa CZN Balversa
		ERD	w tym Balversa	CTH	ERD	CTH				
13	Koszt CTH: monoterapia paklitakselem				1,07 QALY	0,69 QALY	308 896 zł	0,39 QALY	800 466 zł	
14	Alternatywny ryczałt za diagnostykę dla ERD				1,07 QALY	0,69 QALY	307 927 zł	0,39 QALY	797 954 zł	

Kolejny wykres przedstawia uzyskane wyniki w sposób wizualny.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Wykres 16. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ERD vs CTH).



Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano [REDACTED]
[REDACTED]), natomiast największy spadek wyniku inkrementalnego otrzymano w scenariuszu [REDACTED]

9.4.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

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

Wariant z uwzględnieniem RSS

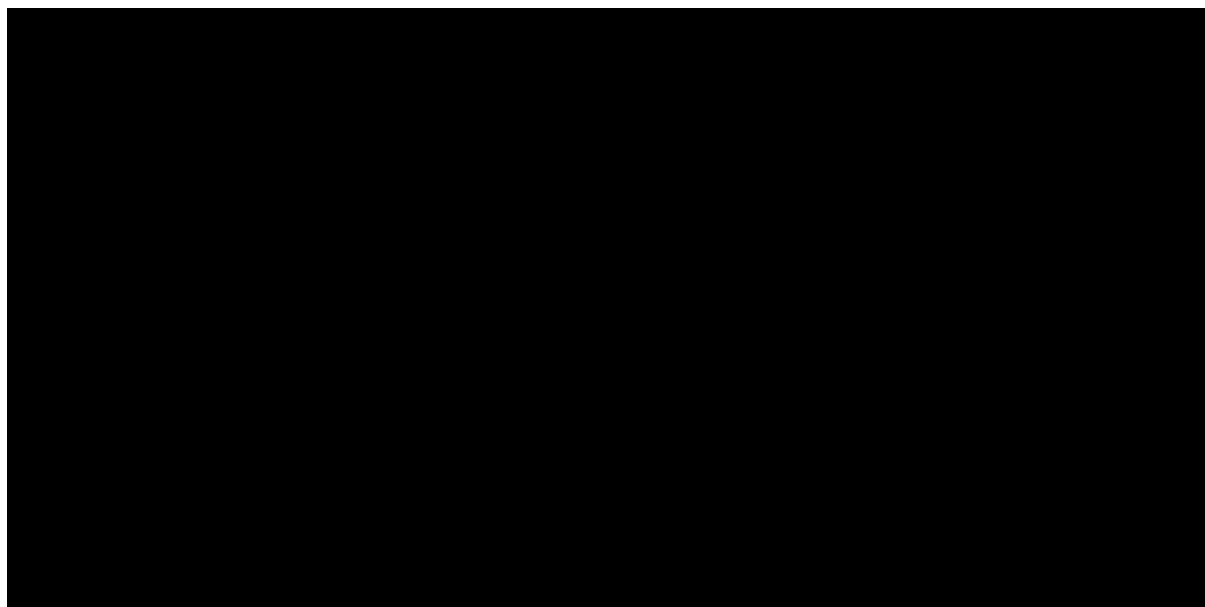
Tabela 71 przedstawia średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 71. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (ERD vs CTH).

Kategoria	ERD	CTH	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt				
Całkowite QALY	1,09 QALY	0,70 QALY	0,40 QALY	2,81%
ICUR				

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

Wykres 17. Wyniki analizy probabilistycznej (ERD vs CTH) – wariant z uwzględnieniem RSS.



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

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła [REDACTED], natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość [REDACTED]. Rozbieżność wyników wynika przede wszystkim z różnicy w uzyskiwanych efektach zdrowotnych (zmiana o 2,8%).

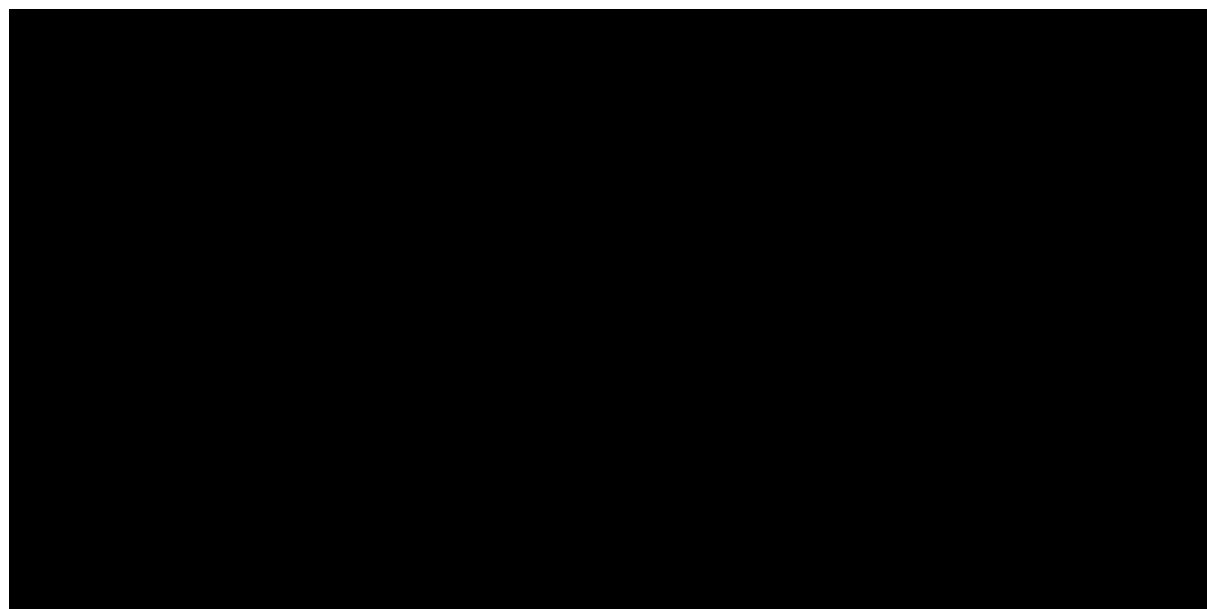
Poniższa tabela przedstawia zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 72. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (ERD vs CTH).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	[REDACTED]	0,40
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	[REDACTED]; [REDACTED]	0,00; 0,75
Skośność	0,00	0,30
Kurtoza	-0,34	0,28
Korelacja z kosztami	0,17	

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

Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (ERD vs CTH).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (217 tys. zł) prawdopodobieństwo to [REDACTED]. Począwszy od gotowości do zapłaty równej [REDACTED] monoterapia erdafitynibem jest interwencją o wyższym prawdopodobieństwie opłacalności niż technologia opcjonalna.

Wariant nieuwzględniający RSS

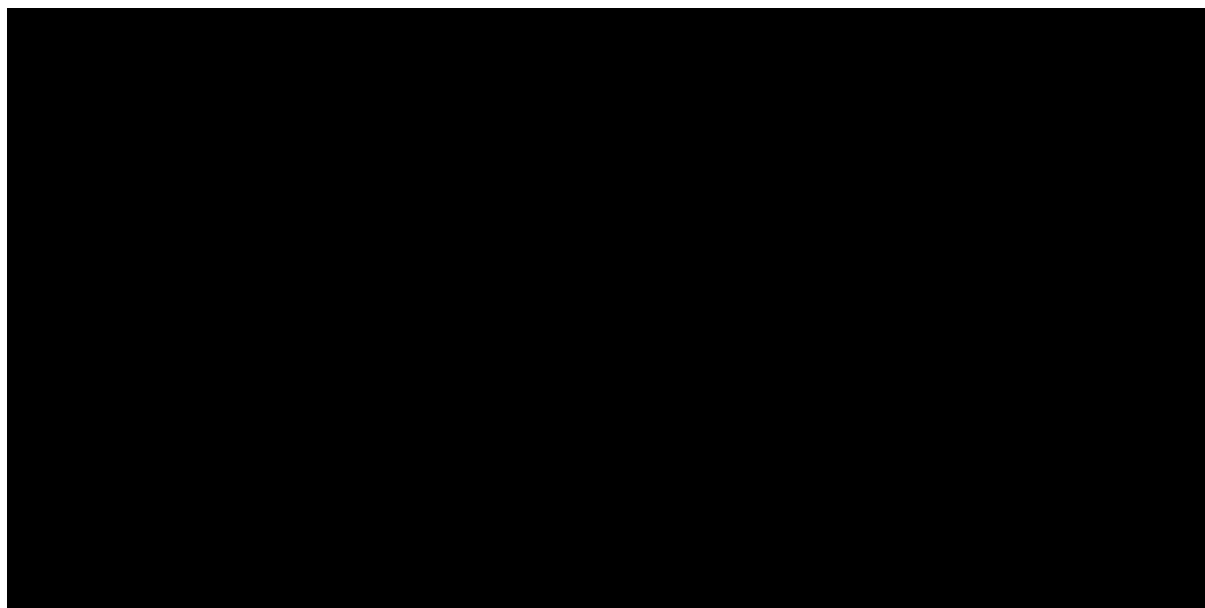
Tabela 71 przedstawia średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przy nieuwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 73. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant nieuwzględniający RSS (ERD vs CTH).

Kategoria	ERD	CTH	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	305 324 zł	-1,12%
Całkowite QALY	1,09 QALY	0,70 QALY	0,40 QALY	2,81%
ICUR	769 549 zł/QALY			-3,82%

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

Wykres 19. Wyniki analizy probabilistycznej (ERD vs CTH) – wariant bez uwzględnienia RSS.



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

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła 800 tys. zł/QALY, natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość 770 tys. zł/QALY. Rozbieżność wyników wynika przede wszystkim z różnicy w całkowitych efektach zdrowotnych (zmiana o 2,8%).

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

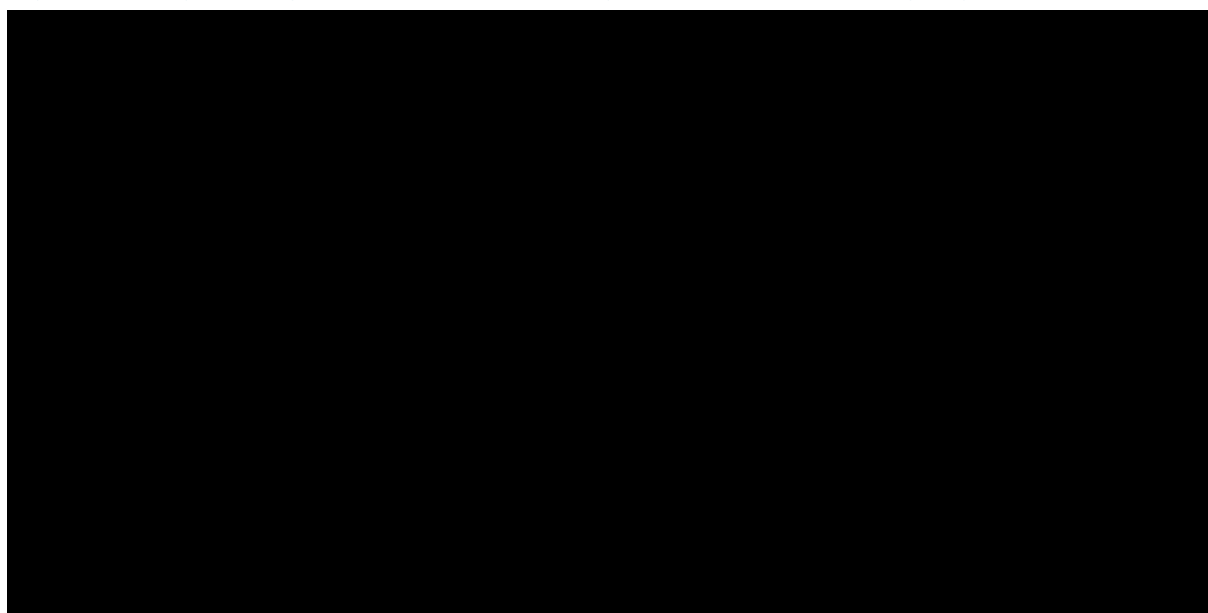
Poniższa tabela przedstawia zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 74. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (ERD vs CTH).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	305 324 zł	0,40
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	231 182 zł; 382 145 zł	0,00; 0,75
Skośność	0,00	0,30
Kurtoza	-0,38	0,28
Korelacja z kosztami	0,13	

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

Wykres 20. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (ERD).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (218 tys. zł) prawdopodobieństwo to [REDACTED]. Począwszy od gotowości do zapłaty równej [REDACTED], monoterapia erdafitynibem jest interwencją o wyższym prawdopodobieństwie opłacalności niż technologia opcjonalna.

10 Ograniczenia analizy

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1, w przyjętym horyzoncie czasowym. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji, czego naturalną konsekwencją jest występowanie pewnych ograniczeń, które należy brać pod uwagę podczas interpretacji wyników analizy. Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania, które uznano za szczególnie istotne.

Porównanie z monoterapią taksoidem

W badaniu *THOR* jako komparator dla monoterapii erdafitynibem przyjęto leczenie chemioterapią z wykorzystaniem winfluniny i docetakselu. Obecnie w warunkach polskiego systemu zdrowia nie jest refundowane leczenie winfluniną, z tego względu w analizie przyjęto założenie, że koszty związane z zastosowaniem chemioterapii w pełni są reprezentowane przez koszt terapii docetaksem. Przyjęte założenie może powodować niepewność związaną z oszacowaniem rzeczywistych kosztów leczenia pacjentów chemioterapią, jednakże substancje czynne refundowane z katalogu chemioterapii, stosowane w leczeniu raka urotelialnego, mają niski koszt, przez co przyjęte założenie w niewielkim stopniu wpływa na inkrementalny koszt chemioterapii. Wykonane scenariusze analizy wrażliwości z założeniem alternatywnego trybu rozliczenia CTH (w ramach JGP) oraz z założeniem kosztu paklitakselu potwierdziły znikomy wpływ tego parametru na wyniki analizy.

Porównanie z monoterapią enfortumabem wedotyny

W niniejszej analizie, na podstawie równolegle przeprowadzonej analizy klinicznej (*AKL Balversa 2025*), porównanie schematu ERD z monoterapią enfortumabu wedotyny przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie 2-letnim. Przeprowadzona analiza przedstawia porównanie kosztów związanych z terapią jednego pacjenta, z pominięciem kosztów dalszego leczenia, co wynika z założenia, że koszty związane z kolejnymi liniami leczenia będą zbliżone w obu ramionach analizy. Dodatkowo w oszacowaniu pominięto koszty opieki paliatywnej, co zgodne jest z przyjętą techniką analizy.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Balversa (erdafitynib) w dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1. Powyższej oceny dokonano przeprowadzając analizy: kosztów-użyteczności względem standardowej chemioterapii oraz minimalizacji kosztów względem enfortumabu wedotyny, z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu globalnego, zaadaptowanego do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że leczenie erdafitynibem jest interwencją bardziej skuteczną i bardziej kosztowną od standardowo stosowanej chemioterapii. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS znajduje się [REDACTED] progu opłacalności technologii lekowych w Polsce (218 tys. zł).

W przeprowadzonej analizie minimalizacji kosztów, średnioroczny koszt terapii ERD wynosi [REDACTED] [REDACTED] kosztowi enfortumabu wedotyny.

Mocną stroną analizy kosztów-użyteczności jest wykorzystanie danych z badania rejestracyjnego III fazy z randomizacją (badanie *THOR*) dla wszystkich kluczowych parametrów modelu – krzywych przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od progresji (PFS), krzywych czasu do zakończenia leczenia (TTD), częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz użyteczności stanów zdrowia.

Jako główne komparatory dla wnioskowanej interwencji zdefiniowano porównywane *head-to-head* leczenie schematami chemioterapii, a także monoterapię enfortumabem wedotyny. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania schematu ERD z CTH oraz analizy minimalizacji kosztów (CMA) z terapią EV. Wybór techniki analitycznej dla porównania ERD vs CTH wynika z przewagi technologią wnioskowanej nad komparatorem zarówno w zakresie przeżycia całkowitego (OS) jak i wolnego od progresji (PFS), co wykazano w równolegle przeprowadzonej analizie klinicznej (*AKL Balversa 2025*). Przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów względem monoterapii enfortumabem wedotyny wynikało z porównywalnej skuteczności (brak statystycznie istotnych różnic) obu terapii w porównaniu pośrednim (*AKL Balversa 2025*).

Analizę CUA przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę płatnika publicznego uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskontowania wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. W ramach CMA porównano średnioroczne koszty w okresie leczenia ERD i EV w programie, obliczone jako średnią z kosztów leczenia w pierwszym i drugim roku, co było uzasadnione różną wartością ryczału za diagnostykę w programie w obu latach.

Parametry dotyczące efektywności klinicznej oraz czasu leczenia schematami ERD oraz CTH wyznaczono na podstawie badania *THOR*, w ramach którego były porównywane *head-to-head*. Do krzywych Kaplana-Meiera z badania dopasowano modele ekonomiczne najczęściej stosowane w analizach ekonomicznych.

W ramach analizy kosztów uwzględniono wszystkie główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z przebiegiem terapii mUC: koszty testowania diagnostycznego, koszty porównywanych schematów leczenia, administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania stanu pacjenta, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty ponoszone po progresji choroby w ramach dalszych linii leczenia (w tym koszty administracji i zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie terapii) oraz opieki końca życia. Wycenę kosztów jednostkowych oparto o najnowsze dostępne publikowane dane NFZ, MZ, a także odnalezione postępowanie przetargowe dotyczące realizacji dostaw leków do świadczeniodawców w 2024 roku.

W analizie scenariuszowej największe zmiany ICUR uzyskano

. W analizie wrażliwości przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów, największy wpływ na wyniki miały parametry

W wariantcie porównującym koszty leczenia w planowym schemacie dawkowania (bez modyfikacji dawki, pominiętych dawek i przerw w leczeniu), koszt wnioskowanej technologii jest niższy od komparatora o 7,8 tys. zł / rok.

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

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury nie odnaleziono publikowanych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji, zidentyfikowano natomiast jedną rekomendację zawierającą skrótowy opis analizy kosztów-efektywności erdafitynibu, w warunkach kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia (CADTH 2024). Zakres PICO w analizie CADTH 2024 był zgodny z niniejszą analizą – populacja docelowa pokrywała się ze wskazaniem wnioskowanym w warunkach polskich, a jako komparatory przyjęto te same terapie opcjonalne (monoterapia z zastosowaniem taksoиду oraz enfortumabu wedotyny), przy czym w analizie kanadyjskiej oba porównania wykonano techniką CUA. Struktura i źródła danych wykorzystanego modelu farmakoekonomicznego były analogiczne jak w modelu polskim. [REDACTED]

[REDACTED] inkrementalny efekt zdrowotny ERD był porównywalny w obu analizach (0,34 i 0,39 QALY). W porównaniu z enfortumabem wedotyny, Balversa jest strategią dominującą, tj. o niższym koszcie i wyższym efekcie zdrowotnym od komparatora. Wykazanie wyższego efektu zdrowotnego ERD nad EV w analizie CADTH wskazuje, że przyjętą w niniejszej analizie technikę minimalizacji kosztów można uznać za podejście konserwatywne.

12 Wnioski końcowe

Analiza minimalizacji kosztów

W analizie podstawowej z uwzględnieniem proponowanego RSS dla produktu Balversa, średnioroczny koszt terapii erdafitynibem [REDACTED] jest równy kosztowi leczenia z zastosowaniem enfortumabu wedotyny (różnica kosztów wynosi 0 zł).

Analiza kosztów-użyteczności

Zastosowanie produktu leczniczego Balversa (erdafitynib) w monoterapii pacjentów z mUC stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię od standardowej chemioterapii (docetaksel). Wartość wskaźnika ICUR w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] i przekracza wartość obowiązującego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 75. Autorzy analizy ekonomicznej

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

13.2 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.

13.2.1 Metodyka

13.2.1.1 Cel

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

13.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań

- Populacja: chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego,
- Interwencja: erdafitynib,
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, hiszpańskim i włoskim.

Kryteria wyłączenia badań

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączenia badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

13.2.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

13.2.1.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 10 stycznia 2025 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Pubmed i Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Balversa w leczeniu raka urotelialnego – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Erdaftinib OR ERD OR Balversa	2 855
2	"Urothelial cancer" OR "Urothelial carcinoma"	16 566
3	"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"	1 269 370
5	#1 AND #2 AND #3	6
Data przeszukania: 10.01.2025		

Tabela 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Balversa w leczeniu raka urotelialnego – Cochrane Library.

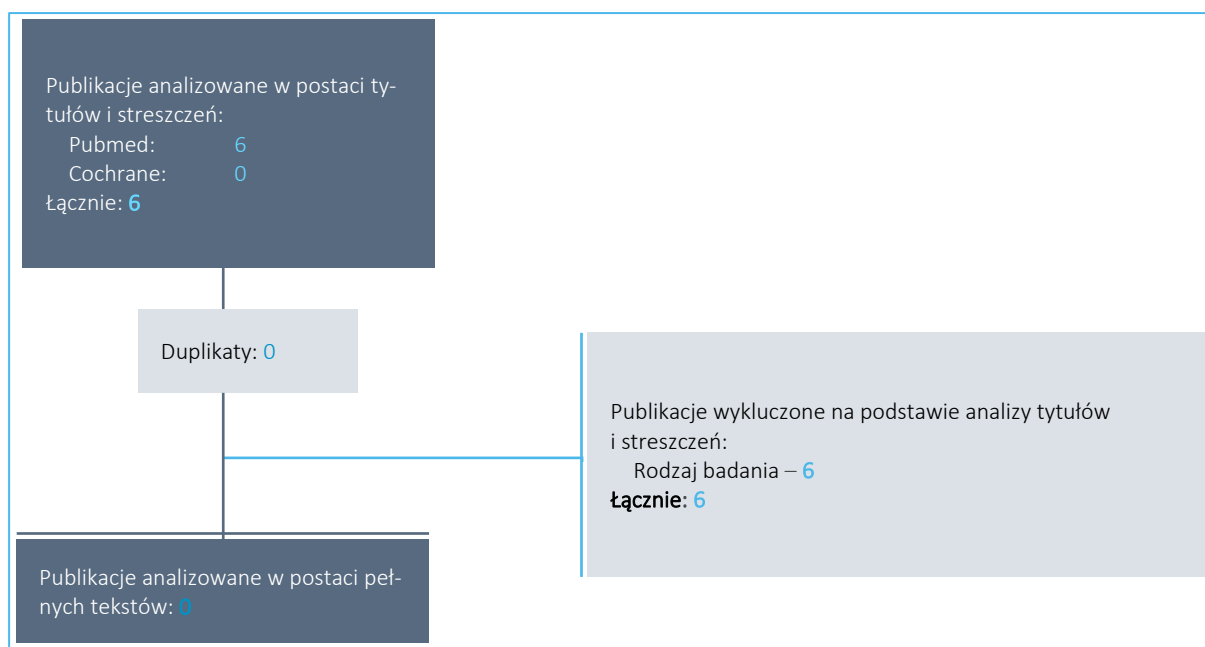
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Erdaftinib OR ERD OR Balversa	261
2	„Urothelial cancer" OR „Urothelial carcinoma"	1 780
3	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	115 695
4	#1 AND #2 AND #3	0
Data przeszukania: 10.01.2025		

13.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukiwania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **6 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 21. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Balversa.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania **nie odnaleziono** publikacji, spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu.

13.2.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniając systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Balversa w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Balversa 2025*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA)*.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA zidentyfikowano 1 rekomendację zawierającą skrótowy opis analizy ekonomicznej erdafitynibu w warunkach kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia (*CADTH 2024*). Informacje dotyczące tego dokumentu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Charakterystyka metodyki i wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

Raport	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>CADTH 2024</i>	Kanada	Populacja: dorośli pacjenci 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 (włączając pacjentów z nawrotem w ciągu 12 mies. od zakończenia leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego) Sposób modelowania: PSM Typ analizy: CUA, CEA¹ Perspektywa: Kanada, koszty w \$ Horyzont: dożywotni (10 lat) Dyskontowanie: bd. Źródło danych klinicznych: badanie <i>THOR</i> (ERD, CTH), EV-301 (enfortumab wedotyny) Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY.	ERD vs CTH z wyboru lekarza (docetaksel / paklitaksel) ERD vs enfortumab wedotyny (EV)	Wyniki analizy wnioskodawcy nie zostały przedstawione Wyniki analizy własnej CADTH: ERD vs CTH: <u>ICUR: 305 091 \$/QALY</u> ΔQALY: 0,34 Δkoszty: 104 738 \$ ERD vs EV: Erdafitynib – strategia dominująca nad EV

1 Według opisu przeprowadzono analizę kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności, jednak w drafcie raportu przedstawiono jedynie wyniki CUA.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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 analizie omówionej w *CADTH 2024* dokonano porównania efektywności ekonomicznej leczenia erdafitynibu w porównaniu ze standardową monoterapią taksoidami (docetakselem lub paklitakselem) oraz w porównaniu z enfortumabem wedotyny (EV), we wskazaniach zgodnych z niniejszą analizą (leczenie 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, włączając pacjentów z nawrotem w ciągu 12 mies. od zakończenia leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego). Wykorzystany model miał strukturę przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*). Obliczony ICUR dla erdafitynibu względem monoterapii taksoidami znajdował się znacznie powyżej przyjętego progu opłacalności (50 000 \$/QALY), natomiast w porównaniu z enfortumabem wedotyny, Balversa stanowiła strategią dominującą, tj. o niższym koszcie i wyższym efekcie zdrowotnym od komparatora.

13.3 Tablice trwania życia

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

Tabela 79. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2023 rok.

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

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
44	0,00338	0,00115	87	0,13550	0,10303
45	0,00367	0,00127	88	0,14792	0,11554
46	0,00400	0,00141	89	0,16071	0,12884
47	0,00437	0,00156	90	0,17387	0,14294
48	0,00479	0,00174	91	0,18744	0,15788
49	0,00525	0,00193	92	0,20148	0,17364
50	0,00575	0,00215	93	0,21602	0,19025
51	0,00629	0,00238	94	0,23100	0,20761
52	0,00689	0,00264	95	0,24637	0,22563
53	0,00755	0,00291	96	0,26204	0,24417
54	0,00828	0,00321	97	0,27794	0,26308
55	0,00907	0,00354	98	0,29398	0,28220
56	0,00993	0,00390	99	0,31007	0,30138
57	0,01087	0,00430	100	0,32612	0,32044
58	0,01190	0,00476			
59	0,01302	0,00528			
60	0,01426	0,00588			

13.4 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 80. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Parametry związane z kosztami leków			
Koszt leku Balversa = 0 zł		Koszty lekowe w ramieniu Balversa równe 0 zł	Potwierdzenie
Koszty komparatorów = 0 zł		Koszty lekowe w ramieniu CTH, DOC i EV równe 0 zł	Potwierdzenie
Koszty komparatorów x 2		Dwukrotny wzrost kosztów lekowych w ramieniu CTH, DOC i EV	Potwierdzenie
Parametry związane z horyzontem analizy			
Horyzont czasowy równy 10 lat		Spadek kosztów całkowitych terapii, wzrost wskaźników ICER i ICUR	Potwierdzenie
Horyzont czasowy równy 0 lat		Spadek kosztów całkowitych terapii, wzrost wskaźników ICER i ICUR	Potwierdzenie

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Parametry związane z innymi kosztami			
Koszty administracji leczenia równe 0 zł		Koszty podania leków równe 0 zł	Potwierdzenie
Koszty administracji leczenia x2		Dwukrotny wzrost kosztów podania leków	Potwierdzenie
Koszt badania genetycznego równy 0 zł		Spadek kosztu całkowitego w ramieniu ERD	Potwierdzenie
Koszt oftalmometrii równy 0 zł		Spadek kosztu całkowitego w ramieniu ERD	Potwierdzenie

13.5 Koszt ryczału diagnostycznego dla terapii erdafitynibem

Zgodnie z proponowanymi warunkami finansowania terapia produktem leczniczym Balversa będzie rozliczana w ramach programu lekowego. Z tego względu podjęto próbę oszacowania kosztu ryczału diagnostycznego w trakcie leczenia erdafitynibem. Na podstawie proponowanego zapisu projektu programu lekowego (zob. *APD Balversa 2025*) określono świadczenia, które będą realizowane w trakcie leczenia ERD oraz częstotliwości ich wykonywania. W przypadku badania okulistycznego częstotliwość wykonywania badania określono w oparciu o *ChPL Balversa* oraz odsetek pacjentów w badaniu *THOR*, u którego wystąpiły zdarzenia niepożądane z zaburzeniami wzroku (52,6% pacjentów w ramieniu ERD), co przedstawiono poniżej.

Tabela 81. Oszacowanie częstotliwości wykonywania badania okulistycznego.

	Roczna częstotliwość (na podstawie <i>ChPL Balversa</i>)	Odsetek pacjentów	Roczna częstotliwość
Rok 1	Miesiąc 1-4: 5,0	100%	5,0
	Miesiąc 5-12: 2,7	52,6%	1,4
Rok 2+	4,0	52,6 ^a	2,1

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione świadczenia wraz z rocznymi częstotliwościami ich wykonywania.

Tabela 82. Świadczenia realizowane w ramach ryczałtu diagnostycznego dla terapii erdafitynibem wraz z częstościami ich wykonywania (na podstawie projektu programu lekowego).

Świadczenie	Roczna częstość wykonywania świadczeń	
	Rok 1	Rok 2+
ocena, za pomocą zwalidowanego testu, poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej – dotyczy terapii niwolumabem;	1,0	-
ocena, za pomocą zwalidowanego testu obecności podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> – dotyczy terapii erdafitynibem;	0,0	-
morfologia krwi z rozmazem;	1,0	12,2
oznaczenie stężenia kreatyniny;	1,0	6,5
oznaczenie stężenia bilirubiny;	7,5	6,5
oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;	7,5	6,5
oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) – dotyczy terapii awelumabem i niwolumabem	7,5	6,5
oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy – dotyczy terapii awelumabem	7,5	6,5
oznaczenie stężenia glukozy;	7,5	6,5
oznaczenie antygenu HBs (HbsAg);	1,0	-
oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy – dotyczy terapii erdafitynibem;	0,0	-
TK klatki piersiowej i jamy brzusznej; TK miednicy w przypadku terapii niwolumabem, enfortumabem wedotyny i erdafitynibem;	1,0	-
RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;	1,0	-
TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji lub napromienianiu przerzutów);	0,5	-
elektrokardiogram (EKG); pomiar ciśnienia tętniczego; test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;	1,0	-
pełne badanie okulistyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Lekowego (ChPL)	6,4	2,1

Koszty elektrokardiogramu, tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego określono na podstawie zarządzenia NFZ 132/2024/DSOZ, co prezentuje Tabela 83.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Tabela 83. Koszty związane z testowaniem genetycznym, diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii.

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
Załącznik 1b do Zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ			
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274	1,49 zł	408,26 zł
MR badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	322		479,78 zł
Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ			
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,77 zł	132,75 zł

Koszty pozostałych świadczeń określono na podstawie odnalezionych cenników szpitalnych. Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 84. Wycena świadczeń realizowanych w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych w programie lekowym B.141.FM.

Świadczenie	Źródło	Cena	Średni koszt
Poziom ekspresji PD-L1	https://aodp.pl/cennik/	530,00 zł	473,02 zł
	https://wco.pl/cennik-uslug-medycznych-histopatologia/	500,00 zł	
	https://oncogene.pl/badania/pd-l1/	360,00 zł	
	https://betamed.pl/wp-content/uploads/2024/04/CENNIK-BADANIA-LABORATORYJNY-MAC-.pdf	476,10 zł	
	https://szpital-jedrzejow.pl/http-artmediklab-pl-cennik	499,00 zł	
Morfologia krwi z rozmazem	https://lecznica-puls.pl/cennik-badan-laboratoryjnych/	21,00 zł	23,20 zł
	https://sklep.etermed.pl/produkt/badanie-morfologia-krwi-z-rozmazem-2/	21,00 zł	
	https://badamysie.pl/produkt/rozmaz-reczny-mikroskopowo-wzor-odsetkowy-leukocytow-krwinek-bialych/	25,00 zł	
	https://www.synevo.pl/morfologia-z-rozmazem/	32,00 zł	
	https://sklep.bcam.pl/wszystkie-badania/morfologia-z-rozmazem	17,00 zł	
Oznaczenie stężenia kreatyniny	https://sklep.etermed.pl/produkt/badanie-kreatyniny/	13,00 zł	14,80 zł

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

Świadczenie	Źródło	Cena	Średni koszt
	https://www.dolmed.pl/badania/kreatynina-egfr-wyliczany/	13,00 zł	
	https://lecznica-puls.pl/cennik-badan-laboratoryjnych/	19,00 zł	
	https://szpitalnowysacz.pl/dla-pacjenta/cennik/cennik-pracownia-diagnostyki-laboratoryjnej	14,00 zł	
	https://www.medistore.com.pl/p/badanie-kreatyny	15,00 zł	
Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej	https://medix.wroc.pl/cennik/badania-laboratoryjne/	13,00 zł	15,20 zł
	https://www.synevo.pl/aminotransferaza-alaninowa-alt/	17,00 zł	
	https://multimed.pl/cennik/cennik-laboratorium	19,00 zł	
	https://gliwice.nio.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/kistrony/cennik_badan_laboratoryjnych_2024_002.pdf	12,00 zł	
	https://onkolmed.pl/cennik-badan-laboratoryjnych	15,00 zł	
Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	https://medix.wroc.pl/cennik/badania-laboratoryjne/	13,00 zł	15,24 zł
	https://www.synevo.pl/aminotransferaza-asparaginanowa-ast/	17,00 zł	
	https://diag.pl/sklep/badania/ast/	15,20 zł	
	https://multimed.pl/cennik/cennik-laboratorium	19,00 zł	
	https://gliwice.nio.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/kistrony/cennik_badan_laboratoryjnych_2024_002.pdf	12,00 zł	
Oznaczenie stężenia bilirubiny	https://www.medicover.pl/badania/bilirubina/	13,00 zł	14,24 zł
	https://badamysie.pl/produkt/badanie-bilirubiny-bilirubina-calkowita/	14,00 zł	
	https://diag.pl/sklep/badania/bilirubina-calkowita/	15,20 zł	
	https://www.synevo.pl/bilirubina-calkowita/	16,00 zł	
Oznaczenie stężenia glukozy	https://szpitalnowysacz.pl/dla-pacjenta/cennik/cennik-pracownia-diagnostyki-laboratoryjnej	13,00 zł	13,63 zł
	https://allmedicus.pl/cennik-badan-laboratoryjnych/	10,00 zł	
	https://vitalabo.com.pl/produkt/glukoza/	14,25 zł	
	https://sklep.alablaboratoria.pl/badanie/8047/glukoza_l43_?shop-location-providence=5&shop-location-city-all=&shop-location-city=52&shop-location-punkt-all=&punkty_id=9936&p_id=9936&tab=	15,00 zł	
	https://lecznica-puls.pl/cennik-badan-laboratoryjnych/	17,00 zł	

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Świadczenie	Źródło	Cena	Średni koszt
Oznaczenie antygenu HBs	https://sla.pl/badanie/glukoza/	11,90 zł	33,65 zł
	https://szpital.kalisz.pl/cennik-badan/	35,00 zł	
	https://diag.pl/sklep/badania/hbs-antygen/	33,25 zł	
	https://www.synevo.pl/hbs-antygen-test-przesiewowy/	33,00 zł	
	https://sklep.alablaboratoria.pl/badanie/8407/hbs - antygen hbs wzw typu b v39	38,00 zł	
	https://medimedic.pl/badania-laboratoryjne,100,pl	29,00 zł	
Oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy	https://luxmedlublin.pl/badania/fosforany-nieorganiczne-fosfor-nieorganiczny/	12,00 zł	11,05 zł
	https://diag.pl/sklep/badania/fosfor-nieorganiczny/	14,25 zł	
	https://www.medicover.pl/badania/fosfor-surowica/	10,00 zł	
	https://szpital.kalisz.pl/cennik-badan/	12,00 zł	
	https://szpital.slupsk.pl/dla-pacjenta/cenniki-uslug-3/cennik-badania-z-zakresu-diagnostyki-laboratoryjnej/	7,00 zł	
RTG klatki piersiowej	https://www.dzieciecyszpital.pl/pl/cennik-badan-rtg	50,00 zł	53,00 zł
	https://betamed.pl/wp-content/uploads/2018/06/Cennik-RTG-BetaMed-Chorz%C3%B3w.pdf	40,00 zł	
	https://szpitalnowysacz.pl/dla-pacjenta/cennik/cennik-pracownia-rentgenodiagnostyki	50,00 zł	
	https://www.pro-familia.pl/pl/29-diagnostyka/1493-cennik.html	70,00 zł	
	https://pcuz.pl/oferta/cenniki/cennik-badan-rtg/	55,00 zł	
Oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego	https://szpitalnowysacz.pl/dla-pacjenta/cennik/cennik-pracownia-diagnostyki-laboratoryjnej	27,00 zł	23,40 zł
	https://www.szpitallimanowa.pl/strefa-pacjenta/cennik-uslug-medycznych	23,00 zł	
	https://medyk-centrum.pl/badania/laboratorium/ceny_badan_laboratoryjnych	27,00 zł	
	https://rehabilitacja-jaworze.com.pl/oferta/cenniki-platnych-swadczen-zdrowotnych/cennik-dodatkowych-odplatnych-badan-laboratoryjnych/	20,00 zł	
	https://www.szpital-chrzanow.pl/images/Cennik_us%C5%82ug_medycznych_Szpitala_Powiatowego_w_Chrzanowie.pdf	20,00 zł	
oznaczenie aktywności tetrajodotyroniny	https://szpitalnowysacz.pl/dla-pacjenta/cennik/cennik-pracownia-diagnostyki-laboratoryjnej	32,00 zł	25,80 zł
	https://www.szpitallimanowa.pl/strefa-pacjenta/cennik-uslug-medycznych	24,00 zł	

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Świadczenie	Źródło	Cena	Średni koszt
Oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy	https://medyk-centrum.pl/badania/laboratorium/ceny_badan_laboratoryjnych	28,00 zł	12,80 zł
	https://rehabilitacja-jaworze.com.pl/oferta/cenniki-platnych-swiadczen-zdrowotnych/cennik-dodatkowych-odplatnych-badan-laboratoryjnych/	20,00 zł	
	https://www.szpital-chrzanow.pl/images/Cennik_us%C5%82ug_medycznych_Szpitala_Powiatowego_w_Chrzanowie.pdf	25,00 zł	
	http://www.szpital-chmielnik.pl/attachments/article/79/Cennik%20bada%C5%84%20prywatnych%20obowi%C4%85zujacy%20od%201%20kwietnia%202024.pdf	15,00 zł	
	https://www.szpitaljp2.krakow.pl/wp-content/uploads/2021/04/Laboratorium-Analityczne-cennik.pdf	10,00 zł	
Optyczna Koherentna Tomografia	https://szpital-raciborz.org/wp-content/uploads/2024/07/Cennik-2024-Laboratorium-analityczne.pdf	11,00 zł	198,00 zł
	https://szpitalboleslawiec.pl/badania/laboratorium/cennik-badan/	15,00 zł	
	https://szpital-zakopane.pl/wp-content/uploads/2024/05/cennik-01.06.2024-1.pdf	13,00 zł	
	https://www.szpital.lublin.pl/files/376/Cennik---Przychodnie-Specjalistyczne/1133/Za-Nr-24---Cennik---Poradnia-Okulistyczna-2022.pdf	180,00 zł	
	https://wszkiełce.pl/wp-content/uploads/2024/03/Cennik_bad_01012024_1.pdf	250,00 zł	
Badanie dna oka	https://szpital.starachowice.pl/wp-content/uploads/2024/08/Cennik_Procedury-okulistyczne_01.07.2024.pdf	200,00 zł	84,00 zł
	https://brodnowski.pl/images/2024/2_Dzialy/1_DOM/zlacznik_nr_3_do_RegOrg_cennik_lokalizacja_MSB%20TJ.pdf	180,00 zł	
	https://szpital-wiecbork.pl/wp-content/uploads/2024/02/od-08-02-2024-Cennik-Komercyjny-dla-wszystkich-.doc	180,00 zł	
	https://www.szpital-strusia.poznan.pl/dla-pacjenta/cennik/	120,00 zł	
	https://www.szpital-koscierzyna.pl/index.php/pl/109-cenniki/575-poradnia-okulistyczna-cennik	60,00 zł	
	https://www.szpitalzawiercie.pl/dokumenty/Cennik-02.01.2024.pdf	65,00 zł	
	https://105szpital.pl/images/pliki/cennik-med01012024.pdf	91,00 zł	

Kolejna tabela przedstawia oszacowanie kosztu rocznego ryczału diagnostycznego w trakcie pierwszego oraz kolejnych lat terapii erdafitynibem.

Tabela 85. Koszt diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych erdafitynibem.

Świadczenie	Częstość na rok		Cena	Koszt ryczału	
	Rok 1	Rok 2+		Rok 1	Rok 2+
ocena, za pomocą zwalidowanego testu, poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej – dotyczy terapii <i>niwolumabem</i> ;	1,0	-	473,02 zł	473,02 zł	0,00 zł
morfologia krwi z rozmazem;	1,0	12,2	23,20 zł	23,20 zł	282,03 zł
oznaczenie stężenia kreatyniny;	1,0	6,5	14,80 zł	14,80 zł	96,20 zł
oznaczenie stężenia bilirubiny;	7,5	6,5	14,24 zł	106,80 zł	92,56 zł
oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;	7,5	6,5	30,44 zł	228,30 zł	197,86 zł
oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) – dotyczy terapii <i>awelumabem</i> i <i>niwolumabem</i>	7,5	6,5	49,20 zł	369,00 zł	319,80 zł
oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy – dotyczy terapii <i>awelumabem</i>	7,5	6,5	12,80 zł	96,00 zł	83,20 zł
oznaczenie stężenia glukozy;	7,5	6,5	13,63 zł	102,23 zł	88,60 zł
oznaczenie antygenu HBs (HbsAg);	1,0	-	33,65 zł	33,65 zł	0,00 zł
oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy – dotyczy terapii <i>erdafitynibem</i> ;	0,0	-	11,05 zł	0,00 zł	0,00 zł
TK klatki piersiowej i jamy brzusznej; TK miednicy w przypadku terapii <i>niwolumabem</i> , <i>enfortumabem</i> <i>wedotyny</i> i <i>erdafitynibem</i> ;	1,0	-	408,26 zł	408,26 zł	0,00 zł
RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;	1,0	-	53,00 zł	53,00 zł	0,00 zł
TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji lub napromienianiu przerzutów);	0,5	-	479,78 zł	239,89 zł	0,00 zł
elektrokardiogram (EKG); pomiar ciśnienia tętniczego; test ciężowy u kobiet w wieku rozrodczym;	1,0	-	132,75 zł	132,75 zł	0,00 zł
pełne badanie okulistyczne	2,7	4,0	359,88 zł	2 310,50 zł	757,19 zł
Koszt całkowity				4 591,40 zł	1 917,43 zł

Oszacowany koszt testowano w ramach analizy wrażliwości (zob. Rozdział 9.4).

Spis Tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Balversa.	20
Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Balversa.....	21
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Balversa (erdafitynib).	21
Tabela 4. Wyniki porównania pośredniego <i>Van Sanden 2024</i> (OS i PFS).	26
Tabela 5. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie <i>THOR</i>).	30
Tabela 6. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS (ramię ERD).	32
Tabela 7. Rozkład pacjentów pozostających przy życiu – ramię ERD.	33
Tabela 8. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS (ramię CTH).	34
Tabela 9. Rozkład pacjentów pozostających przy życiu – ramię CTH.	34
Tabela 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – ramię ERD.	36
Tabela 11. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – PFS (ramię CTH).	37
Tabela 12. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – TTD (ramię ERD).	38
Tabela 13. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – TTD (ramię CTH).	39
Tabela 14. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3	40
Tabela 15. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku urotelialnym.	42
Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem urotelialnym (<i>Medline przez PubMed</i>).	42
Tabela 17. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.	44
Tabela 18. Użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania <i>THOR</i>	45
Tabela 19. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs.	46
Tabela 20. Użyteczność w populacji ogólnej (<i>Golicki 2021</i>).	47
Tabela 21. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.	49
Tabela 22. Koszty jednostkowe opakowań leku Balversa (erdafitynib).	49
Tabela 23. Ceny jednostkowe komparatorów.	51
Tabela 24. Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych (<i>DGL 26/03/2025</i>).	51
Tabela 25. Zużycie poszczególnych produktów leczniczych Balversa w zależności od schematu dawkowania.	52
Tabela 26. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych.	53
Tabela 27. Koszty leków w przeliczeniu na cykl tygodniowy modelu.	53
Tabela 28. Koszty świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych.	54
Tabela 29. Koszt badania genetycznego w kierunku zmian <i>FGFR3</i>	55
Tabela 30. Koszty związane z testowaniem genetycznym, diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii.	56

Tabela 31. Oszacowanie częstości wykonywania badania okulistycznego.....	56
Tabela 32. Wycena świadczeń realizowanych w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych w programie lekowym B.141.FM.....	57
Tabela 33. Koszty związane z monitorowaniem pacjentów po zakończeniu leczenia oraz po progresji choroby. ..	58
Tabela 34. Koszty świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów po zakończeniu leczenia.....	58
Tabela 35. Zestawienie kosztów diagnostyki i monitorowania pacjentów z mUC.....	59
Tabela 36. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>).....	60
Tabela 37. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (<i>NFZ 132/2024/DSOZ</i>).	60
Tabela 38. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie.	61
Tabela 39. Udziały terapii stosowanych w ramach dalszych linii leczenia.....	62
Tabela 40. Dawkowanie oraz zużycie substancji lekowych w ramach kolejnych linii leczenia.	62
Tabela 41. Zestawienie kosztów dalszych linii leczenia pacjentów z mUC.....	62
Tabela 42. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. <i>AOTMiT WT.521.5.2022</i>).	63
Tabela 43. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. <i>AOTMiT WT.521.5.2022</i>).	64
Tabela 44. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. <i>AOTMiT WT.521.5.2022</i>).	64
Tabela 45. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.	66
Tabela 46. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.	66
Tabela 47. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. <i>UR NFZ 5/2024/IV</i>)	67
Tabela 48. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.	67
Tabela 49. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (<i>UR NFZ 5/2024/IV</i>).....	68
Tabela 50. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.	68
Tabela 51. Porównanie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w ramionach CTH i EV..	70
Tabela 52. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	71
Tabela 53. Wybrane parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.	73
Tabela 54. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	74
Tabela 55. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	77
Tabela 56. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	78
Tabela 57. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	79
Tabela 58. Całkowite koszty leczenia zaawansowanego raka urotelialnego.....	80
Tabela 59. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	81

Tabela 60. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.	82
Tabela 61. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.	82
Tabela 62. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego Balversa.	83
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, z uwzględnieniem RSS.	84
Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, bez uwzględnienia RSS.	86
Tabela 65. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (ERD vs CTH) – minimalne wartości parametrów.	88
Tabela 66. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (ERD vs CTH) – maksymalne wartości parametrów.	89
Tabela 67. Wyniki analizy scenariuszowej (ERD vs CTH) – z uwzględnieniem RSS.	91
Tabela 68. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (ERD vs CTH) – minimalne wartości parametrów.	94
Tabela 69. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (ERD vs CTH) – maksymalne wartości parametrów.	95
Tabela 70. Wyniki analizy scenariuszowej (ERD vs CTH) – bez uwzględnienia RSS.	98
Tabela 71. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (ERD vs CTH).	102
Tabela 72. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (ERD vs CTH).	103
Tabela 73. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant nieuwzględniający RSS (ERD vs CTH).	104
Tabela 74. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (ERD vs CTH).	105
Tabela 75. Autorzy analizy ekonomicznej	110
Tabela 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Balversa w leczeniu raka urotelialnego – Pubmed.	112
Tabela 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Balversa w leczeniu raka urotelialnego – Cochrane Library.	112
Tabela 78. Charakterystyka metodyki i wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.	114
Tabela 79. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2023 rok.	116
Tabela 80. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.	117
Tabela 81. Oszacowanie częstości wykonywania badania okulistycznego.	118
Tabela 82. Świadczenia realizowane w ramach ryczałtu diagnostycznego dla terapii erdafitynibem wraz z częstościami ich wykonywania (na podstawie projektu programu lekowego).	119
Tabela 83. Koszty związane z testowaniem genetycznym, diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii.	120
Tabela 84. Wycena świadczeń realizowanych w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych w programie lekowym B.141.FM.	120
Tabela 85. Koszt diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych erdafitynibem.	124

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat graficzny modelu.	27
Wykres 2. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o OS dla erdafitynibu.	32
Wykres 3. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o OS dla CTH.	33
Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla erdafitynibu.	35
Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla CTH.	36
Wykres 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych TTD dla ERD.	38
Wykres 7. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych TTD dla CTH.	39
Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem mUC.	43
Wykres 9. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - wariant z uwzględnieniem RSS.	79
Wykres 10. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - wariant bez uwzględnienia RSS.	80
Wykres 11. Wyniki analizy wrażliwości, analiza minimalizacji kosztów – wariant z RSS.	85
Wykres 12. Wyniki analizy wrażliwości, analiza minimalizacji kosztów – wariant bez RSS.	86
Wykres 13. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (ERD vs CTH).	90
Wykres 14. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ERD vs CTH).	93
Wykres 15. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (ERD vs CTH).	97
Wykres 16. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ERD vs CTH).	100
Wykres 17. Wyniki analizy probabilistycznej (ERD vs CTH) – wariant z uwzględnieniem RSS.	102
Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (ERD vs CTH).	103
Wykres 19. Wyniki analizy probabilistycznej (ERD vs CTH) – wariant bez uwzględnienia RSS.	104
Wykres 20. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (ERD).	105
Wykres 21. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Balversa.	113

Piśmiennictwo

- AKL Balversa 2025** Balversa (erdafitynib) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2025.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- 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. Data ukończenia: 20 stycznia 2022 r. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
- AOTMiT WT.521.5.2022** Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.521.5.2022. Świadczenia gwarantowane z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej
- AOT-MiT WT.543.5.2024** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139)
- APD Balversa 2025** Balversa (erdafitynib) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2025.
- Beusterien 2010** Beusterien, K.M., et al., Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health Qual Life Outcomes, 2010. 8: p. 50.
- BIA Keytruda 2018** HTA Consulting Sp. z o.o. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu raka urotelialnego. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.00, grudzień 2018. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AW/111_AW_4_OT.4331.31.2019_KEY-TRUDA_2019.07.05.pdf
- CADTH 2024** Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Reimbursement Recommendation (Draft) - erdafitinib (Balversa). Indication: for the treatment of adult patients with locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma (UC) harboring susceptible FGFR3 genetic alterations who have disease progression during at least one line of prior therapy. Version: 1.0. Publication Date: December 2024.
- Cheng 2024** Cheng LJ, Kim J, Mukherjee A, Milloy N, Unsworth M, Ng D. Real-world treatment patterns and quality of life among patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma living in Saudi Arabia, South Korea, Taiwan, and Turkey. Int J Urol. 2024 Aug;31(8):933-943. doi: 10.1111/iju.15497. Epub 2024 May 24. PMID: 38787505.
- ChPL Balversa** Charakterystyka Produktu Leczniczego Balversa z dnia 22.08.2024 r., opublikowana na stronie EMA w dniu 29.08.2024 r. (procedura EMEA/H/C/006050/0000). Dostępne online
- Balversa® (erdafitynib)** w leczeniu 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

	line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa . Data ostatniego dostępu: 08.10.2024 r.
ChPL Carboplatin Pfizer	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Pfizer, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Dostęp on-line: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/639/characteristic . Data ostatniego dostępu: 14.10.2024 r.
ChPL Docetaxel Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord - N/0062 z dnia 30.07.2024 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/docetaxel-accord . Data ostatniego dostępu: 08.10.2024 r.
ChPL Gemcitabine Actavis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine Actavis Dostęp on-line: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/26651/characteristic . Data ostatniego dostępu: 14.10.2024 r.
ChPL Paclitaxel Kabi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi z dnia 10.03.2021 r. Dostępne on-line pod adresem: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public . Data ostatniego dostępu: 08.10.2024 r.
ChPL Padcev 2024	Charakterystyka Produktu Leczniczego Padcev z dnia 27.09.2024 r. (procedura EMEA/H/C/PSUSA/00010989/202312). Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1615.htm Data ostatniego dostępu: 08.10.2024 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 26/03/2025	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8751.html
Domagała 2019	Domagała KM, Blacharska-Krzanowska KA, Strzypek KA. Parenteral nutrition in a patient with advanced cancer. Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine. 2019;11(4):184-187. doi:10.5114/pm.2019.93187.
Golicki 2021	Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943
Grivas 2022	Grivas P, Kopyltsov E, Su PJ, Parnis FX, Park SH, Yamamoto Y, Fong PC, Tournigand C, Climent Duran MA, Bamias A, Caserta C, Chang J, Cislo P, di Pietro A, Wang J, Powles T. Patient-reported Outcomes from JAVELIN Bladder 100: Avelumab First-line Maintenance Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone for Advanced Urothelial Carcinoma. Eur Urol. 2023 Apr;83(4):320-328. doi: 10.1016/j.eururo.2022.04.016. Epub 2022 May 30. PMID: 35654659.
GUS 2024	Baza demograficzna. Wyniki badań bieżących. Dostęp on-line: https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx . Data ostatniego dostępu: 02.08.2024 r.
KRN 2024	Krajowy Rejestr Nowotworów, dane za lata 1999-2021. Dostęp on-line: https://onkologia.org.pl/
Lloyd 2006	Lloyd, A., et al., Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer, 2006. 95(6): p. 683-90.
Loriot 2023	Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, Banek S, Guadalupi V, Ku JH, Valderrama BP, Tran B, Triantos S, Kean Y, Akapame S, Deprince K, Mukhopadhyay S, Stone NL, Siefker-Radtke AO; THOR Cohort 1 Investigators. Erdafitinib or
Balversa® (erdafitinib)	w leczeniu 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

	Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1961-1971. doi: 10.1056/NEJMoa2308849. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870920.
McGregor 2022	McGregor B, O'Donnell PH, Balar A, Petrylak D, Rosenberg J, Yu EY, Quinn DI, Heath EI, Campbell M, Hepp Z, McKay C, Steinberg J, Regnault A, Mazerolle F, Galsky MD. Health-related Quality of Life of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Treated with Enfortumab Vedotin after Platinum and PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy: Results from Cohort 1 of the Phase 2 EV-201 Clinical Trial. Eur Urol. 2022 May;81(5):515-522. doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.032. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35168844; PMCID: PMC9385268.
Merseburger 2019	Merseburger AS, Apolo AB, Chowdhury S, Hahn NM, Galsky MD, Milowsky MJ, 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.
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.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008 Oct 21;6:84. doi: 10.1186/1477-7525-6-84. PMID: 18939982; PMCID: PMC2579282.
NCCN 4.2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer. Version 4.2024 — May 9, 2024.
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 Nov 7;20(1):181. doi: 10.1186/s12894-020-00752-w. PMID: 33160359; PMCID: PMC7648381.
NFZ 10/2025/DSOZ	Zarządzenie Nr 10/2025/DSOZ z dnia 03-02-2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
NFZ 9/2025/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 109/2024/DGL z dnia 07-11-2024 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
NFZ 6/2025/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 6/2025/DSOZ z dnia 21-01-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
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 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.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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

NFZ 02/09/2024	Raport refundacyjny z dnia 02-09-2024 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń – czerwiec 2024 r.
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. <i>Int J Clin Oncol</i> . 2020 Dec;25(12):2090-2098. doi: 10.1007/s10147-020-01770-2. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32833102; PMCID: PMC7677272.
Rosenberg 2023	Rosenberg, J.E., et al., 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. <i>Ann Oncol</i> , 2023. 34(11): p. 1047-1054.
TA498	Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma, Technology appraisal guidance (TA498)
TA788	Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy, Technology appraisal guidance (TA788)
UR NFZ 29/2024/IV	Uchwała Nr 29/2024/IV z dnia 17-10-2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html
UR NFZ 5/2024/IV	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. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html
Ustawa 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw.
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). <i>Clin Transl Oncol</i> . 2022;24(4):613-624.
Van Sanden 2024	Van Sanden S, Youssef A, Baculea S, Stubbs K, Triantos S, Yuan Z, Daly C. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Erdafitinib vs Enfortumab Vedotin in Patients with Locally Advanced Metastatic Urothelial Carcinoma. <i>J Health Econ Outcomes Res</i> . 2024 Aug 20;11(2):49-57. doi: 10.36469/001c.120954. PMID: 39267886; PMCID: PMC11392482.
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. <i>Can Urol Assoc J</i> . 2019 Oct;13(10):318-327. doi: 10.5489/cuaj.6015. PMID: 31059420; PMCID: PMC6788915.
Wu 2022	Wu Q, Qin Y, Liao W, Zhang M, Yang Y, Zhang P, Li Q. Cost-effectiveness of enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2022 Jan 22;14:17588359211068733. doi: 10.1177/17588359211068733. PMID: 35096146; PMCID: PMC8796084.

Balversa® (erdafitinib)

w leczeniu 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

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu 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