

Analiza Wpływu na Budżet Płatnika

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	8
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Metodyka	13
2.1 Porównywane scenariusze	15
2.2 Perspektywa analizy.....	15
2.3 Horyzont czasowy	16
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Balversa oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	16
4 Liczebność populacji.....	20
4.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	20
4.1.1 Oszacowanie maksymalnego potencjału dla wnioskowanej technologii w oparciu o dostępne dane epidemiologicznej.....	21
4.1.2 Oszacowanie realnej liczebności populacji dla wnioskowanej technologii w oparciu o prognozy rzeczywistej liczby leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1	26
4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	34
4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	35
5 Prognoza udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w porównywanych scenariuszach	35
5.1 Scenariusz istniejący	36
5.2 Scenariusz nowy	37
5.2.1 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego).....	38
6 Analiza kosztów	39
7 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)	42
8 Założenia wariantów analizy wrażliwości	43
9 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	44

10	Wyniki analizy wpływu na budżet	46
10.1	Wariant podstawowy	46
10.1.1	Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS	46
10.1.2	Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.....	49
10.1.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Balversa we wnioskowanym programie lekowym.....	52
10.2	Wariant minimalny	52
10.2.1	Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS	52
10.2.2	Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.....	53
10.2.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Balversa we wnioskowanym programie lekowym.....	54
10.3	Wariant maksymalny	54
10.3.1	Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS	54
10.3.2	Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.....	55
10.3.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Balversa we wnioskowanym programie lekowym.....	56
10.4	Analiza wrażliwości	56
10.4.1	Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS	56
10.4.2	Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.....	58
11	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	60
12	Aspekty etyczne i społeczne.....	60
13	Dyskusja i ograniczenia	61
14	Wnioski końcowe	63
15	Załączniki.....	64
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	64
15.2	Liczebność populacji (maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii) – szczegółowe omówienie etapów oszacowania.....	64
15.3	Oszacowanie liczby pacjentów z progresją po leczeniu inhibitorem PD-L1 w oparciu o model przepływu pacjentów w programie leczenia awelumabem.....	71
15.4	Oszacowanie liczby pacjentów z nawrotem po leczeniu inhibitorem PD-1 w oparciu o model przepływu pacjentów w programie leczenia niwolumabem	74
15.5	Tygodniowe koszty technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych	77
	Spis Tabel	93

Spis Wykresów	95
Piśmiennictwo.....	96

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	<i>Akaike information criterion</i>
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWE	awelumab
bd.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CTH	chemioterapia
CUA	Analiza użyteczności kosztów (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbyto netto
DMFS	Przeżycie wolne od wznowy uogólnionej (z ang. <i>distant metastasis-free survival</i>)
DOC	docetaksel
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</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>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Krzywe Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

mUC	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (z ang. <i>metastatic urothelial carcinoma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIWO	niwolumab
OS	całkowity czas przeżycia (z ang. <i>overall survival</i>),
p.p.	Punkt procentowy
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PDD	Średnia przepisywana dawka dobową (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed death-ligand 1</i>)
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>),
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative dose intensity</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>),
RWE	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki (z ang. <i>Real world evidence</i>)
TTD	czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time to treatment discontinuation</i>),
UC	Rak urotelialny (z ang. <i>urothelial cancer</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego 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, w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

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

Metodyka

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym (poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym) lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

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

- **istniejącym**, w którym produkt leczniczy Balversa (erdafitynib) nie jest obecnie refundowany systemowo ze środków publicznych. Aktualnie w rozważanym wskazaniu chorzy w stanie sprawności ECOG 0-1 mogą otrzymać terapię enfortumabem wedotyny (EV) w ramach programu lekowego B.141.FM. lub standardową chemioterapię (reprezentowaną w modelu przez monoterapię docetakselem), natomiast u chorych z ECOG = 2 stosowana jest standardowa CTH (brak refundacji EV w tej grupie chorych; *MZ 19/03/2025*)
- **nowym**, w którym zakłada się, że Minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Balversa zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. W scenariuszu nowym, wnioskowana interwencja zastąpi częściowo lub w całości technologie opcjonalne stosowane w rozważanej populacji docelowej (EV i CTH).

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

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

Na podstawie powyższego, populację docelową dla wnioskowanej technologii w warunkach polskich stanowią obecnie pacjenci z progresją choroby podczas lub po uprzedniej terapii podtrzymującej awelumabem, lub z nawrotem choroby

W związku z powyższym, kluczowym elementem oszacowania liczebności populacji docelowej była prognoza rzeczywistej liczby pacjentów włączanych na immunoterapię w ramach programu B.141.FM. Modelowanie przepływu

pacjentów w programie wykonano oparciu o historyczne dane NFZ oraz rozkłady czasu przeżycia wolnego od progresji (dla awelumabu) i przeżycia wolnego od wznowy uogólnionej (dla niwolumabu), zaczerpnięte z badań RCT i RWE.

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

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

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

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

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą

spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 365.

Wyniki

Liczebność populacji

Maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii (tj. liczebność populacji przy założeniu stosowania inhibitorów PD-1 i PD-L1 u 100% chorych spełniających kryteria leczenia w programie B.141.FM. oraz 100% testowanych w kierunku mutacji genu *FGFR3*), oszacowano na **138 i 151 pacjentów** w pierwszych dwóch latach refundacji leku Balversa (2026 i 2027 rok).

Po uwzględnieniu prognozy rzeczywistej liczby leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w warunkach polskich, **realna liczebność populacji docelowej** dla wnioskowanej technologii wynosi **81 i 90 pacjentów** w 2026 i 2027 roku.

W wariancie podstawowym analizy, prognozowana roczna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem erdafitynibu, wynosi [REDACTED]

Wpływ na budżet: wariant podstawowy

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Balversa w ramach

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

- [REDACTED] (Rok 1) i [REDACTED] (Rok 2) w wariancie z uwzględnieniem RSS
- 2,5 mln zł (Rok 1) i 6,5 mln zł (Rok 2) w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Prognozowana wartość refundacji produktu Balversa po objęciu refundacją ze środków budżetowych wynosi kolejno:

- [REDACTED] (Rok 1) i [REDACTED] (Rok 2) w wariancie z uwzględnieniem RSS
- [REDACTED] (Rok 1) i [REDACTED] (Rok 2) w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Prognozowana w wariancie podstawowym roczna liczba zrefundowanych opakowań produktu Balversa (łącznie wszystkie prezentacje leku) wynosi kolejno [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

Wpływ na budżet: warianty skrajne (min-max)

W wariantach skrajnych analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o (min-max):

- [REDACTED] (Rok 1) i [REDACTED] (Rok 2) w wariancie z uwzględnieniem RSS
- 1,9-3,1 mln zł (Rok 1) i 4,9-7,8 mln zł (Rok 2) w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność prognozy inkrementalnego wpływu na budżet. We wszystkich wariantach AW

wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii wiązało się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika, w zakresie 1,9-3,9 mln zł (wariant z RSS) i 7,3-15,2 mln zł (wariant bez RSS) łącznie w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Balversa. Największy wpływ na wyniki inkrementalne miało oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Balversa 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, wydatki płatnika publicznego wzrosną umiarkowanie (o 2,3 mln zł w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej) w stosunku do stanu istniejącego (wyniki wariantu podstawowego z uwzględnieniem proponowanego RSS). Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły względną stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy objęcie refundacją produktu Balversa we wnioskowanej populacji wiąże się z umiarkowanym wzrostem wydatków dla budżetu refundacyjnego NFZ. Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji erdafitynibu we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielenia świadczeń zdrowotnych.

**ANALIZA
WPŁYWU
NA BUDŻET PŁATNIKA**



1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego 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, w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

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)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Balversa 2025*.

2 Metodyka

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



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

Wykonana analiza obejmuje następujące etapy obliczeniowe:

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

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

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 365 zawierającym również model analizy ekonomicznej *AE Balversa 2025*, co pozwoliło na bezpośrednie połączenie oszacowań kosztów w obu analizach i zapewniło ich pełną spójność.

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

2.1 Porównywane scenariusze

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

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Balversa (erdafitynib) nie jest obecnie refundowany systemowo ze środków publicznych. Aktualnie w rozważanym wskazaniu choroby w stanie sprawności ECOG 0-1 mogą otrzymać terapię enfortumabem wedotyny (EV) w ramach programu lekowego B.141.FM. lub standardową chemioterapię (reprezentowaną w modelu przez monoterapię docetakselem), natomiast u chorych z ECOG = 2 stosowana jest standardowa CTH (brak refundacji EV w tej grupie chorych; *MZ 19/03/2025*).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Balversa zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. W scenariuszu nowym, wnioskowana interwencja zastąpi częściowo lub w całości technologie opcjonalne stosowane w rozważanej populacji docelowej (EV i CTH).

2.2 Perspektywa analizy

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

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

2.3 Horyzont czasowy

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

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ objęcia refundacją leku Balversa na budżet płatnika w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji erdafitynibu we wnioskowanym wskazaniu, tj. w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Balversa w rozważanym wskazaniu.

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

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na tygodniowe cykle, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach. Długość cyklu pozwala na zachowanie spójności z modelem analizy ekonomicznej (*AE Balversa 2025*) oraz umożliwia na bardziej precyzyjną prognozę zapotrzebowania na wnioskowaną technologię w przedziałach miesięcznych.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Balversa oraz 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 niejawne, dlatego powyższy tryb finansowania leczenia nie został uwzględniony w analizie.

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

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.
	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.
	Ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:	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.

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

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodnie z <i>Ustawa 2023</i>	Kwalifikacja do 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]

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	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa, tabletki powlekane, 84 tab. a 3 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa, tabletki powlekane, 28 tab. a 4 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa, tabletki powlekane, 56 tab. a 4 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa, tabletki powlekane, 28 tab. a 5 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe				
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 AE Balversa 2025; ⁷⁾ według CZN oraz PDD.

4 Liczebność populacji

4.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym (poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym) lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1)

Na chwilę obecną w programie lekowym B.141.FM. refundowane są dwa inhibitory PD-1/PD-L1:

- inhibitor PD-L1 – awelumab (Bavencio), stosowany w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny,

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

- inhibitor PD-1 – niwolumab (Opdivo), stosowany w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0.

Na podstawie powyższego, populację docelową dla wnioskowanej technologii w warunkach polskich stanowią obecnie pacjenci:

- z progresją choroby podczas lub po uprzedniej terapii podtrzymującej awelumabem, lub
- z nawrotem choroby [REDACTED]

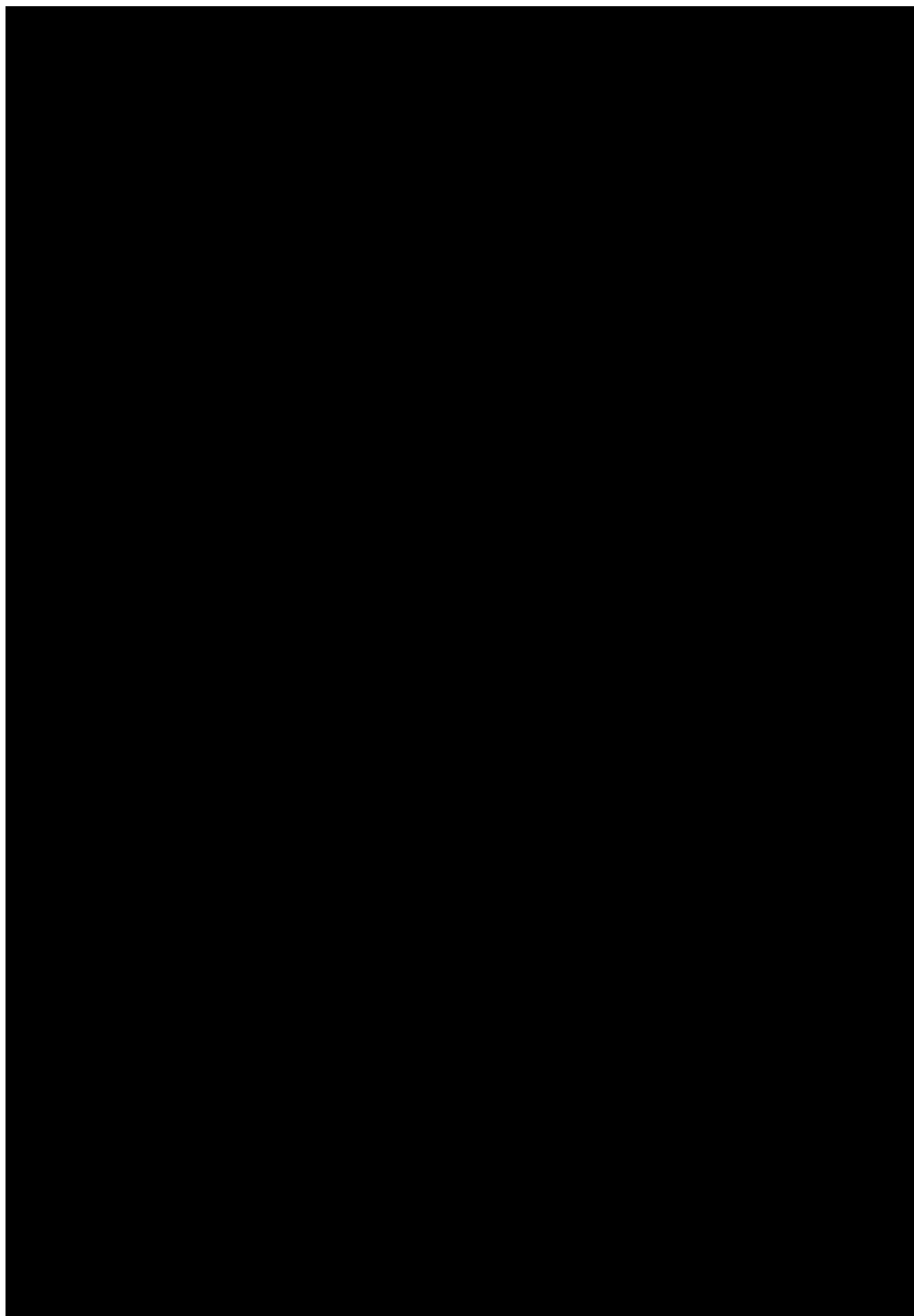
Oszacowanie liczebności populacji docelowej omówiono w kolejnych częściach rozdziału. W pierwszej kolejności przedstawiono oszacowanie własne **maksymalnego potencjału** dla erdafitynibu w oparciu o dostępną epidemiologię, tj. przy założeniu objęcia leczeniem wszystkich pacjentów kwalifikujących się do refundowanej immunoterapii inhibitorem PD-1 (niwolumab) lub PD-L1 (awelumab) w programie B.141 (zob. Rozdział 4.1.1).

Na podstawie ww. oszacowania oraz prognozy rzeczywistej liczby stosujących immunoterapię w programie B.141 wykonanej w oparciu o historyczne dane NFZ, oszacowano **realną liczebność populacji docelowej** (zob. Rozdział 4.1.2), która stanowiła podstawę dalszych kalkulacji wpływu na budżet.

4.1.1 Oszacowanie maksymalnego potencjału dla wnioskowanej technologii w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne

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

Wykres 1. Diagram oszacowania populacji docelowej – maksymalny potencjał dla erdafitynybu.



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

Poszczególne etapy oszacowania maksymalnego potencjału dla erdafitynibu w pierwszych dwóch latach po zakładanym objęciu refundacją produktu Balversa ze środków budżetowych (2026-2027) przedstawia Tabela 4. Jak wspomniano, zgodnie z aktualnym statusem refundacyjnym immunoterapii raka urotelialnego, w warunkach polskich erdafitynib będzie stosowany po progresji w trakcie lub po zakończeniu leczenia podtrzymującego awelumabem lub też po nawrocie choroby [REDACTED] [REDACTED] niwolumabu w leczeniu uzupełniającym. W związku z powyższym, w oszacowaniu uwzględniono niezależnie ścieżki leczenia z zastosowaniem każdego z leków.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego B.141.FM. „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10 C65, C66, C67, C68)” (projekt programu przedstawiono w *APD Balversa 2025*), wśród głównych kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia erdafitynibem w ramach programu należy wymienić:

- histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego,
- rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia,
- obecność podatnych zmian genetycznych *FGFR3*,
- progresja radiologiczna choroby podczas lub po terapii 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,
- stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG.

Schemat oszacowania populacji uwzględnia wymienione powyżej główne kryteria kwalifikacji do programu, z pominięciem m.in. szczegółowych kryteriów dotyczących chorób współistniejących. Oszacowanie reprezentuje maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii, tj. nie uwzględnia ograniczeń związanych z dostępem do leczenia w programie lekowym oraz zakłada testowanie w kierunku zmian genetycznych *FGFR3* u wszystkich pacjentów.

Jako punkt wyjścia oszacowania przyjęto liczbę nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce (ICD-10: C67) wg KRN i Globocan i uwzględniając kolejno zaczerpnięte z literatury: udział raka urotelialnego w liczbie rozpoznanych C67, udział innych lokalizacji raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C68), odsetek rozpoznanych UC w stadium zaawansowanym i ryzyko progresji z wcześniejszych stadiów do stadium zaawansowanego, oszacowana roczna liczba chorych z nowo rozpoznanym

zaawansowanym rakiem urotelialnym wynosi ok. 3,5 tys. rocznie w pierwszych dwóch latach zakładanej refundacji wnioskowanej technologii (lata 2026-2027), z czego ok. 1,0 tys. pacjentów rocznie kwalifikowałoby się do zastosowania awelumabu w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące. Z kolei roczna liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia adiuwantowego niwolumabem, oszacowana w ramach analizy na budżet załączonej do wniosku refundacyjnego dla produktu Opdivo, wynosi ok. 500 chorych rocznie. Po uwzględnieniu kolejnych etapów oszacowania (progresja po zastosowaniu awelumabu, wczesny nawrót po zastosowaniu niwolumabu, odsetek kwalifikujący się do kolejnej linii leczenia, potwierdzenie obecności zmian w genie *FGFR3*, **maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii** (tj. liczebność populacji przy założeniu stosowania inhibitorów PD-1 i PD-L1 u 100% chorych spełniających kryteria leczenia w programie B.141.FM. oraz 100% testowanych w kierunku mutacji genu *FGFR3*), oszacowano na **138 i 151 pacjentów** rocznie kolejno w 2026 i 2027 roku.

Poszczególne etapy oszacowania omówiono szczegółowo w załączniku 15.2.

Tabela 4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (maksymalny potencjał) dla produktu leczniczego Balversa (erdafitynib) w pierwszych dwóch latach refundacji.

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2026 r.	Liczba pacjentów: 2027 r.	Źródło
<i>Populacja z zaawansowanym rakiem urotelialnym</i>					
1	Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza u osób dorosłych (ICD-10: C67)	-	10 862	11 046	Prognoza na podst. Globocan + KRN
2	w tym: rak urotelialny	90% z (1)	9 776	9 942	<i>Chłosta 2013, Księżek 2022, Martin 2016</i>
3	Inne lokalizacje raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C68)	8,9% z (2)+(3)	957	973	<i>Bhatt 2012, Eylert 2013</i>
4	Łączna liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego (wszystkie lokalizacje)	-	10 733	10 915	Suma (2)+(3)
5	Liczba chorych w stopniu IV zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy	19,2% z (4)	2 057	2 092	<i>Aly 2020</i>
6	Liczba chorych w stopniu III zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy	80,8% z (4)	8 676	8 823	<i>Aly 2020</i>
7	W tym: chorzy, u których wystąpi progresja do stadium zaawansowanego	16,9% z (6)	1 466	1 491	<i>Stein 2001</i>
8	Łączna liczba nowych zachorowań na zaawansowanego raka urotelialnego	-	3 523	3 582	Suma (5)+(7)

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

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2026 r.	Liczba pacjentów: 2027 r.	Źródło
<i>Populacja z nawrotem [REDACTED] niwolumabem w terapii uzupełniającej</i>					
9	rak naciekający błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0	-	497	505	Na podstawie AWA Opdivo 2023
10	Liczba chorych włączanych na terapię uzupełniającą inhibitorem PD-1 (niwolumabem)	100% z (9)	497	505	Założenie (maksymalny potencjał)
11	Liczba chorych z nawrotem [REDACTED]	32-41% z (10)	202 *	163	[REDACTED]
12	w tym: chorzy otrzymujący dalszą linię leczenia	77,7% z (11)	157	127	na podst. CheckMate 274 (Galsky 2024)
<i>Populacja z progresją w trakcie lub po zastosowaniu awelumabu w terapii podtrzymującej</i>					
13	Liczba chorych z zaawansowanym rakiem urotelialnym, otrzymujących pierwszą linię leczenia systemowego	49,8% z (8)	1 754	1 783	Maráz 2023
14	w tym chorzy otrzymujący chemioterapię opartą na platynie	91,8% z (13)	1 609	1 637	Maráz 2023
15	w tym chorzy uzyskujący odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby po CTH	69% z (14)	1 110	1 129	Średnia z von der Maase 2000, Dogliotti 2007, Bellmunt 2012
16	w tym: stan sprawności ECOG 0-1	90,7% z (15)	1 007	1 024	Barthélémy 2024
17	Liczba chorych włączanych na terapię podtrzymującą inhibitorem PD-L1 (awelumabem)	100% z (16)	1 007	1 024	Założenie (maksymalny potencjał)
18	Liczba chorych z progresją w trakcie lub po zakończeniu terapii podtrzymującej awelumabem	79-91% z (17)	797	934	Modelowanie przepływu leczonych na podstawie krzywej DFS z badania RWE (Moon 2024)
19	w tym: chorzy otrzymujący dalszą linię leczenia	70,2% z (18)	559	656	Barthélémy 2024
<i>Populacja docelowa dla erdafitynibu (maksymalny potencjał)</i>					
20	Liczba chorych z nawrotem [REDACTED] (niwolumab w leczeniu uzupełniającym) lub z progresją po zastosowaniu inhibitora PD-L1 (awelumab w leczeniu podtrzymującym), kwalifikujących się do dalszego leczenia	-	717	782	Suma (12)+(19)
21	w tym: stan sprawności ECOG 0-2	100% z (20)	717	782	Założenie, uzasadnione wymaganym dobrym stanem sprawności (ECOG 0-

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

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2026 r.	Liczba pacjentów: 2027 r.	Źródło
					1) podczas leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1
22	w tym: testowani w kierunku mutacji genu <i>FGFR3</i>	100% z (21)	717	782	Założenie własne (maksymalny potencjał)
23	w tym: potwierdzone występowanie wrażliwej mutacji genu <i>FGFR3</i>	19,3% z (22)	138	151	średnia z <i>Loriot 2023</i> , <i>Helsten 2016</i> , <i>Basin 2024</i>
Liczebność populacji docelowej (maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii)			138	151	

* w 2026 r. doliczono populację „zastaną”, tj. pacjentów, u których nawrót po leczeniu niwolumabem wystąpił w latach 2024-2025 i którzy dożywają 2026 r.

Wykonane oszacowanie epidemiologiczne maksymalnego potencjału stanowiło punkt wyjścia do wyznaczenia realnej liczebności populacji docelowej w horyzoncie analizy, tj. z uwzględnieniem rzeczywistego poziomu stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 w Polsce; szczegółowy przedstawiono w Rozdziale 4.1.2.

4.1.2 Oszacowanie realnej liczebności populacji dla wnioskowanej technologii w oparciu o prognozy rzeczywistej liczby leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1

Rzeczywisty potencjał dla wnioskowanej technologii wyznaczono w oparciu o schemat wykorzystany w oszacowaniu epidemiologicznym (zob. Rozdział 4.1.1, Wykres 1), przy czym odsetek pacjentów otrzymujących leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1 (niwolumabem w leczeniu uzupełniającym i awelumabem w leczeniu podtrzymującym), przyjęto zgodnie z wykonaną prognozą rozpowszechnienia ww. terapii w programie B.141.FM od rozpoczęcia ich refundacji do końca horyzontu analizy.

Inhibitory PD-1/PD-L1 są objęte finansowaniem w programie leczenia raka urotelialnego stosunkowo od niedawna (awelumab – od 1 listopada 2022 r., niwolumab – od 1 listopada 2023 r.), dlatego liczba pacjentów włączanych do programu, jak również liczba pacjentów z progresją po immunoterapii nie jest jeszcze ustabilizowana. Z tego względu wykorzystanie w kalkulacjach wpływu na budżet liczebności populacji przedstawionej w Rozdziale 4.1.1, które reprezentują maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii, prowadziłoby do zawyżenia rzeczywistej liczebności chorych po przebytych leczeniu inhibitorem PD-L1/PD-1. W związku z powyższym, aby dokładniej oszacować liczbę pacjentów kwalifikujących

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

się do leczenia erdafitynibem w pierwszych latach obowiązywania refundacji, przeprowadzono modelowanie przepływu pacjentów leczonych awelumabem i niwolumabem w kolejnych miesiącach od wprowadzenia ich do programu lekowego.

Miesięczne liczby nowych pacjentów (rozpoczynających leczenie awelumabem i niwolumabem) w okresie do grudnia 2023 r. wyznaczono na podstawie danych zamieszczonych w portalu Statystyki NFZ (<https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>). Ponadto, w oparciu o dane z załącznika do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. (UR NZ 29/2024/IV) oszacowano średniomiesięczną liczbę nowych pacjentów w okresie styczeń-czerwiec 2024 r. Następnie, na tej podstawie wykonano prognozę liczby pacjentów nowowłączanych na awelumab i niwolumab na lata 2024-2027 r., zakładając:

- Liniowy wzrost udziału awelumabu w populacji docelowej dla tej terapii (oszacowanego zgodnie ze schematem przedstawionym w Rozdziale 4.1), ustalony na poziomie wzrostu udziału w roku 2024 r względem 2023 r. (7,6 p.p. rocznie); zob. Tabela 5;
- Liniowy wzrost udziału niwolumabu w populacji docelowej dla tej terapii (oszacowanego zgodnie ze schematem przedstawionym w Rozdziale 4.1), ustalony na poziomie wzrostu udziału w roku 2025 r względem 2024 r. oszacowanego w ramach analizy wpływu na budżet leku Opdivo w rozważanym wskazaniu (16,2 p.p.; na podst. AWA *Opdivo* 2023); zob. Tabela 6.

Tabela 5. Historyczna (01.2023-06.2024) i prognozowana (07.2024-12.2027) liczba pacjentów rozpoczynających leczenie awelumabem w programie B.141.FM.

rok	Populacja docelowa *	Liczba nowych pacjentów	udział
2023	956	285 **	29,8%
2024	973	364 **	37,4%
2025	990	445	44,9%
2026	1 007	528	52,5%
2027	1 024	615	60,0%

* zgodnie z oszacowaniem epidemiologicznym wg schematu przedstawionego w Rozdziale 4.1.1 (Wykres 1, Tabela 4)

** 2023-06.2024 – na podstawie rzeczywistych danych NFZ (portal Statystyki NFZ); liczebność za okres 07-12.2024 przyjęto jak dla pierwszego półrocza 2024

Tabela 6. Historyczna (11.2023-06.2024) i prognozowana (07.2024-12.2027) liczba pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem w programie B.141.FM.

rok	Populacja docelowa *	Liczba nowych pacjentów	udział
2023 (od listopada)	468	9 *	1,9%
2024	478	167 **	34,9%
2025	488	250	51,1%
2026	497	334	67,3%
2027	505	422	83,5%

* zgodnie z oszacowaniem epidemiologicznym wg schematu przedstawionego w Rozdziale 4.1.1 (Wykres 1, Tabela 4)
** 2023-06.2024 – na podstawie rzeczywistych danych NFZ (portal Statystyki NFZ); liczebność za okres 07-12.2024 przyjęto jak dla pierwszego półrocza 2024

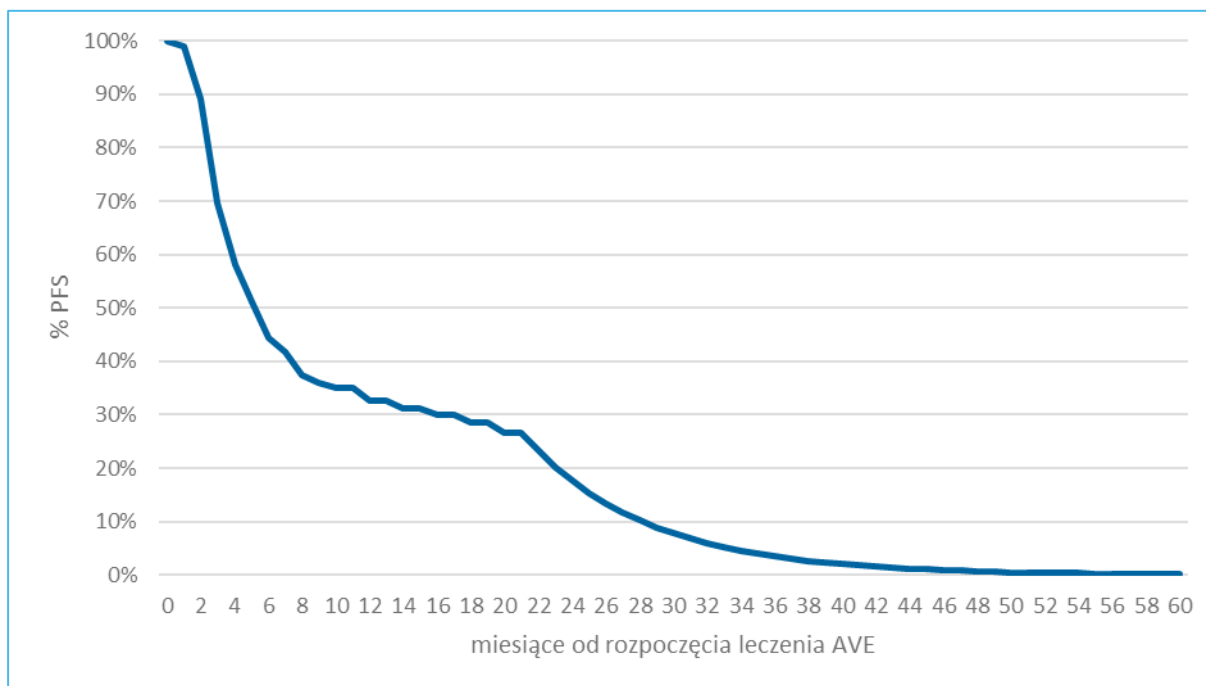
Zakładając równomierną liczbę nowych pacjentów w każdym miesiącu danego roku w latach 2024-2027, wyznaczono miesięczne liczby pacjentów włączanych do leczenia awelumabem i niwolumabem (szczegółowe dane przedstawiono w załącznikach 15.3 i 15.4 – Tabela 38 i Tabela 40). Następnie u pacjentów włączonych do terapii awelumabem wyznaczano miesięczne prawdopodobieństwa progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia, a u pacjentów włączonych do terapii niwolumabem - miesięczne prawdopodobieństwa nawrotu uogólnionego

Prawdopodobieństwa progresji w trakcie lub po zakończeniu leczenia awelumabem zaczerpnięto z krzywej Kaplana-Meiera PFS z badania RWE dla awelumabu (*Moon 2024*). Ze względu na ograniczony horyzont obserwacji oraz niską liczebność populacji *at-risk* w końcowej części krzywej w badaniu, wykorzystano model PFS składany z krzywej KM (do momentu, w którym liczebność populacji pozostającej w ocenie PFS spada poniżej 5% liczebności wyjściowej; 21 miesięcy) oraz ekstrapolacji wykładniczej po 21 miesiącu.

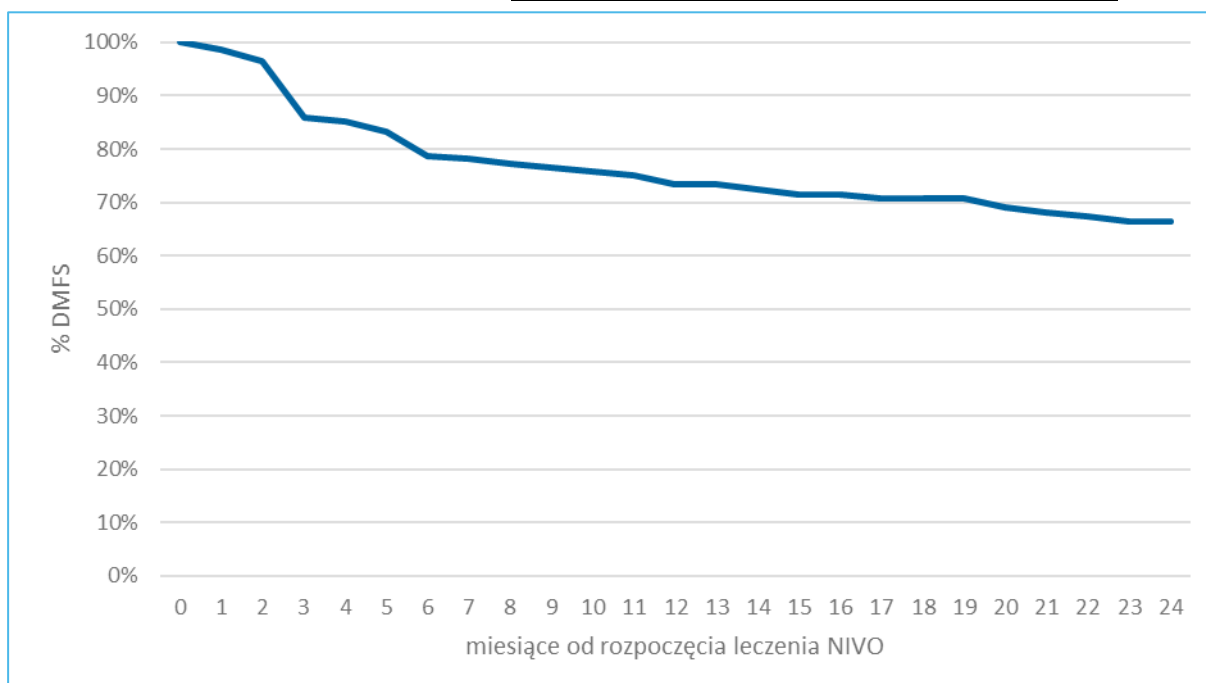
Prawdopodobieństwa nawrotu choroby zaczerpnięto z krzywej Kaplana-Meiera DMFS (przeżycie bez wznowy uogólnionej) z podgrupy z ekspresją PD-1≥1% w rejestracyjnym badaniu RCT dla niwolumabu *CheckMate 274 (Galsky 2024)*. Wykorzystanie krzywej DMFS zamiast DFS (przeżycie wolne od nawrotu) uznano za zasadne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

Wykresy krzywych przedstawiono poniżej, a wartości punktowe PFS i DMFS w poszczególnych miesiącach – w załącznikach 15.3 i 15.4 (Tabela 37 i Tabela 39).

Wykres 2. Krzywa PFS (estymator KM z ekstrapolacją wykładniczą, na podst. *Moon 2024*), przyjęta w modelowaniu liczby pacjentów z progresją po zastosowaniu awelumabu.



Wykres 3. Krzywa DMFS (estymator KM, na podst. *CheckMate 274; Galsky 2024*), przyjęta w modelowaniu liczby pacjentów z nawrotem [REDACTED].



Na podstawie comiesięcznej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie awelumabem i niwolumabem oraz krzywych: PFS dla awelumabu i DMFS dla niwolumabu, wyznaczono liczbę nowych przypadków

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

progresji po AWE oraz nawrotów po NIWO dla każdego miesiąca rozważanego horyzontu czasowego (zob. Tabela 38 i Tabela 40 w załącznikach 15.3 i 15.4).

Podsumowanie prognozowanej liczby nowych progresji choroby po zastosowaniu awelumabu i nowych nawrotów choroby [REDAKTOWANO] niwolumabem w ujęciu rocznym przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Prognozowana roczna liczba nowych progresji choroby po zastosowaniu awelumabu i nowych nawrotów choroby [REDAKTOWANO]

Rok	Liczba nowych progresji po zastosowaniu AWE	Liczba nowych nawrotów po zastosowaniu NIWO
2024	239	29
2025	350	63
2026	445	94
2027	531	123

Biorąc pod uwagę, że u części chorych (nie leczonych uprzednio platyną) nie ma obecnie możliwości zastosowania nowoczesnej terapii (EV) bezpośrednio po niwolumabie, w pierwszym roku analizy (2026 r.) uwzględniono – poza nowymi nawrotami – również populację zastaną, tj. pacjentów, u których nawrót wystąpił we wcześniejszych latach i którzy dożyli 2026 r. Liczebność tę oszacowano na 48 pacjentów, na podstawie liczby nawrotów 29 w 2024 r. i 63 w 2025 r. i przy założeniu mediany przeżycia w zaawansowanym mUC na poziomie 16,1 mies. (Powles 2024).

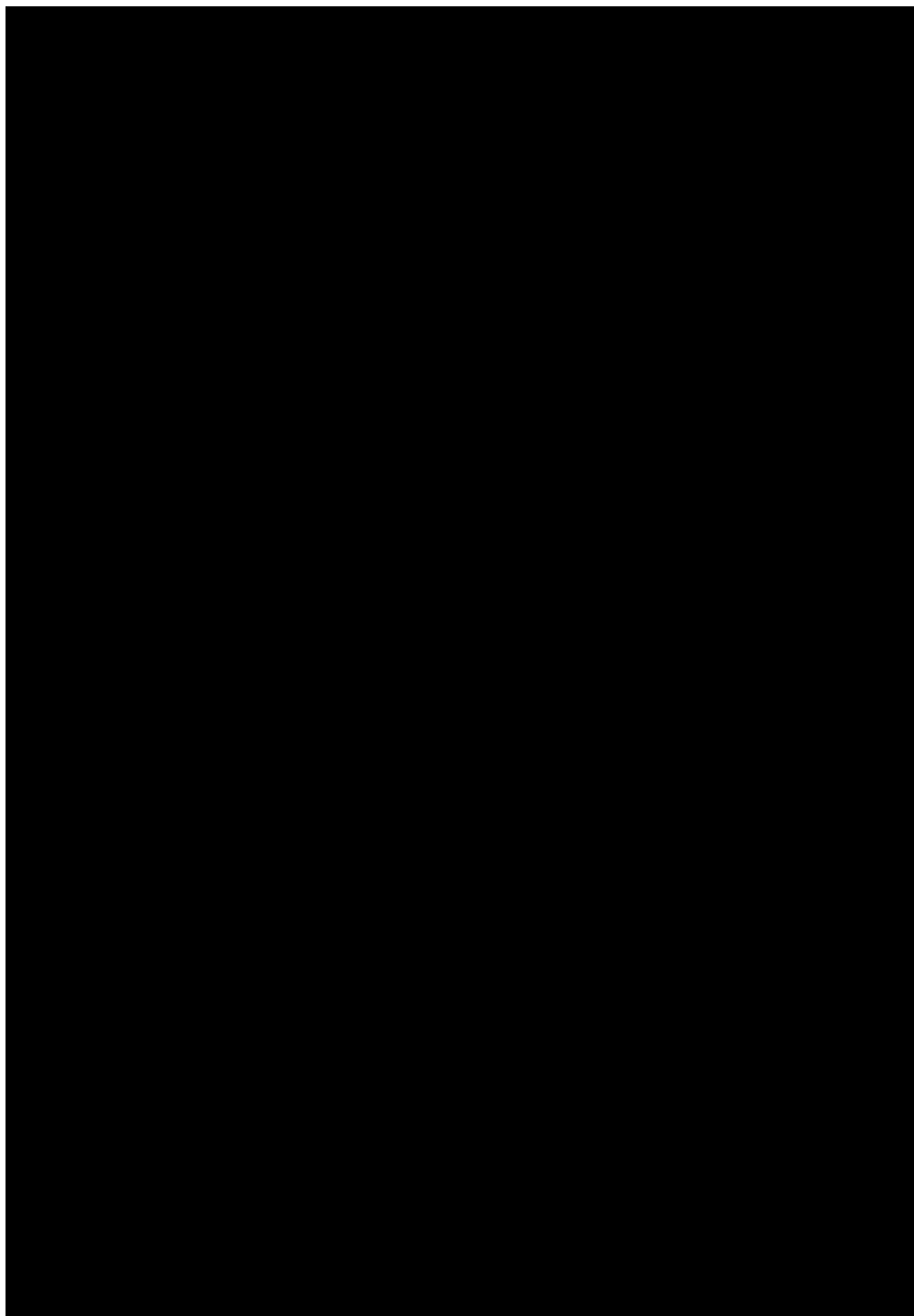
Ostatecznie, liczba progresji po AWE / nawrotów po NIWO w horyzoncie analizy wpływu na budżet wynosi odpowiednio 445 / 142 w Roku 1 i 531 / 124 w Roku 2.

Tabela 8. Prognozowana roczna liczba nowych progresji choroby po zastosowaniu awelumabu i nawrotów choroby [REDAKTOWANO] niwolumabem w horyzoncie analizy.

Rok analizy	Liczba nowych progresji po zastosowaniu AWE	Liczba nowych nawrotów po zastosowaniu NIWO
Rok 1 (2026 r.)	445	142
Rok 2 (2027 r.)	531	123

Dalsze etapy oszacowania, w tym odsetek chorych otrzymujących kolejną linię leczenia systemowego po AWE i NIWO, odsetek chorych z ECOG 0-2, *testing rate* oraz potwierdzenie obecności zmian genu *FGFR3*, przyjęto zgodnie z oszacowaniem maksymalnego potencjału (zob. Rozdział 4.1.1) omówionym szczegółowo w załączniku 15.2. Oszacowanie realnej liczebności populacji przedstawia Wykres 4.

Wykres 4. Diagram oszacowania populacji docelowej – realna liczebność populacji.



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

Kolejne etapy kalkulacji wraz z wykorzystanymi źródłami danych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Oszacowanie realnej liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Balversa (erdafitynib) w pierwszych dwóch latach refundacji.

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2026 r.	Liczba pacjentów: 2027 r.	Źródło
<i>Populacja z zaawansowanym rakiem urotelialnym</i>					
1	Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza u osób dorosłych (ICD-10: C67)	-	10 862	11 046	Prognoza na podst. Globocan + KRN
2	w tym: rak urotelialny	90% z (1)	9 776	9 942	Chłosta 2013, Książek 2022, Martin 2016
3	Inne lokalizacje raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C68)	8,9% z (2)+(3)	957	973	Bhatt 2012, Eylert 2013
4	Łączna liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego (wszystkie lokalizacje)	-	10 733	10 915	Suma (2)+(3)
5	Liczba chorych w stopniu IV zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy	19,2% z (4)	2 057	2 092	Aly 2020
6	Liczba chorych w stopniu III zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy	80,8% z (4)	8 676	8 823	Aly 2020
7	W tym: chorzy, u których wystąpi progresja do stadium zaawansowanego	16,9% z (6)	1 466	1 491	Stein 2001
8	Łączna liczba nowych zachorowań na zaawansowanego raka urotelialnego	-	3 523	3 582	Suma (5)+(7)
<i>Populacja z nawrotem [REDAKTED] niwolumabem w terapii uzupełniającej</i>					
9	rak naciekający błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0	-	497	505	Na podstawie AWA Opdivo 2023
10	Liczba chorych włączanych na terapię uzupełniającą inhibitorem PD-1 (niwolumabem)	67-84% z (9)	334	422	prognoza na podst. danych NFZ i AWA Opdivo 2023
11	Liczba chorych z nawrotem [REDAKTED]	[REDAKTED]	142 *	123	[REDAKTED]
12	w tym: chorzy otrzymujący dalszą linię leczenia	77,7% z (11)	110	95	na podst. CheckMate 274 (Galsky 2024)
<i>Populacja z progresją w trakcie lub po zastosowaniu awelumabu w terapii podtrzymującej</i>					
13	Liczba chorych z zaawansowanym rakiem urotelialnym, otrzymujących pierwszą linię leczenia systemowego	49,8% z (8)	1 754	1 783	Maráz 2023

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

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2026 r.	Liczba pacjentów: 2027 r.	Źródło
14	w tym chorzy otrzymujący chemioterapię opartą na platynie	91,8% z (13)	1 609	1 637	Maráz 2023
15	w tym chorzy uzyskujący odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby po CTH	69% z (14)	1 110	1 129	Średnia z von der Maase 2000, Dogliotti 2007, Bellmunt 2012
16	w tym: stan sprawności ECOG 0-1	90,7% z (15)	1 007	1 024	Barthélémy 2024
17	Liczba chorych włączanych na terapię podtrzymującą inhibitorem PD-L1 (awelumabem)	52-60% z (16)	528	615	prognoza na podst. danych NFZ
18	Liczba chorych z progresją w trakcie lub po zakończeniu terapii podtrzymującej awelumabem	79-91% z (17)	445	531	Modelowanie przepływu leczonych na podstawie krzywej DFS z badania RWE (Moon 2024)
19	w tym: chorzy otrzymujący dalszą linię leczenia	70,2% z (18)	312	373	Barthélémy 2024
Populacja docelowa dla erdafitynibu (realny potencjał)					
20	Liczba chorych z nawrotem [REDAKTOWANE] (niwolumab w leczeniu uzupełniającym) lub z progresją po zastosowaniu inhibitora PD-L1 (awelumab w leczeniu podtrzymującym), kwalifikujących się do dalszego leczenia	-	422	468	Suma (12)+(19)
21	w tym: stan sprawności ECOG 0-2	100% z (20)	422	468	Założenie, uzasadnione wymaganiem dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1) podczas leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1
22	w tym: testowani w kierunku mutacji genu <i>FGFR3</i>	100% z (21)	422	468	Założenie własne (maksymalny potencjał)
23	w tym: potwierdzone występowanie wrażliwej mutacji genu <i>FGFR3</i>	19,3% z (22)	81	90	średnia z Loriot 2023, Helsten 2016, Basin 2024
Liczebność populacji docelowej (maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii)			81	90	

* w 2026 r. doliczono populację „zastaną”, tj. pacjentów, u których nawrót po leczeniu niwolumabem wystąpił w latach 2024-2025 i którzy dożywają 2026 r.

Ostatecznie, roczna liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii, z uwzględnieniem prognozy rzeczywistej liczby leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w warunkach polskich, wynosi kolejno **81** (2026 r.) i **90** (2027 r.) 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

Ze względu na fakt, że technologie opcjonalne możliwe do zastosowania w rozważanej populacji docelowej różnią się w zależności od statusu sprawności pacjenta (enfortumab wedotyny jest refundowany w programie B.141.FM wyłącznie u chorych z ECOG-1), na potrzeby oszacowania struktury rynku w porównywanych scenariuszach, populację docelową podzielono na podgrupy ECOG 0-1 i ECOG 2, przyjmując rozkład ECOG z kohorty badania rejestracyjnego *THOR* (ECOG 0-1: 90,6%, ECOG 2: 9,4%; *Loriot 2023*).

Tabela 10. Liczebność populacji docelowej w podziale na kategorie ECOG (0-1 i 2).

Podgrupa	Liczebność populacji docelowej	
	Rok 1	Rok 2
ECOG 0-1	74	82
ECOG 2	8	8
Populacja docelowa – łącznie (ECOG 0-2)	81	90

Powyższy rozkład populacji wykorzystano do wyznaczenia pozycji rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w scenariuszu istniejącym (zob. Rozdział 5.1) i scenariuszu nowym (zob. Rozdział 5.2).

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

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, produkt Balversa w monoterapii jest wskazany 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 (*ChPL Balversa*).

Wskazanie rejestracyjne jest zasadniczo zgodne z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, a kryteria kwalifikacji do programu lekowego stanowią jedynie uszczegółowienie wskazania refundacyjnego w zakresie stanu sprawności (ECOG 0-2), wydolności narządów, nieobecności schorzeń współistniejących i braku przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji. Biorąc pod uwagę, że powyższe dodatkowe kryteria zostały pominięte w oszacowaniu epidemiologicznym (zob. Rozdział 4.1) jako zanieabywalne, roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, pokrywa się z oszacowaniem maksymalnego potencjału dla

wnioskowanej technologii przedstawionym w Rozdziale 4.1 (138 i 151 pacjentów odpowiednio w 2026 r. i 2027 r.).

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

Produkt leczniczy Balversa nie jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego (MZ 19/03/2025). Pacjenci mogą ubiegać się o refundację terapii w ramach RDTL (Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych), jednakże brak danych o liczbie pacjentów otrzymujących wnioskowaną terapię. Ze względu na brak danych oraz wysoki koszt terapii dla świadczeniobiorców można przyjąć, że produkt leczniczy Balversa nie jest obecnie stosowany w Polsce (liczba chorych leczonych z jego wykorzystaniem jest równa 0).

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

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnych, przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym, który zakłada brak refundacji leku Balversa we wnioskowanym wskazaniu i tym samym przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy, oraz w scenariuszu nowym, przedstawiającym sytuację, w której erdafitynib zostanie objęty programem lekowym finansowanym ze środków budżetowych.

W wariancie podstawowym przyjęto, że pacjenci są włączani na terapię równomiernie w ciągu roku, tj. w każdym tygodniowym cyklu obliczeniowym leczenie rozpoczyna 1/52 populacji oszacowanej dla danego roku. Założenie to jest uzasadnione bieżącym diagnozowaniem chorych oraz oczekiwaną względną stabilizacją liczby leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w kolejnych latach. Niemniej jednak, w analizie AW przetestowano wariant z założeniem tempa włączania zgodnie z miesięcznymi prognozami liczby nowych progresji (po awelumabie) i nawrotów (po niwolumabie) w horyzoncie analizy (lata 2026-2027), przedstawionymi w Załącznikach 15.3 i 15.4.

5.1 Scenariusz istniejący

Zgodnie z doбором komparatorów opisanym szczegółowo w *APD Balversa 2025*, aktualnie we wnioskowanym zakresie wskazań refundacyjnych produktu Balversa

- Enfortumab wedotyny (EV) u pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1
- Standardowa chemioterapia (najczęściej monoterapia z zastosowaniem taksoidu – docetakselu lub paklitakselu) u pacjentów w stanie sprawności ECOG 2.

Enfortumab wedotyny (produkt leczniczy Padcev) jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, natomiast chemioterapia oparta na taksoidach może być finansowana w ramach katalogu chemioterapii (paklitaksel) lub grupy JGP (docetaksel).

Zgodnie z założeniem braku refundacji produktu Balversa w scenariuszu istniejącym, udział technologii opcjonalnych w poszczególnych subpopulacjach (EV w ECOG 0-1 i CTH w ECOG 2) przyjęto na poziomie 100% we wszystkich latach przyjętego horyzontu czasowego (zob. Tabela 11). Liczebność populacji w podziale na wyróżnione podgrupy przedstawiono w Rozdziale 4.1.

Tabela 11. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu istniejącym.

Strategia leczenia	Udział w liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Podgrupa z ECOG 0-1				
Erdafitynib (Balversa)	0%	0%	0	0
Enfortumab wedotyny (Padcev)	100%	100%	74	82
Podgrupa z ECOG 2				
Erdafitynib (Balversa)	0%	0%	0	0
CTH (docetaksel)	100%	100%	8	8
Populacja docelowa- łącznie				
Erdafitynib (Balversa)	0%	0%	0	0
Enfortumab wedotyny (Padcev)	91%	91%	74	82
CTH (docetaksel)	9%	9%	8	8

Spośród łącznej liczebności populacji docelowej (81 i 90 pacjentów w kolejnych latach horyzontu analizy), 91% chorych rozpocznie leczenie z zastosowaniem enfortumabu wedotyny, a 9% - standardowej chemioterapii.

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

Strategia leczenia	Udział w liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
CTH (docetaksel)	■	■	■	■

Prognozowana roczna liczba pacjentów z rozważanej populacji docelowej, rozpoczynających leczenie z zastosowaniem erdafitynibu, wynosi

■

5.2.1 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)

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

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

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach analizy.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynnik, który ma znaczący wpływ na rozpowszechnienie stosowanej technologii, tj. prognozowany poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez ERD. Biorąc pod uwagę przewidywany zakres penetracji rynku przez Balversa, w wariantach: minimalnym i maksymalnym przyjęto odpowiednio o 25% niższy i 25% wyższy udział względem założonego w wariantcie podstawowym (por. Tabela 12 w Rozdziale 5.2). Zestawienie założeń wariantów skrajnych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Prognozowany poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez ERD (warianty skrajne: minimalny i maksymalny).

Technologia opcjonalna zastępowana przez ERD	Populacja	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
		Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
EV	ECOG 0-1 (wskazanie wspólne z EV)	■	■	■	■
CTH	ECOG 2 (wskazanie dodatkowe względem EV)	■	■	■	■

Prognozowaną strukturę leczenia w scenariuszu nowym (pacjenci rozpoczynający terapię) w wariantach skrajnych przedstawia Tabela 14. Założenia scenariusza istniejącego nie zmieniły się względem wariantu podstawowego.

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 14. Struktura rynku (liczba pacjentów rozpoczynających leczenie) w scenariuszu nowym (warianty skrajne).

Strategia leczenia	ECOG 0-1		ECOG 2		łączny zakres wskazań dla ERD	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Wariant minimalny						
ERD	■	■	■	■	■	■
EV	■	■	■	■	■	■
CTH	■	■	■	■	■	■
Wariant maksymalny						
ERD	■	■	■	■	■	■
EV	■	■	■	■	■	■
CTH	■	■	■	■	■	■

Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ERD w pierwszych dwóch latach refundacji produktu Balversa wynosi – odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym – ■ osób (Rok 1) i ■ osób (Rok 2).

6 Analiza kosztów

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia skorzystano z oszacowań tygodniowych kosztów technologii wnioskowanej (ERD) i technologii opcjonalnych (EV, CTH) w modelu farmakoekonomicznym wykorzystanym w analizie ekonomicznej (*AE Balversa 2025*).

Model obliczeniowy zaprojektowano w formie przepływu populacji w kolejnych cyklach horyzontu czasowego, tj. w każdym tygodniowym cyklu BIA, wydatki płatnika publicznego obliczano poprzez wymnożenie liczby pacjentów włączonych do tego cyklu na każdą ze strategii przez odpowiednie koszty tygodniowe tych strategii, z uwzględnieniem liczby tygodni jaka upłynęła od inicjacji leczenia. Przykładowo, w drugim tygodniu horyzontu BIA, łączne wydatki obliczano jako sumę (po wszystkich strategiach leczenia): iloczynu liczby pacjentów rozpoczynających daną terapię w drugim tygodniu horyzontu BIA i kosztów pierwszego tygodnia leczenia oraz liczby pacjentów rozpoczynających terapię w poprzednim tygodniu (tj. pierwszym tygodniu horyzontu BIA) i kosztów drugiego tygodnia leczenia. Analogiczny schemat zastosowano dla pozostałych cykli obliczeniowych. Prognozowane roczne wydatki płatnika publicznego stanowiły sumę wydatków z 52 tygodni składających się na dany rok refundacji wnioskowanej technologii.

Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z zaleceniem AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Tygodniowe koszty ERD i CTH przyjęto zgodnie z analizą kosztów-użyteczności (*AE Balversa 2025*). Jako że w analizie ekonomicznej porównanie erdafitynibu z enfortumabem wedotyny przeprowadzono w formie minimalizacji kosztów w jednostkowym horyzoncie, w celu zapewnienia spójności oszacowań z ERD i CTH, wektor tygodniowych kosztów EV zaczerpnięto z modelu CUA, przyjmując wartości krzywych OS, PFS i czasu leczenia EV na poziomie erdafitynibu (co jest zgodne z założeniem równoważne skuteczności, stanowiącej podstawę do przeprowadzenia CMA). Szczegóły są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym AE i BIA załączonym do wniosku.

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty porównywanych interwencji (erdafitynib, enfortumab wedotyny, docetaksel),
- koszty podania/wydania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty monitorowania choroby po zakończeniu leczenia,
- koszty dalszej linii aktywnego leczenia,
- koszty opieki terminalnej nad pacjentem.

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

Udział poszczególnych prezentacji produktu Balversa w łącznym zużyciu erdafitynibu, wykorzystany do prognozy liczby zrefundowanych opakowań w scenariuszu nowym, estymowano na podstawie danych z badania *THOR* dotyczących: planowanych schematów dawkowania (w tym odsetka pacjentów ze zwiększeniem dawki do 9 mg), intensywności dawki erdafitynibu oraz rozkładu liczby pacjentów wg liczby redukcji dawki (zob. Tabela 15).



Tabela 15. Prognozowany udział wnioskowanych prezentacji w liczbie zużytych opakowań leku Balversa.

Prezentacja leku Balversa	Udział w liczbie opakowań Balversa
Balversa, 84 tabl. × 3 mg	

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

Prezentacja leku Balversa	Udział w liczbie opakowań Balversa
Balversa, 56 tabl. × 4 mg	■
Balversa, 56 tabl. × 3 mg	■
Balversa, 28 tabl. × 5 mg	■
Balversa, 28 tabl. × 4 mg	■

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów uwzględnionych w modelu.

Tabela 16. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
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. AE Balversa 2025)	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. AE Balversa 2025)
Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii ERD (rok 2 i kolejne)	3 296,78 zł / rok	Oszacowanie własne (zob. AE Balversa 2025)
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

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
Koszty dalszego leczenia	ERD: 21 016,11 zł (leki) / 3 345,41 zł (podanie leków) CTH: 18 372,59 zł (leki) / 3 093,80 zł (podanie leków) EV: 139,90 zł (leki) / 863,98 zł (podanie leków)	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 02/04/2024

Szczegółowy opis analizy kosztów przedstawiono w dokumencie *AE Balversa 2025*.

7 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)

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

Tabela 17. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry dotyczące liczebności populacji i struktury rynkowej		
Roczna liczebność populacji docelowej	Rok 1: 81 (74 z ECOG 0-1 / 8 z ECOG 2) Rok 2: 90 (82 z ECOG 0-1 / 8 z ECOG 2)	Na podstawie prognozy przepływu populacji leczonej awelumabem i niwolumabem w programie B.141.FM. oraz dostępnej epidemiologii (zob. Rozdział 4.1.2)
Udział rynkowy technologii opcjonalnych – Scenariusz istniejący	<u>ECOG 0-1:</u> ERD: 0% (Rok 1 i Rok 2) EV: 100% (Rok 1 i Rok 2) <u>ECOG 2:</u> ERD: 0% (Rok 1 i Rok 2) CTH: 100% (Rok 1 i Rok 2)	Prognoza własna
Udział rynkowy technologii opcjonalnych – Scenariusz nowy	<u>ECOG 0-1:</u> ERD: ██████████ EV: ██████████ <u>ECOG 2:</u> ERD: ██████████ CTH: ██████████	Prognoza własna
Tempo włączania pacjentów do leczenia	Stopniowo i równomierne w skali roku	Założenie własne, uzasadnione bieżącym diagnozowaniem chorych

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/komentarz
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (zestawienie kosztów w kolejnych tygodniach przedstawiono w załączniku 15.5)	Zgodnie z modelem farmakoekonomicznym wykorzystanym w <i>AE Balversa 2025</i>
Inne parametry		
Długość horyzontu czasowego	2 lata (01.2026-12.2027)	Założenie własne (okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, licząc od prognozowanej daty objęcia refundacją)
Długość cyklu modelu	1 tydzień	Założenie własne, zgodnie z cyklem obliczeniowym kosztów w <i>AE Balversa 2025</i>

Szczegółowe parametry kosztowe przedstawiono w Rozdziale 6 (Tabela 16), natomiast wektory tygodniowych kosztów – w załączniku 15.5 (Tabela 41, Tabela 42, Tabela 43).

8 Założenia wariantów analizy wrażliwości

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

Tabela 18. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	Cena Balversa +5%	CZN za opakowanie = ██████████ (wariant bez RSS) max CHB za opak. = ██████████ (wariant z RSS)	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 2	Cena Balversa -5%	CZN za opakowanie = ██████████ (wariant bez RSS) max CHB za opak. = ██████████ (wariant z RSS)	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 3	Modelowanie TTD z wykorzystaniem modelu gamma	ERD: model gamma CTH: model gamma	Model o jednym z najlepszych dopasowań do krzywych KM wg kryteriów AIC i BIC
AW 4	Dawkowanie planowe leków	Odsetek pominiętych dawek ERD = 0% RDI = 100% (EV, CTH)	Wariant testujący koszty planowej terapii (bez modyfikacji dawek, pominiętych dawek i przerw w leczeniu)
AW 5	Rozliczanie docetakselu wg JGP	Koszt docetakselu oszacowany na podstawie wyceny 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

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

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 6	Koszty CTH na poziomie kosztu monoterapii paklitakselem	CTH: monoterapia paklitakselem w dawce 175 mg/m ² co 3 tyg.	Alternatywny schemat oparty na taksondzie refundowany w Polsce
AW 7	Alternatywny ryczałt za diagnostykę dla ERD	Niezależnie obliczony w oparciu o wycenę jednostkową i częstość wykonywania badań określonych w projekcie wnioskowanego programu lekowego	Alternatywne oszacowanie (szczegóły w AE Balversa 2025)
AW 8	Liczebność populacji docelowej-min.	70 pacjentów (Rok 1) 69 pacjentów (Rok 2)	Oszacowanie realnego potencjału przy założeniu utrzymania w kolejnych latach aktualnego (jak w 2024 r.) odsetka stosujących niwolumab i awelumab
AW 9	Liczebność populacji docelowej-max.	138 pacjentów (Rok 1) 151 pacjentów (Rok 2)	Maksymalny potencjał (przy założeniu stosowania niwolumabu i awelumabu u 100% pacjentów)
AW 10	Tempo włączania pacjentów na terapię w ciągu roku	Równomierne (1/52 populacji rocznej w każdym tygodniu danego roku)	Zgodne z prognozowaną miesięczną liczbą pacjentów nowo progresujących po zastosowaniu inhibitora PD-1/PD-L1 (zob. Załączniki 15.3, 15.4)

9 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie oszacowania populacji oraz metodyki modelu (w tym analizy kosztów), analogicznych do przedstawionych w ramach scenariusza istniejącego, po przyjęciu liczebności populacji docelowej prognozowanej na 2025 rok, tj. 59 pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiano aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Tabela 19. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Kategoria	Wydatki płatnika (2025 r.)
Koszty leków, w tym:	4 775 219 zł
Erdafinityb	0 zł
Enfortumab wedotyny	4 771 744 zł
Standardowa chemioterapia	3 475 zł
Koszty podania/wydania leków	647 943 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	150 158 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

Kategoria	Wydatki płatnika (2025 r.)
Koszty diagnostyki i monitorowania	140 006 zł
Koszty dalszego leczenia	107 564 zł
Koszty opieki końca życia	261 741 zł
Razem	6 082 631 zł

Wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu w 2025 roku oszacowano na kwotę około 6,1 mln zł.

W związku z brakiem refundacji erdafitynibu ze środków publicznych, aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Balversa® we wnioskowanym wskazaniu wynoszą 0 zł.

10 Wyniki analizy wpływu na budżet

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

10.1 Wariant podstawowy

10.1.1 Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS

Tabela 20 przedstawia wyniki analizy podstawowej w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Balversa.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

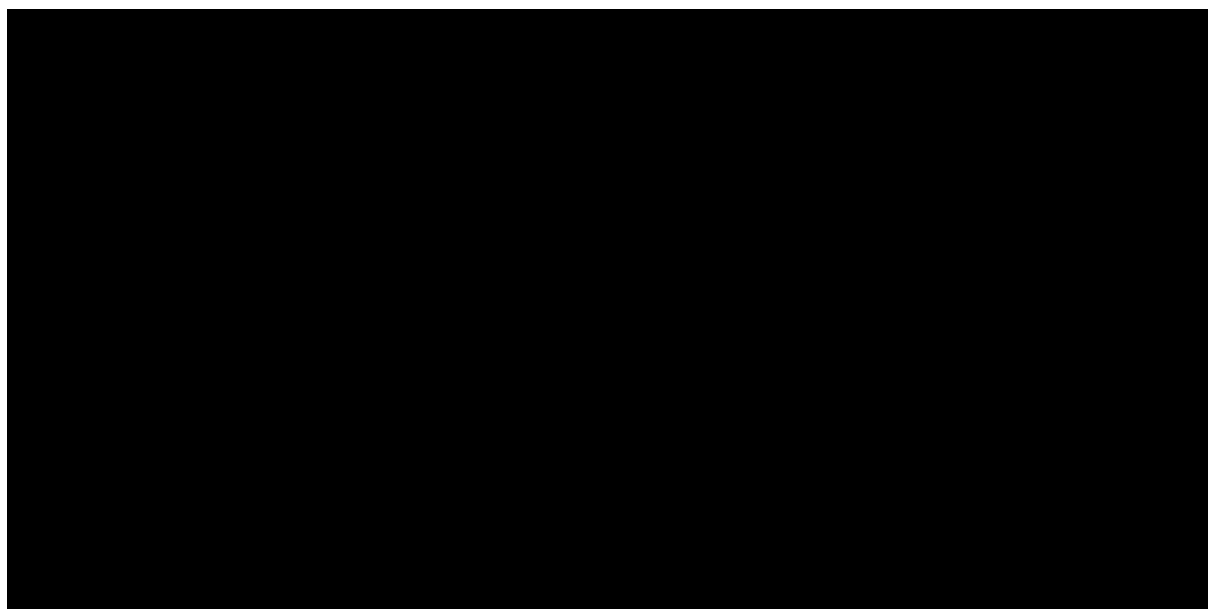
Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Balversa [zł]		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Balversa w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o ██████████ oraz ██████████.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji erdafitynibu (Balversa), wynosi kolejno ██████████ w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

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

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.



Szczegółowy wpływ na budżet w podziale na wyróżnione w modelu kategorie kosztów przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Koszty leków, w tym:		
Erdafitynib, w tym:		
Balversa, 56 tab. × 3 mg		
Balversa, 84 tab. × 3 mg		
Balversa, 28 tab. × 4 mg		
Balversa, 56 tab. × 4 mg		
Balversa, 28 tab. × 5 mg		
Enfortumab wedotyny		
Standardowa chemioterapia		
Koszty podania/wydania leków	-248 294 zł	-621 979 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	403 zł	745 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

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Koszty diagnostyki i monitorowania	50 054 zł	106 939 zł
Koszty dalszego leczenia	226 313 zł	667 967 zł
Koszty opieki końca życia	-15 096 zł	-24 177 zł
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Koszty leków, w tym:		
Erdafitynib, w tym:		
Balversa, 56 tab. × 3 mg		
Balversa, 84 tab. × 3 mg		
Balversa, 28 tab. × 4 mg		
Balversa, 56 tab. × 4 mg		
Balversa, 28 tab. × 5 mg		
Enfortumab wedotyny		
Standardowa chemioterapia		
Koszty podania/wydania leków	640 324 zł	951 627 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	206 336 zł	228 934 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	242 065 zł	676 158 zł
Koszty dalszego leczenia	373 833 zł	911 728 zł
Koszty opieki końca życia	343 866 zł	1 133 010 zł
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Koszty leków, w tym:		
Erdafitynib, w tym:		
Balversa, 56 tab. × 3 mg		
Balversa, 84 tab. × 3 mg		
Balversa, 28 tab. × 4 mg		
Balversa, 56 tab. × 4 mg		
Balversa, 28 tab. × 5 mg		
Enfortumab wedotyny		
Standardowa chemioterapia		
Koszty podania/wydania leków	888 618 zł	1 573 606 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	205 933 zł	228 189 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	192 011 zł	569 219 zł
Koszty dalszego leczenia	147 519 zł	243 761 zł
Koszty opieki końca życia	358 963 zł	1 157 187 zł

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z neriesekcyjnym 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 refundacji wnioskowanej technologii oraz erdafitynibu stanowią główne składowe różnice w porównanych scenariuszach. Objęcie refundacją leku Balversa zmniejszy koszty refundacji produktu Padcev oraz podania leków.

10.1.2 Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS dla produktu Balversa przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

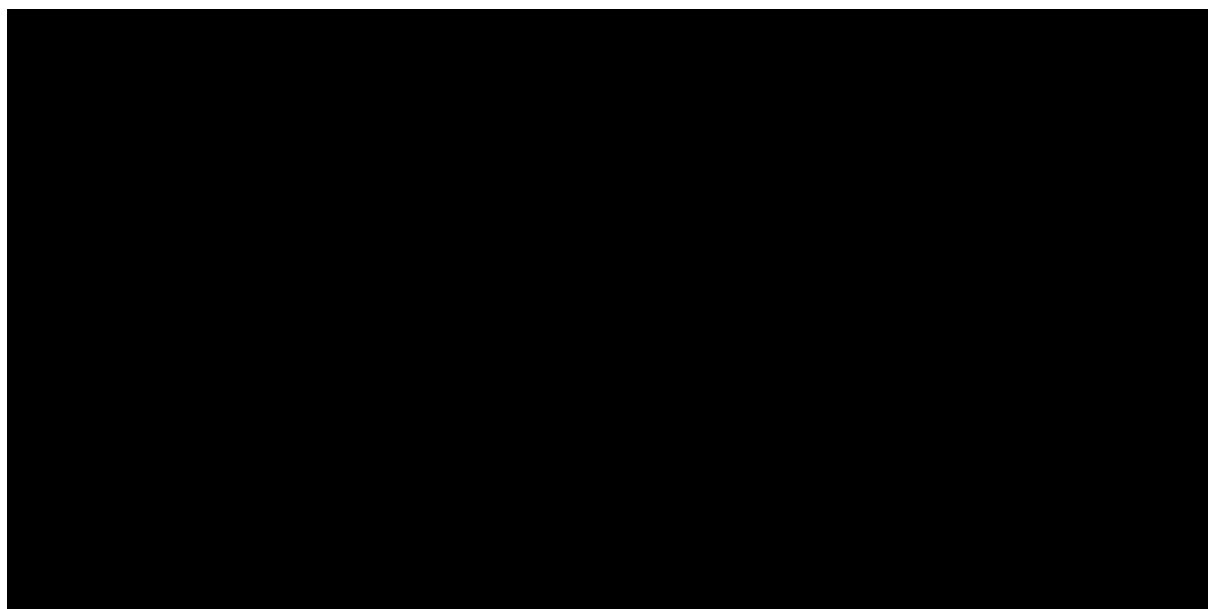
Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	2 509 513 zł	6 495 295 zł
Wydatki na refundację produktu Balversa [zł]		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████

W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla leku Balversa, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej po objęciu refundacją erdafitynibu wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o **2,5 mln zł (Rok 1)** oraz **6,5 mln zł (Rok 2)**.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji erdafitynibu (Balversa), wynosi kolejno ██████████
██████████ w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

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

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.



Szczegółowy wpływ na budżet w podziale na wyróżnione w modelu kategorie kosztów przedstawia Tabela 23.

Tabela 23. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Koszty leków, w tym:	2 496 133 zł	6 365 801 zł
Erdafitynib, w tym:		
Balversa, 56 tab. × 3 mg		
Balversa, 84 tab. × 3 mg		
Balversa, 28 tab. × 4 mg		
Balversa, 56 tab. × 4 mg		
Balversa, 28 tab. × 5 mg		
Enfortumab wedotyny		
Standardowa chemioterapia		
Koszty podania/wydania leków	-248 294 zł	-621 979 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	403 zł	745 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

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Koszty diagnostyki i monitorowania	50 054 zł	106 939 zł
Koszty dalszego leczenia	226 313 zł	667 967 zł
Koszty opieki końca życia	-15 096 zł	-24 177 zł
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Koszty leków, w tym:		
Erdafitynib, w tym:		
Balversa, 56 tab. × 3 mg		
Balversa, 84 tab. × 3 mg		
Balversa, 28 tab. × 4 mg		
Balversa, 56 tab. × 4 mg		
Balversa, 28 tab. × 5 mg		
Enfortumab wedotyny		
Standardowa chemioterapia		
Koszty podania/wydania leków	640 324 zł	951 627 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	206 336 zł	228 934 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	242 065 zł	676 158 zł
Koszty dalszego leczenia	373 833 zł	911 728 zł
Koszty opieki końca życia	343 866 zł	1 133 010 zł
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Koszty leków, w tym:		
Erdafitynib, w tym:		
Balversa, 56 tab. × 3 mg		
Balversa, 84 tab. × 3 mg		
Balversa, 28 tab. × 4 mg		
Balversa, 56 tab. × 4 mg		
Balversa, 28 tab. × 5 mg		
Enfortumab wedotyny		
Standardowa chemioterapia		
Koszty podania/wydania leków	888 618 zł	1 573 606 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	205 933 zł	228 189 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	192 011 zł	569 219 zł
Koszty dalszego leczenia	147 519 zł	243 761 zł
Koszty opieki końca życia	358 963 zł	1 157 187 zł

Balversa® (erdafitynib)

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

Należy zaznaczyć, że obliczenia przeprowadzone w wariantcie nieuwzględniającym instrument dzielenia ryzyka wynikają z wymagań minimalnych (MZ 24/10/2023), a proponowany mechanizm RSS jest nierozwalną częścią proponowanych warunków refundacji produktu Balversa.

10.1.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Balversa we wnioskowanym programie lekowym

Tabela 24 przedstawia prognozy zużycia erdafitynibu w programie lekowym (w scenariuszu nowym), z wyszczególnieniem rocznej liczby pacjentów włączonych do terapii lekiem Balversa (nowi, kontynuujący i wszyscy), średniomiesięcznej liczbę leczonych oraz prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań dostępnych prezentacji produktu Balversa w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 24. Prognoza zużycia erdafitynibu w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Statystyka	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	27	49
Liczba pacjentów kontynuujących leczenie z poprzedniego roku	-	14
Łączna liczba leczonych (≥ 1 dawka w danym roku)	27	63
Średniomiesięczna liczba leczonych	9	24
Liczba zrefundowanych opakowań Balversa – łącznie, w tym:		
Balversa 56 tab. a 3 mg		
Balversa 84 tab. a 3 mg		
Balversa 28 tab. a 4 mg		
Balversa 56 tab. a 4 mg		
Balversa 28 tab. a 5 mg		

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Balversa wynosi [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

10.2 Wariant minimalny

10.2.1 Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS

Tabela 25 przedstawia wyniki analizy w wariantcie minimalnym z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████
Wydatki na refundację produktu Balversa [zł]		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████

Wydatki płatnika publicznego wzrosną po rozpoczęciu finansowania terapii lekiem Balversa ze środków publicznych, kolejno o ██████ w 1. roku oraz ██████ w 2. roku refundacji.

Łączna kwota refundacji leku Balversa wyniesie ██████ w pierwszym roku oraz ██████ w drugim roku refundacji.

10.2.2 Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	1 882 135 zł	4 871 471 zł
Wydatki na refundację produktu Balversa [zł]		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████

Wydatki płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji o refundacji terapii erdafitynibem wzrosną w kolejnych latach analizy odpowiednio o **1,9 mln zł** oraz **4,9 mln zł** w wariantcie nie uwzględniającym

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

instrumentu dzielenia ryzyka. Interpretacja zmian w poszczególnych kategoriach kosztowych, a także ogólnej strukturze zmian w wydatkach płatnika jest analogiczna jak w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Łączna kwota refundacji leku Balversa wyniesie [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji.

10.2.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Balversa we wnioskowanym programie lekowym

Tabela 27 przedstawia prognozy zużycia erdafitynibu w programie lekowym (w scenariuszu nowym) w wariancie minimalnym analizy.

Tabela 27. Prognoza zużycia erdafitynibu w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Statystyka	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	20	37
Liczba pacjentów kontynuujących leczenie z poprzedniego roku	-	10
Łączna liczba leczonych (>=1 dawka w danym roku)	20	47
Średniomiesięczna liczba leczonych	7	18
Liczba zrefundowanych opakowań Balversa – łącznie, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa 56 tab. a 3 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa 84 tab. a 3 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa 28 tab. a 4 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa 56 tab. a 4 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa 28 tab. a 5 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Prognozowana w wariancie minimalnym liczba zrefundowanych opakowań produktu Balversa wynosi [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

10.3 Wariant maksymalny

10.3.1 Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS

Tabela 28 przedstawia wyniki analizy minimalnej w wariancie maksymalnym z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████
Wydatki na refundację produktu Balversa [zł]		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████

Wydatki płatnika publicznego wzrosną po rozpoczęciu finansowania terapii lekiem Balversa ze środków publicznych, kolejno o ██████ w 1. roku oraz ██████ w 2. roku refundacji.

Łączna kwota refundacji leku Balversa wyniesie ██████ w pierwszym roku oraz ██████ w drugim roku refundacji.

10.3.2 Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	3 136 891 zł	7 786 079 zł
Wydatki na refundację produktu Balversa [zł]		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████

Wydatki płatnika publicznego wzrosną w kolejnych latach analizy odpowiednio o **3,1 mln zł** oraz **7,8 mln zł** w wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka. Interpretacja zmian

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 poszczególnych kategoriach kosztowych, a także ogólnej strukturze zmian w wydatkach płatnika jest analogiczna jak w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Łączna kwota refundacji leku Balversa wyniesie [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji.

10.3.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Balversa we wnioskowanym programie lekowym

Tabela 30 przedstawia prognozy zużycia erdafitynibu w programie lekowym (w scenariuszu nowym), w wariancie maksymalnym analizy.

Tabela 30. Prognoza zużycia erdafitynibu w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Statystyka	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	33	60
Liczba pacjentów kontynuujących leczenie z poprzedniego roku	-	17
Łączna liczba leczonych (>=1 dawka w danym roku)	33	77
Średniomiesięczna liczba leczonych	12	29
Liczba zrefundowanych opakowań Balversa – łącznie, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa 56 tab. a 3 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa 84 tab. a 3 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa 28 tab. a 4 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa 56 tab. a 4 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Balversa 28 tab. a 5 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Prognozowana w wariancie maksymalnym liczba zrefundowanych opakowań produktu Balversa wynosi [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

10.4 Analiza wrażliwości

10.4.1 Analiza wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS

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

Balversa® (erdafitynib)

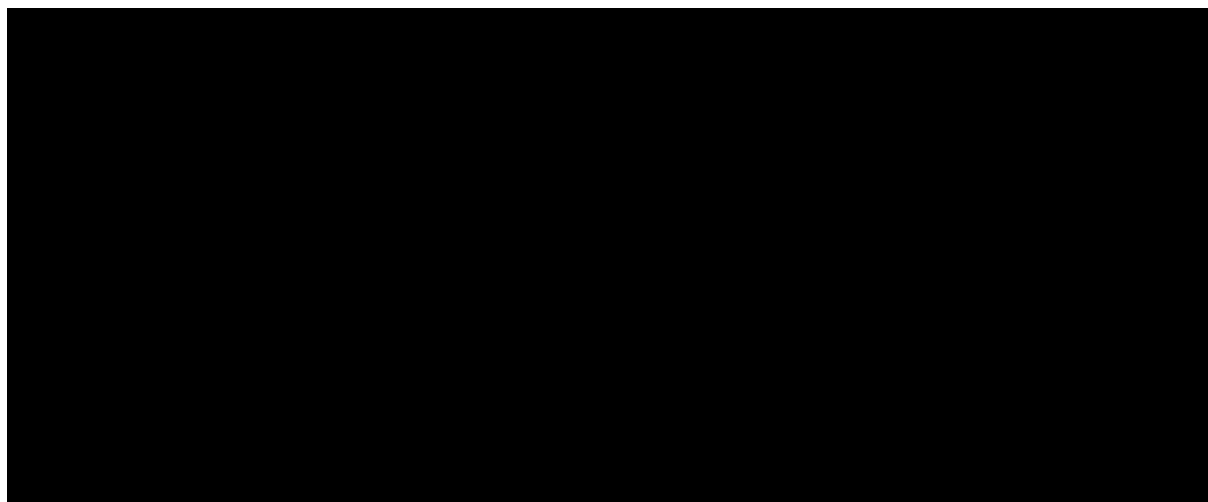
w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne [zł]		
Podstawowy		
AW 1: cena Balversa +5%		
AW 2: cena Balversa -5%		
AW 3: Modelowanie TTD z wykorzystaniem modelu gamma		
AW 4: Dawkowanie planowe leków		
AW 5: Rozliczanie docetakselu wg JGP		
AW 6: Koszt CTH: monoterapia paklitaksem		
AW 7: Alternatywny ryczałt za diagnostykę dla ERD		
AW 8: Liczebność populacji docelowej- min.		
AW 9: Liczebność populacji docelowej- max.		
AW 10: Alternatywne tempo włączanie pacjentów z ciągu roku		
Wydatki inkrementalne na Balversa [zł]		
Podstawowy		
AW 1: cena Balversa +5%		
AW 2: cena Balversa -5%		
AW 3: Modelowanie TTD z wykorzystaniem modelu gamma		
AW 4: Dawkowanie planowe leków		
AW 5: Rozliczanie docetakselu wg JGP		
AW 6: Koszt CTH: monoterapia paklitaksem		
AW 7: Alternatywny ryczałt za diagnostykę dla ERD		
AW 8: Liczebność populacji docelowej- min.		
AW 9: Liczebność populacji docelowej- max.		
AW 10: Alternatywne tempo włączanie pacjentów z ciągu roku		

Poniższy wykres przedstawia uzyskane wyniki analizy wrażliwości w wariantcie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka.

Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.



Analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność prognozy inkrementalnego wpływu na budżet. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii wiązało się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika w zakresie 1,9-3,9 mln zł łącznie w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Balversa. Największy wpływ na wyniki inkrementalne miało oszacowanie liczebności populacji docelowej.

10.4.2 Analiza wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne [zł]		
Podstawowy	2 509 513 zł	6 495 295 zł
AW 1: cena Balversa +5%	2 721 766 zł	7 033 416 zł
AW 2: cena Balversa -5%	2 297 260 zł	5 957 174 zł
AW 3: Modelowanie TTD z wykorzystaniem modelu gamma	2 503 304 zł	6 480 603 zł
AW 4: Dawkowanie planowe leków	2 917 122 zł	7 538 228 zł
AW 5: Rozliczanie docetakselu wg JGP	2 496 533 zł	6 480 532 zł
AW 6: Koszt CTH: monoterapia paklitakselem	2 509 906 zł	6 496 176 zł
AW 7: Alternatywny ryczałt za diagnostykę dla ERD	2 497 580 zł	6 464 472 zł
AW 8: Liczebność populacji docelowej- min.	2 150 881 zł	5 139 894 zł

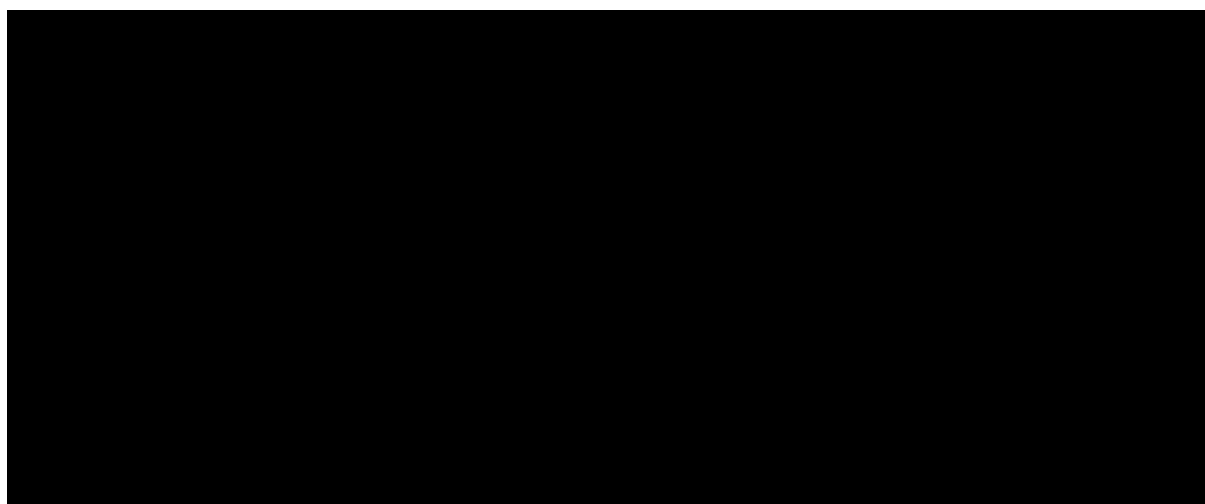
Balversa® (erdafitynib)

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

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
AW 9: Liczebność populacji docelowej- max.	4 256 913 zł	10 901 702 zł
AW 10: Alternatywne tempo włączanie pacjentów z ciągu roku	2 465 872 zł	6 452 757 zł
Wydatki inkrementalne na Balversa [zł]		
Podstawowy		
AW 1: cena Balversa +5%		
AW 2: cena Balversa -5%		
AW 3: Modelowanie TTD z wykorzystaniem modelu gamma		
AW 4: Dawkowanie planowe leków		
AW 5: Rozliczanie docetakselu wg JGP		
AW 6: Koszt CTH: monoterapia paklitakselem		
AW 7: Alternatywny ryczałt za diagnostykę dla ERD		
AW 8: Liczebność populacji docelowej- min.		
AW 9: Liczebność populacji docelowej- max.		
AW 10: Alternatywne tempo włączanie pacjentów z ciągu roku		

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

Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS.



We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii wiązało się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika w zakresie 7,3-15,2 mln zł łącznie w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Balversa. Największy wpływ na wyniki inkrementalne miało oszacowanie liczebności populacji docelowej.

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

11 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania erdafitynibu (Balversa) w ramach programu lekowego leczenia 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, nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady funkcjonujące w obecnym programie lekowym B.141.FM., zdefiniowane w opisie wnioskowanego programu lekowego.

12 Aspekty etyczne i społeczne

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

Decyzja dotycząca finansowania leku Balversa ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 33).

Tabela 33. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Balversa.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Istotna korzyść dla wąskiej populacji chorych na zaawansowanego raka urotelialnego
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie

Kryterium	Ocena
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Tak
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

13 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego efektu jaki miałyby refundacja leku Balversa (erdafitynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący czas trwania wnioskowanej decyzji refundacyjnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje umiarkowany wzrost wydatków płatnika (ok. 2 mln zł w horyzoncie dwuletnim w wariacie z uwzględnieniem RSS dla leku Balversa).

Oszacowanie liczebności populacji docelowej omówiono w kolejnych częściach rozdziału. W pierwszej kolejności przedstawiono oszacowanie własne maksymalnego potencjału dla erdafitynibu w oparciu o dostępną epidemiologię, tj. przy założeniu objęcia leczeniem wszystkich pacjentów kwalifikujących się do refundowanej immunoterapii inhibitorem PD-1 (niwolumab) lub PD-L1 (awelumab) w programie B.141. Na podstawie ww. oszacowania oraz prognozy rzeczywistej liczby stosujących immunoterapię w programie B.141 wykonanej w oparciu o historyczne dane NFZ, oszacowano realną liczebność populacji docelowej), która stanowiła podstawę dalszych kalkulacji wpływu na budżet.

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilość zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na analizie kosztów wykonanej w ramach

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

przeprowadzonej równolegle analizy ekonomicznej (*AE Balversa 2025*), co zapewnia spójność pomiędzy obliczeniami przeprowadzonymi w analizie wpływu na budżet oraz w analizie ekonomicznej.

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w kolejnych podpunktach:

Modelowanie liczby pacjentów z nawrotem/progresją po leczeniu inhibitorami PD-1/PD-L1

Kalkulację liczby pacjentów uprzednio leczonych awelumabem i niwolumabem (będących obecnie jedynymi systemowo refundowanymi inhibitorami PD-1/PD-L1 we wskazaniu mUC w Polsce), wykonano w oparciu o prognozowany na podstawie danych NFZ udział awelumabu (niwolumabu) w populacji kwalifikującej się do immunoterapii oraz rozkład krzywej PFS (DMFS) z badania RCT (RWE). Niepewność założeń dotyczących rzeczywistych udziałów awelumabu i niwolumabu, wynikająca m.in. ze stosunkowo krótkiego okresu refundacji (AWE – od 11.2022, NIWO – od 11.2023) przekłada się bezpośrednio na liczebność populacji dla leku Balversa, gdyż do wnioskowanego programu będą kwalifikowani wyłącznie pacjenci po uprzednim zastosowaniu inhibitora PD-1/PD-L1, czyli w warunkach polskich – awelumabu lub niwolumabu w ramach programu B.141.FM. W wariancie podstawowym przyjęto stosunkowo wysokie – zważywszy na niedawne wprowadzenie leków do programu – udziały immunoterapii (ok. 50-60% dla AWE i ok. 70-80% dla NIWO), co ogranicza ryzyko niedoszacowania liczebności populacji dla produktu Balversa. Oszacowanie populacji należy uznać za konserwatywne, a jego potencjalne ograniczenia wynikają przede wszystkim z niepewności związanej z rzeczywistym przyszłym rozpowszechnieniem inhibitorów PD-1/PD-L1 w programie.

Oszacowanie kosztów technologii wnioskowanej i opcjonalnej

Zaczerpnięte z modelu ekonomicznego oszacowania kosztów tygodniowych erdafitynibu oraz chemioterapii odnoszą się do łącznej populacji docelowej w stanie sprawności ECOG 0-2, podczas gdy w BIA poszczególne terapie opcjonalne były zastępowane jedynie w obrębie podgrup (EV w ECOG 0-1 i CTH w ECOG 2). W związku z powyższym, przyjęte odsetki pacjentów otrzymujących enfortumab wedotyny w dalszej linii leczenia – i w konsekwencji koszty leczenia po progresji – mogą być zawyżone w odniesieniu do populacji z wyjściowym ECOG 2 (w programie B.141.FM leczenie EV jest refundowane jedynie w ECOG 0-1). Należy jednak zauważyć, że przeszacowanie to dotyczy w zbliżonym stopniu erdafitynibu i CTH (odsetek stosujący EV w ramionach ERD i CTH był zbliżony), zatem nie powinno mieć istotnego znaczenia dla oszacowań inkrementalnego wpływu na budżet.

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

14 Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Balversa 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, wydatki płatnika publicznego wzrosną umiarkowanie (o 2,3 mln zł w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej) w stosunku do stanu istniejącego (wyniki wariantu podstawowego z uwzględnieniem proponowanego RSS). Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły względną stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy objęcie refundacją produktu Balversa we wnioskowanej populacji wiąże się z umiarkowanym wzrostem wydatków dla budżetu refundacyjnego NFZ. Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji erdafitynibu we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielenia świadczeń zdrowotnych.

15 Załączniki

15.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

15.2 Liczebność populacji (maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii) – szczegółowe omówienie etapów oszacowania

Zachorowalność na raka urotelialnego (Krok 1-4 oszacowania)

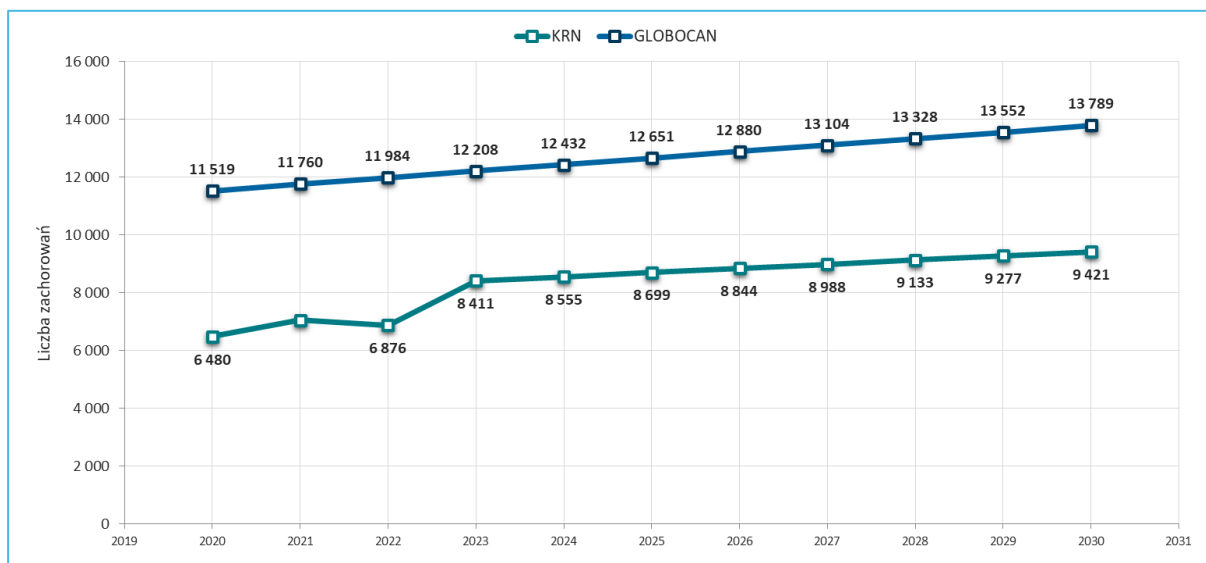
W oszacowaniu zachorowalności na raka pęcherza moczowego posłużono się danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz bazy Globocan. KRN podaje coroczną liczbę unikalnych pacjentów, którzy zachorowali na raka pęcherza moczowego (ICD-10 C67) w danym roku (najnowsze dane dostępne dla 2022 r., *KRN 2024*). W bazie Globocan przedstawiona została prognozowana zapadalność na raka pęcherza moczowego w latach 2025, 2030, 2035 i 2040. W oparciu o dane wyznaczono funkcję liniową, charakteryzującą się wysokim stopniem dopasowania do danych, które w dalszym etapie posłużyły do przeprowadzenia interpolacji liczby nowych zachorowań na raka urotelialnego na lata 2026-2027.

Wykres 9 przedstawia prognozowaną liczbę nowych zachorowań na raka pęcherza na podstawie danych KRN i Globocan.

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



Zarówno dane z bazy Globocan jak i KRN wykazują trend wzrostowy liczby chorych na raka pęcherza moczowego. Dane z bazy Globocan wskazują na wyższą liczbę zachorowań w porównaniu z danymi z KRN. Z uwagi na tę rozbieżność, w wariantach podstawowych przyjęto średnią z wartości zaokrąglonych, oszacowanych dla kolejnych lat w oparciu o prognozę na podstawie KRN i Globocan.

W poniższej tabeli zestawiono prognozowaną zachorowalność na raka pęcherza moczowego w Polsce na podstawie zidentyfikowanych źródeł danych:

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

Tabela 34. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka pęcherza moczowego w latach 2025-2027.

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

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

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

Rak urotelialny obejmuje ponadto inne (niż pęcherz moczowy) lokalizacje - miedniczkę nerkowej, moczowód czy też inne i nieokreślone narządy układu moczowego. W oparciu o badania *Eylert 2013* i *Bhatt 2012* oszacowano, że wśród wszystkich przypadków raka urotelialnego, lokalizacje inne niż pęcherz moczowy stanowią 8,9%. Na tej podstawie obliczono, że w latach 2026-2027 należy oczekiwać 957 i 973 nowych przypadków raka urotelialnego w innych lokalizacjach, co razem daje 10 733 i 10 913 nowych rozpoznań UC (we wszystkich lokalizacjach) w latach 2026-2027.

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

Populacja chorych włączonych do badania *THOR* definiowana była jako chorzy z potwierdzeniem histologicznie, nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, które to łącznie klasyfikowane są w przypadku tego nowotworu jako stopień IV zaawansowania.

Tabela 35. Stopnie zaawansowania klinicznego raka urotelialnego.

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

Stopień IV raka urotelialnego obejmuje więc następujące przypadki:

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

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

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

Oszacowana w wariacie podstawowym liczba nowych rozpoznań raka urotelialnego w stopniu IV wynosi zatem 2 057 i 2 092 przypadków w 2026 i 2027 roku. Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że u pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego we wcześniejszym stadium może dojść do nawrotu lub progresji choroby po wcześniej stosowanym leczeniu, przez co mogą również kwalifikować się do leczenia ERD. W wyniku przeglądu literatury odnaleziono badanie Stein 2021, na podstawie którego oszacowano, że progresja do stadium zaawansowanego występuje u 16,9% chorych z wczesnym (I-III stadium) rakiem pęcherza. Stąd, liczba chorych w stadium zaawansowanym z historią choroby obejmującą niższe stopnie zaawansowania szacowana na lata 2026-2027 wynosi kolejno 1 466 i 1 491 pacjentów.

łączna nowych rozpoznań zaawansowanego raka urotelialnego (rak w st. IV w momencie diagnozy UC oraz uogólnione wznowy u chorych z rozpoznaniem we wczesnym stadium) wynosi łącznie 3 523 w 2026 r. i 3 582 w 2027 r.

Pacjenci poddawani leczeniu systemowemu (Krok 13 oszacowania)

Na podstawie danych literaturowych można stwierdzić, że nie wszyscy pacjenci w stopniu zaawansowanym poddawani są leczeniu systemowemu. Z racji braku danych dla polskiej populacji, skorzystano z badania węgierskiego *Maráz 2023* jako źródło danych. Na tej podstawie przyjęto, że u 49,8% pacjentów (1 754 w 2026 r. i 1 783 w 2027 r.) stosowana jest chemioterapia systemowa w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej.

Pacjenci kwalifikujący się do leczenia podtrzymującego awelumabem (Krok 14-17 oszacowania)

W ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.141.FM. chorzy bez możliwości leczenia radykalnego lub w stadium uogólnionym mogą otrzymać leczenie podtrzymujące z zastosowaniem inhibitora PD-L1 - awelumabu (AWE). Jednym z kluczowych kryteriów kwalifikacji do terapii AWE jest brak progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny. Z tego względu w kolejnym kroku oszacowano u jakiej liczby pacjentów zastosowano leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia choroby uogólnionej. Na podstawie badania *Maráz 2023* oszacowano, że udział CTH z platyną w leczeniu systemowym pierwszej linii wynosi 91,8%. Przyjmując, że odsetek ten jest zbliżony w warunkach polskiej praktyki klinicznej, liczba otrzymujących CTH z platyną w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego UC wyniesie 1 609 i 1 637 pacjentów w latach 2026 i 2027.

Następnie ustalono jaki odsetek chorych na zaawansowanego raka urotelialnego wykazuje odpowiedź lub stabilizację choroby po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia. W tym celu przeprowadzono szybki przegląd literatury (*Pubmed*). Z odnalezionych w ten sposób publikacji odczytano odsetki chorych bez progresji (dane odczytane z krzywych PFS) po 5 miesiącach od rozpoczęcia stosowania chemioterapii, co odpowiada okresowi ok. 1 miesiąca od zakończenia chemioterapii 1 linii (4-6 cykli 21-dniowych) – przyjęto, że od zakończenia chemioterapii do momentu kwalifikacji chorego do terapii immunoterapią (awelumabem) może upłynąć kilka tygodni.

Tabela 36. Udział chorych na raka urotelialnego bez progresji choroby po zastosowaniu pierwszej linii chemioterapii zawierającej związku platyny (CTH-Pt).

Źródło	CTH-Pt	Odsetek chorych z PFS po 5 mies. (dane odczytane z wykresów)
<i>von der Maase 2000</i>	Gemcytabina + cisplatyna; n = 203	70,0%
<i>Dogliotti 2007</i>	Gemcytabina + karboplatyna; n = 55	70,0%
<i>Dogliotti 2007</i>	Gemcytabina + cisplatyna; n = 55	79,0%
<i>Bellmunt 2012</i>	Gemcytabina + cisplatyna; n = 314	67,0%
Średnia ważona		69,0%

Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby do 5. miesiąca leczenia, którzy otrzymywali chemioterapię z udziałem karboplatyny nie odbiega znacząco od wartości uzyskanych dla pacjentów przyjmujących leczenie oparte o cisplatynę. W związku z tym odsetek chorych wolnych od progresji oszacowano na 69,0% (wykorzystując średnią ważoną). Ponadto na podstawie badania *AVENANCE* przyjęto, że chorzy z ECOG 0-1 (tj. mogący otrzymać awelumab w ramach programu B.141.FM) stanowią 90,7% (*Barthélémy 2024*). Na podstawie powyższego oszacowano, że liczba chorych wolnych od progresji choroby, kwalifikujących się do terapii podtrzymującej awelumabem wyniesie 1 007 i 1 024 pacjentów w latach 2026 i 2027. W oszacowaniu maksymalnego potencjału dla produktu Balversa założono, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji otrzymają leczenie awelumabem.

Pacjenci z progresją po leczeniu awelumabem (Krok 18 oszacowania)

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, jedną z grup pacjentów kwalifikujących się do zastosowania erdafitynibu stanowią pacjenci, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zastosowaniu awelumabem w leczeniu podtrzymującym. Liczbę pacjentów z progresją choroby (797 w 2026 r. i 934 w 2027 r.) oszacowano poprzez modelowanie przepływu pacjentów w oparciu o liczbę nowowłączonych na awelumab (omówioną w Kroku 17) oraz rozkład PFS – szczegóły dotyczące metodyki modelowania przedstawiono w Rozdziale 4.1.2.

Pacjenci otrzymujący kolejną linię leczenia po zastosowaniu awelumabu (Krok 19 oszacowania)

Podstawowy odsetek chorych otrzymujących dalsze leczenie systemowe po zastosowaniu awelumabu zaczerpnięto z badania *AVENANCE* (*Barthélémy 2024*). Dalsze leczenie otrzymało 330 pacjentów, co stanowiło 70,2% spośród chorych którzy zakończyli leczenie awelumabem (n=470). Przyjmując powyższy

odsetek, prognozowana liczba leczonych po uprzedniej terapii podtrzymującej awelumabem wynosi 559 i 656 osób w latach 2026 i 2027.

Pacjenci kwalifikujący się do leczenia uzupełniającego niwolumabem (Krok 9-10 oszacowania)

Liczebność populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto zgodnie z oszacowaniem przedstawionym przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym dla produktu Opdivo ocenianym przez AOTMiT (AWA *Opdivo 2023*). Oszacowania przedstawione dla lat 2024 i 2025 (478 i 488 pacjentów) ekstrapolowano na horyzont niniejszej analizy, otrzymując prognozy 497 i 505 pacjentów w latach 2026 i 2027. W oszacowaniu maksymalnego potencjału dla produktu Balversa założono, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji otrzymają leczenie niwolumabem.

Pacjenci z nawrotem [REDAKTOWANE] niwolumabu (Krok 11 oszacowania)

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Pacjenci otrzymujący kolejną linię leczenia po zastosowaniu niwolumabu (Krok 12 oszacowania)

W badaniu rejestracyjnym dla niwolumabu *CheckMate 274* (Galsky 2024), 94 pacjentów w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1% otrzymało dalszą linię leczenia, co stanowiło 77,7% spośród chorych z uogólnioną wznową zaobserwowaną w tej grupie (n=121). Przyjmując powyższy odsetek, prognozowana liczba leczonych po nawrocie [REDAKTOWANE] wynosi 157 i 127 osób w latach 2026 i 2027.

Pacjenci z ECOG 0-2 po uprzednim leczeniu inhibitorem PD-1/PD-L1 (Krok 21 oszacowania)

Ze względu na fakt, że zastosowanie inhibitora PD-1/PD-L1 w programie B.141.FM jest możliwe jedynie u chorych w stanie sprawności ECOG 0-1, uznano za bardzo mało prawdopodobne by na etapie dalszej linii leczenia stan sprawności chorego obniżył się o ≥ 2 stopnie (z poziomu 0-1 do ≥ 3), w związku z czym

przyjęto, że 100% chorych z progresją po awelumabie i nawrotem po niwolumabie spełni kryterium ECOG 0-2.

Pacjenci poddani badaniu genetycznemu na obecność zmian w genie *FGFR3* (Krok 22 oszacowania)

W oszacowaniu maksymalnego potencjału dla wnioskowanej technologii przyjęto konserwatywnie, że badanie genetyczne w kierunku zmian w genie *FGFR3* będzie wykonane u 100% pacjentów z progresją po leczeniu podtrzymującym awelumabem i nawrotem po leczeniu uzupełniającym niwolumabem.

Pacjenci z obecnością podatnych zmian genetycznych *FGFR3* (Krok 23 oszacowania)

Dane dotyczące częstości występowania zmian genetycznych *FGFR3* odnaleziono w badaniu rejestracyjnym *THOR* (Loriot 2023) oraz w publikacjach *Helsten 2016* i *Basin 2024*. Częstości podatnych zmian genetycznych *FGFR3* w badaniach były zbliżone (16,6%, 22,2% i 19,0%), w związku z czym w analizie przyjęto średnią z ww. wartości (19,3%).

Prognozowana na tej podstawie liczba pacjentów z potwierdzoną obecnością podatnych zmian genetycznych *FGFR3* wynosi 138 i 151 w latach 2026-2027.

15.3 Oszacowanie liczby pacjentów z progresją po leczeniu inhibitorem PD-L1 w oparciu o model przepływu pacjentów w programie leczenia awelumabem

Tabela 37. Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w kolejnych miesiącach leczenia awelumabem (na podst. krzywej KM PFS (z ekstrapolacją wykładniczą po 21 mies.) z badania RWE Moon 2024).

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia awelumabem	PFS (awelumab)	Miesiąc od rozpoczęcia leczenia awelumabem	PFS (awelumab)	Miesiąc od rozpoczęcia leczenia awelumabem	PFS (awelumab)	Miesiąc od rozpoczęcia leczenia awelumabem	PFS (awelumab)
1	0,989	16	0,300	31	0,068	46	0,009
2	0,892	17	0,300	32	0,059	47	0,008
3	0,697	18	0,285	33	0,052	48	0,007
4	0,581	19	0,285	34	0,045	49	0,006
5	0,511	20	0,265	35	0,040	50	0,005
6	0,444	21	0,265	36	0,035	51	0,004
7	0,418	22	0,231	37	0,030	52	0,004

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia awelumabem	PFS (awelumab)	Miesiąc od rozpoczęcia leczenia awelumabem	PFS (awelumab)	Miesiąc od rozpoczęcia leczenia awelumabem	PFS (awelumab)	Miesiąc od rozpoczęcia leczenia awelumabem	PFS (awelumab)
8	0,375	23	0,202	38	0,026	53	0,003
9	0,359	24	0,176	39	0,023	54	0,003
10	0,349	25	0,154	40	0,020	55	0,003
11	0,349	26	0,134	41	0,017	56	0,002
12	0,325	27	0,117	42	0,015	57	0,002
13	0,325	28	0,102	43	0,013	58	0,002
14	0,312	29	0,089	44	0,012	59	0,002
15	0,312	30	0,078	45	0,010	60	0,001

Tabela 38. Oszacowanie liczby pacjentów z progresją choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia awelumabem, w oparciu o modelowany przepływ pacjentów w programie leczenia awelumabem.

Miesiąc kalendarzowy	Pacjenci włączani do leczenia awelumabem	Pacjenci progresją choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia awelumabem
Rozpoczęcie refundacji leczenia podtrzymującego awelumabem		
11.2022	0	0
12.2022	0	0
01.2023	0	0
02.2023	10	0
03.2023	46	0
04.2023	31	1
05.2023	24	7
06.2023	23	13
07.2023	24	15
08.2023	24	15
09.2023	25	15
10.2023	31	15
11.2023	29	16
12.2023	18	17
01.2024	30	18
02.2024	30	17
03.2024	30	17
04.2024	30	19
05.2024	30	20

Miesiąc kalendarzowy	Pacjenci włączani do leczenia awelumabem	Pacjenci progresją choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia awelumabem
06.2024	30	20
07.2024	30	21
08.2024	30	21
09.2024	30	21
10.2024	30	22
11.2024	30	22
12.2024	30	22
01.2025	37	24
02.2025	37	25
03.2025	37	26
04.2025	37	28
05.2025	37	29
06.2025	37	30
07.2025	37	30
08.2025	37	31
09.2025	37	32
10.2025	37	32
11.2025	37	32
12.2025	37	33
Zakładane rozpoczęcie refundacji erdafitynibu (Balversa)		
01.2026	44	33
02.2026	44	33
03.2026	44	34
04.2026	44	36
05.2026	44	37
06.2026	44	38
07.2026	44	38
08.2026	44	38
09.2026	44	39
10.2026	44	39
11.2026	44	40
12.2026	44	40
01.2027	51	40
02.2027	51	40

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

Miesiąc kalendarzowy	Pacjenci włączani do leczenia awelumabem	Pacjenci progresją choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia awelumabem
03.2027	51	41
04.2027	51	43
05.2027	51	44
06.2027	51	45
07.2027	51	45
08.2027	51	46
09.2027	51	46
10.2027	51	46
11.2027	51	47
12.2027	51	47

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

Tabela 39. Odsetek pacjentów wolnych od wznowy uogólnionej w kolejnych miesiącach leczenia niwolumabem (na podst. krzywej KM DMFS z badania *CheckMate 274*).

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

Tabela 40. Oszacowanie liczby pacjentów z nawrotem choroby [REDAKTOWANE], w oparciu o modelowany przepływ pacjentów w programie leczenia niwolumabem.

Miesiąc kalendarzowy	Pacjenci włączani do leczenia niwolumabem	Pacjenci nawrotem choroby [REDAKTOWANE]
Rozpoczęcie refundacji leczenia uzupełniającego niwolumabem		
11.2023	1	-
12.2023	8	0

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

Miesiąc kalendarzowy	Pacjenci włączani do leczenia niwolumabem	Pacjenci nawrotem choroby
01.2024	14	0
02.2024	14	0
03.2024	14	1
04.2024	14	2
05.2024	14	2
06.2024	14	3
07.2024	14	3
08.2024	14	3
09.2024	14	3
10.2024	14	3
11.2024	14	3
12.2024	14	4
01.2025	21	4
02.2025	21	4
03.2025	21	4
04.2025	21	5
05.2025	21	5
06.2025	21	5
07.2025	21	6
08.2025	21	6
09.2025	21	6
10.2025	21	6
11.2025	21	6
12.2025	21	6
Zakładane rozpoczęcie refundacji erdafitynibu (Balversa)		
01.2026	28	7
02.2026	28	7
03.2026	28	7
04.2026	28	8
05.2026	28	8
06.2026	28	8
07.2026	28	8
08.2026	28	8
09.2026	28	8

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

Miesiąc kalendarzowy	Pacjenci włączani do leczenia niwolumabem	Pacjenci nawrotem choroby
10.2026	28	9
11.2026	28	9
12.2026	28	9
01.2027	35	9
02.2027	35	9
03.2027	35	9
04.2027	35	10
05.2027	35	10
06.2027	35	10
07.2027	35	11
08.2027	35	11
09.2027	35	11
10.2027	35	11
11.2027	35	11
12.2027	35	11

15.5 Tygodniowe koszty technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych

Tabela 41. Tygodniowe koszty wykorzystywane w analizie (erdafitynib).

Cykl (1 tydzień)	Koszty Balversa (z RSS)	Koszty Balversa (bez RSS)	Koszty wydania ERD	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
1			191,44 zł	2 732,48 zł	1 194,16 zł	0,00 zł	-
2			0,00 zł	0,00 zł	113,68 zł	30,20 zł	9,92 zł
3			0,00 zł	0,00 zł	113,68 zł	92,74 zł	26,95 zł
4			0,00 zł	0,00 zł	113,75 zł	155,35 zł	42,49 zł
5			187,56 zł	0,00 zł	113,99 zł	216,36 zł	57,17 zł
6			0,00 zł	0,00 zł	114,44 zł	292,90 zł	71,19 zł
7			0,00 zł	0,00 zł	115,19 zł	461,89 zł	84,58 zł
8			0,00 zł	0,00 zł	116,24 zł	541,22 zł	97,40 zł
9			172,65 zł	0,00 zł	117,44 zł	600,85 zł	109,65 zł
10			0,00 zł	0,00 zł	118,72 zł	642,96 zł	121,32 zł
11			0,00 zł	0,00 zł	120,02 zł	670,30 zł	132,41 zł
12			0,00 zł	0,00 zł	121,30 zł	685,57 zł	142,93 zł
13			151,51 zł	0,00 zł	122,52 zł	691,21 zł	152,87 zł
14			0,00 zł	0,00 zł	123,65 zł	689,31 zł	162,22 zł
15			0,00 zł	0,00 zł	124,69 zł	681,59 zł	170,98 zł
16			0,00 zł	0,00 zł	125,60 zł	669,47 zł	179,15 zł
17			130,34 zł	0,00 zł	126,38 zł	654,09 zł	186,74 zł
18			0,00 zł	0,00 zł	127,03 zł	636,35 zł	193,75 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty Balversa (z RSS)	Koszty Balversa (bez RSS)	Koszty wydania ERD	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
19			0,00 zł	0,00 zł	127,55 zł	616,97 zł	200,19 zł
20			0,00 zł	0,00 zł	127,93 zł	596,53 zł	206,07 zł
21			111,28 zł	0,00 zł	128,18 zł	575,48 zł	211,39 zł
22			0,00 zł	0,00 zł	128,30 zł	554,15 zł	216,17 zł
23			0,00 zł	0,00 zł	128,29 zł	532,83 zł	220,43 zł
24			0,00 zł	0,00 zł	128,17 zł	511,71 zł	224,18 zł
25			94,86 zł	0,00 zł	127,93 zł	490,95 zł	227,44 zł
26			0,00 zł	0,00 zł	127,58 zł	470,66 zł	230,22 zł
27			0,00 zł	0,00 zł	127,13 zł	450,94 zł	232,55 zł
28			0,00 zł	0,00 zł	126,59 zł	431,83 zł	234,44 zł
29			80,97 zł	0,00 zł	125,96 zł	413,39 zł	235,92 zł
30			0,00 zł	0,00 zł	125,25 zł	395,62 zł	237,00 zł
31			0,00 zł	0,00 zł	124,46 zł	378,54 zł	237,72 zł
32			0,00 zł	0,00 zł	123,60 zł	362,15 zł	238,08 zł
33			69,32 zł	0,00 zł	122,68 zł	346,45 zł	238,10 zł
34			0,00 zł	0,00 zł	121,71 zł	331,43 zł	237,82 zł
35			0,00 zł	0,00 zł	120,68 zł	317,07 zł	237,25 zł
36			0,00 zł	0,00 zł	119,60 zł	303,35 zł	236,40 zł
37			59,56 zł	0,00 zł	118,48 zł	290,25 zł	235,30 zł
38			0,00 zł	0,00 zł	117,32 zł	277,75 zł	233,98 zł
39			0,00 zł	0,00 zł	116,14 zł	265,82 zł	232,43 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty Balversa (z RSS)	Koszty Balversa (bez RSS)	Koszty wydania ERD	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
40			0,00 zł	0,00 zł	114,92 zł	254,45 zł	230,69 zł
41			51,37 zł	0,00 zł	113,67 zł	243,62 zł	228,77 zł
42			0,00 zł	0,00 zł	112,41 zł	233,28 zł	226,69 zł
43			0,00 zł	0,00 zł	111,13 zł	223,44 zł	224,45 zł
44			0,00 zł	0,00 zł	109,83 zł	214,05 zł	222,09 zł
45			44,49 zł	0,00 zł	108,52 zł	205,11 zł	219,60 zł
46			0,00 zł	0,00 zł	107,20 zł	196,58 zł	217,01 zł
47			0,00 zł	0,00 zł	105,88 zł	188,46 zł	214,32 zł
48			0,00 zł	0,00 zł	104,55 zł	180,71 zł	211,56 zł
49			38,68 zł	0,00 zł	103,22 zł	173,33 zł	208,72 zł
50			0,00 zł	0,00 zł	101,89 zł	166,29 zł	205,82 zł
51			0,00 zł	0,00 zł	100,56 zł	159,57 zł	202,87 zł
52			0,00 zł	0,00 zł	99,23 zł	153,17 zł	199,87 zł
53			33,76 zł	0,00 zł	97,91 zł	147,06 zł	196,85 zł
54			0,00 zł	0,00 zł	87,83 zł	141,23 zł	193,79 zł
55			0,00 zł	0,00 zł	86,81 zł	135,66 zł	190,72 zł
56			0,00 zł	0,00 zł	85,79 zł	130,35 zł	187,64 zł
57			29,58 zł	0,00 zł	84,76 zł	125,28 zł	184,55 zł
58			0,00 zł	0,00 zł	83,74 zł	120,44 zł	181,46 zł
59			0,00 zł	0,00 zł	82,72 zł	115,81 zł	178,38 zł
60			0,00 zł	0,00 zł	81,70 zł	111,39 zł	175,30 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty Balversa (z RSS)	Koszty Balversa (bez RSS)	Koszty wydania ERD	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
61			26,00 zł	0,00 zł	80,68 zł	107,16 zł	172,24 zł
62			0,00 zł	0,00 zł	79,67 zł	103,13 zł	169,20 zł
63			0,00 zł	0,00 zł	78,66 zł	99,26 zł	166,18 zł
64			0,00 zł	0,00 zł	77,66 zł	95,57 zł	163,19 zł
65			22,94 zł	0,00 zł	76,67 zł	92,03 zł	160,22 zł
66			0,00 zł	0,00 zł	75,68 zł	88,65 zł	157,28 zł
67			0,00 zł	0,00 zł	74,71 zł	85,41 zł	154,37 zł
68			0,00 zł	0,00 zł	73,74 zł	82,31 zł	151,50 zł
69			20,30 zł	0,00 zł	72,78 zł	79,35 zł	148,67 zł
70			0,00 zł	0,00 zł	71,84 zł	76,50 zł	145,87 zł
71			0,00 zł	0,00 zł	70,90 zł	73,78 zł	143,11 zł
72			0,00 zł	0,00 zł	69,97 zł	71,17 zł	140,40 zł
73			18,02 zł	0,00 zł	69,05 zł	68,66 zł	137,72 zł
74			0,00 zł	0,00 zł	68,15 zł	66,26 zł	135,08 zł
75			0,00 zł	0,00 zł	67,25 zł	63,96 zł	132,49 zł
76			0,00 zł	0,00 zł	66,37 zł	61,75 zł	129,94 zł
77			16,04 zł	0,00 zł	65,50 zł	59,63 zł	127,44 zł
78			0,00 zł	0,00 zł	64,64 zł	57,60 zł	124,97 zł
79			0,00 zł	0,00 zł	63,79 zł	55,64 zł	122,55 zł
80			0,00 zł	0,00 zł	62,95 zł	53,77 zł	120,18 zł
81			14,32 zł	0,00 zł	62,12 zł	51,96 zł	117,85 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty Balversa (z RSS)	Koszty Balversa (bez RSS)	Koszty wydania ERD	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
82	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	61,31 zł	50,23 zł	115,56 zł
83	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	60,51 zł	48,57 zł	113,32 zł
84	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	59,72 zł	46,97 zł	111,12 zł
85	██████	██████	12,82 zł	0,00 zł	58,94 zł	45,43 zł	108,96 zł
86	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	58,17 zł	43,95 zł	106,84 zł
87	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	57,41 zł	42,53 zł	104,77 zł
88	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	56,67 zł	41,16 zł	102,74 zł
89	██████	██████	11,50 zł	0,00 zł	55,93 zł	39,84 zł	100,75 zł
90	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	55,21 zł	38,58 zł	98,80 zł
91	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	54,50 zł	37,36 zł	96,89 zł
92	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	53,80 zł	36,18 zł	95,02 zł
93	██████	██████	10,35 zł	0,00 zł	53,11 zł	35,05 zł	93,19 zł
94	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	52,43 zł	33,96 zł	91,40 zł
95	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	51,76 zł	32,91 zł	89,64 zł
96	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	51,10 zł	31,89 zł	87,93 zł
97	██████	██████	9,33 zł	0,00 zł	50,46 zł	30,92 zł	86,25 zł
98	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	49,82 zł	29,98 zł	84,60 zł
99	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	49,19 zł	29,07 zł	82,99 zł
100	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	48,58 zł	28,19 zł	81,42 zł
101	██████	██████	8,43 zł	0,00 zł	47,97 zł	27,35 zł	79,88 zł
102	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	47,37 zł	26,53 zł	78,37 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty Balversa (z RSS)	Koszty Balversa (bez RSS)	Koszty wydania ERD	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
103	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	46,78 zł	25,75 zł	76,89 zł
104	██████	██████	0,00 zł	0,00 zł	46,21 zł	24,99 zł	75,45 zł

Tabela 42. Tygodniowe koszty wykorzystywane w analizie (enfortumab wedotyny).

Cykl (1 tydzień)	Koszty EV	Koszty podania EV	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i moni- torowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
1	6 341,59 zł	838,94 zł	2 300,11 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
2	6 333,73 zł	837,90 zł	0,00 zł	69,43 zł	1,24 zł	9,92 zł
3	6 309,59 zł	834,71 zł	0,00 zł	69,53 zł	3,82 zł	26,95 zł
4	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	69,84 zł	6,40 zł	42,49 zł
5	6 212,83 zł	821,90 zł	0,00 zł	70,41 zł	8,92 zł	57,17 zł
6	6 136,58 zł	811,82 zł	0,00 zł	71,32 zł	12,07 zł	71,19 zł
7	6 016,35 zł	795,91 zł	0,00 zł	72,76 zł	19,03 zł	84,58 zł
8	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	74,73 zł	22,30 zł	97,40 zł
9	5 719,05 zł	756,58 zł	0,00 zł	76,96 zł	24,76 zł	109,65 zł
10	5 551,68 zł	734,44 zł	0,00 zł	79,37 zł	26,49 zł	121,32 zł
11	5 377,19 zł	711,36 zł	0,00 zł	81,86 zł	27,62 zł	132,41 zł
12	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	84,37 zł	28,25 zł	142,93 zł
13	5 018,80 zł	663,95 zł	0,00 zł	86,85 zł	28,48 zł	152,87 zł
14	4 839,37 zł	640,21 zł	0,00 zł	89,24 zł	28,40 zł	162,22 zł
15	4 661,94 zł	616,74 zł	0,00 zł	91,51 zł	28,09 zł	170,98 zł
16	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	93,65 zł	27,59 zł	179,15 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty EV	Koszty podania EV	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i moni- torowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
17	4 317,40 zł	571,16 zł	0,00 zł	95,64 zł	26,95 zł	186,74 zł
18	4 151,75 zł	549,24 zł	0,00 zł	97,47 zł	26,22 zł	193,75 zł
19	3 991,15 zł	528,00 zł	0,00 zł	99,12 zł	25,42 zł	200,19 zł
20	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	100,61 zł	24,58 zł	206,07 zł
21	3 686,06 zł	487,63 zł	0,00 zł	101,92 zł	23,71 zł	211,39 zł
22	3 541,81 zł	468,55 zł	0,00 zł	103,06 zł	22,84 zł	216,17 zł
23	3 403,11 zł	450,20 zł	0,00 zł	104,05 zł	21,96 zł	220,43 zł
24	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	104,87 zł	21,09 zł	224,18 zł
25	3 142,10 zł	415,67 zł	0,00 zł	105,54 zł	20,23 zł	227,44 zł
26	3 019,58 zł	399,47 zł	0,00 zł	106,07 zł	19,39 zł	230,22 zł
27	2 902,20 zł	383,94 zł	0,00 zł	106,46 zł	18,58 zł	232,55 zł
28	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	106,72 zł	17,79 zł	234,44 zł
29	2 682,18 zł	354,83 zł	0,00 zł	106,85 zł	17,03 zł	235,92 zł
30	2 579,19 zł	341,21 zł	0,00 zł	106,88 zł	16,30 zł	237,00 zł
31	2 480,66 zł	328,17 zł	0,00 zł	106,79 zł	15,60 zł	237,72 zł
32	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	106,61 zł	14,92 zł	238,08 zł
33	2 296,20 zł	303,77 zł	0,00 zł	106,33 zł	14,28 zł	238,10 zł
34	2 209,92 zł	292,35 zł	0,00 zł	105,97 zł	13,66 zł	237,82 zł
35	2 127,39 zł	281,44 zł	0,00 zł	105,53 zł	13,07 zł	237,25 zł
36	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	105,02 zł	12,50 zł	236,40 zł
37	1 972,87 zł	260,99 zł	0,00 zł	104,44 zł	11,96 zł	235,30 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty EV	Koszty podania EV	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i moni- torowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
38	1 900,56 zł	251,43 zł	0,00 zł	103,80 zł	11,45 zł	233,98 zł
39	1 831,37 zł	242,27 zł	0,00 zł	103,11 zł	10,95 zł	232,43 zł
40	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	102,36 zł	10,49 zł	230,69 zł
41	1 701,71 zł	225,12 zł	0,00 zł	101,57 zł	10,04 zł	228,77 zł
42	1 640,99 zł	217,09 zł	0,00 zł	100,74 zł	9,61 zł	226,69 zł
43	1 582,82 zł	209,39 zł	0,00 zł	99,87 zł	9,21 zł	224,45 zł
44	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	98,97 zł	8,82 zł	222,09 zł
45	1 473,71 zł	194,96 zł	0,00 zł	98,05 zł	8,45 zł	219,60 zł
46	1 422,54 zł	188,19 zł	0,00 zł	97,09 zł	8,10 zł	217,01 zł
47	1 373,48 zł	181,70 zł	0,00 zł	96,12 zł	7,77 zł	214,32 zł
48	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	95,12 zł	7,45 zł	211,56 zł
49	1 281,32 zł	169,51 zł	0,00 zł	94,11 zł	7,14 zł	208,72 zł
50	1 238,03 zł	163,78 zł	0,00 zł	93,09 zł	6,85 zł	205,82 zł
51	1 196,49 zł	158,29 zł	0,00 zł	92,06 zł	6,58 zł	202,87 zł
52	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	91,01 zł	6,31 zł	199,87 zł
53	1 118,34 zł	147,95 zł	0,00 zł	89,97 zł	6,06 zł	196,85 zł
54	1 081,58 zł	143,08 zł	0,00 zł	85,32 zł	5,82 zł	193,79 zł
55	1 046,26 zł	138,41 zł	0,00 zł	84,38 zł	5,59 zł	190,72 zł
56	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	83,43 zł	5,37 zł	187,64 zł
57	979,72 zł	129,61 zł	0,00 zł	82,48 zł	5,16 zł	184,55 zł
58	948,37 zł	125,46 zł	0,00 zł	81,53 zł	4,96 zł	181,46 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty EV	Koszty podania EV	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i moni- torowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
59	918,22 zł	121,47 zł	0,00 zł	80,58 zł	4,77 zł	178,38 zł
60	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	79,63 zł	4,59 zł	175,30 zł
61	861,33 zł	113,95 zł	0,00 zł	78,68 zł	4,42 zł	172,24 zł
62	834,48 zł	110,40 zł	0,00 zł	77,73 zł	4,25 zł	169,20 zł
63	808,64 zł	106,98 zł	0,00 zł	76,78 zł	4,09 zł	166,18 zł
64	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	75,84 zł	3,94 zł	163,19 zł
65	759,81 zł	100,52 zł	0,00 zł	74,90 zł	3,79 zł	160,22 zł
66	736,73 zł	97,46 zł	0,00 zł	73,97 zł	3,65 zł	157,28 zł
67	714,50 zł	94,52 zł	0,00 zł	73,05 zł	3,52 zł	154,37 zł
68	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	72,13 zł	3,39 zł	151,50 zł
69	672,41 zł	88,95 zł	0,00 zł	71,22 zł	3,27 zł	148,67 zł
70	652,50 zł	86,32 zł	0,00 zł	70,32 zł	3,15 zł	145,87 zł
71	633,30 zł	83,78 zł	0,00 zł	69,43 zł	3,04 zł	143,11 zł
72	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	68,54 zł	2,93 zł	140,40 zł
73	596,90 zł	78,96 zł	0,00 zł	67,67 zł	2,83 zł	137,72 zł
74	579,65 zł	76,68 zł	0,00 zł	66,80 zł	2,73 zł	135,08 zł
75	563,00 zł	74,48 zł	0,00 zł	65,94 zł	2,64 zł	132,49 zł
76	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	65,10 zł	2,54 zł	129,94 zł
77	531,40 zł	70,30 zł	0,00 zł	64,26 zł	2,46 zł	127,44 zł
78	516,41 zł	68,32 zł	0,00 zł	63,44 zł	2,37 zł	124,97 zł
79	501,92 zł	66,40 zł	0,00 zł	62,62 zł	2,29 zł	122,55 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty EV	Koszty podania EV	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i moni- torowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
80	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	61,82 zł	2,22 zł	120,18 zł
81	474,40 zł	62,76 zł	0,00 zł	61,02 zł	2,14 zł	117,85 zł
82	461,32 zł	61,03 zł	0,00 zł	60,24 zł	2,07 zł	115,56 zł
83	448,68 zł	59,36 zł	0,00 zł	59,47 zł	2,00 zł	113,32 zł
84	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	58,70 zł	1,94 zł	111,12 zł
85	424,63 zł	56,17 zł	0,00 zł	57,95 zł	1,87 zł	108,96 zł
86	413,19 zł	54,66 zł	0,00 zł	57,21 zł	1,81 zł	106,84 zł
87	402,12 zł	53,20 zł	0,00 zł	56,48 zł	1,75 zł	104,77 zł
88	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	55,76 zł	1,70 zł	102,74 zł
89	381,03 zł	50,41 zł	0,00 zł	55,05 zł	1,64 zł	100,75 zł
90	370,99 zł	49,08 zł	0,00 zł	54,35 zł	1,59 zł	98,80 zł
91	361,26 zł	47,79 zł	0,00 zł	53,66 zł	1,54 zł	96,89 zł
92	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	52,98 zł	1,49 zł	95,02 zł
93	342,72 zł	45,34 zł	0,00 zł	52,31 zł	1,44 zł	93,19 zł
94	333,88 zł	44,17 zł	0,00 zł	51,66 zł	1,40 zł	91,40 zł
95	325,32 zł	43,04 zł	0,00 zł	51,01 zł	1,36 zł	89,64 zł
96	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	50,37 zł	1,31 zł	87,93 zł
97	308,96 zł	40,87 zł	0,00 zł	49,74 zł	1,27 zł	86,25 zł
98	301,16 zł	39,84 zł	0,00 zł	49,12 zł	1,24 zł	84,60 zł
99	293,59 zł	38,84 zł	0,00 zł	48,51 zł	1,20 zł	82,99 zł
100	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	47,91 zł	1,16 zł	81,42 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty EV	Koszty podania EV	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i moni- torowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
101	279,13 zł	36,93 zł	0,00 zł	47,32 zł	1,13 zł	79,88 zł
102	272,23 zł	36,01 zł	0,00 zł	46,74 zł	1,09 zł	78,37 zł
103	265,53 zł	35,13 zł	0,00 zł	46,17 zł	1,06 zł	76,89 zł
104	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	45,60 zł	1,03 zł	75,45 zł

Tabela 43. Tygodniowe koszty wykorzystywane w analizie (CTH).

Cykl (1 tydzień)	Koszty CTH	Koszty podania CTH	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i moni- torowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
1	134,86 zł	690,30 zł	4 728,77 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
2	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	109,29 zł	518,30 zł	380,74 zł
3	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	108,65 zł	1 057,41 zł	374,04 zł
4	117,36 zł	600,70 zł	0,00 zł	109,61 zł	1 210,49 zł	367,46 zł
5	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	111,36 zł	1 224,71 zł	361,00 zł
6	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	113,23 zł	1 181,93 zł	354,65 zł
7	95,23 zł	487,44 zł	0,00 zł	114,97 zł	1 115,55 zł	348,41 zł
8	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	116,49 zł	1 040,79 zł	342,28 zł
9	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	117,74 zł	964,98 zł	336,26 zł
10	77,03 zł	394,27 zł	0,00 zł	118,71 zł	891,68 zł	330,35 zł
11	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	119,43 zł	822,56 zł	324,54 zł
12	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	119,91 zł	758,29 zł	318,83 zł
13	62,70 zł	320,95 zł	0,00 zł	120,16 zł	699,02 zł	313,22 zł
14	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	120,21 zł	644,63 zł	307,71 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty CTH	Koszty podania CTH	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i moni- torowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
15	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	120,08 zł	594,86 zł	302,30 zł
16	51,46 zł	263,43 zł	0,00 zł	119,79 zł	549,37 zł	296,98 zł
17	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	119,36 zł	507,83 zł	291,76 zł
18	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	118,79 zł	469,90 zł	286,63 zł
19	42,59 zł	217,99 zł	0,00 zł	118,12 zł	435,24 zł	281,59 zł
20	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	117,34 zł	403,56 zł	276,63 zł
21	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	116,48 zł	374,57 zł	271,77 zł
22	35,51 zł	181,78 zł	0,00 zł	115,53 zł	348,02 zł	266,99 zł
23	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	114,52 zł	323,69 zł	262,29 zł
24	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	113,46 zł	301,35 zł	257,68 zł
25	29,82 zł	152,64 zł	0,00 zł	112,34 zł	280,84 zł	253,14 zł
26	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	111,17 zł	261,97 zł	248,69 zł
27	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	109,97 zł	244,59 zł	244,32 zł
28	25,20 zł	129,00 zł	0,00 zł	108,73 zł	228,57 zł	240,02 zł
29	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	107,47 zł	213,79 zł	235,80 zł
30	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	106,18 zł	200,14 zł	231,65 zł
31	21,42 zł	109,66 zł	0,00 zł	104,88 zł	187,52 zł	227,58 zł
32	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	103,56 zł	175,83 zł	223,57 zł
33	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	102,23 zł	165,00 zł	219,64 zł
34	18,31 zł	93,72 zł	0,00 zł	100,89 zł	154,96 zł	215,78 zł
35	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	99,54 zł	145,64 zł	211,98 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty CTH	Koszty podania CTH	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i moni- torowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
36	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	98,19 zł	136,97 zł	208,25 zł
37	15,72 zł	80,49 zł	0,00 zł	96,83 zł	128,92 zł	204,59 zł
38	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	95,48 zł	121,41 zł	200,99 zł
39	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	94,13 zł	114,42 zł	197,46 zł
40	13,56 zł	69,43 zł	0,00 zł	92,78 zł	107,91 zł	193,98 zł
41	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	91,44 zł	101,82 zł	190,57 zł
42	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	90,10 zł	96,14 zł	187,22 zł
43	11,75 zł	60,15 zł	0,00 zł	88,77 zł	90,83 zł	183,93 zł
44	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	87,45 zł	85,86 zł	180,69 zł
45	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	86,14 zł	81,21 zł	177,51 zł
46	10,22 zł	52,30 zł	0,00 zł	84,83 zł	76,86 zł	174,39 zł
47	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	83,54 zł	72,77 zł	171,32 zł
48	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	82,26 zł	68,94 zł	168,31 zł
49	8,92 zł	45,64 zł	0,00 zł	80,99 zł	65,35 zł	165,35 zł
50	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	79,73 zł	61,97 zł	162,44 zł
51	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	78,49 zł	58,79 zł	159,58 zł
52	7,81 zł	39,97 zł	0,00 zł	77,26 zł	55,81 zł	156,78 zł
53	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	76,04 zł	53,00 zł	154,02 zł
54	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	74,83 zł	50,35 zł	151,31 zł
55	6,86 zł	35,10 zł	0,00 zł	73,64 zł	47,86 zł	148,65 zł
56	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	72,47 zł	45,51 zł	146,03 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty CTH	Koszty podania CTH	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i moni- torowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
57	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	71,30 zł	43,30 zł	143,47 zł
58	6,04 zł	30,92 zł	0,00 zł	70,15 zł	41,20 zł	140,94 zł
59	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	69,02 zł	39,23 zł	138,46 zł
60	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	67,90 zł	37,37 zł	136,03 zł
61	5,34 zł	27,31 zł	0,00 zł	66,80 zł	35,60 zł	133,64 zł
62	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	65,71 zł	33,94 zł	131,28 zł
63	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	64,63 zł	32,36 zł	128,98 zł
64	4,73 zł	24,19 zł	0,00 zł	63,57 zł	30,87 zł	126,71 zł
65	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	62,53 zł	29,46 zł	124,48 zł
66	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	61,50 zł	28,12 zł	122,29 zł
67	4,20 zł	21,47 zł	0,00 zł	60,48 zł	26,85 zł	120,14 zł
68	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	59,48 zł	25,65 zł	118,02 zł
69	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	58,49 zł	24,51 zł	115,95 zł
70	3,73 zł	19,11 zł	0,00 zł	57,52 zł	23,42 zł	113,91 zł
71	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	56,56 zł	22,40 zł	111,91 zł
72	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	55,62 zł	21,42 zł	109,94 zł
73	3,33 zł	17,04 zł	0,00 zł	54,69 zł	20,49 zł	108,00 zł
74	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	53,77 zł	19,61 zł	106,10 zł
75	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	52,87 zł	18,78 zł	104,24 zł
76	2,98 zł	15,23 zł	0,00 zł	51,98 zł	17,98 zł	102,40 zł
77	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	51,11 zł	17,22 zł	100,60 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty CTH	Koszty podania CTH	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i moni- torowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
78	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	50,25 zł	16,50 zł	98,83 zł
79	2,66 zł	13,64 zł	0,00 zł	49,40 zł	15,81 zł	97,10 zł
80	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	48,56 zł	15,16 zł	95,39 zł
81	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	47,74 zł	14,54 zł	93,71 zł
82	2,39 zł	12,23 zł	0,00 zł	46,93 zł	13,94 zł	92,06 zł
83	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	46,14 zł	13,38 zł	90,44 zł
84	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	45,35 zł	12,84 zł	88,85 zł
85	2,15 zł	10,99 zł	0,00 zł	44,58 zł	12,32 zł	87,29 zł
86	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	43,82 zł	11,83 zł	85,75 zł
87	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	43,08 zł	11,36 zł	84,24 zł
88	1,93 zł	9,90 zł	0,00 zł	42,34 zł	10,91 zł	82,76 zł
89	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	41,62 zł	10,48 zł	81,31 zł
90	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	40,91 zł	10,07 zł	79,88 zł
91	1,74 zł	8,92 zł	0,00 zł	40,21 zł	9,68 zł	78,47 zł
92	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	39,52 zł	9,31 zł	77,09 zł
93	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	38,84 zł	8,95 zł	75,74 zł
94	1,57 zł	8,06 zł	0,00 zł	38,18 zł	8,61 zł	74,40 zł
95	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	37,52 zł	8,28 zł	73,10 zł
96	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	36,88 zł	7,97 zł	71,81 zł
97	1,42 zł	7,29 zł	0,00 zł	36,24 zł	7,67 zł	70,55 zł
98	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	35,62 zł	7,39 zł	69,31 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

Cykl (1 tydzień)	Koszty CTH	Koszty podania CTH	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty diagnostyki i moni- torowania	Koszty dalszego leczenia	Koszty opieki końca życia
99	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	35,01 zł	7,11 zł	68,09 zł
100	1,29 zł	6,60 zł	0,00 zł	34,41 zł	6,85 zł	66,89 zł
101	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	33,81 zł	6,60 zł	65,71 zł
102	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	33,23 zł	6,36 zł	64,56 zł
103	1,17 zł	5,99 zł	0,00 zł	32,66 zł	6,12 zł	63,42 zł
104	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	32,09 zł	5,90 zł	62,31 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

Spis Tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Balversa.	17
Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Balversa.....	18
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Balversa (erdafitynib).	19
Tabela 4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (maksymalny potencjał) dla produktu leczniczego Balversa (erdafitynib) w pierwszych dwóch latach refundacji.	24
Tabela 5. Historyczna (01.2023-06.2024) i prognozowana (07.2024-12.2027) liczba pacjentów rozpoczynających leczenie awelumabem w programie B.141.FM.	27
Tabela 6. Historyczna (11.2023-06.2024) i prognozowana (07.2024-12.2027) liczba pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem w programie B.141.FM.	28
Tabela 7. Prognozowana roczna liczba nowych progresji choroby po zastosowaniu awelumabu i nowych nawrotów choroby [REDACTED]	30
Tabela 8. Prognozowana roczna liczba nowych progresji choroby po zastosowaniu awelumabu i nawrotów choroby [REDACTED] niwolumabem w horyzoncie analizy.	30
Tabela 9. Oszacowanie realnej liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Balversa (erdafitynib) w pierwszych dwóch latach refundacji.	32
Tabela 10. Liczebność populacji docelowej w podziale na kategorie ECOG (0-1 i 2).	34
Tabela 11. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu istniejącym.	36
Tabela 12. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	37
Tabela 13. Prognozowany poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez ERD (warianty skrajne: minimalny i maksymalny)	38
Tabela 14. Struktura rynku (liczba pacjentów rozpoczynających leczenie) w scenariuszu nowym (warianty skrajne).....	39
Tabela 15. Prognozowany udział wnioskowanych prezentacji w liczbie zużytych opakowań leku Balversa.....	40
Tabela 16. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.	41
Tabela 17. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.	42
Tabela 18. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	43
Tabela 19. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.	44
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	46
Tabela 21. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	47
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	49
Tabela 23. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	50

Tabela 24. Prognoza zużycia erdafitynibu w scenariuszu nowym (wariant podstawowy)	52
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z uwzględnieniem RSS.....	53
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny bez uwzględnienia RSS.....	53
Tabela 27. Prognoza zużycia erdafitynibu w scenariuszu nowym (wariant minimalny).....	54
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant maksymalny z uwzględnieniem RSS.....	55
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny bez uwzględnienia RSS.....	55
Tabela 30. Prognoza zużycia erdafitynibu w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).	56
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.	57
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.	58
Tabela 33. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Balversa.....	60
Tabela 34. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka pęcherza moczowego w latach 2025-2027..	65
Tabela 35. Stopnie zaawansowania klinicznego raka urotelialnego.	66
Tabela 36. Udział chorych na raka urotelialnego bez progresji choroby po zastosowaniu pierwszej linii chemioterapii zawierającej związku platyny (CTH-Pt).	69
Tabela 37. Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w kolejnych miesiącach leczenia awelumabem (na podst. krzywej KM PFS (z ekstrapolacją wykładniczą po 21 mies.) z badania RWE <i>Moon 2024</i>).....	71
Tabela 38. Oszacowanie liczby pacjentów z progresją choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia awelumabem, w oparciu o modelowany przepływ pacjentów w programie leczenia awelumabem.	72
Tabela 39. Odsetek pacjentów wolnych od wznowy uogólnionej w kolejnych miesiącach leczenia niwolumabem (na podst. krzywej KM DMFS z badania <i>CheckMate 274</i>).	74
Tabela 40. Oszacowanie liczby pacjentów z nawrotem choroby [REDACTED] [REDACTED], w oparciu o modelowany przepływ pacjentów w programie leczenia niwolumabem.	74
Tabela 41. Tygodniowe koszty wykorzystywane w analizie (erdafitynib).	77
Tabela 42. Tygodniowe koszty wykorzystywane w analizie (enfortumab wedotyny).	82
Tabela 43. Tygodniowe koszty wykorzystywane w analizie (CTH).	87

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram oszacowania populacji docelowej – maksymalny potencjał dla erdafitynibu.	22
Wykres 2. Krzywa PFS (estymator KM z ekstrapolacją wykładniczą, na podst. <i>Moon 2024</i>), przyjęta w modelowaniu liczby pacjentów z progresją po zastosowaniu awelumabu.	29
Wykres 3. Krzywa DMFS (estymator KM, na podst. <i>CheckMate 274; Galsky 2024</i>), przyjęta w modelowaniu liczby pacjentów z nawrotem [REDACTED].	29
Wykres 4. Diagram oszacowania populacji docelowej – realna liczebność populacji.	31
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	47
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	50
Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.	58
Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS.	59
Wykres 9. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce – na podstawie danych KRN i Globocan.	65

Piśmiennictwo

- AE 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 economic. Aestimo such Kraków, 2025.
- 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.
- Aly 2020** Aly A, Johnson C, Doleh Y, Chirikov V, Botteman M, Shenolikar R, Hussain A. The Real-World Lifetime Economic Burden of Urothelial Carcinoma by Stage at Diagnosis. J Clin Pathw. 2020 May;6(4):51-60.
- Andreassen 2016** Andreassen BK, Aagnes B, Gislefoss R, Andreassen M, Wahlqvist R. Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981-2014. BMC Cancer. 2016 Oct 13;16(1):799.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- APD 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.
- AWA Opdivo 2023** Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.5.2023. Data ukończenia: 24.05.2023 r
- Aziz 2020** Aziz A, Raza SJ, Davaro F, May A, Siddiqui S, Hamilton Z. Stage Migration for Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2020 Oct 13:S1558-7673(20)30227-5.
- Barthélémy 2024** Barthélémy P, Thibault C, Fléchon A, Gross-Goupil M, Voog E, Eymard JC, Abraham C, Chasseray M, Lorgis V, Hilgers W, Gobert A, Le Moulec S, Simon C, Nicolas E, Escande A, Pouessel D, Mouillet G, Josse C, Solbes MN, Lambert P, Lorient Y. Real-world Study of Avelumab First-line Maintenance Treatment in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma in France: Overall Results from the Noninterventional AVENANCE Study and Analysis of Outcomes by Second-line Treatment. Eur Urol Oncol. 2024 Oct 23:S2588-9311(24)00223-2. doi: 10.1016/j.euo.2024.09.014. Epub ahead of print. PMID: 39448350.
- Basin 2024** Basin M et al. *FGFR3* mutated (*FGFR3*mut+) urothelial carcinoma of bladder (UCB) or upper tract (UTUC): A comparative genomic landscape study. Journal of Clinical Oncology Volume 42, Number 4_suppl
- Bellmunt 2012** Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/Cisplatin/ Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy: EORTC Intergroup Study 30987. JCO. 2012;30(10):1107-1113. doi:10.1200/JCO.2011.38.6979
- Bhatt 2012** Bhatt J, Cowan N, Protheroe A, Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. Expert Rev Anticancer Ther. 2012 Jul;12(7):929-39.
- Chłosta 2013** Chłosta PL, Wysocki PJ, Fijuth J. Rak pęcherza moczowego. Książek A, Potemski P, Borówka A, Chłosta PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczynski J, Wysocki PJ. W: Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczko terapeutycznego 2013; s 353-369.

ChPL 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 on-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://rejstry.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://rejstry.medyczne.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://rejstry.medyczne.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.
Crow 2003	Crow P, Ritchie AW. National and international variation in the registration of bladder cancer. BJU Int. 2003 Oct;92(6):563-6.
DGL 26/03/2025	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
Dogliotti 2007	Dogliotti L, Carteni G, Siena S, et al. Gemcitabine plus Cisplatin versus Gemcitabine plus Carboplatin as First-Line Chemotherapy in Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium: Results of a Randomized Phase 2 Trial. European Urology. 2007;52(1):134-141. doi:10.1016/j.eururo.2006.12.029
Eylert 2013	Eylert MF, Hounsoms L, Verne J, Bahl A, Jefferies ER, Persad RA. Prognosis is deteriorating for upper tract urothelial cancer: data for England 1985-2010. BJU Int. 2013 Jul;112(2):E107-13.
Galsky 2024	Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, Milowsky MJ, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, Bamias A, Lebrecht T, Shariat SF, Park SH, Agerbaek M, Jha G, Stenner F, Ye D, Giudici F, Dutta S, Askelson M, Nasrullah F, Zhang J, Brophy L, Bajorin DF. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. J Clin Oncol. 2024 Oct 11;JCO2400340. doi: 10.1200/JCO.24.00340. Epub ahead of print. PMID: 39393026.
Helsten 2016	Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. Clin Cancer Res. 2016 Jan 1;22(1):259-67. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3212. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26373574.
KRN 2024	Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp online pod adresem: http://onkologia.org.pl/
Książek 2022	Książek A, Załuska W, Wysocki WM. Nowotwory układu moczowego. Rozdział 2. Rak pęcherza moczowego. W: Gajowski P. Interna – mały podręcznik. Medycyna Praktyczna 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13 .
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

- Loriot 2023** Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, Banek S, Guadalupi V, Ku JH, Valderrama BP, Tran B, Triantos S, Kean Y, Akapame S, Deprince K, Mukhopadhyay S, Stone NL, Siefker-Radtke AO; THOR Cohort 1 Investigators. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023 Nov 23;389(21):1961-1971. doi: 10.1056/NEJMoa2308849. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870920.
- Ma 2020** Xinran Ma, Lura Long, Sharon Moon, Blythe J.S. Adamson, Shrujal S. Baxi. Comparison of Population Characteristics in Real-World Clinical Oncology Databases in the US: Flatiron Health, SEER, and NPCR. *medRxiv* 2020.03.16.20037143.
- Maráz 2023** Maráz A, Nagy B, Macher T, Jeskó J, Tischler E, Csongvai C, Kearney M. Nationwide Study of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma in Hungary. *Adv Ther.* 2023 Dec;40(12):5475-5488. doi: 10.1007/s12325-023-02694-9. Epub 2023 Oct 13. Erratum in: *Adv Ther.* 2024 Feb;41(2):881-882. doi: 10.1007/s12325-023-02740-6. PMID: 37831384; PMCID: PMC10611888.
- Martin 2016** Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C, Youssef RF. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol.* 2016 Aug 1;14(3):183-91.
- Moon 2024** Moon HH, Kearney M, Mahmoudpour SH, Ike C, Morris V, Rava A, Kim S, Sun H, Boyd M, Gomez Rey G. Real-World Treatment Patterns, Sequencing, and Outcomes in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving Avelumab First-Line Maintenance in the United States. *Curr Oncol.* 2024 Sep 21;31(9):5662-5676. doi: 10.3390/curroncol31090420. PMID: 39330048; PMCID: PMC11431044.
- MPZ 2015** Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. 2015.
- 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.
- NFZ 02/09/2024** Raport refundacyjny z dnia 02-09-2024 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń – czerwiec 2024 r.
- NFZ 10/2024/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL z dnia 26-01-2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 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 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 programu lekowego.
- 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 10/2025/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.
- Niu 2018** Niu Q, Lu Y, Wu Y, Xu S, Shi Q, Huang T, Zhou G, Gu X, Yu J. The effect of marital status on the survival of patients with bladder urothelial carcinoma: A SEER database analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(29):e11378.
- Powles 2024** Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, Iyer G, Vulsteke C, Park SH, Shin SJ, Castellano D, Fornarini G, Li JR, Gümüş M, Mar N, Loriot Y, Fléchon A, Duran I, Drakaki A, Narayanan S, Yu X, Gorla S, Homet Moreno B, van der Heijden MS; EV-302 Trial Investigators. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Mar 7;390(10):875-888. doi: 10.1056/NEJMoa2312117. PMID: 38446675.
- Stein 2001** Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):666-75.
- Stein 2021** Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):666-75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666. PMID: 11157016.
- UR NFZ 29/2024/IV** Uchwała Nr 29/2024/IV z dnia 17-10-2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html>
- Ustawa 2023** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw.
- von der Maase 2000** von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *JCO*. 2000;18(17):3068-3077. doi:10.1200/JCO.2000.18.17.3068