

Warszawa, 8 kwietnia 2025 r.

Do:

Sz. P. Daniel Rutkowski

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji
ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa

Wnioskodawca:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 2.04.2025 r. znak OT.423.1.13.2025.13.AKP - lek Balversa zlecenie nr 28/2025 w BIP

Znak pisma (wewn.): JC/MEA/23/04/2025

Szanowny Panie Prezesie,

działając w imieniu Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. (dalej jako: „Spółka”), w odpowiedzi na z dnia 2.04.2025 r. znak OT.423.1.13.2025.13.AKP dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Balversa, erdafitynib, tabletki powlekane, 3 mg x 56 tabl., kod GTIN: 05413868125870,
- Balversa, erdafitynib, tabletki powlekane, 3 mg x 84 tabl., kod GTIN: 05413868125771,
- Balversa, erdafitynib, tabletki powlekane, 4 mg x 28 tabl., kod GTIN: 05413868125863,
- Balversa, erdafitynib, tabletki powlekane, 4 mg x 56 tabl., kod GTIN: 05413868125764,
- Balversa, erdafitynib, tabletki powlekane, 5 mg x 28 tabl., kod GTIN: 05413868125757,

dalej jako „lek Balversa”, w ramach programu lekowego „**Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)**”, względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. 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 (Dz. U. z 2023 r. poz. 2345), niniejszym przedstawiam wyjaśnienia na uwagi zawarte ww. piśmie:

I. Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach farmakoekonomicznych aktualnej wersji programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia, w tym doprecyzowanej linii leczenia dla erdafitynibu, tj. drugiej lub trzeciej linii leczenia raka urotelialnego w stadium miejscowego

zaawansowania. Ponadto proszę o zachowanie spójności w analizach w zakresie przyjętych komparatorów dla subpopulacji ECOG=0-1 i ECOG=2.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W piśmie z dnia 28 lutego 2025 r. kierowanym do Ministra Zdrowia (JC/MEA/10/02/2025) Wnioskodawca zaakceptował treść Programu Lekowego z brzmieniem preambuły: „Erdafitynib stosowany jest w monoterapii, **w drugiej lub trzeciej linii leczenia**, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania – poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, u pacjentów 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).” Zapis ten należy interpretować jako możliwość zastosowania erdafitynibu w drugiej lub trzeciej linii leczenia (po zastosowaniu inhibitora PD-1/PDL1) u chorych z rakiem urotelialnym, który znajduje się w stadium miejscowego zaawansowania (poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym) lub w stadium uogólnienia. Jest to zapis preambuły analogiczny do obecnie obowiązującego dla enfortumabu wedotyny. Rzeczywiste warunki włączenia do leczenia erdatyfinibem są określone przez szczegółowe kryteria włączenia, które obejmują definicję stadium zaawansowania w której leczenie ma być stosowane, wymóg obecności podatnych zmian genetycznych oraz wymóg wcześniejszego leczenia (**nie definiują natomiast stadium nowotworu, w którym wspomniane wcześniejsze leczenie ma być zastosowane ani w której linii leczenia choroby zaawansowanej/przerzutowej ma być stosowany erdafitynib**).

W pierwotnej wersji Programu Lekowego oparto się na zapisach rejestracyjnych wywodzących się wprost z Charakterystyki Produktu Leczniczego Balversa (zgodnie z którymi powinien być stosowany erdafitynib).

Zmiany dokonane w zapisach Programu Lekowego na etapie uzgodnień z MZ miały więc charakter porządkujący i nie wpływają na zmianę wnioskowanej pozycji erdafitynibu po jego objęciu refundacją. W poniższej tabeli zaprezentowano uaktualnioną wersję kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu (PICOS), dotyczącą charakterystyki populacji.

Tabela 1. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej - stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG - 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	- rak urotelialny we wcześniejszych stadiach zaawansowania klinicznego, z możliwością leczenia radykalnego - brak wcześniejszego leczenia inhibitorem PD-1 lub PD-L1 - brak odpowiednich zmian genetycznych <i>FGFR3</i> - obecność przeciwwskazań określonych w ChPL

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	radykałnym lub w stadium uogólnienia - obecność podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> - progresja radiologiczna choroby podczas lub po terapii z inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) - obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	erdafitynib w monoterapii, dawkowany zgodnie z ChPL Balversa® (ERDA)	- erdafitynib dawkowany niezgodnie z ChPL - erdafitynib w skojarzeniu z chemioterapią, immunoterapią lub innym leczeniem przeciwnowotworowym
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	- enfortumab wedotyny, dawkowany zgodnie z ChPL Padcev® (EV) - chemioterapia standardowa (CTH) Z uwagi na brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ERDA vs EV uwzględniono publikacje umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego: - badania z randomizacją porównujące EV vs CTH - skorygowane porównania pośrednie ERDA vs EV	- inhibitory PD-1/PD-L1 - terapię eksperymentalne
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- skuteczność: - przeżycie całkowite (OS) - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - odpowiedź na leczenie (ORR) - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) - kontrola choroby (DCR) - jakość życia i inne PROs - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika leku - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	ERDA: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną	badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- ERDA: badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) - w przypadku braku pierwotnych badań porównujących EV z wybranymi komparatorami: badania RCT oceniające komparator, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego, skorygowane porównania pośrednie z komparatorem - opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne typy publikacji (doniesienia konferencyjne, rekordy rejestrów, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań posiadających publikację pełnotekstową	- opisy przypadków, serie przypadków - analizy ścieżek terapii w praktyce klinicznej, nie prezentujące wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej - opracowania wtórne

Odnosząc się do komparatorów przyjętych w analizach dla populacji chorych wyróżnionych z uwagi na stan sprawności wg ECOG należy wskazać, że komparatory te były spójne w każdej z przedłożonych analiz – szczegółowe wyjaśnienie zamieszczono poniżej.

II. W odpowiedzi na uwagi dotyczące całości aktualności analiz proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia)

Analizy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku. Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu wytycznych klinicznych, rekomendacji refundacyjnych, a także dowodów naukowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odniesieniu do uwagi wskazującej na nieuwzględnienie rekomendacji refundacyjnej HAS pragniemy zauważyć, że dokument ten (datowany na 15.01.2025 r.) został opublikowany na portalu HAS

24.01.2025 r., a prace nad APD zostały zakończone 20.01.2025 r., przy czym wyszukiwanie wytycznych refundacyjnych przeprowadzono dnia 14.01.2025 r.

Odnosząc się do prośby o uwzględnienie wytycznych klinicznych oraz rekomendacji refundacyjnych opublikowanych po dacie złożenia wniosku przedstawiamy uzupełnienie analiz o wspomniane dokumenty.

Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku wyszukiwania, odnaleziono dokumenty opublikowane po dacie złożenia analiz – *EAU 2025*, *NCCN 1.2025* oraz aktualizację zaleceń szwedzkich (*Ullén 2025*). Zalecenia te są spójne z przedstawionymi w ramach przedłożonego APD i wskazują, że w drugiej i dalszych liniach leczenia należy zastosować terapię zależną od wcześniejszego leczenia, a w przypadku wykrycia zmian genetycznych w genie *FGFR3* jedyną opcją leczenia jest erdafitynib.

Zgodnie z treścią wytycznych leczenie erdafitynibem jest wskazane w przypadku wykrycia zmian podatnych na leczenie w genie *FGFR3* u chorych na raka pęcherza moczowego:

- jako leczenie drugiej linii:
 - po wcześniejszym zastosowaniu CTH [EAU – rekomendacja silna; NCCN – 2A]
 - po wcześniejszym zastosowaniu CTH opartej na platynie + ICI [EAU – rekomendacja silna; NCCN – 1];
 - po wcześniejszym zastosowaniu enfortumabu wedotyny [EAU – rekomendacja słaba];
 - po wcześniejszym zastosowaniu enfortumabu wedotyny i ICI (bez leczenia CTH) [NCCN – 2A];
 - po wcześniejszym zastosowaniu ICI [NCCN – 2A];
- jako leczenie dalszych linii po wcześniejszym zastosowaniu enfortumabu wedotyny, ICI, CTH opartej na platynie [EAU – rekomendacja słaba; NCCN – 2A].

W podsumowaniu wytycznych krajowych szwedzkich (oznaczonych jako aktualizacja na 2024 r.) wskazano, że poprzednie zalecenia dotyczące leczenia drugiej linii i trzeciej linii pozostają niezmiennione w porównaniu do rekomendacji z 2021 r. Po progresji po pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie pozostają niezmiennione zaleca się monoterapię pembrolizumabem lub winfluniną, a w trzeciej linii leczenia po progresji po terapii platyną i immunoterapii monoterapię z użyciem enfortumabu wedotyny.

Szczegółowo treść wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Wytyczne (region)	Zalecenia
EAU 2025 (Europa) <i>[Masson-Lecomte 2025, Masson-Lecomte 2025a, van der Heijden 2025, van der Heijden 2025a]</i>	<i>Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka pęcherza moczowego:</i> <i>Leczenie 2. linii u pacjentów po wcześniejszym zastosowaniu enfortumabu wedotyny</i>
	• Należy zaproponować CTH skojarzoną zawierającą platynę (cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną) [rekomendacja: słaba]; • W przypadku stwierdzenia podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> należy zaproponować erdafitynib [rekomendacja: słaba]; • Należy rozważyć zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w przypadku nadekspresji HER2 (IHC 3+) [rekomendacja: słaba]; • Można rozważyć CTH w monoterapii (docetaksel, paklitaksel, winfluninę) [rekomendacja: słaba];
	<i>Leczenie 2. linii u pacjentów po wcześniejszym zastosowaniu CTH opartej na platynie ± ICI</i>
	• Należy zaproponować enfortumab wedotyny [rekomendacja: silna];

Wytyczne (region)	Zalecenia
	- W przypadku stwierdzenia podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> należy zaproponować erdafitynib [rekomendacja: silna]; - W przypadku, gdy wcześniej nie stosowano ICI należy zaproponować pembrolizumab [rekomendacja: silna]; - Należy rozważyć zastosowanie sacytuzumabu gowitekan [rekomendacja: słaba]; - Można rozważyć CTH w monoterapii (docetaksel, paklitaksel, winfluninę) [rekomendacja: słaba]; <u>Leczenie dalszych linii po wcześniejszym zastosowaniu enfortumabu wedotyny, ICI, CTH opartej na platynie</u> - Zalecenie ogólne: należy zaproponować udział w badaniach klinicznych. Należy rozważyć zastosowanie wyłącznie BSC, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do dalszego leczenia systemowego raka [rekomendacja: silna]; - W przypadku stwierdzenia podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> należy zaproponować erdafitynib [rekomendacja: słaba]; Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka górnych dróg moczowych: <u>2. i kolejne linie leczenia</u> - Należy zaproponować CTH skojarzoną opartą na platynie jako leczenie II linii, jeśli nie była wcześniej stosowana w leczeniu I linii [rekomendacja: silna]; - Pacjentom z chorobą przerzutową z progresją choroby podczas lub po CTH skojarzonej opartej na platynie, którzy nie otrzymywali leczenia podtrzymującego awelumabem należy zaproponować ICI (pembrolizumab) [rekomendacja: silna]; - Pacjentom wcześniej leczonym CTH zawierającą platynę, którzy doświadczyli progresji choroby podczas lub po leczeniu inhibitorem PD-1/PD-L1 należy zaproponować enfortumab wedotyny [rekomendacja: silna]; - Pacjentów z UTUC należy testować pod kątem zmian w genie <i>FGFR</i> (mutacje <i>FGFR2/3</i> lub fuzje <i>FGFR3</i>) przed leczeniem erdafitynibem [rekomendacja: silna]; - Należy zaproponować erdafitynib jako alternatywne leczenie w kolejnych liniach leczenia pacjentom wcześniej leczonym CTH zawierającą platynę, którzy doświadczyli progresji choroby podczas lub po leczeniu inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i u których występują zmiany genetyczne w genie <i>FGFR</i> (mutacje <i>FGFR2/3</i> lub fuzje <i>FGFR3</i>) [rekomendacja: silna]; - Należy zaproponować winfluninę jako leczenie II linii pacjentom z chorobą przerzutową, jeśli zastosowanie immunoterapii lub CTH skojarzonej nie jest możliwe. Alternatywnie winflunina może być zaproponowana jako leczenie III lub kolejnej linii leczenia [rekomendacja: silna]; - Pacjentom z objawowym z resekcyjnymi miejscowo zaawansowanymi guzami należy zaproponować nefroureterektomię jako leczenie paliatywne [rekomendacja: słaba]; Zalecenia dotyczące miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego <u>Leczenie 2. linii po ICI i enfortumabie wedotyny (bez wcześniejszej CTH):</u> - schematy preferowane: ddMVAC w osłonie G-CSF [2A]; gemcytabina/cisplatyna [2A]; gemcytabina/karboplatyna [2B]; schematy terapii włączane do leczenia po ocenie biomarkerów (opisane poniżej); - inne schematy zalecane: paklitaksel lub docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; - schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych: gemcytabina/cisplatyna/niwolumab [2B]; <u>Leczenie 2. linii po CTH (bez wcześniejszego leczenia ICI lub enfortumabem wedotyny):</u> - schematy preferowane: pembrolizumab [2A; 1 dla pacjentów po leczeniu CTH opartą na platynie]; enfortumab wedotyny/pembrolizumab [2A]; enfortumab

NCCN 2025,
wersja 1.2025
(USA)
[NCCN 1.2025]

Wytyczne (region)	Zalecenia
	wedotyny [2A]; niwolumab [2B]; awelumab [2B]; <u>schematy terapii włączane do leczenia po ocenie biomarkerów</u> (opisane poniżej); - inne schematy zalecane: paklitaksel lub docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; - schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych: ddMVAC w osłonie G-CSF [2B]; ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2B]; gemcytabina/paklitaksel [2B]; gemcytabina/cisplatyna [2B]; <u>Leczenie 2. linii po ICI (bez wcześniejszego leczenia CTH lub enfortumabem wedotyny):</u> - schematy preferowane: enfortumab wedotyny [2A]; enfortumab wedotyny/pembrolizumab [2A]; gemcytabina/karboplatyna [2A]; gemcytabina/cisplatyna [2A]; ddMVAC w osłonie G-CSF [2A]; <u>schematy terapii włączane do leczenia po ocenie biomarkerów</u> (opisane poniżej); - inne schematy zalecane: paklitaksel lub docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; - schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych: gemcytabina/cisplatyna/niwolumab [2B]; ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2B]; gemcytabina/paklitaksel [2B]; <u>Leczenie 2. linii po CTH i ICI (bez wcześniejszego leczenia enfortumabem wedotyny):</u> - schematy preferowane: enfortumab wedotyny [1]; <u>schematy terapii włączane do leczenia po ocenie biomarkerów</u> (opisane poniżej); - inne schematy zalecane: enfortumab wedotyny/pembrolizumab [2A]; paklitaksel lub docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; gemcytabina [2A]; gemcytabina/cisplatyna [2A]; ddMVAC w osłonie G-CSF [2A]; ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2B]; gemcytabina/paklitaksel [2B]; - schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych: sacytuzumab gowitekan [2A]; <u>Leczenie kolejnych linii po CTH, ICI i enfortumabie wedotyny:</u> - schematy preferowane: <u>schematy terapii włączane do leczenia po ocenie biomarkerów</u> (opisane poniżej); - inne schematy zalecane: gemcytabina [2A]; paklitaksel lub docetaksel [2A]; ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2B]; gemcytabina/paklitaksel [2B]; - schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych: sacytuzumab gowitekan [2A]; <u>Schematy terapii włączane do leczenia po ocenie biomarkerów:</u> erdafitynib (z podatnymi na leczenie zmianami genetycznymi <i>FGFR3</i>) [2A; 1 w przypadku chorych otrzymujących wcześniej związki platyny i ICI, jeśli kwalifikowali się do takiego postępowania]; trastuzumab derukstekan (z ekspresją HER2 IHC 3+) [2A];
wytyczne krajowe (Szwecja) [Ullén 2025]	- Poprzednie zalecenia dotyczące leczenia drugiej linii po progresji po pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie pozostają niezmienione – zaleca się monoterapię pembrolizumabem lub winfluniną. - Podobnie, rekomendacją dla trzeciej linii leczenia po progresji po terapii platyną i immunoterapii pozostaje monoterapia z użyciem enfortumabu wedotyny.

Wytyczne refundacyjne

Francuska agencja HAS wydała pozytywną opinię dotyczącą refundacji erdafitynibu w monoterapii, w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego z podatnymi na leczenie zmianami genetycznymi w genie *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię opartą na

związkach platyny oraz inhibitor PD-1 lub PD-L1 jako część leczenia stadium nieresekcyjnego lub przerzutowego (*HAS 2025*).

W opinii ekspertów IQWiG zastosowanie erdafitinibu nie wiąże się z uzyskaniem dodatkowych korzyści z leczenia w ramach drugiej (gdzie jako komparator wskazano CTH cisplatyną i gemcytabiną [podgrupa chorych z możliwością zastosowania cisplatyny] lub winfluninę lub docetaksel lub paklitaksel [podgrupa chorych bez możliwością zastosowania cisplatyny]) lub trzeciej linii leczenia (gdzie jako komparator wskazano enfortumab wedotyny). Ocena wynika z braku danych porównawczych dla wyróżnionych przez IQWiG podgrup chorych, które spełniają kryteria jakościowe określone przez IQWiG (*IQWiG 2025*).

HAS 2025	HAS. BALVERSA (erdafitinib) - Carcinome urothelial. Avis sur les Médicaments. Adopté par la Commission de la transparence le 15 janvier 2025 - Mis en ligne le 24 janv. 2025. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3585759/fr/balversa-erdafitinib-carcinome-urothelial Data ostatniego dostępu: 07.04.2025 r.
IQWiG 2025	IQWiG. [A25-01] Erdafitinib (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Letzte Aktualisierung 01.04.2025 Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/projekte/a25-01.html Data ostatniego dostępu: 07.04.2025 r.
Masson-Lecomte 2025	Masson-Lecomte A, Gontero P, Birtle A, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, Liedberg F, Mariappan P, Mostafid AH, van Rhijn BWG, Seisen T, Shariat SF, Xylinas EN. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. European Association of Urology 2025. Dostępne on-line pod adresem: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2025.pdf Data ostatniego dostępu: 07.04.2025 r.
Masson-Lecomte 2025a	Masson-Lecomte A, Birtle A, Pradere B, Capoun O, Compérat E, Domínguez-Escrig JL, Liedberg F, Makaroff L, Mariappan P, Moschini M, Rai BP, van Rhijn BWG, Shariat SF, Smith EJ, Teoh JYC, Soukup V, Wood R, Xylinas EN, Soria F, Seisen T, Gontero P. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Summary of the 2025 Update. Eur Urol. 2025 Mar 7:S0302-2838(25)00145-9. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.023. Epub ahead of print.
NCCN 1.2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer. Version 1.2025 — March 25, 2025
Ullén 2025	Ullén A, Aljabery F, Dahlman P, Falkman K, Gårdmark T, Jerlström T, Holst S, Kjellström S, Lind AK, Papantoniou D, Stenlund J, Ströck V, Söderkvist K, Thulin H, Trägårdh E, Verbiene I, Wallström J, Öfverholm E, Liedberg F. Swedish national guidelines on urothelial carcinoma: 2024 update on advanced and metastatic disease. Scand J Urol. 2025 Mar 25;60:76-82. doi: 10.2340/sju.v60.43236.
van der Heijden 2025	van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat E, Dimitropoulos K, Efsthathiou JA, Fietkau R, Kailavasan M, Lorch A, Martini A, Mertens LS, Meijer RP, Mariappan P, Milowsky MI, Neuzillet Y, Panebianco V, Sæbjørnsen S, Smith EJ, Thalmann GN, Rink M. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Meta-static Bladder Cancer: Summary of the 2025 Guidelines. Eur Urol. 2025 Mar 17:S0302-2838(25)00138-1. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.019. Epub ahead of print.
van der Heijden 2025a	A.G. van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat EM, Dimitropoulos K, Efsthathiou JA, Fietkau R, Lorch A, Mariappan P, Meijer RP, Mertens LS, Milowsky MI, Neuzillet Y, Panebianco V, Rink M, Thalmann GN, Sæbjørnsen S, Kailavasan M, Martini A, Smith EJ. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2025. Dostępne on-line pod adresem: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2025.pdf Data ostatniego dostępu: 07.04.2025 r.

III. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy klinicznej proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 2) Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji, zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

a. W analizie wskazano enfortumab wedotyny (EV) jako „podstawowy komparator dla erdafitynibu w rozpatrywanym wskazaniu, z wyłączeniem pacjentów z ECOG 2” oraz, że „jedynie pacjenci z ECOG 2 stanowią odrębną grupę, w której w warunkach polskich możliwe jest zastosowanie jedynie chemioterapii standardowej II linii” (APD s. 80). W opisie wyboru komparatorów zawartym w analizie problemu decyzyjnego (APD) w niewystarczający sposób przedstawiono, czy chemioterapia (CTH) stanowi komparator tylko dla pacjentów z ECOG=2, czy może być również komparatorem dodatkowym dla pacjentów z ECOG=0-1. Prognozy udziału rynkowego leku Balversa przedstawione w modelu BIA wskazują, że wnioskodawca przyjął pierwsze założenie (podgrupa ECOG 0-1: zastępowane EV, podgrupa ECOG 2: zastępowane CTH), jednak proszę o doprecyzowanie tego w APD, a także pozostałych analizach.

Odpowiedź wnioskodawcy:

We wszystkich przeprowadzonych analizach przyjęto jednolite kryteria doboru komparatorów, zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz sytuacją refundacyjną, które opisano i zanalizowano w ramach APD, a następnie zaimplementowano w pozostałych analizach.

W populacji chorych z ECOG 0-1 w ramach obowiązującego programu lekowego w drugiej linii leczenia finansowany jest enfortumab wedotyny, stosowany w sytuacji, gdy u chorego stwierdza się progresję choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitorem PD-1/PD-L1 (co w warunkach polskich dotyczy chorych po leczeniu podtrzymującym awelumabem). Z tego względu to właśnie terapia enfortumabem wedotyny została wskazana jako właściwy, podstawowy komparator w populacji z ECOG 0-1, co zaznaczono w APD (str. 80), tak jak przytoczono w piśmie. Nie jest jednak wykluczone, że istnieje grupa pacjentów z ECOG 0-1, u których z różnych przyczyn nie stosuje się enfortumabu wedotyny, możliwe jest natomiast zastosowanie CTH (co zaznaczono również w BIA, str. 15).

Podobnie, tak jak wskazano w APD (str. 80) i w przytoczonym powyżej fragmencie pisma, pacjenci z ECOG 2 stanowią odrębną grupę, w której w warunkach polskich możliwe jest zastosowanie jedynie finansowanej ze środków publicznych chemioterapii standardowej II linii. Zapis ten oznacza, że terapia ta jest jedyną terapią finansowaną w tej grupie chorych, z uwagi na zapisy programu lekowego dotyczące możliwości leczenia enfortumabem wedotyny (wyłącznie ECOG 0-1).

Tym samym we wszystkich analizach zgodnie przyjęto, następujące komparatory:

- dla podgrupy z ECOG 0-1: enfortumab wedotyny;
- w całym zakresie wnioskowanych wskazań (ECOG 0-2): CTH.

Należy podkreślić, że analizy zostały oparte na wynikach badania THOR, które przeprowadzono w populacji pacjentów stanie sprawności ECOG 0–2, gdzie porównywano skuteczność leczenia erdafitynibem względem chemioterapii.

Wspomniane w piśmie prognozy udziału rynkowego leku Balversa przedstawione w modelu BIA, zakładające aktualny 100% udział terapii enfortumabem wedotyny w populacji z ECOG 0-1, wskazują jedynie, że terapia ta jest terapią z wyboru w tej populacji przy braku finansowania leku Balversa, co nie oznacza jednak, że CTH nie może być w niej stosowane u wybranych chorych.

b. Proszę również o przedstawienie uzasadnienia, czy CHT może stanowić dodatkowy komparator dla części pacjentów z ECOG=0-1 (oprócz enfortumabu wedotyny). Jeśli tak, proszę o uwzględnienie chemioterapii jako komparatora we wszystkich analizach.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Przedkładane analizy uwzględniają możliwość zastosowania CTH jako komparatora dodatkowego w populacji pacjentów z ECOG 0-1. Tak jak zaznaczono powyżej, we wszystkich analizach zgodnie przyjęto, następujące komparatory: dla podgrupy z ECOG 0-1: enfortumab wedotyny i CTH [komparator dodatkowy], a dla podgrupy z ECOG 2: wyłącznie CTH. Należy przy tym zaznaczyć, że badanie THOR, o które oparto analizy, prowadzone było w populacji chorych z ECOG 0-2, a ocenie porównawczej podlegała terapia erdafitynibem vs. CTH.

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że w istniejącym scenariuszu u wszystkich pacjentów z podgrupy ECOG 0-1 stosowany jest enfortumab wedotyny, co jest uzasadnione bardzo zbliżonymi kryteriami włączenia do terapii erdafitynibem i EV w tej podgrupie. W szczególności należy zauważyć, że zarówno erdafitynib jak i enfortumab wedotyny są stosowane wyłącznie po uprzedniej terapii inhibitorem PD-1/PD-L1, a zatem są to pacjenci z historią leczenia w programie lekowym, leczeni w wyspecjalizowanych ośrodkach realizujących program B.141, którzy w nowym scenariuszu będą mieli dostęp zarówno do ERD jak i EV. Pacjenci z ECOG 0-1, u których rozważane byłoby zastosowanie erdafitynibu, mają zatem w scenariuszu istniejącym alternatywę w postaci równie skutecznej terapii EV. Należy tym samym przypuszczać, że liczba pacjentów z ECOG 0-1 niekwalifikujących się do EV, a którzy otrzymaliby wnioskowaną technologię, będzie zanedbywalna. CHT jako komparator dodatkowy została uwzględniona w ocenie klinicznej i ekonomicznej w tej populacji.

Obszerniejsze wyjaśnienie tej uwagi zamieszczono w podpunkcie wyżej.

- c. *Proszę o przeanalizowanie, jak na umiejscowienie w ścieżce terapeutycznej enfortumabu wedotyny i erdafitynibu wpływa różnica w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego w zakresie wcześniejszych terapii. Zgodnie z zapisami programu lekowego enfortumab wedotyny może być stosowany po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). Proponowane zapisy dla erdafitynibu przewidują stosowanie w drugiej lub trzeciej linii po uprzedniej terapii linii PD-1 lub PD-L1. Tym samym proszę o przeanalizowanie możliwych różnic między potencjalnymi komparatorami dla drugiej i trzeciej linii leczenia erdafitynibem i dokonanie odpowiednich uzupełnień we wszystkich analizach.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zapisy obowiązującego jak i uzgodnionego programu lekowego wskazują, że oba leki będą stosowane w drugiej lub trzeciej linii leczenia:

- erdafitynib – u pacjentów poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów 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);
- enfortumab wedotyny – u pacjentów poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Przedstawione powyżej zapisy wskazują, że do rozpoczęcia wnioskowanej terapii erdafitynibem konieczne jest uprzednie zastosowanie terapii inhibitorem PD-1/PD-L1, a do leczenia enfortumabem wedotyny CTH związkami platyny oraz inhibitorem PD-1/PD-L1. Aktualnie w Polsce w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego istnieją następujące możliwości finansowanego ze środków publicznych zastosowania inhibitorów PD-1/PD-L1:

- a. leczenie podtrzymujące awelumabem w pierwszej linii terapii w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania CTH opartej na pochodnych platyny;
- b. leczenie uzupełniające niwolumabem (w przypadku raka naciekającego błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0) z możliwością wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego z wykorzystaniem chemioterapii opartej na cisplatynie ale tylko u osób z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od podania jego ostatniej dawki.

Jednocześnie w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Balversa zaznaczono, że pacjenci, którzy otrzymywali neoadjuwantową lub adjuwantową CTH lub immunoterapię i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową w leczeniu przerzutów.

Odnosząc się więc do obecnej, aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, oraz posługując się zapisami ChPL dla leku Balversa, należy wskazać, że leczenie erdafitynibem lub enfortumabem wedotyny możliwe jest w następujących sytuacjach:

- u chorych, u których zastosowano CTH pochodnymi platyny i nie doszło u nich do progresji choroby co pozwoliło na rozpoczęcie terapii awelumabem (inhibitorem PD-L1), u których w przypadku progresji będzie stosowany erdafitynib [w przypadku wykrycia zmian genetycznych *FGFR3*] lub enfortumab wedotyny;
- u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0, u których uprzednio zastosowano CTH pochodnymi platyny jako CTH neoadjuwantową a progresja nastąpiła w ciągu 12 miesięcy od podania jej ostatniej dawki, a u których zastosowano leczenie uzupełniające niwolumabem (inhibitorem PD-1), u których w przypadku progresji będzie stosowany erdafitynib [w przypadku wykrycia zmian genetycznych *FGFR3*] lub enfortumab wedotyny.

Również najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazują, że terapie erdafitynibem oraz enfortumabem wedotyny mogą być stosowane zamiennie, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, co zobrazowano na załączonym do wytycznych algorytmie leczenia.

Wykres 1. Algorytm leczenia raka urotelialnego opracowany przez PTOK (Wysocki 2024).

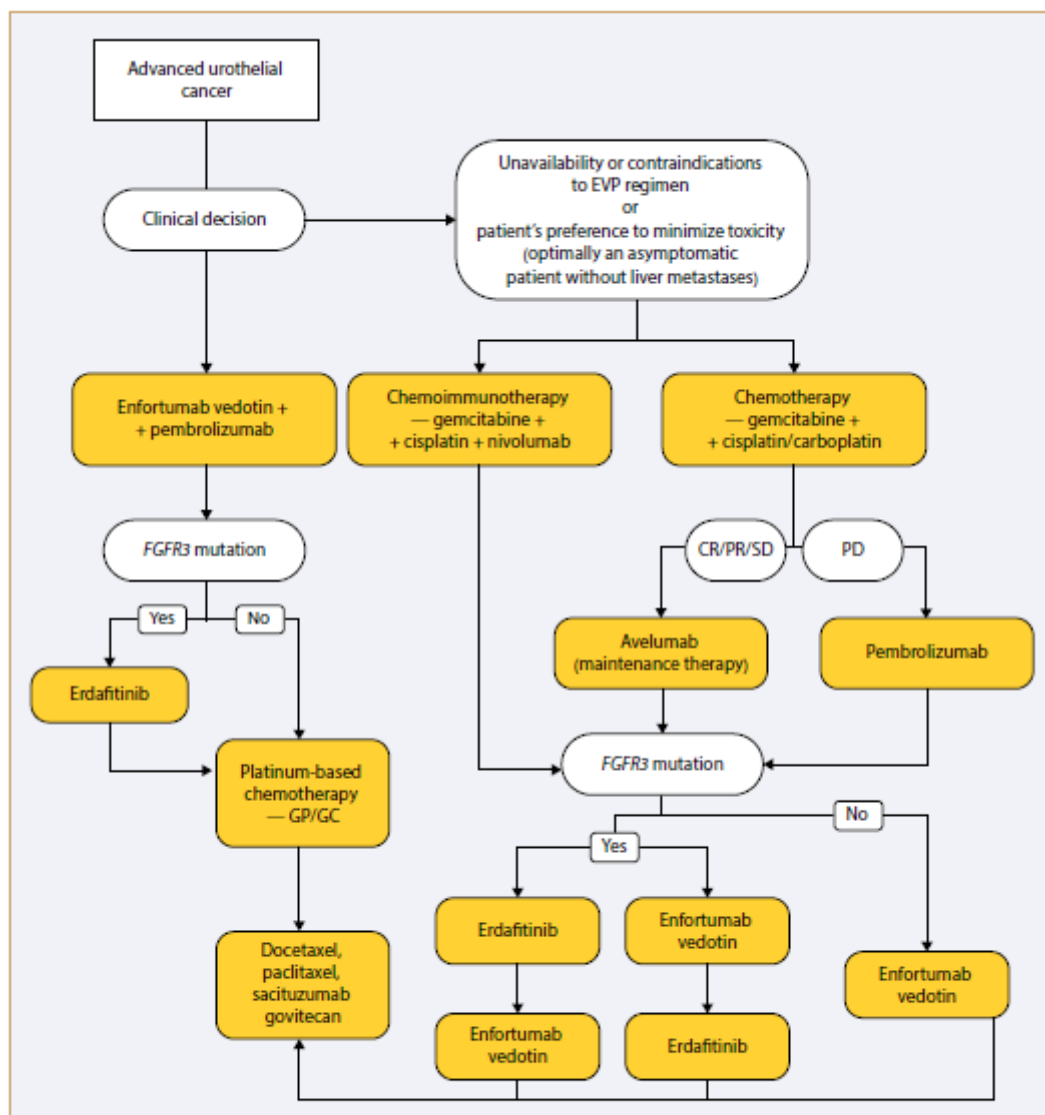


Figure 3. Algorithm for palliative treatment in patients with urothelial cancer; CR — complete response; GP — gemcitabine in combination with cisplatin; GC — gemcitabine in combination with carboplatin; PD — progressive disease; PR — partial response; SD — stable disease

Powyższe wskazuje, że w obecnych warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, determinowanej poprzez zakres finansowania terapii inhibitorami PD-1/PD-L1 w Polsce oraz krajowymi wytycznymi klinicznymi, leczenie erdafitynibem lub enfortumabem wedotyny prowadzone będzie w tych samych populacjach chorych. Tym samym przedstawiony w analizach oraz omówiony w odpowiedziach powyżej dobór komparatorów jest prawidłowy i nie wymaga uzupełnienia.

d. Wśród potencjalnych komparatorów nie uwzględniono najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Proszę o przedstawienie uzasadnienia, dlaczego we wnioskowanej populacji BSC nie stanowi komparatora dla erdafitynibu.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi zastosowanie wyłącznie BSC dotyczy pacjentów z ECOG 2 i współistniejącymi klinicznie istotnymi chorobami lub z ECOG 3. Są to pacjenci nie mogący otrzymywać ze względu na stan zdrowia nawet klasycznej CHT, tym bardziej nie będą populacją docelową dla erdafitynibu związanego z większym niż CHT ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Uwaga 3) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następującego kryterium: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Biorąc pod uwagę, że leki aktualnie ujęte w programie „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) finansowane są tylko w populacji ECOG=0-1, a w badaniu RCT THOR (erdafitynib versus chemioterapia standardowa) pacjenci z ECOG=2 stanowili jedynie 8,8% chorych w grupie interwencji oraz 10,0% chorych w grupie kontrolnej, uprzejmie proszę o dodatkowe wyodrębnienie wyników dla tej grupy pacjentów i przedstawienie analizy różnic w skuteczności i bezpieczeństwie erdafitynibu u pacjentów z ECOG=0-1 i pacjentów z ECOG=2.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Kryteria włączenia zastosowane na etapie rekrutacji pacjentów do badania THOR są zgodne z wnioskowaną populacją, pod względem stanu sprawności – w obu przypadkach populacja obejmowała chorych ze stanem sprawności równym od 0 do 2 według kryteriów ECOG.

Grupa pacjentów ze stanem sprawności równym 2 wg ECOG stanowiła jedną z podgrup wyróżnionych w obrębie populacji ogólnej badania THOR i została uwzględniona w analizie podgrup dla najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej, przeprowadzonej przez autorów. Dostępne wyniki dla tej podgrupy (i dla dopełniającej podgrupy pacjentów z ECOG 0-1) są zaprezentowane w AKL (na podstawie publikacji Lorient 2023a oraz z EPAR Balversa 2024): w tabeli 25 na stronie 90 – dane dot. przeżycia całkowitego (OS), w tabeli 27 na stronie 96 – dane dot. przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), w tabeli 29 na stronie 101 – dane dot. obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Należy przy tym zauważyć, że wyniki badania RCT THOR dla ECOG 2 dotyczą niewielkiej liczebnościowo podgrupy (N = 12 vs 13). Najważniejsze wyniki oceny przeżycia w podziale w ECOG przytoczono w poniższej tabeli.

Podgrupa	ERDA	CTH	ERDA vs CTH
<u>Przeżycie całkowite (OS)</u>			

Podgrupa	ERDA	CTH	ERDA vs CTH
Pacjenci ze stanem sprawności ECOG 0-1	I. zdarzeń / I. podgrupy: 70/125 mediana: 12,2 mies.	I. zdarzeń / I. podgrupy: 71/119 mediana: 8,7 mies.	HR = 0,65 (95% CI: 0,46; 0,90)
Pacjenci ze stanem sprawności ECOG 2	I. zdarzeń / I. podgrupy: 7/11 mediana: 6,1 mies.	I. zdarzeń / I. podgrupy: 7/11 mediana: 2,8 mies.	HR = 0,47 (95% CI: 0,16; 1,35)
<u>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</u>			
Pacjenci ze stanem sprawności ECOG 0-1	I. zdarzeń / I. podgrupy: 93/125	I. zdarzeń / I. podgrupy: 83/119	HR = 0,57 (95% CI: 0,42; 0,76)
Pacjenci ze stanem sprawności ECOG 2	I. zdarzeń / I. podgrupy: 8/11	I. zdarzeń / I. podgrupy: 7/11	HR = 0,64 (95% CI: 0,22; 1,84)
<u>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</u>			
Pacjenci ze stanem sprawności ECOG 0-1	I. zdarzeń / I. podgrupy: 56/125	I. zdarzeń / I. podgrupy: 15/119	RB = 3,55 (95% CI: 2,13; 5,93)
Pacjenci ze stanem sprawności ECOG 2	I. zdarzeń / I. podgrupy: 6/11	I. zdarzeń / I. podgrupy: 0/11	RB: NDO (NDO; NDO)

Wśród pacjentów ze stanem sprawności równym 2 wg ECOG (czynnik stratyfikacyjny, uwzględniony w procesie randomizacji) obserwowano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby podczas leczenia erdafitynibem w porównaniu do chemioterapii oraz wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie niż w grupie kontrolnej. Te różnice były nieistotne statystycznie, jednak kierunek efektu wskazywał na korzyść erdafitynibu nad komparatorem. Należy zaznaczyć, że grupa pacjentów ze stanem sprawności równym 2 wg ECOG stanowiła podgrupę wyodrębnioną w populacji ogólnej badania THOR i badanie to nie miało wystarczającej mocy statystycznej do wykazywania istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w tej grupie chorych. Takie możliwości ograniczała dodatkowo niewielka liczebność analizowanej podgrupy. Niemniej jednak, w analizie pacjentów ze stanem sprawności ECOG=2 kierunek efektu podobnie jak w populacji ogólnej badania THOR, wskazywał na wyższą skuteczność ocenianej interwencji (erdafitynib) względem komparatora (chemioterapia).

Jak opisano w AKL, ogółem, wyniki analizy podgrup wyodrębnionych w ocenianej populacji były spójne i potwierdzały wyniki zaobserwowane w populacji ogólnej badania THOR, wskazując na przewagę erdafitynibu nad komparatorem utrzymującą się bez względu na wybrane charakterystyki pacjentów.

Dodatkowo, w uwzględnionym w analizie skorygowanym porównaniu pośrednim (MAIC), porównującym erdafitynib z enfortumabem wedotyny uwzględniono populację badania EV-301 (dla EV) oraz dopasowaną do niej m.in. pod względem ECOG (0-1) populację badania THOR (dla ERDA). W pierwszej kolejności, na podstawie indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania THOR z próby wykluczono chorych, którzy nie mogliby być włączeni do badania EV-301, co skutkowało wykluczeniem 69 osób, w tym 25 pacjentów ze stanem sprawności ECOG 2, 33 chorych nieleczonych wcześniej CTH opartą na platynie oraz 11 osób, które otrzymały >1 linię CTH. Następnie, z wykorzystaniem wag uzyskano grupę porównywalną pod względem większości kluczowych charakterystyk wyjściowych z populacją badania EV-301 a uzyskana poprzez dopasowanie efektywna liczebność grupy pacjentów z badania THOR wyniosła 126 chorych. Wyniki skuteczności klinicznej i

bezpieczeństwa uzyskane w populacji wyłonionej w opisany powyżej sposób oraz wyniki dla populacji wyjściowej, obejmującej pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-2 były w pełni zgodne.

IV. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy ekonomicznej proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 4) Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

- a. ***Wg założeń analizy ekonomicznej „Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, w analizowanym wskazaniu choroby w stanie ECOG 0-1 mogą otrzymywać w ramach programu lekowego monoterapię enfortumabem wedotyny (EV), natomiast pacjenci w stanie ECOG 2 mogą otrzymać standardową chemioterapię (CTH)”.***

Niezasadne jest zatem oparcie analizy CUA dla porównania erdafitynib vs chemioterapia, która, jak wynika z analizy wnioskodawcy, dotyczy tylko pacjentów z ECOG 2, w oparciu o wyniki czasu przeżycia (OS) dla całej populacji ujętej w badaniu, tj. ECOG=0-2. W CUA przywołano następujące wyniki: HR(OS) ERD vs CTH: 0,64 (95% CI: 0,47-0,88) HR(PFS) ERD vs CTH: 0,58 (95% CI: 0,44-0,78) (AE s. 25, 31). Natomiast według analizy klinicznej wnioskodawcy dla podgrupy ECOG 2 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS i PFS: HR (OS): 0,47 (0,16; 1,35), HR (PFS): 0,64 (0,22; 1,84) (AKL s. 90), co podważa zasadność wykonania CUA dla porównania erdafitynib vs CHT, jeśli porównanie to ma dotyczyć tylko pacjentów z ECOG=2.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Porównanie erdafitynib vs CHT dotyczy całego zakresu wnioskowanych wskazań, tj. pacjentów z ECOG 0-2, w związku z czym przyjęcie w modelu danych dotyczących skuteczności pochodzących z populacji ITT badania RCT było zasadne. Jednocześnie podgrupa pacjentów z ECOG = 2 w badaniu THOR była nieliczna i nie są dostępne szczegółowe dane pozwalające na ekstrapolację wyników skuteczności dla tych chorych. Niska liczebność podgrupy tłumaczy również brak istotności przedstawionego wyniku dla OS.

- b. Z AE wnioskodawcy wynika, że dla populacji ECOG=0-1 przedstawiono CMA względem enfortumabu wedotyny, natomiast dla populacji ECOG=2 przedstawiono CUA względem chemioterapii. Tymczasem w BIA wskazano, że "zaczerpnięte z modelu ekonomicznego oszacowania kosztów tygodniowych erdafitynibu oraz chemioterapii odnoszą się do łącznej populacji docelowej w stanie sprawności ECOG 0-2" (s. 62 BIA). Proszę o wyjaśnienie tych rozbieżności i zachowanie spójności pomiędzy AE i BIA w zakresie przyjętych komparatorów dla populacji ECOG=0-1 i ECOG=2 i w zakresie kosztów.**

Odpowiedź wnioskodawcy:

Ze względu na brak możliwości wyodrębnienia w modelu CUA kosztów w podziale na podgrupy ECOG, w BIA istotnie wykorzystano oszacowania z łącznej populacji, odnosząc się do tej kwestii w ograniczeniach analizy BIA (Rozdział 13): „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.”

Uwaga 5) Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

- a. W ramach analizy wrażliwości CUA nie testowano scenariusza, w którym koszt komparatora byłby oparty o koszt chemioterapii na bazie platyny. Schemat ten, obok chemioterapii opartej o taksany, jest rekomendowany przez wytyczne kliniczne i został wymieniony w analizie problemu decyzyjnego przedstawionego przez wnioskodawcę, jako możliwy do zastosowania na tym etapie leczenia.**

Odpowiedź wnioskodawcy:

Biorąc pod uwagę wysokość inkrementalnego kosztu erdafitynibu względem chemioterapii opartej na taksanach, uwzględnienie alternatywnej (i zbliżonej kosztowo) CTH opartej na platynach miałyby znikomy wpływ na wyniki analizy. Należy również zaznaczyć, że w badaniu RCT w ramieniu komparatora nie stosowano monoterapii platyną, zatem wykonanie powyższego scenariusza wiązałoby się z założeniem jednakowej skuteczności terapii platyną oraz chemioterapii stosowanej w badaniu, bo – biorąc pod uwagę, że taksoidy są preferowaną klasą CTH w rozważanym wskazaniu – jest wysoce

niepewne. Ponadto należy zaznaczyć, że zdecydowana większość pacjentów z populacji docelowej otrzymywała uprzednio platyny (warunek konieczny do zastosowania awelumabu), co ogranicza zastosowanie platyn w dalszych liniach leczenia.

- b. W ramach analizy wrażliwości nie testowano scenariusza, w których refundacja erdafitynibu obejmuje tylko populację pacjentów ze stanem sprawności ECOG=0-1, tak jak ma to miejsce w przypadku pozostałych leków refundowanych w ramach programu.***

Odpowiedź wnioskodawcy:

Testowanie powyższego scenariusza uznano za niezasadne, gdyż populacja uwzględniona w zatwierdzonym przez MZ programie lekowym obejmuje szerszy zakres ECOG (0-2) i nie ma podstaw do sugerowania przez wnioskodawcę możliwości zawężenia wskazań refundacyjnych. Ponadto udział pacjentów z ECOG 2 jest niewielki (10%).

V. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 6) BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

- a. W analizie przyjęto konserwatywnie, że badanie genetyczne w kierunku zmian w genie FGFR3 będzie wykonane u 100% pacjentów z progresją po leczeniu podtrzymującym awelumabem i szybkim nawrotem po leczeniu uzupełniającym niwolumabem” (s. 71 BIA). Nie doprecyzowano, czy wykonanie takiego badania możliwe jest we wszystkich ośrodkach, w których aktualnie realizowany jest program B.141.FM i jaki wpływ na koszty może mieć ewentualny brak możliwości wykonania badania w danym ośrodku. Biorąc pod uwagę, że kwalifikacja do leczenia w programie lekami obecnie finansowanymi nie wymaga wykonywania badania genetycznego w kierunku zmian w genie FGFR3, w analizie należy uzupełnić wskazane wyżej informacje.***

Odpowiedź wnioskodawcy:

Program leczenia raka urotelialnego jest realizowany głównie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Dlatego badanie genetyczne w kierunku zmian w genie FGFR3 będzie wykonywane na miejscu lub – w razie braku takiej możliwości – wykonanie badania może zostać zlecone do zewnętrznego laboratorium, co nie wpłynie na koszt ponoszony przez płatnika publicznego.

- b. W analizach populacja docelowa została podzielona na podgrupy ECOG 0-1 oraz ECOG 2, przyjmując rozkład ECOG z kohorty badania rejestracyjnego. Należy zauważyć, że takie podejście nie odzwierciedla rzeczywistego rozkładu populacji i może prowadzić do błędów w oszacowaniach. W związku z powyższym, proszę o oszacowanie populacji na podstawie również innych źródeł, które lepiej odwzorują rzeczywiste rozkłady ECOG w populacji pacjentów.**

Odpowiedź wnioskodawcy:

Badania rejestracyjne jest najbardziej wiarygodnym źródłem oszacowania rozkładu ECOG, gdyż dotyczy populacji ściśle zgodnej z wnioskowaną (spełnione wszystkie pozostałe kryteria włączenia do leczenia erdafitynibem). Nie odnaleziono innych badań, które odnosiłyby się do populacji wskazanej we wniosku, w szczególności w zakresie uprzedniego leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1. Trudność w zidentyfikowaniu badań z rzeczywistej praktyki odzwierciedlających warunki polskie wynika z faktu, że w programie B.141 inhibitory PD-1/PD-L1 są refundowane wyłącznie u pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1, podczas gdy w zagranicznych ośrodkach awelumab mógł być stosowany również w ECOG ≥ 2 (np. uwzględnione w BIA badania AVENANCE i Moon 2033). Tym samym, udział podgrupy ECOG = 2 wśród chorych z progresją po zastosowaniu immunoterapii mógł być wyższy niż w populacji docelowej dla erdafitynibu w Polsce. W związku z powyższym – mając na uwadze, że wnioskowana technologia będzie stosowana w niedługim odstępie czasu po zastosowaniu immunoterapii, która jest w Polsce refundowana wyłącznie u pacjentów z wyjściowo dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1) – przyjęty w modelu niski (<10%) odsetek pacjentów z ECOG = 2 wydaje się realistyczny.

- c. W ramach analizy wrażliwości nie testowano scenariusza, w których refundacja erdafitynibu objęłaby tylko populację pacjentów ze stanem sprawności ECOG=0-1.**

Odpowiedź wnioskodawcy:

Testowanie powyższego scenariusza uznano za niezasadne, gdyż wnioskowana populacja obejmuje szerszy zakres ECOG (0-2) i nie ma podstaw do zawężenia proponowanych wskazań refundacyjnych. Ponadto jak wspomniano udział pacjentów z ECOG 2 jest niewielki (10%), zatem wpływ na wyniki analiz takiej modyfikacji nie powinien być znaczący.

Uwaga 7) Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1. pkt 4 i 5, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).

Przyjęty przez wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy wydaje się okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi na rynku, a otrzymane wyniki nie pozwalają na pełną ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia erdafitynibu refundacją, w związku z czym proszę o wydłużenie horyzontu czasowego do 3 lat.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wyniki wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego w horyzoncie trzyletnim przedstawiono w poniższych tabelach. Wyniki dla horyzontu 3-letniego są również dostępne w zaktualizowanej wersji elektronicznej modelu BIA (Załącznik 3)

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

Scenariusz	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	8 341 991 zł	15 414 290 zł	19 255 447 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację produktu Balversa [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Tabela 3. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	8 341 991 zł	15 414 290 zł	19 255 447 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację produktu Balversa [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Tabela 4. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	8 341 991 zł	15 414 290 zł	19 255 447 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację produktu Balversa [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Tabela 5. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	8 341 991 zł	15 414 290 zł	19 255 447 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację produktu Balversa [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Tabela 6. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	8 341 991 zł	15 414 290 zł	19 255 447 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację produktu Balversa [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Tabela 7. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki w populacji wnioskowanej [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	8 341 991 zł	15 414 290 zł	19 255 447 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację produktu Balversa [zł]			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

VI. W odpowiedzi na prośby zawarte w piśmie dotyczące: aktualizacji analiz proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Odpowiedź wnioskodawcy:

W ramach wyjaśnień i uaktualnień przedstawiono aktualizację wytycznych klinicznych i refundacyjnych oraz zapisów PICOS oraz przedłożono zaktualizowane pliki z analizą ekonomiczną oraz analizą wpływu na budżet. W szczególności, do aktualizacji danych kosztowych w AE, BIA i modelu elektronicznym (załączniki 1-3) wykorzystano następujące obowiązujące dokumenty:

- 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
- 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.
- Zarządzenie Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL z dnia 30-01-2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- Zarządzenie Prezesa NFZ nr 6/2025/DSOZ z dnia 21-01-2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
- Zarządzenie Prezesa NFZ 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.
- Komunikat z dnia 26.03.2025 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2025 r.

Równocześnie w załączeniu przesyłam wersję zaczerpioną i zażółconą analiz.

Jednocześnie, uprzejmie proszę o przyjęcie poniższych wyjaśnień:

1. Wskazuję, że wszelkie dane, informacje oraz dokumenty stanowiące elementy niniejszego wniosku, które nie zostały ujawnione do wiadomości publicznej, stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa Spółki i jako takie podlegają ochronie na podstawie przepisów ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t. j. Dz.U. z 2022 r. poz. 1233) oraz podlegają ochronie w ramach tajemnicy refundacyjnej, zgodnie z art. 30b Ustawy o refundacji, i w szczególności nie mogą one zostać ujawnione w ramach dostępu do informacji publicznej, zgodnie z art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).
2. Zastrzegam, że w przypadku chęci przekazania, na podstawie art. 30b ust. 4 i 5 Ustawy o refundacji, informacji stanowiących tajemnicę przedsiębiorstwa Spółki, w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t. j. Dz.U. z 2022 r. poz. 1233), jakimkolwiek podmiotom, w tym organom krajowym bądź zagranicznym organom regulacyjnym, Spółka powinna zostać poinformowana o planach przekazania takich informacji z odpowiednim wyprzedzeniem, a samo przekazanie tych informacji nie powinno nastąpić bez uprzedniego wyrażenia przez Spółkę pisemnej zgody na takie działanie.

3. W przypadku wątpliwości co do charakteru tajemnicy konkretnych informacji, Spółka zastrzega sobie prawo do wskazania, które z nich stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa przed ich ewentualnym przekazaniem oraz powinny być zaanimizowane.

Z poważaniem,

Aneta Skwarlińska

Market Access and Pricing Director

Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o.

Załączniki:

Załącznik 1. Zaktualizowana analiza ekonomiczna

Załącznik 2. Zaktualizowana analiza wpływu na budżet

Załącznik 3. Zaktualizowany model elektroniczny AE i BIA

Wszystkie informacje zawarte w niniejszym dokumencie stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) tj. informacje w nim zawarte posiadają wartość gospodarczą i jako całość lub w szczególnym zestawieniu i zbiorze ich elementów nie są powszechnie znane osobom zwykle zajmującym się tym rodzajem informacji albo nie są łatwo dostępne dla takich osób, a Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. podjęła, przy zachowaniu należytej staranności, wszelkie działania w celu utrzymania ich w poufności. Tym samym dostęp do niniejszego dokumentu podlega ograniczeniu na mocy art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).