



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Balversa (erdafitynib)
we wskazaniu:

„Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym
(ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.13.2025

Data ukończenia: 24.04.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BSA	powierzchnia ciała (body surface area)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	Chemioterapia
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPI	inhibitor punktu kontrolnego (Checkpoint Inhibitor)
CR	odpowiedź całkowita (ang. Complete Response)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCR	odsetek kontroli choroby (ang. Disease Control Rate)
DD	zagęszczenie dawki
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DOC	Docetaksel
DoR	obiektywna odpowiedź na leczenie (response duration)
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERD/ERDA	Erdafitynib
ESMO	European Society of Medical Oncology
EV	enfortumab wedotyny
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FGFR	receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów (Fibroblast Growth Factor Receptor)

G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GC	gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICI	inhibitor punktów kontrolnych
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
mUC	przerzutowy rak urotelialny (metastatic urothelial carcinoma)
MVAC	skojarzenie cisplatyny; metotreksatu; winblastyny i doksorubicyny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (Objective Response Rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	progresja choroby (progressive disease)
PD-1	inhibitor receptora programowanej śmierci komórki
PD-L1	ligand programowanej śmierci komórki typu 1 (programmed cell death ligand 1)
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (Partial Response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne

QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyk (Risk Difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEAs	poważne zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SMC	Scottish Medicines Consortium
StD	choroba stabilna (Stable Disease)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment-related adverse events)
UC	rak pęcherza moczowego (urothelial cancer)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VIN	Winflunina
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	56
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56

4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	60
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	60
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	69
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	69
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	69
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	73
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	74
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.4.	Komentarz Agencji	75
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	76
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	76
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	76
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	82
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	84
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	85
6.4.	Komentarz Agencji	85
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	87
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	89
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	90
10.	Kluczowe informacje i wnioski	95
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	99
12.	Źródła.....	101
13.	Załączniki.....	103

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

03.03.2025 r.

PLR.4500.176.2025.12.ELA

PLR.4500.177.2025.10.ELA

PLR.4500.178.2025.10.ELA

PLR.4500.179.2025.10.ELA

PLR.4500.180.2025.11.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 28 szt., GTIN: 05413868125863;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 28 szt., GTIN: 05413868125757;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 3 mg, 84 szt., GTIN: 05413868125771;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 3 mg, 56 szt., GTIN: 05413868125870;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 56 szt., GTIN: 05413868125764.

- Wnioskowane wskazanie:

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

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

-  – tabl. powl., 3 mg, 56 szt.;
-  – tabl. powl., 3 mg, 84 szt.;
-  – tabl. powl., 4 mg, 28 szt.;
-  – tabl. powl., 4 mg, 56 szt.;
-  – tabl. powl., 5 mg, 28 szt.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.03.2025 r. znak pism: PLR.4500.176.2025.12.ELA, PLR.4500.177.2025.10.ELA, PLR.4500.178.2025.10.ELA, PLR.4500.179.2025.10.ELA, PLR.4500.180.2025.11.ELA (data wpływu do AOTMiT 03.03.2025 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 28 szt., GTIN: 05413868125863;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 28 szt., GTIN: 05413868125757;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 3 mg, 84 szt., GTIN: 05413868125771;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 3 mg, 56 szt., GTIN: 05413868125870;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 56 szt., GTIN: 05413868125764.

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 02.04.2025 r. znak OT.423.1.13.2025.13.AKP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.04.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Balversa (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z niereseekcyjnym 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 niereseekcyjnym lub przerzutowym stadium, Analiza Problemu Decyzyjnego, Aestimo s.c. Wersja 1.0, Kraków 2025
- [REDAKTOWANE] - Balversa (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z niereseekcyjnym 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 niereseekcyjnym lub przerzutowym stadium, Analiza Kliniczna, Aestimo s.c. Wersja 1.0, Kraków 2025
- M [REDAKTOWANE] - Balversa (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z niereseekcyjnym 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 niereseekcyjnym lub przerzutowym stadium, Analiza Ekonomiczna, Aestimo s.c. Wersja 1.1, Kraków 2025
- [REDAKTOWANE] - Balversa (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z niereseekcyjnym 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 niereseekcyjnym lub przerzutowym stadium, Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Aestimo s.c. Wersja 1.1, Kraków 2025
- Odpowiedź na uwagi ws. niespełnienia wymagań minimalnych

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 28 szt., GTIN: 05413868125863; - Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 28 szt., GTIN: 05413868125757; - Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 3 mg, 84 szt., GTIN: 05413868125771; - Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 3 mg, 56 szt., GTIN: 05413868125870; - Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 56 szt., GTIN: 05413868125764.
Kod ATC	L01EN01 Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	Erdafitynib
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Erdafitynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej pan-receptora czynnika wzrostu fibroblastów (ang. pan-fibroblast growth factor receptor, FGFR).
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Produkt Balversa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. urothelial carcinoma, UC), z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Ogólne kryteria kwalifikacji: 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej; 3) stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG dla erdafitynibu) lub 0-1 według kryteriów ECOG dla pozostałych leków w programie; 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy); 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego; 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego; 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. Szczegółowe kryteria kwalifikacji erdafitynibem: 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) obecność dodatnich zmian genetycznych <i>FGFR3</i>; 3) 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).

Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane.
Kryteria wyłączenia	1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni – dotyczy terapii <i>awelumabem</i> lub <i>enfortumabem wedotyny</i> lub <i>erdafitynibem</i> ; 2) nawrót choroby- dotyczy terapii <i>niwolumabem</i> ; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG (dla <i>awelumabu</i> , <i>niwolumabu</i> i <i>enfortumabu wedotyny</i>) albo utrzymujące się obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według skali ECOG (dla <i>erdafitynibu</i>); 5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia ją dalsze prowadzenie leczenia; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) okres ciąży lub karmienia piersią; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.
Dawkowanie w programie	Dawka erdafitynibu: zalecana dawka początkowa to 8 mg na dobę, którą należy modyfikować na podstawie wyników badań, zgodnie z zapisami ChPL.

Źródło: ChPL Balversa, Projekt PL B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/24/1841/003 EU/1/24/1841/004 EU/1/24/1841/008 EU/1/24/1841/009 EU/1/24/1841/011 Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 22 sierpnia 2024 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 22 sierpnia 2024 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Balversa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. urothelial carcinoma, UC), 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.
Status leku sierocego	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta (▼). Podlega dodatkowemu monitorowaniu w celu szybszej identyfikacji nowych informacji o bezpieczeństwie. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Balversa

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Balversa nie był dotychczas przedmiotem oceny w Agencji.

3.1.2. **Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

3.1.2.1. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	– tabl. powł., 3 mg, 56 szt.; – tabl. powł., 3 mg, 84 szt.; – tabl. powł., 4 mg, 28 szt.; – tabl. powł., 4 mg, 56 szt.; – tabl. powł., 5 mg, 28 szt.
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. **Ocena analityków Agencji**

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Balversa (erdafitynib) w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. urothelial carcinoma, UC), z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium.

Wnioskowana populacja jest zgodna z zakresem wskazania rejestracyjnego.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Balversa (erdafitynib) w ocenianym wskazaniu, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego B.141.FM.*Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68).*

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie leku Balversa (erdafitynib) w ramach nowej grupy limitowej. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM), ICD-10 C67. Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10 C68). Większość nowotworów pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Źródło: AWA Bavencio, OT.4231.58.2021

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u osób starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zapadalność na raka górnych dróg moczowych (UTUC; ang. *upper urinary tract urothelial cell carcinoma*), obejmującego układ kielichowo-miedniczkowy oraz moczowód, w krajach Europy zachodniej szacowana jest na 2: 100 000 osób. Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. Rocznie w Polsce notuje się 5,6 tysiąca nowych zachorowań i 3 tysiące zgonów na raki urotelialne (dane za 2021 rok).

Źródło: AWA Bavencio, OT.4231.58.2021, opinia ekspertów PTOK 2024, APD wnioskodawcy

Rokowanie

Rokowanie pacjentów z rakiem urotelialnym jest bardzo zróżnicowane i zależy od stopnia zaawansowania, typu histopatologicznego, stanu ogólnego pacjenta oraz zastosowanego leczenia. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak powierzchniowy po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości. Rokowanie w przebiegu raka urotelialnego z przerzutami jest niepomyślne – 5-cio letnie przeżycia osiąga jedynie 8% chorych. Wskaźniki przeżywalności w przypadku raka moczowodu są o około 10-20% niższe niż w przypadku podobnego stopnia i stadium raka miedniczki nerkowej.

Źródło: AWA Bavencio, OT.4231.58.2021, AWA Keytruda OT.423.1.77.2024, opinia ekspertów PTOK 2024

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Do programu B.141.FM mogą się kwalifikować pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C61, C65, C66, C67 i C68. Według danych NFZ spośród tych rozpoznań w Polsce najliczniejszą grupę stanowią pacjenci z rozpoznaniem C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego. W 2024 roku było to 176 tys. pacjentów w Polsce. Kolejną grupą co do wielkości są pacjenci z rozpoznaniem C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – 39,5 tys. pacjentów w 2024 r.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ujętymi w ramach programu lekowego B.141FM

Liczba pacjentów w wieku 18 lat i powyżej		Rok				
		2020	2021	2022	2023	2024
	C61	135 400	140 982	152 512	170 206	176 289

Liczba pacjentów w wieku 18 lat i powyżej		Rok				
		2020	2021	2022	2023	2024
Z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym, wraz z podkodami)	C65	2 318	2 513	2 608	2 981	2 741
	C66	1 301	1 359	1 417	1 685	1 629
	C67	39 262	40 023	40 297	43 053	39 566
	C68	337	332	310	445	304

Kody ICD-10 (rozpoznanie główne lub współistniejące, wraz z podkodami):
C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego
C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej
C66 - Nowotwór złośliwy moczowodu
C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego
C68 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2023 i 2024 w ramach programu lekowego B.141.FM stosowano u pacjentów niwolumab (odpowiednio: 9 i 177), awelumab (285 i 549) oraz enfortumab wendotyny (25 i 210).

Tabela 5. Liczba pacjentów oraz koszty poniesione na refundację w programie lekowym B.141.FM w latach 2023 i 2024 w podziale na substancje czynne

Rok	Substancja czynna	Liczba pacjentów	Koszty [PLN]
2023	niwolumab	9	119 375,15
	awelumab	285	20 439 495,02
	enfortumab wendotyny	25	839 532,91
2024	niwolumab	177	10 385 476,64
	awelumab	549	35 485 908,70
	enfortumab wendotyny	210	16 128 399,82

Opinia ekspertów

W ramach prac wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych, do momentu zakończenia prac nad AWA otrzymano 3 opinie eksperckie: od dr. n. med. Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż – Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB – Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego NIO-PIB.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

Populacja		dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego NIO-PIB		
		Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją
Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1	Ogółem	700	350	250	ok.600	ok.400	ok.200	-	160	140
	spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego	600	300	200	ok.200	ok.200	ok.200	-	120	100
Źródło:		szacunki własne, dane KRN			KRN, Onkologia Kliniczna pod red.M.Krzakowskiego, szacunek własny			Szacunki własne		

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK); <https://ptok.pl/>
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU); <http://www.pturol.org.pl/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- European Society of Medical Oncology (ESMO)
- European Association of Urology (EAU); <https://uroweb.org>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.04.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest po 27 czerwca 2024 r.

W wyniku przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano cztery aktualne opracowania wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka urotelialnego: polskie (PTOK 2024), ogólnoeuropejskie (EAU 2025, ESMO 2024) oraz amerykańskie (NCCN 2025.1).

W pierwszej linii leczenia raka urotelialnego wszystkie wytyczne zgodnie rekomendują zastosowanie chemioterapii opartej na cisplatynie w skojarzeniu z gemcytabiną jako standardowej opcji terapeutycznej u pacjentów z odpowiednim stanem sprawności ogólnej. W przypadku stabilizacji choroby po zakończeniu chemioterapii, zalecane jest wdrożenie leczenia podtrzymującego z zastosowaniem awelumabu – inhibitora PD-L1. W sytuacjach, gdy cisplatyna jest przeciwwskazana (np. z powodu niewydolności nerek lub gorszego stanu ogólnego), alternatywnie zaleca się zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z gemcytabiną. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia opartego na platynie, a wykazujących ekspresję PD-L1, rekomendowane jest wprowadzenie immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych, takich jak pembrolizumab (inhibitor PD-1) lub atezolizumab (inhibitor PD-L1).

W drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii opartej na związkach platyny, wszystkie analizowane wytyczne (PTOK 2024, EAU 2025, ESMO 2024 oraz NCCN 2025.1) zalecają zastosowanie enfortumabu wedotyny jako leczenia preferowanego. Ponadto, u pacjentów z potwierdzoną mutacją w obrębie genu *FGFR3*, rekomendowane jest zastosowanie erdafitynibu. Wytyczne PTOK 2024 wskazują erdafitynib jako terapię drugiego rzutu po niepowodzeniu chemioterapii i immunoterapii u chorych z mutacjami *FGFR3*. Podobnie, w wytycznych ESMO 2024 erdafitynib znajduje się wśród opcji terapeutycznych po progresji choroby po leczeniu enfortumabem wedotyny oraz immunoterapii. Wytyczne EAU 2025 również uwzględniają erdafitynib jako opcję leczenia w drugiej linii u pacjentów z mutacjami w genie *FGFR*, jednakże zalecenie to ma mniej zdecydowany charakter w porównaniu do rekomendacji dla enfortumabu wedotyny. Z kolei w wytycznych NCCN 2025.1 erdafitynib jest wskazany jako jedna z preferowanych opcji terapeutycznych w leczeniu zaawansowanego raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu leczenia związkami platyny oraz immunoterapii, pod warunkiem obecności mutacji w genie *FGFR*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2024 (Polska)	Optimalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej — stanowisko ekspertów PTOK: <u>Pierwsza linia leczenia systemowego:</u> 1. U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w kwalifikacji do leczenia systemowego pierwszej linii należy uwzględnić stan sprawności, wydolność narządową oraz choroby współistniejące (II, A). 2. Skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem jest postępowaniem z wyboru u większości chorych na zaawansowanego raka urotelialnego (I, A).

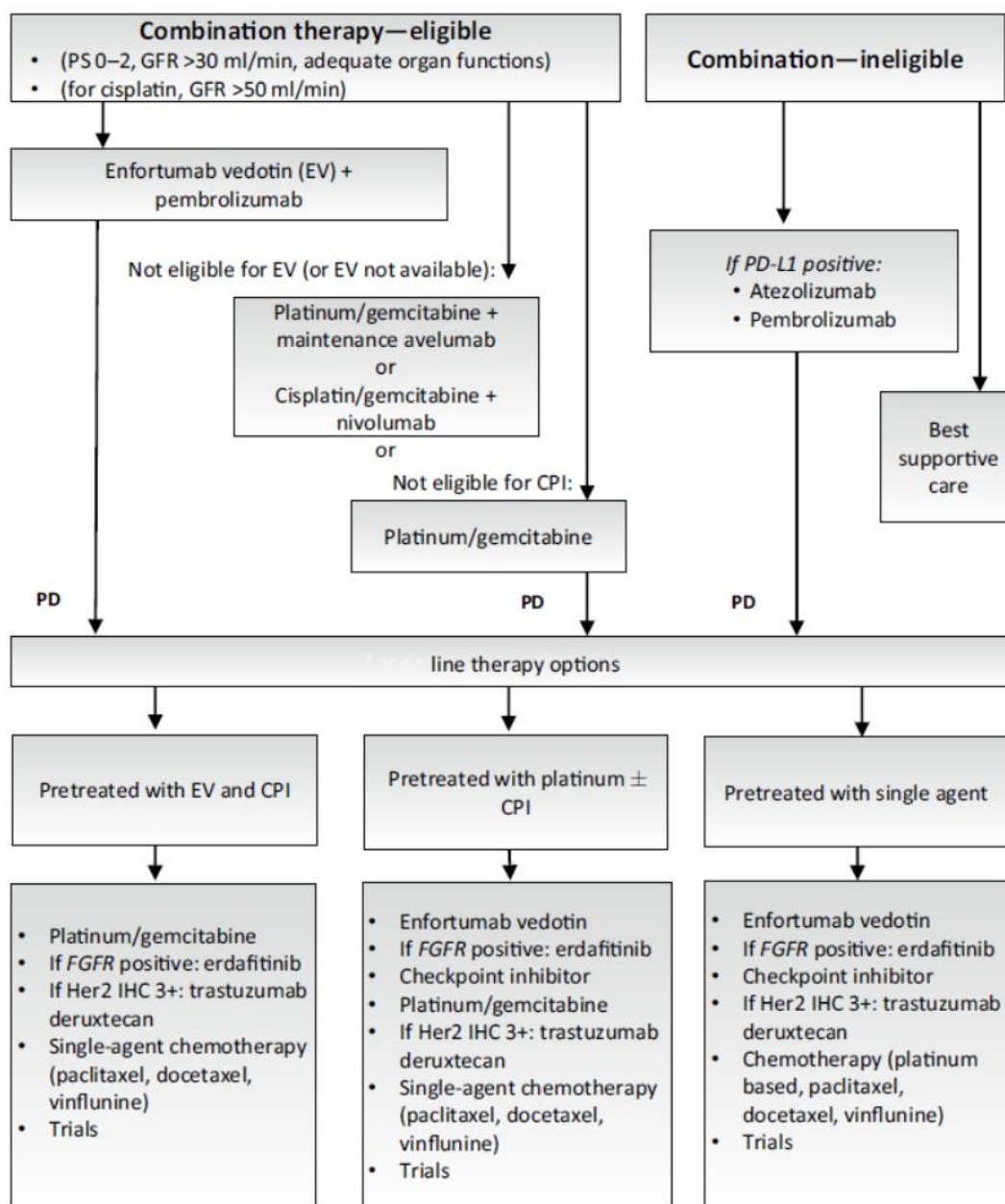
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	3. U chorych na uogólnionego raka urotelialnego, bez objawów, z dobrym rokowaniem (0 pkt w zaktualizowanej skali Bellmunt) i bez przeciwwskazań do cisplatyny można rozważyć zastosowanie jednoczasowej chemioimmunoterapii (GCN) lub chemioterapii (GC/GK) z leczeniem podtrzymującym awelumabem (I, B). 4. U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w przypadku braku dostępu do schematu EVP należy zastosować chemioterapię opartą o klasyczny schemat GC lub schemat z zagęszczeniem dawki — DDGC (I, B). 5. U chorych na przerzutowego raka urotelialnego z przeciwwskazaniami/brakiem dostępu do schematu EVP oraz przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie schematu GK (I, B). 6. U chorych w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz w stanie sprawności ECOG ≥ 3 zaleca się wyłącznie najlepsze leczenie objawowe (I, A). 7. U chorych z nawrotem/uogólnieniem choroby ≥ 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii okołoperacyjnej albo ≥ 12 miesięcy po zakończeniu immunoterapii uzupełniającej leczenie paliatywne należy prowadzić jak u chorych wcześniej nieleczonych (III, B). <u>Druga linia leczenia systemowego:</u> 1. Leczeniem z wyboru chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu samodzielnej chemioterapii opartej o pochodne platyny jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab (I, A). 2. U chorych po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii schematem EVP należy zastosować chemioterapię opartą o skojarzenie gemcytabiny i pochodnej platyny (III, B) lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu FGFR3 (I, A). 3. U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w pierwszej linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach drugiej linii należy zastosować EV (I, A) lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu FGFR3 (I, A). 4. U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny, w przypadku których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani EV, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (I, B) lub schematy skojarzone paklitaksel plus gemcytabina, paklitaksel plus karboplatyna (II, B) <u>Jakość naukowych dowodów</u> I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru) III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów <u>Kategorie rekomendacji</u> A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce C — Wskazania określone indywidualnie
ESMO 2024 (Europa)	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka urotelialnego (2024): 1. Enfortumab wedotyny-pembrolizumab jest zalecany jako preferowana terapia pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego (UC), niezależnie od kwalifikowalności do terapii platynowej [I, A]. 2. Po progresji po leczeniu enfortumabem wedotyny-pembrolizumab, u pacjentów nieselekcjonowanych zaleca się standardową chemioterapię opartą na platynie bez leczenia podtrzymującego awelumabem, natomiast u pacjentów z mutacjami FGFR można rozważyć leczenie erdafitynibem [IV, B]. 3. Ponowne leczenie za pomocą pojedynczych inhibitorów punktów kontrolnych (ICI) nie jest zalecane bez dalszych dowodów [V, D]. 4. Pacjenci, którzy nie mogą otrzymać enfortumabu wedotyny-pembrolizumabu, powinni być leczeni niwolumabem w połączeniu z maksymalnie sześcioma cyklami gemcytabiny z cisplatyną (jeśli są kwalifikowani do cisplatyny) [I, A] lub maksymalnie sześcioma cyklami chemioterapii opartej na platynie (gemcytabina z cisplatyną lub karboplatyną) [I, A], a następnie podtrzymująco awelumabem (dla nowotworów, które nie wykazują progresji) [I, A]. 5. Pojedyncze inhibitory punktów kontrolnych mają ograniczoną rolę w leczeniu raka zaawansowanego w pierwszej linii i nie powinny być rutynowo zalecane [I, D]. 6. Erdafitynib jest zalecany u pacjentów z wybranymi fuzjami i mutacjami DNA FGFR, którzy wcześniej otrzymali leczenie chemoterapią i ICI [I, A]. 7. Sacituzumab govitecan może być zalecany u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie chemoterapią i ICI [III, B]. 6. W przypadku progresji po leczeniu enfortumabem wedotyny-pembrolizumab, rozważenie w ramach trzeciej i czwartej linii leczenia alternatywnego, które nie było wcześniej stosowane [V, C]. <u>Poziom dowodów:</u> I — Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	II – Dowody pochodzące z małych randomizowanych badań lub dużych randomizowanych badań z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością. III – Prospektywne badania kohortowe. IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Siła zaleceń:</u> A – Silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane. B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane. C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem czy wadami (działania niepożądane, koszty itp.), zastosowanie opcjonalne. D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub sugerujące niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane. E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub sugerujące szkodliwe skutki, nigdy niezalecane.
EAU 2025 (Europa)	Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) dotyczące raka pęcherza naciekającego mięśniówkę oraz przerzutowego (MMIBC). <u>Leczenie pierwszej linii:</u> 1. Leczenie pierwszej linii, jeśli pacjent kwalifikuje się do terapii skojarzonej: • Zastosuj koniugat przeciwciało-lek (ADC) EV w skojarzeniu z inhibitorem punktów kontrolnych immunologicznych (CPI) – pembrolizumabem. Zalecenie: Silne. • Jeśli istnieją przeciwwskazania do EV lub EV nie jest dostępny: zaproponuj chemioterapię skojarzoną zawierającą platynę (cisplatyna lub karboplatyna w połączeniu z gemcytabiną), a następnie leczenie podtrzymujące CPI – awelumabem u pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej stabilizację choroby po chemioterapii. Zalecenie: Silne. • Jeśli istnieją przeciwwskazania do EV (lub EV nie jest dostępny), a pacjent kwalifikuje się do cisplatyny: rozważ podanie cisplatyny/gemcytabiny w skojarzeniu z CPI – niwolumabem. Zalecenie: Silne. • Jeśli istnieją przeciwwskazania do terapii z wykorzystaniem inhibitora punktów kontrolnych immunologicznych: zastosuj chemioterapię skojarzoną zawierającą platynę (cisplatyna lub karboplatyna plus gemcytabina). Zalecenie: Silne. 2. Leczenie pierwszej linii, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do terapii skojarzonej: • Rozważ monoterapię CPI – pembrolizumabem lub atezolizumabem w przypadku wysokiej ekspresji PD-1. Zalecenie: Słabe <u>Leczenie drugiej linii</u> 1. Po wcześniejszym leczeniu EV + CPI: • Zaproponuj chemioterapię skojarzoną zawierającą platynę (cisplatyna lub karboplatyna plus gemcytabina). Zalecenie: Słabe. • Jeśli występują mutacje genu FGFR: zaproponuj erdafitynib. Zalecenie: Słabe. • Rozważ zastosowanie koniugatu przeciwciało-lek trastuzumab deruxtekan w przypadku nadekspresji Her2 (IHC 3+). Zalecenie: Słabe. • Rozważ monoterapię chemioterapeutyczną (docetaksel, paklitaksel lub winflunina). Zalecenie: Słabe. 2. Po wcześniejszym leczeniu opartym na platynie ± CPI: • Zaproponuj koniugat przeciwciało-lek enfortumab wedotyny (EV). Zalecenie: Silne. • Jeśli występują mutacje genu FGFR: zaproponuj erdafitynib. Zalecenie: Silne. • Jeśli nie stosowano wcześniej CPI: zaproponuj pembrolizumab. Zalecenie: Silne • Rozważ monoterapię chemioterapeutyczną (docetaksel, paklitaksel, winflunina). Zalecenie: Słabe. 3. Dalsze leczenie po EV, CPI i terapii opartej na platynie: • Ogólne zalecenie: zaproponuj udział w badaniach klinicznych. • Rozważ jedynie leczenie objawowe (BSC – best supportive care), jeśli pacjent nie kwalifikuje się do dalszego leczenia systemowego skierowanego na raka. Zalecenie: Silne. • Jeśli występują mutacje genu FGFR: zaproponuj erdafitynib. Zalecenie: Słabe. <u>Siła zaleceń:</u> Silne zalecenia zazwyczaj wskazują na wysoką jakość dowodów i/lub korzystny bilans korzyści względem ryzyka oraz zgodność z preferencjami pacjentów. Słabe zalecenia zazwyczaj wynikają z dostępności dowodów o niższej jakości i/lub niejednoznacznego bilansu korzyści i ryzyka oraz niepewności lub zmienności w preferencjach pacjentów.
NCCN 2025.1 (USA)	Kliniczne wytyczne NCCN dotyczące postępowania w onkologii: Rak pęcherza moczowego <u>Leczenie systemowe pierwszej linii w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (Stadium IV)</u> 1. Preferowany schemat leczenia: Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (kategoria 1) 2. Inne zalecane schematy leczenia: a) Gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1) z następowym leczeniem podtrzymującym awelumabem (kategoria 1), b) Gemcytabina + cisplatyna + niwolumab (kategoria 1) z następowym

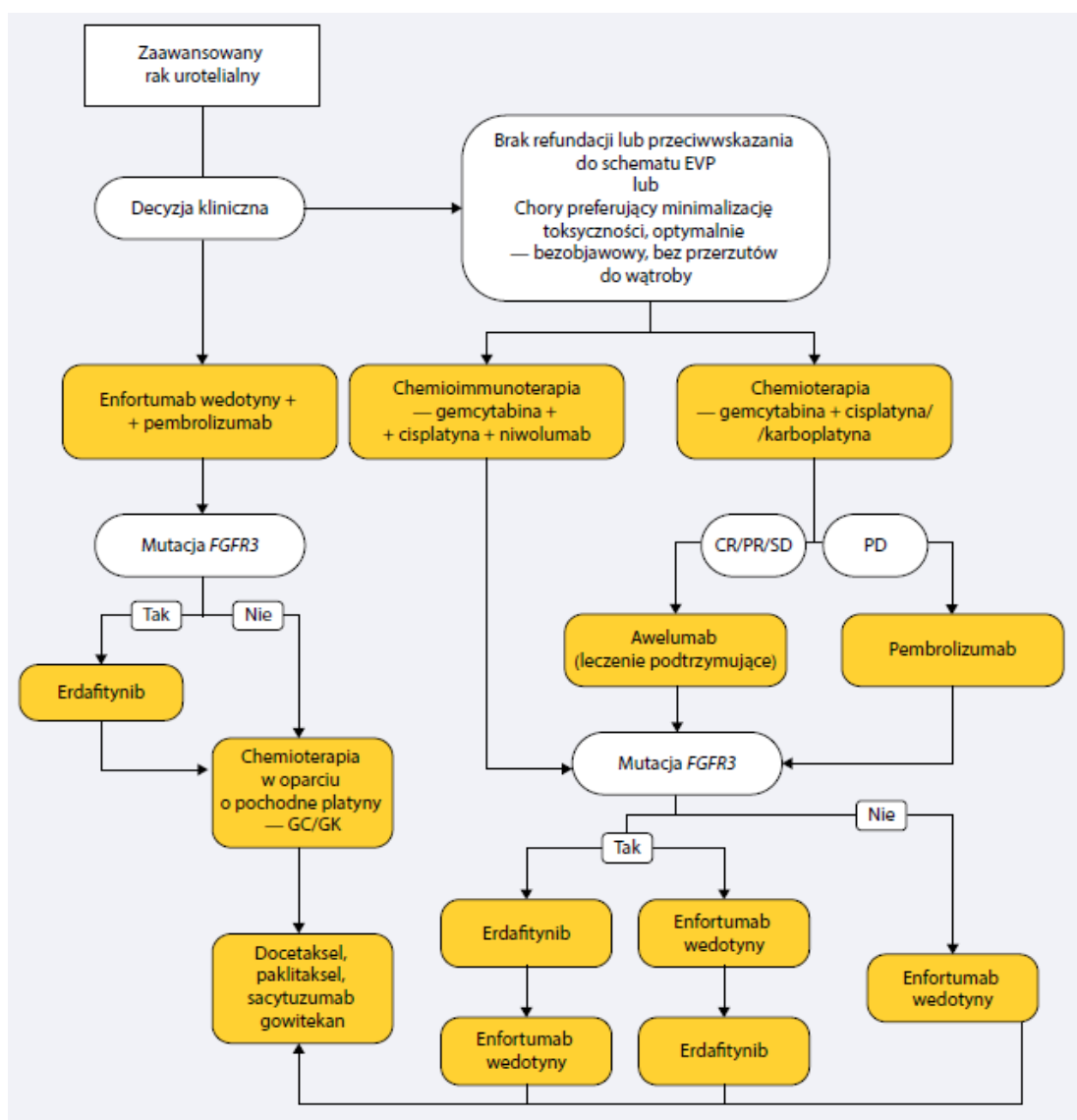
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	leczeniem podtrzymującym niwolumabem (kategoria 1), c) DDMVAC (wysokodawkowy schemat metotreksat, doksorubicyna, winblastyna, cisplatyna) z wsparciem czynnikiem wzrostu (kategoria 1) z następowym leczeniem podtrzymującym avelumabem (kategoria 1); 3. Stosowane w określonych sytuacjach klinicznych (u pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny): a) Gemcytabina + karboplatyna z następowym leczeniem podtrzymującym avelumabem (kategoria 1), b) Pembrolizumab: dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii zawierającej związek platyny, c) Atezolizumab: tylko u pacjentów, których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 lub u pacjentów niekwalifikujących się do jakiegokolwiek chemioterapii z platyną, niezależnie od ekspresji PD-L1 (kategoria 2B) <u>Leczenie systemowe drugiej linii w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku pęcherza (Stadium IV):</u> 1. Po wcześniejszej immunoterapii i leczeniu enfortumabem wedotyny (bez wcześniejszej chemioterapii) A. Preferowane schematy leczenia: a) DDMVAC (wysokodawkowy schemat: metotreksat, doksorubicyna, winblastyna, cisplatyna) z czynnikiem wzrostu, b) Gemcytabina + cisplatyna, c) Gemcytabina + karboplatyna (kategoria 2B), d) Terapia ukierunkowana na biomarkery (Erdafitinib, Trastuzumab derukstekan) B. Inne zalecane schematy: a) Paklitaksel lub docetaksel, b) Gemcytabina (w monoterapii) C. Schematy przydatne w określonych sytuacjach klinicznych: Gemcytabina + cisplatyna + niwolumab (kategoria 2B) 2. Po chemioterapii (bez wcześniejszej immunoterapii ani leczenia enfortumabem wedotyny): A. Preferowane schematy leczenia: a) Pembrolizumab (kategoria 1 – po leczeniu związkami platyny), b) Enfortumab wedotyny+ Pembrolizumab, c) Enfortumab wedotyny, d) Niwolumab (kategoria 2B), e) Avelumab (kategoria 2B), f) Terapia ukierunkowana na biomarkery (Erdafitinib, Trastuzumab derukstekan) B. Inne zalecane schematy: a) Paklitaksel lub docetaksel, b) Gemcytabina (w monoterapii) C. Schematy przydatne w określonych sytuacjach klinicznych: a) DDMVAC z czynnikiem wzrostu (kategoria 2B), b) Ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina (kategoria 2B), c) Gemcytabina + paklitaksel (kategoria 2B), d) Gemcytabina + cisplatyna (kategoria 2B) 3. Po wcześniejszej immunoterapii (bez wcześniejszej chemioterapii i leczenia enfortumabem wedotyny): A. Preferowane schematy: a) Enfortumab wedotyny, b) Enfortumab wedotyny + Pembrolizumab, c) Gemcytabina + karboplatyna, d) Gemcytabina + cisplatyna, e) DDMVAC z czynnikiem wzrostu, f) Terapia ukierunkowana na biomarkery (Erdafitinib, Trastuzumab derukstekan) B. Inne zalecane schematy: a) Paklitaksel lub docetaksel, b) Gemcytabina (monoterapia) C. Przydatne w określonych sytuacjach: a) Gemcytabina + cisplatyna + niwolumab (kategoria 2B), b) Ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina (kategoria 2B), c) Gemcytabina + paklitaksel (kategoria 2B) 4. Po chemioterapii i immunoterapii (bez enfortumabu wedotyny): A. Preferowane schematy: a) Enfortumab wedotyny (kategoria 1), b) Terapia ukierunkowana na biomarkery (Erdafitinib, Trastuzumab derukstekan) B. Inne zalecane schematy: a) Enfortumab wedotyny + Pembrolizumab, b) Paklitaksel lub docetaksel, c) Gemcytabina (monoterapia), d) Gemcytabina + cisplatyna, e) DDMVAC z czynnikiem wzrostu, f) Ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina (kategoria 2B), g) Gemcytabina + paklitaksel (kategoria 2B) C. Przydatne w określonych sytuacjach: Sacituzumab govitecan <u>Kategorie dowodów NCCN:</u> -Kategoria 1: Na podstawie wysokiej jakości dowodów (co najmniej jedno randomizowane badanie fazy 3 lub solidna metaanaliza wysokiej jakości), istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% członków panelu popiera), że dane postępowanie jest właściwe. -Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższego poziomu, ale istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% członków panelu popiera), że dane postępowanie jest właściwe. -Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższego poziomu, istnieje konsensus NCCN (poparcie między ≥50% a <85% członków panelu), że dane postępowanie jest właściwe. -Kategoria 3: Niezależnie od poziomu dowodów, występuje znaczący brak zgody w panelu NCCN co do zasadności danego postępowania. Wszystkie zalecenia mają domyślnie kategorię 2A, o ile nie zaznaczono inaczej. <u>Kategorie preferencji NCCN:</u> -Preferowane postępowanie: Zalecenia oparte na najlepszej skuteczności, bezpieczeństwie i jakości dowodów, a tam, gdzie to możliwe – również korzystnej relacji koszt–efekt. -Inne zalecane postępowanie: Opcje terapeutyczne, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne, oparte na mniej dojrzałych danych lub istotnie droższe przy podobnej skuteczności -Przydatne w określonych sytuacjach: Postępowanie, które może być stosowane w wybranych grupach pacjentów

Skróty: PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; ESMO – European Society of Medical Oncology; EAU – European Association of Urology; GC – gemcytabina w skojarzeniu z

cisplatyną; MVAC — skojarzenie cisplatyny; metotreksatu; winblastyny i doksorubicyny; PD-L1 (programmed cell death ligand 1) — ligand programowanej śmierci komórki typu 1; DD — zagęszczenie dawki; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; UC — rak pęcherza moczowego (urothelial cancer); FGFR — receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów (Fibroblast Growth Factor Receptor); EV — Enfortumab vedotyn; CPI — inhibitor punktu kontrolnego (Checkpoint Inhibitor)



Rysunek 1. Ścieżka leczenia przerzutowego raka urotelialnego wg wytycznych (EAU 2025)



Rysunek 2. Ścieżka leczenia przerzutowego raka urotelialnego wg wytycznych (PTOK 2024)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac otrzymano trzy opinie eksperckie: od dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż – Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej, dr. n. med. Wiesława Bala – Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej oraz od dr hab. n. med. Jakuba Kucharza – p.o. Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym.

Szacunki ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego NIO-PIB																																							
Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów	<table><tr><td></td><td>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie</td><td>W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</td></tr><tr><td>Enfortumab vedotyny</td><td>40%</td><td>20%</td></tr><tr><td>Leczenie objawowe</td><td>60%</td><td>60%</td></tr></table>		Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Enfortumab vedotyny	40%	20%	Leczenie objawowe	60%	60%	<table><tr><td></td><td>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie</td><td>W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</td></tr><tr><td>DDp</td><td>20%</td><td>10%</td></tr><tr><td>Enfortumab Vedotin</td><td>30%</td><td>20%</td></tr><tr><td>GEM</td><td>20%</td><td>20%</td></tr><tr><td>Carbo</td><td>30%</td><td>20%</td></tr><tr><td>Erdafitinib</td><td>0%</td><td>30%</td></tr></table>		Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	DDp	20%	10%	Enfortumab Vedotin	30%	20%	GEM	20%	20%	Carbo	30%	20%	Erdafitinib	0%	30%	<table><tr><td></td><td>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie</td><td>W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</td></tr><tr><td>Chemioterapia z zastosowaniem taksanów</td><td>10%</td><td>7%</td></tr><tr><td>Enfortumab vedotyny</td><td>50%</td><td>40%</td></tr><tr><td>BSC</td><td>40%</td><td>40%</td></tr></table>		Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Chemioterapia z zastosowaniem taksanów	10%	7%	Enfortumab vedotyny	50%	40%	BSC	40%	40%
	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii																																								
Enfortumab vedotyny	40%	20%																																								
Leczenie objawowe	60%	60%																																								
	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii																																								
DDp	20%	10%																																								
Enfortumab Vedotin	30%	20%																																								
GEM	20%	20%																																								
Carbo	30%	20%																																								
Erdafitinib	0%	30%																																								
	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii																																								
Chemioterapia z zastosowaniem taksanów	10%	7%																																								
Enfortumab vedotyny	50%	40%																																								
BSC	40%	40%																																								
Istotne klinicznie punkty końcowe	- Czas do progresji choroby (PFS) - Czas do zgonu spowodowanego rakiem płuca (cancer related OS) - Jakość życia	Na podstawie analizy Badania Klinicznego III Fazy THOR wykazano, że w grupie chorych z zaawansowanym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymali leczenie oparte o terapię immunologiczną anty-PD-L1 lub antyPD-1 po zastosowaniu leczenia Erdafitinibem w przypadku obecności mutacji w genie FGFR3 wykazano statystycznie istotną poprawę w OS,PFS i ORR w grupie otrzymującej Erdafitinib w porównaniu z chemioterapią. mediana OS wynosiła 12,1m versus 7,8m, mediana PFS wyniosła 5,6m versus 2,7m , a ORR w grupie z erdafitinibem wynosił 53,3% w stosunku do 8,5% na chemioterapii.	Czas przeżycia całkowitego Czas wolny od progresji																																							
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Brak leków antyPD/PDL-1 w 2 linii leczenia (progresja po chemioterapii opartej na pochodnych platyny) chorych na zaawansowanego raka pęcherz moczowego	Brak skuteczniejszych form leczenia dla wyselekcjonowanej grupy chorych opierając się na biomarkerach jak mutacja w genie EGFR3 która występuje w ok 20% chorych w zaawansowanych rakach urotelialnych.	Aktualnie dostępne formy leczenia nie uwzględniają leczenia celowanego dla chorych ze zdefiniowanymi zaburzeniami molekularnymi „driver mutation” w genie FGFR3 (ok. 15-20% chorych, częściej w przypadku UTUC).																																							
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Wprowadzenia terapii antyPD/PDL-1 w 2 linii leczenia (progresja po chemioterapii opartej na pochodnych platyny) chorych na zaawansowanego raka pęcherz moczowego	Wprowadzenie do leczenia leków celowanych na podstawie oceny biomarkerów, co zapewni lepszą skuteczność w wyselekcjonowanej grupie chorych.	Refundacja nowych technologii w ramach leczenia 1. linii leczenia. Objęcie refundacją pembrolizumabu u chorych z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii pierwszej linii Objęcie refundacją terapii celowanej u chorych ze zdefiniowanymi zaburzeniami molekularnymi.																																							

Ekspert	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego NIO-PIB
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Keytruda w omawianym wskazaniu	<i>Brak</i>	<i>Przy jasno określonych kryteriach włączenia nie widzę możliwości nadużyć.</i>	<i>Nie widzę ryzyka nadużyć/niewłaściwego zastosowania</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie</i>	<i>Nie mam zdania, chociaż zawsze większą korzyść z leczenia odnoszą chorzy z lepszą wydolnością tj WHO 0</i>	<i>Z ocenianej technologii korzysta dobrze zdefiniowana populacja z potwierdzonymi zaburzeniami w genie FGFR3</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie</i>	<i>Nie mam zdania</i>	<i>Z ocenianej technologii korzysta dobrze zdefiniowana populacja z potwierdzonymi zaburzeniami w genie FGFR3 Inne grupy pacjentów nie zostaną włączone do programu lekowego.</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Brak możliwości jej zastosowania bowiem liczba chorych jest bardzo ograniczona (do ew. programu wg aktualnych zapisów kwalifikują się tylko chorzy, u których doszło do progresji choroby na avelumabie)</i>	<i>Standardowa ocena Biomarkera wprowadzona w standaryzacji postępowania – istnieje potrzeba oceny mutacji w genie FGFR3 przy kwalifikacji do leczenia w/w preparatem.</i>	<i>Dostęp do szybkiej diagnostyki molekularnej koniecznej przy kwalifikacji do leczenia. Konieczność zapewnienia dostępu do opieki okulistycznej z uwagi na ryzyko działań niepożądanych dotyczących narządu wzroku</i>
Inne uwagi	<i>Brak</i>	<i>Brak uwag</i>	<i>-</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2025 r. poz. 129), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” są:

- w ramach programu lekowego B.141 FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” z poziomem odpłatności bezpłatnie:
 - awelumab;
 - niwolumab;
 - enfortumab wedotyny
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61), nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej (ICD-10: C65), nowotwór złośliwy moczowodu (ICD-10: C66), nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego (ICD-10: C68), z poziomem odpłatności bezpłatnie:
 - karboplatyna,
 - cisplatyna,
 - cyklofosamid,
 - dakarbazyna,
 - doksorubicyna,
 - etopozyd,
 - gemcytabina,
 - ifosfamid (z wyjątkiem raka gruczołu krokowego),
 - winkrystyna,
 - winorelbina,
 - temozolomid (bez raka gruczołu krokowego),
 - irynotekan (wyłącznie dla ICD-10: C67 – rak pęcherza moczowego),
 - metotreksat (wyłącznie dla ICD-10: C66 – nowotwór złośliwy moczowodu oraz ICD-10: C67 – rak pęcherza moczowego),
 - paklitaksel (wyłącznie dla ICD-10: C67 – pęcherz moczowy),
 - octan abirateronu (wyłącznie dla ICD-10: C61 – gruczoł krokowy),
 - bikalutamid (wyłącznie dla ICD-10: C61 – gruczoł krokowy),
 - docetaksel (wyłącznie dla ICD-10: C61 – gruczoł krokowy).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
- enfortumab wedotyny - chemioterapia standardowa (z wyszczególnieniem taksanów)	(...) gdy u chorego stwierdza się progresję choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitorem PD-1/PD-L1, czyli w warunkach polskich po leczeniu podtrzymującym awelumabem, w drugiej linii leczenia refundowany jest enfortumab wedotyny. Zastosowanie tego leku jest powszechnie rekomendowane na tym etapie leczenia i stanowi standard postępowania klinicznego w sytuacji progresji podczas lub po chemioterapii związkami platyny i ICI (Wysocki 2024, Valderrama 2022, NCCN 5.2024). Wnioskowana populacja refundacyjna dla erdafitynibu jest szersza od populacji refundacyjnej enfortumabu wedotyny pod względem stanu sprawności pacjentów – kwalifikacja do terapii lekiem Balversa będzie możliwa u chorych z ECOG 0-2, natomiast do terapii lekiem Padcev kwalifikowani są pacjenci z ECOG 0-1. Tym samym należy wskazać enfortumab wedotyny jako podstawowy komparator dla erdafitynibu w rozpatrywanym wskazaniu, z wyłączeniem pacjentów z ECOG 2. Pacjenci kwalifikujący się do leczenia erdafitynibem z szybką progresją (w okresie do 12 miesięcy) po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym niwolumabem, otrzymują, w ramach leczenia neoadjuwantowego lub jako leczenie choroby zaawansowanej po nawrocie (zgodnie z wytycznymi i standardową ścieżką postępowania), chemioterapię opartą na platynie i mogą otrzymać enfortumab wedotyny, który zatem będzie komparatorem także w tej populacji. Jedynie pacjenci z ECOG 2 stanowią odrębną grupę, u których w warunkach polskich możliwe jest zastosowanie jedynie chemioterapii standardowej II linii. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują jako możliwe opcje leczenia taksany: docetaksel (Wysocki 2024 [I,B], Warren 2019, Merseburger 2019) lub paklitaksel (2024 [I,B], Warren 2019, Merseburger 2019), a także winfluninę (Wysocki 2024 [I,B], Valderrama 2022, Merseburger 2019) lub gemcytabinę (NCCN 5.2024), przy czym winflunina nie jest refundowana w Polsce w leczeniu UC (leki zawierające docetaksel mogą być rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów). Na rzeczywiste wykorzystanie chemioterapii standardowej wskazują również opinie ekspertów ankietowanych przez AOTMiT w trakcie rozpatrywania wniosku o refundację leku Bavencio, gdzie chemioterapia standardowa była wymieniana jako opcja leczenia II linii (AOTMiT 169/2021). Z tego względu, kierując się opiniami ekspertów odnoszącymi się do praktyki polskiej oraz mając na uwadze polskie wytyczne kliniczne (Wysocki 2024) należy wskazać chemioterapię standardową, a zwłaszcza refundowane taksany, jako komparator dodatkowy dla erdafitynibu w rozpatrywanym wskazaniu.	Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, jednak nie uwzględnia wszystkich możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych.

W analizach wnioskodawcy jako komparatory dla podgrupy pacjentów z ECOG 0-1 przyjęto enfortumab wedotyny, natomiast w całym zakresie wnioskowanych wskazań (ECOG 0-2) chemioterapię (z wyszczególnieniem taksanów), co jest zgodne obecną sytuacją refundacyjną w Polsce oraz wytycznymi praktyki klinicznej.

Niemniej należy zaznaczyć, iż w ramach AKL na podstawie randomizowanego badania THOR przedstawiono porównanie ERDA z CTH uwzględniającą docetaksel lub winfluninę (winflunina nie jest obecnie finansowania ze środków publicznych w Polsce). Jednocześnie, w ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono porównania z innymi chemioterapeutykami podlegającymi finansowaniu w ocenianym wskazaniu i wymienianymi w wytycznych klinicznych jako zalecane/możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu np. paklitakselem lub schematami skojarzonymi: paklitaksel plus gemcytabina, paklitaksel plus karboplatyna.

Ponadto, wśród potencjalnych komparatorów nie uwzględniono najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), wymienianego w wytycznych klinicznych szczególnie w przypadku przeciwskażeń do CTH, co zostało wskazane przez Agencję w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, iż 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 CTH, tym bardziej nie będą populacją docelową dla erdafitynibu związanego z większym niż CTH ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Jednocześnie BSC/leczenie objawowe zostało wskazane w opiniach otrzymanych od ekspertów klinicznych, dr n. med. Wiesława Bala i dr hab. n. med. Jakuba Kucharza, jako aktualnie stosowana opcja terapeutyczna odpowiednio u 60% i 40% analizowanej populacji. Przy czym eksperci nie wskazali możliwości przejścia rynku od BSC przez wnioskowaną interwencję. Niemniej zdaniem analityków Agencji, pacjenci na dalszych etapach terapii, którzy zrezygnowali z możliwości zastosowania CHT np. z powodu niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz uciążliwości terapii mogą kwalifikować się i decydować na doustną terapię ERDA.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego 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, w ramach programu lekowego.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- 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 radykalnym 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) stosowanej w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia (pacjenci, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały ogólnoustrojową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w leczeniu przerzutów); - obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1.	- 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	-
Interwencja	erdafitynib w monoterapii, dawkowany zgodnie z ChPL Balversa (ERDA)	- erdafitynib dawkowany niezgodnie z ChPL - erdafitynib w skojarzeniu z chemioterapią, immunoterapią lub innym leczeniem przeciwnowotworowym	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	- 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	- 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)	-
Typ badań	- ERDA: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną - ERDA: badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; 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	- badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - 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	-
Inne kryteria	-	-	-

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, CTH – chemioterapia, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, ERDA – erdafitynib, EV – enfortumab wedotyny, FGFR – receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów (Fibroblast Growth Factor Receptor), PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki, PD-L1 – ligand programowanej śmierci komórki typu 1

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library. Dodatkowo korzystano z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano też kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu). Przeprowadzono również przeszukanie abstraktów z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych (ESMO, ASCO, AACR, EAU, AUA) z ostatnich 5 lat. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13 stycznia 2025 r.

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwóch niezależnych analityków w oparciu

o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka do uzyskania konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach (PubMed) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących stosowania leku Balversa (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.03.2025 roku. Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- porównanie erdafitynibu (ERD) z chemioterapią (CTH):
 - 1 badanie z randomizacją, bezpośrednio porównujące ERDA vs CTH – THOR (2 publikacje pełnotekstowe – Lorient 2023a, Matsubara 2024; dokumenty rejestracyjne – EPAR Balversa 2024);
- porównanie erdafitynibu z enfortumabem wedotyny (EV):
 - 1 porównanie pośrednie ERDA vs EV wykonane metodą zakotwiczonego (ang. anchored) MAIC (1 publikacja pełnotekstowa Van Sanden 2024), przy użyciu danych z badań z randomizacją THOR (ERDA vs CTH) i EV-301 (EV vs CTH);
 - 1 badanie z randomizacją, bezpośrednio porównujące EV vs CTH – EV 301 (2 publikacje pełnotekstowe – Pawles 2021, Rosenberg 2023; dokumenty rejestracyjne – EPAR Padcev 2022).

Ponadto w AKL wnioskodawcy uwzględniono 6 przeglądów systematycznych (Cersosimo 2024, Daher 2024, Deininger 2021, Kardoust Parizi 2021, Koshkin 2021 i Li 2024)) dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania pierwotne

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania pierwotnych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Erdafitynib vs chemioterapia standardowa			
THOR (NCT03390504) Lorient 2023a/b, Matsubara 2024, EPAR 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development	Wieloośrodkowe (121 ośrodków), międzynarodowe (23 kraje lub terytoriach), otwarte, randomizowane badanie III fazy, w którym przeprowadzono ocenę erdafitynibu w dwóch niezależnych kohortach: <u>Kohorta 1</u> – ocena skuteczności i bezpieczeństwa erdafitynibu względem wybranych jednolekowych schematów chemioterapii (docetaksel lub winflunina w monoterapii) <u>Kohorta 2</u> – porównanie erdafitynibu z pembrolizumabem <u>Interwencja:</u> Erdafitynib (ERD) p.o. (w postaci tabletek) podawany w 21-dniowych cyklach, dawka początkowa: 8 mg raz dziennie; następnie dostosowywano dawkę pod kontrolą farmakodynamiki leku, w zależności od stężenia	Kryteria włączenia (wybrane): Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem: • Histologicznie potwierdzony rak urotelialny; • Przerzutowy lub nieresekcyjny rak urotelialny; • Udokumentowana progresja choroby, tj. każdy przypadek progresji choroby wymagający zmiany stosowanego leczenia, odnotowany; • Wcześniejsze leczenie przeciwciałem anty-PD-1/anty-PD-L1 w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego; dopuszczono otrzymanie maksymalnie 2 linii leczenia ogólnoustrojowego (wcześniejsza immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-	<u>Pierwszorzędowy:</u> • przeżycie całkowite OS; <u>Drugorzędowy:</u> • przeżycie wolne od progresji PFS; • obiektywna odpowiedź na leczenie DoR; • odpowiedź kliniczna CR <u>dot. bezpieczeństwa:</u> • AEs; • ciężkie AEs; • AEs prowadzące do przerwania leczenia; • AEs prowadzące do zgonu; • AEs ≥3 stopnia, • AEs związane z leczeniem; • AEs ≥3 stopnia związane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	fosforanów w surowicy zmierzonej w 14. dniu 1. cyklu: • stężenie fosforanów >9,00 mg/dl → czasowe wstrzymanie ERDA i cotygodniowa ocena stężenia fosforanów aż do powrotu wartości do <7,00 mg/dl, jednocześnie stosowanie leku wiążącego fosforany, np. sewelameru • stężenie fosforanów od 7,00 do <9,00 mg/dl → zwiększenie dawki ERDA do 9 mg dziennie, jednocześnie stosowanie leku wiążącego fosforany, np. sewelameru • stężenie fosforanów <7,00 mg/dl → zwiększenie dawki ERDA do 9 mg dziennie. Komparator: Chemioterapia (CTH) i.v., wybór badacza spośród dopuszczalnych jednolekowych schematów terapii: • docetaksel (DOC) w dawce 75 mg/m² BSA podawany w 1-godzinny wlew dożylny co 3 tygodnie • winflunina (VIN) w dawce 320 mg/m² BSA podawana w 20-minutowym wlewie dożylnym co 3 tygodnie Hipoteza badawcza: Superiority Czas leczenia: do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji lekarza. Wyjątkowo, dopuszczano możliwość kontynuacji leczenia erdafitynibem po stwierdzeniu progresji choroby u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, przy silnym przekonaniu lekarza prowadzącego, że takie postępowanie jest w najlepszym interesie pacjenta, po konsultacji z monitorem medycznym Okres obserwacji: Mediana 15,9 miesiąca (ERD: 18,0 mies. VS CTH: 14,9 mies.) Ramy czasowe badania: Od 06.08.2018 r. do 15.01.2023 r. Typ analiz: - skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji); - bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku).	L1 mogła być stosowana jako leczenia neoadiuwantowe, adiuwantowe lub w stadium choroby przerzutowej (leczenie pierwszej linii lub leczenie podtrzymujące)); • Obecność w guzie nowotworowych ≥1 z następujących translokacji: FGFR2-BICC1, FGFR2- CASP7, FGFR3-TACC34, FGFR3-BAIAP2L1; lub ≥1 z następujących mutacji w obrębie genu FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Kryteria demograficzne: • Wiek ≥18 lat; • Stan sprawności wg ECOG równy 0, 1 lub 2. Kryteria wykluczenia (wybrane): Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem: • Objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; • Wcześniejsze leczenie inhibitorami FGFR • Znana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja erdafitynibu lub innych składników leku; • Utrzymywanie się odwracalnych działań niepożądanych związanych z wcześniej stosowaną terapią przeciwnowotworową. Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami: • Leczenie innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym o założeniu terapeutycznym w ciągu 30 dni przed randomizacją; • Przebieg poważnej operacji w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. Współistniejące stany lub choroby: • Aktywna choroba nowotworowa; • Aktualnie obecna centralna surowicza chorioretinopatia lub odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki dowolnego stopnia; • niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa w historii; • Znana, aktywna choroba AIDS (zakażenie wirusem HIV), z wyjątkiem pacjentów stosujących leczenie przeciw-retrowirusowe, stabilne przez co najmniej 6 miesięcy, bez zakażeń oportunistycznych w ciągu ostatnich 6 miesięcy, z >350 limfocytami CD4/μl; • Znane aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; • Upośledzona zdolność do gojenia ran; Liczba pacjentów ERD: 136 (mediana wieku: 66 lat) CTH: 130 (DOC: 82; VIN: 48) (mediana wieku: 69 lat)	
enfortumab wedotyny vs chemioterapia standardowa*			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EV-301 (NCT03474107) Powles 2021, Rosenberg 2023, Rosenber 2024 Źródło finansowania: Astellas Pharma, Inc, Seagen	Wieloośrodkowe (191 ośrodków), międzynarodowe (17 kraje), otwarte, randomizowane badanie III fazy, w którym przeprowadzono ocenę enfortumabu wedotyny w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię zawierającą platynę i u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu inhibitorami PD-1 lub PD-L1 Interwencja: Enfortumab wedotyny (EV) stosowany w dawce 1,25 mg/kg masy ciała, we wlewach dożylnych trwających przez ok. 30 minut, w dniach 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu. U pacjentów ważących > 100 kg dawka EV była określana dla masy ciała równiej 100 kg. Maksymalna dopuszczalna dawka EV wynosił 125 mg. Komparator: Chemioterapia (CTH) wybrana jako właściwa dla danego pacjenta przez lekarza prowadzącego spośród następujących trzech: paklitaksel (monoterapia), docetaksel (monoterapia) lub winflunina (monoterapia); przy czym proporcja pacjentów otrzymujących winfluninę nie mogła przekroczyć 35%, a docetaksel nie mógł być wskazywany jako komparator dla pacjentów z całkowitą bilirubiną > GGN lub AST lub ALT >1,5 × GGN, jednocześnie z ALP >2,5 × GGN: - Docetaksel – 75 mg/m², we wlewie dożylnym, w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu; - Winflunina – 320 mg/m², we wlewie dożylnym trwającym 20 minut, w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu; - Paklitaksel – 175 mg/m², we wlewie dożylnym trwającym 3 godz., w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu. Hipoteza badawcza: Superiority Okres obserwacji: <u>Analiza interim:</u> 11,1 mies. (wyniki wykorzystane w analizie głównej) <u>Analiza długookresowa:</u> 23,75 mies. (wyniki wykorzystane w analizę wrażliwości) Data odcięcia danych <u>Analiza interim:</u> 15.07.2020 r.; <u>Analiza długookresowa:</u> 30.07.2021 r. Typ analiz: ITT	Kryteria włączenia (wybrane): - wiek 18 lat lub starsi; - rak urotelialny, potwierdzony histopatologicznie lub cytologicznie (w tym zróżnicowanie w komórkach płaskonabłonkowych lub w wielu typach komórek); - radiologicznie udokumentowany rak urotelialny z przerzutami lub nieresekcyjny miejscowo, na początku badania; - stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1; - progresja lub nawrót choroby podczas lub po zakończeniu leczenia; - wcześniejsza terapia schematem zawierającym platynę (u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię zawierającą platynę jako terapię neoadiuwantową lub adiuwantową, progresja musiała wystąpić w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia); Kryteria wykluczenia (wybrane): - pacjenci, którzy mieli wcześniej istniejącą neuropatię czuciową lub ruchową 2 stopnia lub wyższego; - trwające istotne kliniczne działania toksyczne związane z wcześniejszym leczeniem; - aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; - niekontrolowana cukrzyca; - aktywne zapalenie rogówki; - owrzodzenie rogówki; - pacjenci, którzy otrzymali więcej niż jeden wcześniejszy schemat chemioterapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (w tym leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe) Liczba pacjentów <u>EV:</u> 301 <u>CTH:</u> 307	<u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie całkowite OS <u>Drugorzędowy:</u> - przeżycie wolne od progresji PFS - odpowiedź na leczenie ogółem ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie DoR - odpowiedź kliniczna <u>dot. bezpieczeństwa:</u> - AEs; - ciężkie AEs; - AEs prowadzące do przerwania leczenia; - AEs prowadzące do zgonu; - AEs ≥3 stopnia, - AEs związane z leczeniem; - AEs ≥3 stopnia związane z leczeniem.

*badanie wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego ERDA vs EV

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, BSA – powierzchnia ciała (ang. body surface area), CTH – chemioterapia, CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response) DOC – docetaksel, DoR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. response duration), ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, ERDA – erdafitynib, FGFR – receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów (Fibroblast Growth Factor Receptor), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki typu 1, PD-L1 – ligand programowanej śmierci komórki typu 1, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free-survival), VIN – winflunina

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5 i 6 AKL wnioskodawcy.

Badania wtórne – przeglądy systematyczne

Do przeglądu wnioskodawcy kwalifikowano przeglądy systematyczne, których celem była ocena erdafitynibu w docelowej populacji, jak i przeglądy o szerzej zdefiniowanej populacji lub interwencji, o ile możliwe było wyodrębnienie danych odnoszących się do populacji i interwencji określonych na wstępie. Ostatecznie, kryteria włączenia spełniło 6 przeglądów systematycznych: Cersosimo 2024, Daher 2024, Deininger 2021, Kardoust Parizi 2021, Koshkin 2021 i Li 2024. W żadnym z omawianych przeglądów nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników włączonych badań pierwotnych.

Trzy, starsze przeglądy (Deininger 2021, Kardoust Parizi 2021 i Koshkin 2021) opierały się na wczesnych danych klinicznych (badanie I NCT01703481 i II fazy BLC2001), które nie spełniły kryteriów włączenia do przedmiotowego przeglądu³.

Podsumowanie wyników najnowszych przeglądów systematycznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej. Pełny opis przeglądów znajduje się w rozdz. 3 AKL wnioskodawcy.

³ze względu na niewłaściwą (szerszą i/lub mieszaną) populację – w obu badaniach uczestniczyli pacjenci z miejscowo zaawansowanym (nieresekcyjnym) bądź przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie systemowe, lecz nie wymagano wcześniejszego leczenia inhibitorem PD-1 lub PD-L1; ponadto do badania NCT01703481 włączano także pacjentów z nowotworami o innym umiejscowieniu guza pierwotnego i bez względu na cechy molekularne guza.

Tabela 12. Charakterystyka przeglądów systematycznych Cersosimo 2024, Daher 2024 i Li 2024 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka	Wyniki
Cersosimo 2024 <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Cel: Celem publikacji był przegląd badań dotyczących aktywności terapii ukierunkowanej molekularnie i immunoterapii w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego Typ publikacji: Przegląd systematyczny bez metaanalizy Wyszukiwania: PubMed, doniesienia konferencyjne ASCO (2019-2023), referencje włączonych artykułów; rejestr ClinicalTrials.gov; FDA; NCCN Zakres czasowy wyszukiwania: 01.01.2005 – 31.08.2023 r. Interwencja: Leki zatwierdzone przez FDA w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (pembrolizumab, niwolumab, awelumab, erdafitynib, enfortumab wedotyny, sacytuzumab gowitekan). Populacja: Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym Badania pierwotne oceniające ERDA: • Prospektywne badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji, w populacji mUC ze zmianą FGFR2/3 po ≥ 1 CTH w stadium przerzutowym lub w progresji w ciągu roku od ukończenia neoadiuwantowej lub adiuwantowej CTH (lub niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną): BLC2001 (Loriot 2019, Siefker-Radtke 2022); • RCT III fazy THOR (kohorta 1) (Loriot 2023b).	Wyniki: <u>Wyniki RCT THOR, ERDA vs CTH (DOC lub VIN, mediana okresu obserwacji 15,9 mies.):</u> • OS, mediana [mies.]: 12,1 vs 7,8; HR = 0,64 (95% CI: 0,47; 0,88); p = 0,0050 • PFS, mediana [mies.]: 5,6 vs 2,7; HR = 0,58 (95% CI: 0,44; 0,78); p = 0,0002 • ORR: 46% vs 12%; RR = 3,94 (95%CI: 2,37; 6,57); • Brak nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. <u>Wyniki badania BLC2001 – ocena skuteczności w populacji ITT, ERDA (8→9 mg), mediana obserwacji 11,0 mies.):</u> • OS, mediana [mies.]: 13,8 (95% CI: 9,8; NO); • 12 mies OS: 55%; • PFS, mediana [mies.]: 5,5 (95% CI: 4,2; 6,0); • ORR: 40% (95% CI: 31%; 50%); • CR: 3,0%; • DoR, mediana [mies.]: 5,6 (95% CI: 4,2; 7,2); • 12-mies. DoR: 30%; • Najczęstsze AEs w ≥ 3 st. nasilenia: hiponatremia 11%; zapalenie jamy ustnej 10%; astenia: 7% <u>Wyniki badania BLC2001 – ocena skuteczności w populacji ITT, ERDA (8→9 mg) w wydłużonej obserwacji (mediana: 24 mies.):</u> • OS, mediana [mies.]: 11,3 (95% CI: 9,7; 15,2); • 12-mies. OS: 49% (95%CI: 39%; 59%); • 24-mies. OS 31% (95%CI: 22%; 40%); • PFS, mediana [mies.]: 5,5 (95% CI: 4,3; 6,0); • ORR: 40% (95% CI: 30%; 49%); • DoR, mediana [mies.]: 6,0 (95%CI: 4,2; 7,5) • Tolerancja zbliżona do obserwowanej w krótszym okresie obserwacji. Wnioski autorów: Wszystkie 6 terapii celowanych i immunoterapii zatwierdzonych przez FDA w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego wykazało aktywność w leczeniu pacjentów, u których doszło do progresji w trakcie lub po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnej platyny. Pembrolizumab, z lub bez skojarzenia z enfortumabem wedotyny, wykazał aktywność w I linii leczenia, a awelumab stanowi kluczowe leczenie podtrzymujące po leczeniu I linii. Wyniki kolejnych badań klinicznych powinny dostarczyć danych, które pozwolą dookreślić rolę każdego z ocenianych leków w terapii pacjentów z zaawansowanym nowotworem.

Badanie	Metodyka	Wyniki
Daher 2024 <u>Konflikt interesów:</u> Niektórzy autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania	Cel: Celem publikacja była eksploracyjna ocena dermatologicznych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem nowych terapii u chorych z nowotworami złośliwymi układu moczowo-płciowego. Typ publikacji: Przegląd systematyczny bez metaanalizy Wyszukiwania: PubMed, Embase, referencje odnalezionych publikacji Zakres czasowy wyszukiwania: Brak informacji Interwencja: Inhibitory punktów kontrolnych (ICIs), terapie antyangiogenne, enfortumab wedotyny (EV), erdafitynib (ERD), antagoniści receptora androgenowego. Populacja: Pacjenci z nowotworami złośliwymi układu moczowo-płciowego (rak nerki, rak urotelialny, rak prostaty). Badania pierwotne oceniające ERDA: • RCT THOR (Loriot 2023b); • badania wtórne.	Wyniki: <u>Wyniki RCT THOR, ERDA vs CTH (DOC lub VIN):</u> • OS, mediana [mies.]: 12,1 vs 7,8; • PFS, mediana [mies.]: 5,6 vs 2,7; • ORR: 45,6% vs 11,5%; • CR: 6,6% vs 0,8%; • PR: 39% vs 10,8%. <u>Profil dermatologicznych AEs erdafitynibu, opisany na podstawie publikacji wtórnych:</u> • Terapia erdafitynibem jest związana z różnorodnymi dermatologicznymi AEs, obejmującymi zapalenie jamy ustnej (u ok. 58% pacjentów), suchość w ustach (ok. 47%), suchość skóry (ok. 32%), łysienie (ok. 29%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ok. 23%; poważna [ang. severe] – ok. 5%) oraz zmiany w obrębie paznokci (ok. 50–60%; zanokcica – 17%; onycholiza – 18%; dystrofia paznokci – 16%). • W porównaniu do profilu AEs innych terapii stosowanych w leczeniu raka urotelialnego erdafitynib związany jest z występowaniem innego rodzaju dermatologicznych AEs niż ICIs lub EV: z mniejszą częstością w leczeniu ERDA występują wysypka i świąd, a z wyższą – zapalenie jamy ustnej, suchość skóry i podrażnienie jamy ustnej, mające wpływ na zdrowie jamy ustnej, odżywianie i dobrostan pacjenta. Pacjenci leczeni ERDA mogą również częściej, niż leczeniu ICIs lub EV, zgłaszać występowanie erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej oraz zmian w obrębie paznokci. Łysienie jest częstym dermatologicznym AE związanym ze wszystkimi wymienionymi opcjami terapii, częściej zgłaszanym w leczeniu ERDA i EV, w porównaniu do ICIs. • Do występowania dermatologicznych AEs u leczonych ERDA mogą predysponować: zaawansowany wiek, płeć (żeńską), wcześniejsze uszkodzenia skóry, osobisty lub rodzinny wywiad chorób dermatologicznych, reakcje alergiczne oraz uszkodzenie nerek lub wątroby, występowanie skórnych reakcji niepożądanych na wcześniejsze leczenie (np. ICIs); w przypadku kobiet przyjmowanie wyższej dawki ERDA w stosunku do masy i powierzchni ciała, w porównaniu do mężczyzn, może skutkować wyższym ryzykiem erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej. Wnioski autorów: Rozwój nowych terapii stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych układu moczowo-płciowego spowodował istotny postęp w zakresie dostępności leczenia oraz dał obietnicę poprawy wyników terapii. Niemniej, eksploracja dermatologicznych AEs związanych ze stosowaniem nowych leków wskazuje na istotność edukacji świadczeniodawców i pacjentów oraz utrzymywania bardzo wysokiej czułości w praktyce klinicznej. Dermatologiczne AEs mogą wpływać na jakość życia pacjentów, nasilać tendencję redukcji dawek, wstrzymywania lub przerywania terapii ratujących życie – co uwydatnia potrzebę czujnego monitorowania, wczesnego rozpoznawania oraz współpracy onkologów z farmaceutami, dermatologami oraz specjalistami w innych dziedzinach medycyny.
Li 2024 <u>Konflikt interesów:</u> Niektórzy autorzy zadeklarowali potencjalny	Cel: Podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej własności i funkcji genu FGFR3, prognostycznej roli mutacji FGFR3, zróżnicowanych strategii terapii celowanych i wyników badań klinicznych w leczeniu raka urotelialnego, jak również mechanizmów oporności na inhibitory FGFR Typ publikacji:	Wyniki: <u>Wyniki RCT THOR, ERDA vs CTH (DOC lub VIN):</u> • OS, mediana [mies.]: 12,1 (95% CI: 10,3; 16,4) vs 7,8; HR = 0,64; p = 0,005 • PFS, mediana [mies.]: 5,6 (95% CI: 4,4; 5,7) vs 2,7; HR = 0,58; p < 0,001 • ORR: 45,6% (CR: 6,6%; PR: 39%) vs 11,5%; • AEs w ≥3 st. nasilenia: 45,9% [AEs związane z leczeniem, podano wyłącznie w ramieniu ERD]

Badanie	Metodyka	Wyniki
konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego źródła finansowania	Przegląd systematyczny bez metaanalizy Wyszukiwania: PubMed, listy referencji włączonych badań Zakres czasowy wyszukiwania: 1995 - 2024 Interwencja: Inhibitory FGFR Populacja: Pacjenci z rakiem urotelialnym Rodzaje badań: Badania pierwotne, przeglądy, meta-analizy Badania pierwotne oceniające ERDA: • Prospektywne badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji, w populacji mUC ze zmianą FGFR2/3 po ≥ 1 CTH w stadium przerzutowym lub w progresji w ciągu roku od ukończenia neoadiuwantowej lub adiuwantowej CTH (lub niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną): BLC2001 (Loriot 2019); • RCT III fazy THOR [kohorta 1] (Loriot 2023a)	• najczęstsze AEs w ≥ 3 st. nasilenia: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie jamy ustnej, onycholiza, hiperfosfatemia. <u>Wyniki badania BLC2001 – ocena skuteczności w populacji ITT, ERDA (8→9 mg):</u> • OS, mediana [mies.]: 13,8 (95% CI: 9,8; NO); • PFS, mediana [mies.]: 5,5 (95% CI: 4,2; 6,0); • ORR: 40% • CR: 3,0%; • PR: 37%. <u>Wyniki badania BLC2001 – podgrupa po ICI, ERDA (8→9 mg):</u> • ORR: 59% Wnioski autorów: Terapie inhibitorami FGFR są obecnie zarejestrowane do stosowania w zaawansowanym raku urotelialnym, opornym na chemioterapię. Ich stosowanie może jednak przynieść także istotną korzyść pacjentom z rakiem we wczesnym stadium zaawansowania, nienaciekającym błony mięśniowej pęcherza moczowego (NMIBC). Dzięki coraz lepszemu zrozumieniu molekularnych podstaw onkogenezy napędzanej przez <i>FGFR</i> oraz nowatorskim platformom dostarczania leków, stoimy u progu precyzyjnej onkologii w leczeniu raka pęcherza.

Skróty: AEs – zdarzenie niepożądane, ASCO – American Society of Clinical Oncology, CR – odpowiedź całkowita (ang. Complete Response), ERDA – erdafitynib, EV – enfortumab vedotyna, FDA – Food and Drug Administration, FGFR – receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. Fibroblast Growth Factor Receptor), ICI – inhibitor punktów kontrolnych, mUC – przerzutowy rak urotelialny (ang. metastatic urothelial carcinoma), NCCN – National Comprehensive Cancer Network, ORR – obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. Objective Response Rate), OS – przeżycie całkowite (ang. Overall Survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. Progression Free-Survival), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. Partial Response), RR – ryzyko względne (ang. Relative Risk).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2. Wszystkie analizowane przeglądy systematyczne otrzymały ocenę „krytycznie niskiej wiarygodności”, z uwagi na obecność więcej niż jednego kluczowego ograniczenia.

Ocena ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu THOR przeprowadzono przy użyciu narzędzia RoB2. Wyniki oceny dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu THOR - według narzędzia RoB2 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
PFS	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
ORR	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Wyniki przeprowadzonej oceny jakości badań są zgodne z oceną analityków Agencji.

Ograniczenia badania THOR według wnioskodawcy:

- W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Takie postępowanie uzasadniono koniecznością wyboru przez badacza schematu leczenia stosowanego w grupie kontrolnej w danym ośrodku oraz różnicami w zakresie drogi podawania porównywanych interwencji (erdafitynib był stosowany doustnie raz dziennie, a docetaksel i winfluninę podawano we wlewach dożylnych, co 3 tygodnie). Należy zauważyć, że pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite – jest to punkt końcowy oceniany w sposób obiektywny, w związku z czym brak zaślepienia nie ma zakłócającego wpływu na wiarygodność jego oceny.
- W obu porównywanych grupach (ERDA vs CTH) zaplanowano prowadzenie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji lekarza (w wybranych sytuacjach, w grupie interwencji dopuszczano kontynuację leczenia erdafitynibem po stwierdzeniu progresji choroby). Jednak, w grupie interwencji mediana ekspozycji na erdafitynib była dłuższa, równa 4,8 miesięcy (zakres: 0,2-38,2) przy medianie ekspozycji na chemioterapię 1,4 miesiąca (zakres: 0,03; 27,0) w grupie kontrolnej.
- Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, zaplanowano włączanie do badania pacjentów z obecnością w guzie nowotworowym co najmniej jednej z następujących mutacji w obrębie genu FGFR3 (R248C, S249C, G370C lub Y373C) lub co najmniej jednej z translokacji, prowadzących do powstania genów fuzyjnych: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3_V1, FGFR3-TACC3_V3 lub FGFR3-BAIAP2L1. Wśród zakwalifikowanych pacjentów najczęściej występującą aberracją FGFR była mutacja FGFR3-S249C (46,6%), następnie mutacja FGFR3-Y373C (16,9%) i translokacja FGFR3-TACC3_V1 (9,8%). U żadnego pacjenta włączonego do badania nie stwierdzono aberracji FGFR2. Jak zauważyli autorzy badania, jest to odzwierciedleniem rzadkiego występowania aberracji FGFR2 w raku urotelialnym. Zgodnie z aktualną wiedzą, to zaburzenia FGFR3 (mutacje i translokacje) są zdarzeniami występującymi na wczesnym etapie onkogenezy raka urotelialnego (Loriot 2023a).
- Odnotowano pewną nierównowagę pomiędzy grupami, w zakresie liczby pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia przypisanego podczas randomizacji. Erdafitynibu nie zastosowano u 1 pacjenta (0,7%) włączonego do grupy interwencji, a chemioterapii nie otrzymało 18 pacjentów (13,8%) w grupie kontrolnej. W znacznym stopniu wynikało z faktu, że 12 chorych (9,2%) przypisanych do grupy kontrolnej (i 0 pacjentów w grupie interwencji) odmówiło stosowania przypisanego leczenia. Obserwowane różnice w tym zakresie mogły wynikać z mniejszej gotowości pacjentów do otrzymania chemioterapii postrzeganej jako leczenie bardziej obciążające w porównaniu do nowych terapii celowanych. Niemniej jednak, w przeprowadzonych przez autorów analizach wrażliwości dla OS i PFS, uwzględniających ryzyko zakłóceń z tym związanych odnotowano wyniki zbliżone do wyników uzyskanych w analizie głównej, co wskazywało, że rzeczywisty wpływ wspomnianych odstępstw na oszacowanie efektu był niewielki.

- Nie opublikowano wyników zaplanowanej oceny punktów końcowych ocenianych przez pacjenta. Jednak, w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym dla Balversa podsumowano, że: brak jest wyników dot. oceny jakości życia prowadzonej w oparciu o kwestionariusz PGIS, dostarczono jedynie ogólne informacje dot. oceny jakości życia prowadzonej w oparciu o kwestionariusze EQ-5D-5L i FACT-BI: „brak istotnych różnic”. Ponadto, wspomniano, że jeden z zaplanowanych punktów końcowych (czas do pogorszenia objawów raka pęcherza moczowego, oceniany w ramach kwestionariusza FACT-BI) nie stanowi zwalidowanego punktu końcowego i jego znaczenie kliniczne jest niejasne. Zaznaczono również, że ze względu na brak zaślepienia, dane odnośnie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta nie pozwalają na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w zakresie wpływu porównywanych interwencji na jakość życia (EPAR Balversa 2024).
- Zgodnie z decyzją niezależnego komitetu monitorującego dane (IDMC), badanie zostało wcześniej przerwane, po przeprowadzeniu zaplanowanej analizy interim, ze względu na wykazanie jednoznacznej przewagi erdafitynibu nad chemioterapią już na tym etapie. Zniesiono zaślepienie danych i odstąpiono od prowadzenia dalszych analiz formalnych, a przeprowadzona analiza interim miała być odąd traktowana jako analiza końcowa. Należy zaznaczyć, że przeprowadzenie analizy interim zostało predefiniowane w protokole badania i planie analizy statystycznej, wraz z określeniem liczby zdarzeń wymaganej do jej przeprowadzenia, uwzględnieniem zaplanowanej oceny danych prowadzonej przez IDMC i wyznaczeniem kryteriów, które muszą być spełnione, aby przedwcześnie zakończyć badanie na tym etapie. Opisowana analiza została przeprowadzona w sposób zgodny z założeniami, przedstawionymi w protokole badania i planie analizy statystycznej.
- Chemioterapia standardowa, wybrana jako leczenie stosowane w grupie kontrolnej badania THOR nie odpowiada w pełni wskazanej jako właściwy komparator dodatkowy w niniejszej analizie klinicznej chemioterapii standardowej dostępnej dla polskich pacjentów (tj. schematów leczenia rekomendowanych i refundowanych w ocenianym wskazaniu). W grupie kontrolnej dopuszczalne było stosowanie jednego z jednolekowych schematów chemioterapii, wybieranych przez badacza przed randomizacją, spośród następujących: docetaksel w monoterapii lub winflunina w monoterapii. Jako uzasadnienie takiego wyboru leków, autorzy badania wskazali, że w czasie projektowania badania były to schematy chemioterapii najczęściej przepisywane w krajach uczestniczących. Oba wymienione schematy chemioterapii są wskazywane w wytycznych praktyki klinicznej jako opcje leczenia możliwe do zastosowania na tym etapie choroby. W warunkach polskich, docetaksel w monoterapii jest finansowany ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu. Winflunina w monoterapii jest lekiem dopuszczonym do obrotu, jednak ze względu na brak refundacji w Polsce w ocenianym wskazaniu, nie stanowi właściwego komparatora w niniejszej analizie klinicznej. Pewne różnice w zakresie stosowanych schematów chemioterapii standardowej są spodziewane ze względu na różnice pomiędzy obowiązującymi aktualnie w Polsce oraz występującymi w krajach uczestniczących w czasie projektowania badania wytycznymi praktyki klinicznej i warunkami refundacji. Wśród 130 chorych włączonych do grupy kontrolnej, winflunina była schematem chemioterapii przypisanym dla 48 pacjentów (36,9%), a docetaksel – dla 82 pacjentów (63,1%). Całą grupę kontrolną, obejmującą zarówno chorych stosujących docetaksel, jak i winfluninę analizowano łącznie, jednak dla OS, PFS i ORR przedstawiono również wyniki analiz w podgrupach wyodrębnionych względem rodzaju stosowanej chemioterapii, które były spójne z wynikami uzyskanymi dla populacji ITT.

Komentarz analityków Agencji: zgodnie z wynikami badania THOR w odniesieniu do OS, IS korzyści po zastosowaniu ERDA raportowano w podgrupie pacjentów włączonych do grupy kontrolnej stosującej winfluninę w ramach chemioterapii (HR= 0,54 (0,36; 0,81)). Nie odnotowano IS różnic w przypadku podgrupy stosującej docetaksel (HR=0,72 (0,49; 1,04)).

Wyniki raportowane w zakresie PFS i ORR były spójne z wynikami uzyskanymi dla populacji ITT.

Przy czym, należy mieć na uwadze brak mocy statystycznej w badaniu THOR do wykazania różnic statystycznych między ocenianymi interwencjami w ramach analizy podgrup.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Jednym z istotnych ograniczeń badania THOR w analizowanej populacji jest niewielka liczba pacjentów z oceną sprawności ECOG 2. W badanej populacji, grupa ta liczyła jedynie 12 pacjentów (8,8%). Biorąc pod uwagę niewielką liczebność, ocena wielkości efektów klinicznych w tej grupie obarczona jest niepewnością.
- Najczęściej otrzymywane terapie anty-PD-(L)1 w badaniu THOR obejmowały pembrolizumab (35,3%), awelumab (22,2%) i atezolizumab (19,5%). Jednocześnie należy wskazać, iż pembrolizumab i atezolizumab nie podlegają obecnie finansowaniu w ocenianym wskazaniu.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- W przeprowadzonym wyszukiwaniu systematycznym odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, oceniające erdafitynib stosowany w poszukiwanej populacji (dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium) – badanie THOR. Niemniej jednak była to poprawnie zaprojektowana, wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją, w której oceniano istotne klinicznie punkty końcowe (OS, PFS, ORR, ocena bezpieczeństwa).
- Nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego erdafitynib z enfortumabem wedotyny, wskazanym jako podstawowy komparator w niniejszej analizie. Jednak w publikacji Van Sanden 2024 odnaleziono wyniki skorygowanego porównania pośredniego ERDA vs EV, przeprowadzonego metodą zakotwiczonego porównania pośredniego korygowanego charakterystykami populacji (aMAIC). We wspomnianej analizie wykorzystano dane z dwóch badań RCT: THOR (ERDA vs CTH) oraz EV-301 (EV vs CTH). Należy zwrócić uwagę, że ze względu na wykorzystanie wspólnego komparatora (co stanowi przewagę metody „zakotwiczonego [ang. anchored]” MAIC nad klasycznym MAIC z udziałem badań jednoramiennych) oraz przeprowadzenie dopasowania kohort ERDA i EV metodą propensity score weighting (co było możliwe dzięki dostępności dla autorów badania indywidualnych danych pacjentów z próby THOR) analiza charakteryzuje się wysoką wiarygodnością. W porównaniu pośrednim Van Sanden 2024 oceniono wszystkie najważniejsze punkty końcowe skuteczności (OS, PFS, ORR i CR), jak i bezpieczeństwa (AE, ciężkie AE, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu, AE ≥ 3 stopnia, TRAE, TRAE ≥ 3 stopnia), a wyniki przedstawiono, poza uzyskanymi w modelu z dopasowaniem, także w wariantach bez korekty (co odpowiada wynikom klasycznego porównania pośredniego), jak i na etapie niepełnego dopasowania uzyskanego poprzez wykluczenie części pacjentów (bez wag PSM).
- Nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego, spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

Dodatkowe ograniczenia/komentarze zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań typu RWD raportujących dane dot. efektywności klinicznej ERDA w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.
- Brak jest wyników długoterminowych badań (>2 lat) dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji, m.in. w zakresie długofalowych wyników np. w zakresie kolejnych linii leczenia.
- Chemioterapia standardowa, wybrana jako leczenie stosowane w grupie kontrolnej badania THOR uwzględniała wyłącznie docetaksel lub winfluninę, która nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce. Jednocześnie, w ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono porównania z innymi chemioterapeutykami podlegającymi finansowaniu i wymienianymi w wytycznych klinicznych jako zalecane/możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu np. paklitaksem lub schematami skojarzonymi: paklitaksel plus gemcytabina, paklitaksel plus karboplatyna. Nie przedstawiono również danych potwierdzających zbliżoną skuteczność docetakselu/winfluniny względem powyższych schematów.
- Kryteria włączenia i wykluczenia chorych do proponowanego programu lekowego oraz do badania THOR pozostają w większości zgodne tj. m.in. w zakresie choroby w stadium przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym, w zakresie wymaganej przebytej progresji choroby, odpowiednio udokumentowanej w badaniu radiologicznym, podczas lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia; obecności podatnych zmian genetycznych FGFR3; stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG, wiek powyżej 18 lat.

Zgodnie z kryteriami określonymi we wnioskowanym programie lekowym populację docelową dla leku Balversa będą stanowić pacjenci z progresją radiologiczną choroby podczas lub po terapii z inhibitorem PD-1 lub PD-L1.

Natomiast do badania THOR włączano pacjentów, u których doszło do progresji po 1 lub 2 wcześniejszych terapiach, z których co najmniej 1 obejmowała inhibitor PD-L1 lub PD-1, do których zaliczano terapie stosowane w stadium choroby przerzutowej, a także chemioterapię lub immunoterapię neoadiuwantową lub adiuwantową, jeśli w ciągu 12 miesięcy od otrzymania ostatniej dawki leku wystąpiła progresja choroby (pacjenci, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapię lub

immunoterapię i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową w leczeniu przerzutów).

Jednocześnie wydaje się, iż zapisy proponowanego PL nie precyzują jednoznacznie czy rozpoczęcie terapii erdafitynibem będzie możliwe zarówno po zastosowaniu terapii inhibitorem PD-1/PD-L1 w ramach I-linii leczenia systemowego choroby nieresekcyjnej/przerzutowej, jak i w ramach terapii adjuwantowej w przypadku progresji w ciągu 12 miesięcy. Projekt PL nie zawiera precyzyjnych zapisów dot. możliwości zastosowania ERDA po zakończeniu leczenia uzupełniającego immunoterapią z użyciem inhibitorów PD-L1/PD-1. Nie wskazuje również na konieczność zastosowania uprzedniej CTH (np. neoadjuwantowej).

Co ważne, w przypadku zastosowania ERDA u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym i zmianami genetycznymi FGFR3 po wcześniejszej terapii inhibitorem PD-1 lub PD-L1 stosowanej w ramach leczenia adjuwantowego, którzy nie otrzymali jeszcze leczenia CTH (czyli w ramach I linii leczenia systemowego stadium nieresekcyjnego/przerzutowego), właściwym komparator dla ERDA stanowiłaby chemioterapia oparta na cisplatynie.

Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 7

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie: ERDA vs CTH - RCT THOR

Przeżycie całkowite OS

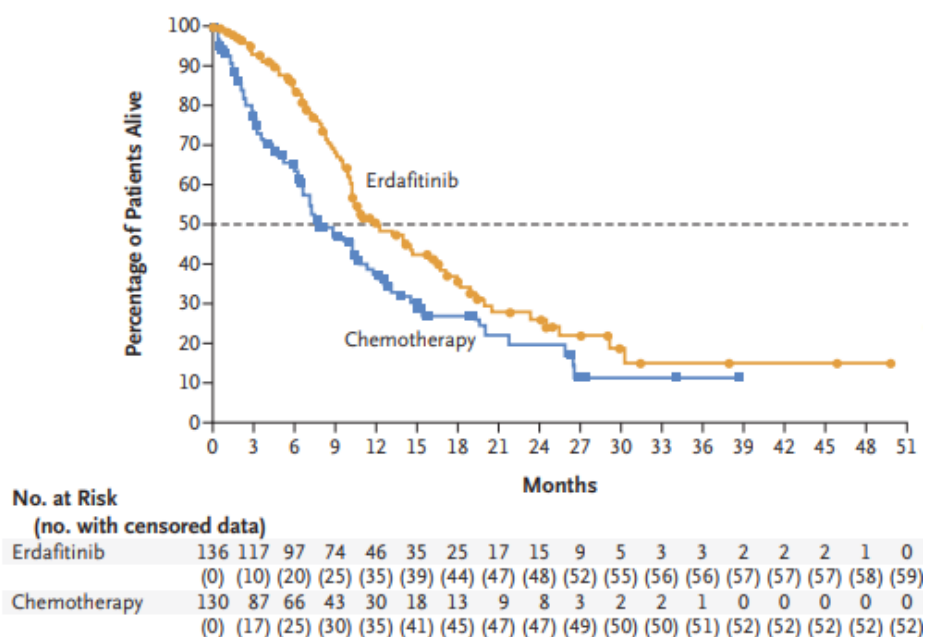
Analiza wyników badania THOR, przeprowadzona dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,9 mies. wykazała IS niższe ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny na korzyść grupy chorych leczonych erdafitynibem w porównaniu do grupy otrzymujących chemioterapię, HR: 0,64 (95% CI: 0,46; 0,88; p = 0,005). Mediana OS wyniosła 12,1 mies. w grupie interwencji i 7,8 mies. w grupie kontrolnej.

Prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzeń po 6 mies. oszacowano na 85% w grupie ERDA oraz 66% w grupie CTH, w 9-, 12-, 24- mies. OS oszacowano odpowiednio na: 68% vs 47%, 51% vs 38%, 26% vs 20%.

Tabela 14. Przeżycie całkowite (OS), ERDA vs CTH (źródło: Lorient 2023 (badanie THOR))

Punkt końcowy	ERDA, N=136	CTH, N=130
Mediana OS (95% CI) [mies.]	12,1 (10,3; 16,4)	7,8 (6,5; 11,1)
Liczba zdarzeń, n (%)	77 (56,6%*)	78 (60,0%*)
6-mies. OS (95% CI)	85% (77%; 90%)	66% (56%; 74%)
9-mies. OS (95% CI)	68% (59%; 76%)*	47% (37%; 56%)*
12-mies. OS (95% CI)	51% (41%; 60%)	38% (28%; 47%)
24-mies. OS (95% CI)	26% (17%; 36%)*	20% (11%; 31%)*
ERDA vs CTH		
Zgon z dowolnej przyczyny	0,64 (0,47; 0,88), p = 0,005**	

*źródło danych: EPAR Balversa 2024
**analiza niestratyfikowana; zgodnie z planem badania: ze względu na niewielką liczbę zdarzeń (<10) obserwowaną w podgrupach wyodrębnionych ze względu na czynniki stratyfikacji (region geograficzny, stan sprawności wg ECOG, dystrybucja zmian chorobowych), zastosowano predefiniowany algorytm łączący (pooling algorithm), co skutkowało prowadzeniem analizy niestratyfikowanej.



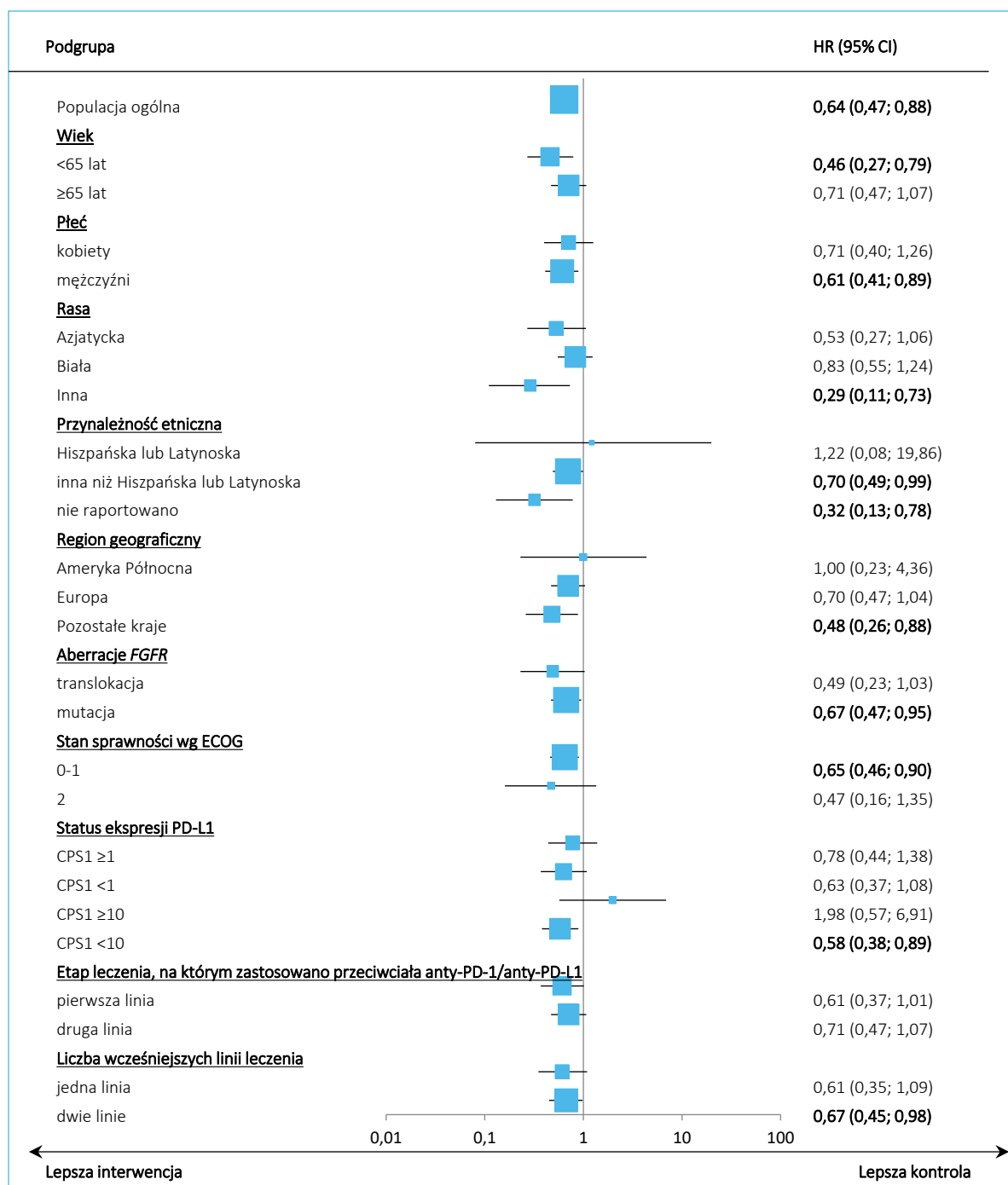
Rysunek 3. Przeżycie całkowite (OS), badanie THOR; ERDA vs CTH (źródło: Lorient 2023)

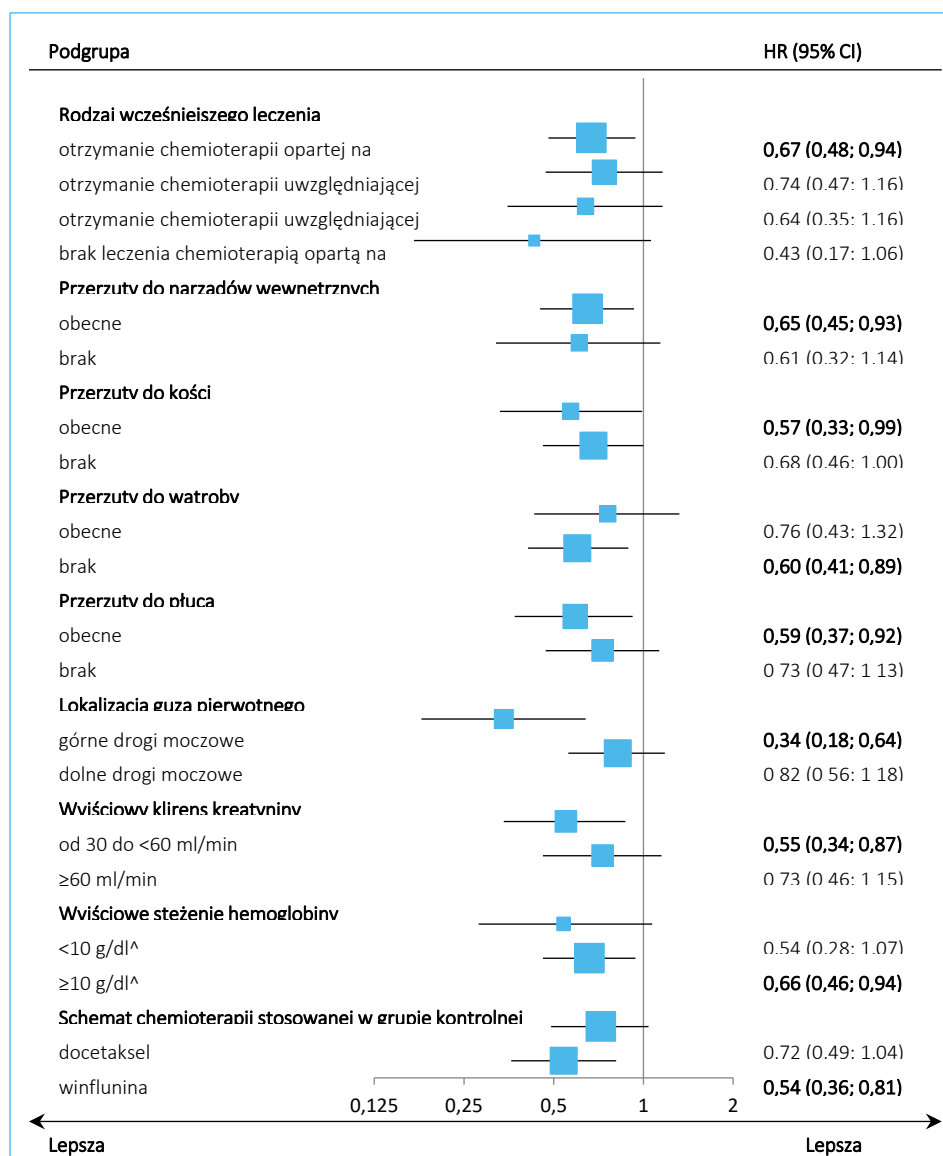
Dodatkowo autorzy badania przeprowadzili trzy analizy wrażliwości OS, w celu oceny wpływu obserwowanych różnic pomiędzy grupami dotyczących liczby pacjentów, którzy nie otrzymywali przypisanego leczenia. W każdej z nich zastosowano odmienną metodę oceny wpływu obserwowanych różnic pomiędzy grupami dot. liczby pacjentów, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia. W pierwszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia (erdafitynibu lub chemioterapii). W dwóch kolejnych analizach zastosowano wielokrotną imputację brakujących danych: 10 pacjentów, którzy wycofali się z badania, nie otrzymując przypisanego leczenia, imputowano następujące dane: 20% najlepszych wyników z rozkładu OS dla chorych włączonych do obu grup badania (analiza wrażliwości II) lub 20% najlepszych wyników z rozkładu OS dla chorych włączonych do grupy chemioterapii (analiza wrażliwości III). We wszystkich analizach odnotowano zbliżone wyniki, spójne z wynikami analizy głównej.

Analiza w podgrupach

W większości podgrup uwzględnionych w analizie, podobnie jak w populacji ogólnej badania THOR, odnotowano wydłużenie czasu OS podczas leczenia erdafitynibem w porównaniu do chemioterapii. Niemniej, istotność statystyczną na korzyść erdafitynibu osiągnięto w następujących podgrupach: wiek: <65 lat; płeć: mężczyźni; rasa: inna; przynależność etniczna: inna niż Hiszpańska lub Łatynoska oraz „nie raportowano”; region geograficzny „pozostałe kraje”; aberracje FGFR: mutacja; stan sprawności wg ECOG: 0-1; status ekspresji PD-L1: CPS<10; liczba wcześniejszych linii leczenia: dwie linie; rodzaj wcześniejszego leczenia: otrzymanie CTH opartej na pochodnych platyny; przerzuty do narządów wewnętrznych: „obecne”; przerzuty do kości: obecne; przerzuty do wątroby: brak; przerzuty do płuca: obecne; lokalizacja guza pierwotnego: górne drogi moczowe; wyjściowy klirens kreatyniny: od 30 do <60 ml/min; wyjściowe stężenie hemoglobiny: >10 g/dl; schemat chemioterapii stosowanej w grupie kontrolnej: winflunina.

Wyniki analizy OS w podgrupach przedstawiono na rysunkach poniżej.





Rysunek 4. Przeżycie całkowite (OS), ERDA vs CTH, analiza w podgrupach (źródło: Lorient 2023 (badanie THOR), AKL wnioskodawcy)

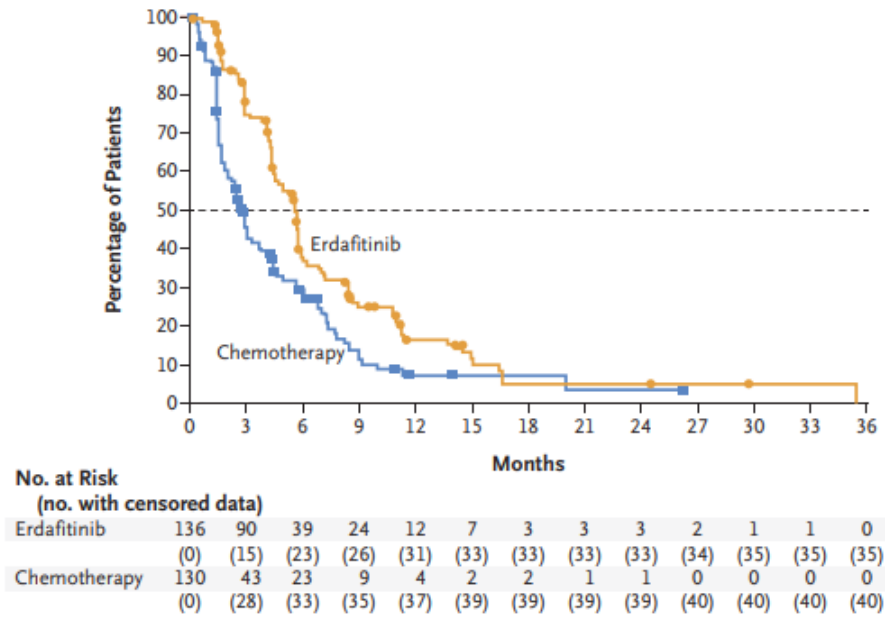
Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 5,6 mies. w grupie interwencji oraz 2,7 mies. w grupie kontrolnej. Ogółem ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w analizowanym okresie było istotnie statystycznie niższe niż w grupie interwencji (ERDA) względem grupy kontrolnej (CTH), HR = 0,58 (95%CI: 0,44; 0,78), $p < 0,001$. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Przeżycie wolne od progresji (PFS), badanie THOR; ERDA vs CTH

Punkt końcowy	ERDA, N=136	CTH, N=130
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	5,6 (4,4; 5,7)	2,7 (1,8; 3,7)
Liczba zdarzeń, n (%)	101 (74,3%*)	90 (69,2%*)
6-mies. OS (95% CI)	37% (28%; 46%)*	27% (19%; 37%)*
9-mies. OS (95% CI)	25% (18%; 34%)*	12% (6%; 20%)*
12-mies. OS (95% CI)	17% (10%; 25%)*	8% (3%; 15%)*
24-mies. OS (95% CI)	5% (1%; 12%)*	4% (0%; 13%)*
ERDA vs CTH		
Zgon z dowolnej przyczyny	0,58 (0,44; 0,78), p < 0,001**	

*źródło danych: EPAR Balversa 2024
**analiza niestratyfikowana. Zgodnie z planem badania: ze względu na niewielką liczbę zdarzeń (<10) obserwowaną w podgrupach wyodrębnionych ze względu na czynniki stratyfikacji (region geograficzny, stan sprawności wg ECOG, dystrybucja zmian chorobowych), zastosowano predefiniowany algorytm łączący (*pooling algoritm*), co skutkowało prowadzeniem analizy niestratyfikowanej; W Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym dla Balversa przedstawiono wyniki analizy wrażliwości (*post-hoc*), w której uwzględniono populację bezpieczeństwa – miało to na celu ocenę wpływu różnic pomiędzy grupami w zakresie liczby pacjentów, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia; HR = 0,60 (95% CI: 0,45; 0,81) (EPAR Balversa 2024).



Rysunek 5. Przeżycie wolne od progresji (PFS), badanie THOR; ERDA vs CTH (źródło: Loriot 2023)

Niemal we wszystkich analizach przeprowadzonych w ocenianych podgrupach zaobserwowano niższy ryzyko progresji choroby lub zgonu w grupie leczonej erdafitynibem w porównaniu do grupy chemioterapii, a w większości analiz wykazano IS obserwowanych różnic. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 5.4.2.1. AKL wnioskodawcy.

Odpowiedź na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 45,6% pacjentów leczonych erdafitynibem (62 pacjentów) oraz u 11,5% pacjentów otrzymujących chemioterapię (15 pacjentów), w tym odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą był równy 6,6% (9 pacjentów) oraz 0,8% (1 pacjent). Odnotowano IS wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w grupie leczonej erdafitynibem niż w grupie kontrolnej. IS przewagę erdafitynibu nad chemioterapią w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie odnotowano również w analizach uwzględniających poszczególne składowe ORR, tj. dla odpowiedzi całkowitej (CR) oraz dla odpowiedzi częściowej (PR).

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie, ERDA vs CTH (źródło: Lorient 2023)

Parametr	ERDA, N = 136, n (%)	CTH, N = 130, n (%)	RB (95% CI)*	RD (95%CI)*
ORR	62* (45,6%)	15* (11,5%)	3,94 (2,37; 6,57), p<0,001 ¹	0,34 (0,24; 0,44) NNT = 3 (3; 5) P<0,0001
			3,95 (2,37; 6,58), p<0,0001	
DCR	112* (82,4%)	56* (43,1%)**	1,91 (1,55; 2,35) ²	0,39 (0,29; 0,50) NTT = 3 (3; 4) p<0,0001
			1,91 (1,55; 2,36) p<0,0001	
Potwierdzona odpowiedź na leczenie ³	48* (35,3%)	11* (8,5%)	4,16 (2,27; 7,64) ¹	0,27 (0,17; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p<0,0001
			4,17 (2,27; 7,67) p<0,0001	
CR	9 (6,6%)	1 (0,8%)	8,60 (1,11; 66,96) p=0,0398	0,06 (0,01; 0,10) NNT = 18 (10; 71) p=0,0098
PR	53 (39,0%)	14 (10,8%)	3,62 (2,11; 6,20) p<0,0001	0,28 (0,18; 0,38) NNT = 4 (3; 6) p<0,0001
StD ⁴	50 (36,8%)	41 (31,5%)	1,17 (0,83; 1,63) p=0,3707	0,05 (-0,06; 0,17) p=0,3680
PD	14 (10,3%)	31 (23,8%)	0,43 (0,24; 0,77) p=0,0048	-0,14 (-0,22; -0,05) NNT = 8 (5; 22) p=0,0029
Nieemożliwe do oceny	10 (7,4%)	43 (33,1%)	0,22 (0,12; 0,42) p<0,0001	-0,26 (-0,35; -0,17) NNT = 4 (3; 7) p<0,0001

*źródło danych: EPAR Balversa

**źródło danych: Matsubara 2024

¹ wartość obliczona przez autorów, przedstawiona w publikacji Lorient 2023a.² wartość obliczona przez autorów, przedstawiona w publikacji Matsubara 2024.³ odpowiedź na leczenie stwierdzona w ≥2 kolejnych badaniach, w ocenie badacza;⁴ wymagano, aby czas trwania choroby stabilnej wynosił przynajmniej 6 tygodni, od daty randomizacji. Jako „chorobę stabilną” uwzględniano pacjentów z chorobą niemierzalną wyjściowo, dla których najlepszą odpowiedzią była nie-CR/nie-PR (EPAR Balversa 2024).

Skróty: CTH – chemioterapia, ERDA – erdafitynib ORR - obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. Objective Response Rate), DCR – odsetek kontroli choroby (ang. Disease Control Rate), CR – odpowiedź całkowita (ang. Complete Response), PR – odpowiedź częściowa (ang. Partial Response), StD – choroba stabilna (ang. Stable Disease), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), RB – korzyść względna (ang. Relative Benefit), RD – różnica ryzyk (ang. Risk Difference).

Wyniki analizy obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupach były zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badania THOR – we wszystkich podgrupach uwzględnionych w analizie obserwowano wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, a dla większości ocenianych podgrup, różnice na korzyść erdafitynibu osiągnęły istotność statystyczną. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 5.4.3.1 AKL wnioskodawcy.

Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. Response Duration) definiowano jako czas od pierwszego stwierdzenia odpowiedzi na leczenie do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu.

Wśród 62 pacjentów, u których odnotowano odpowiedź na leczenie erdafitynibem, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 4,9 mies., w grupie 15 pacjentów, u których odnotowano odpowiedź na chemioterapię, mediana DoR wynosiła 5,6 mies. Mediana czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w co najmniej dwóch kolejnych badaniach wyniosła 5,55 mies. dla grupy interwencji oraz 5,75 mies. dla grupy kontrolnej.

Tabela 17. Czas trwanie odpowiedzi (DoR), ERDA vs CTH (źródło: Lorient 2023)

Parametr	ERDA	CTH
Mediana DoR (95% CI) [mies.]	4,9 (3,8; 7,5) [N=62 ¹]	5,6 (2,1; 6,0) [N=15 ²]
Mediana czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (95% CI) [mies.]	5,55 (4,17; 8,31)*[N=48]	5,75 (4,86; 7,16)* [N=11 ³]

*źródło danych: EPAR Balversa 2024,
¹liczebność grupy chorych uwzględnionych w analizie DoR, tj. pacjentów włączonych do grupy ERDA, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie;
² liczebność grupy chorych uwzględnionych w analizie DoR, tj. pacjentów włączonych do grupy kontrolnej, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie;
³ w dokumencie EPAR Balversa 2024 nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, jednak w publikacji Lorient 2023a podano, że potwierdzoną odpowiedź na leczenie odnotowano u 8,5% (n = 11) w grupie kontrolnej

Porównanie pośrednie metodą MAIC: ERDA vs EV (Van Sanden 2024)

W analizie MAIC porównującej ERDA vs EV uwzględniono indywidualne dane pacjentów z RCT THOR (ERDA vs CTH) oraz dane zagregowane z RCT EV-301 (EV vs CTH). Analiza objęła następujące punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności: OS, PFS, ORR i CR.

Wyniki analizy MAIC zaprezentowano w trzech wariantach: (1) bez dopasowania („Observed”) (co odpowiada wynikom klasycznego porównania pośredniego przez wspólny komparator); (2) po dopasowaniu pacjentów z badania THOR do populacji badania EV-301 poprzez wykluczenie pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania EV-301 („Exclusion criteria applied”) oraz (3) z dopasowaniem, uzyskanym poprzez wykluczenie niepasujących pacjentów oraz zastosowanie wag określonych na podstawie prawdopodobieństwa pojawienia się pacjenta o danej charakterystyce wyjściowej w badaniu THOR lub EV-301 („Matched”).

Wyniki porównania ERDA vs EV prezentowano, odpowiednio do rodzaju ocenianego punktu końcowego, jako wartości HR lub OR i RR z 95% przedziałem wiarygodności (CrI; ang. Credible Interval) oraz wyrażonym w wartościach procentowych prawdopodobieństwem przewagi ERDA nad EV.

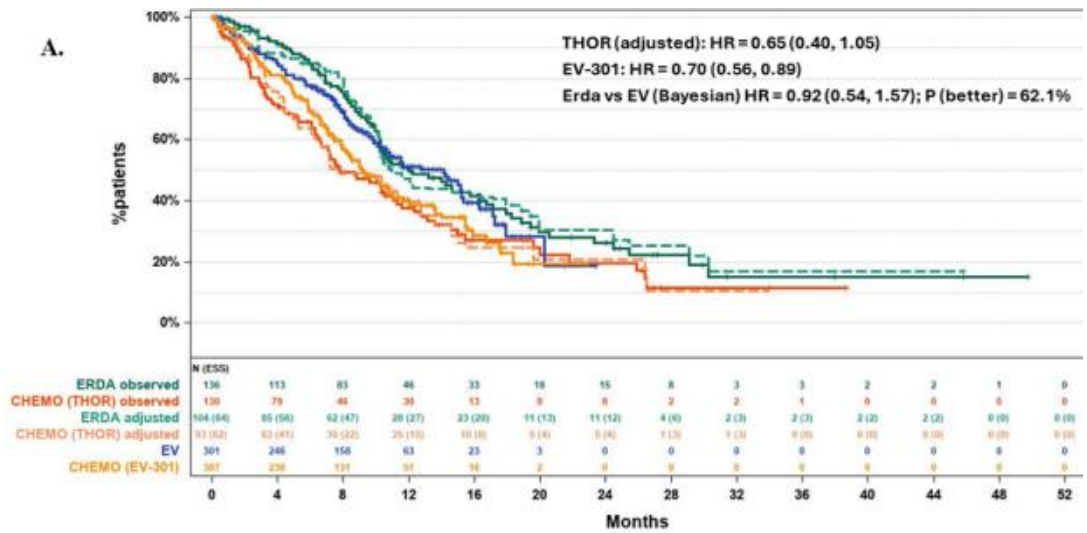
Przeżycie całkowite

Wyniki MAIC wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy ERDA a EV zarówno w ramach modelu z dopasowaniem, a także w wariantach bez korekty, jak i na etapie niepełnego dopasowania uzyskanego poprzez wykluczenie części pacjentów (bez wag PSM).

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 18. Przeżycie całkowite; ERDA vs EV - porównanie pośrednie (źródło: Van Sanden 2024)

Parametr	EV vs CTH (EV-301) HR (95%CI)	ERDA vs CTH (THOR) HR (95%CI)	ERDA vs EV (MAIC) HR (95%CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA and EV
Bez dopasowania	0,70 (0,56; 0,89)	0,64 (0,47; 0,88)	0,91 (0,62; 1,35)	68,0%
Z dopasowaniem przez wykluczenie	-	0,65 (0,44; 0,94)	0,92 (0,59; 1,43)	64,1%
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	-	0,65 (0,40; 1,05)	0,92 (0,54; 1,57)	62,1%



Rysunek 6. Przeżycie całkowite; ERDA vs EV - porównani pośrednie (źródło: Van Sanden 2024)

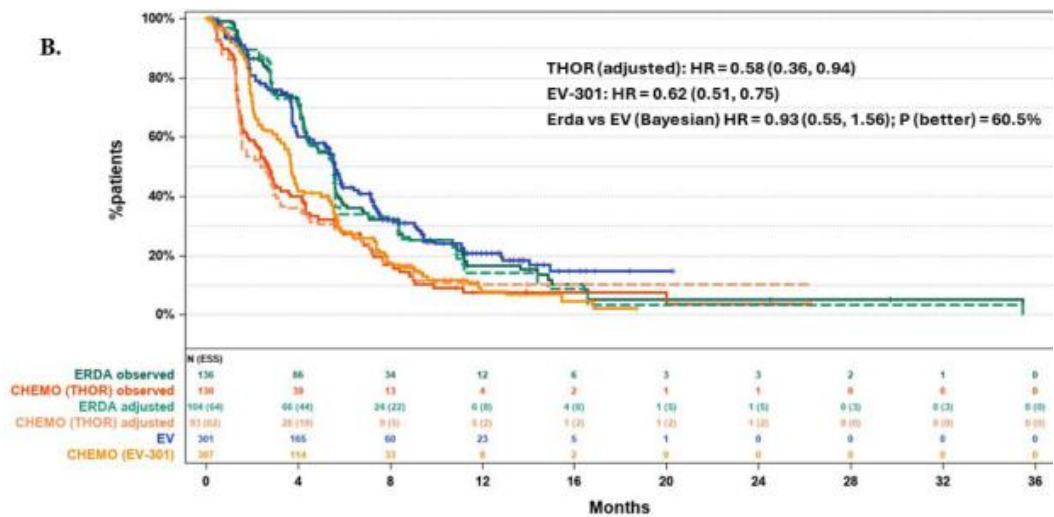
W przeprowadzonej analizie wrażliwości uzyskano wyniki, które potwierdzają odporność rezultatów analiz podstawowej na przyjęte założenia. Wartości HR dla OS w porównaniu ERDA vs EV kształtowały się w zakresie od 0,92 do 0,99, a prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV nie spadło poniżej 50% na żadnym etapie dopasowywania populacji (51,80% - 63,68%).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wyniki MAIC wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS pomiędzy ERDA a EV zarówno w ramach modelu z dopasowaniem, a także w wariantach bez korekty, jak i na etapie niepełnego dopasowania uzyskanego poprzez wykluczenie części pacjentów (bez wag PSM). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby; ERDA vs EV - porównanie pośrednie (źródło: Van Sanden 2024)

Parametr	EV vs CTH (EV-301) HR (95%CI)	ERDA vs CTH (THOR) HR (95%CI)	ERDA vs EV (MAIC) HR (95%CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA and EV
Bez dopasowania	0,62 (0,51; 0,75)	0,58 (0,44; 0,78)	0,94 (0,67; 1,33)	63,9%
Z dopasowaniem przez wykluczenie	-	0,54 (0,38; 0,75)	0,87 (0,59; 1,28)	76,4%
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	-	0,58 (0,36; 0,94)	0,93 (0,55; 1,56)	60,5%



Rysunek 7. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); ERDA vs EV - porównanie pośrednie (źródło: Van Sanden 2024)

W przeprowadzonej analizie wrażliwości uzyskano wyniki, które potwierdzają odporność rezultatów analiz podstawowej na przyjęte założenia. Szczegóły analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 6.4.2. AKL wnioskodawcy.

Obiektywna odpowiedź na leczenie

Wyniki MAIC wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u pacjentów leczonych ERDA w porównaniu z EV zarówno w ramach modelu z dopasowaniem, a także w wariantach bez korekty, jak i na etapie niepełnego dopasowania uzyskanego poprzez wykluczenie części pacjentów (bez wag PSM).

W przeprowadzonej analizie wrażliwości uzyskano wyniki, które potwierdzają odporność rezultatów analiz podstawowej na przyjęte założenia. W wariancie z oszacowaniem korygowanym kumulatywnie wartości OR dla porównania ERDA vs EV pod względem ORR kształtowały się w zakresie od 1,31 do 1,69, a prawdopodobieństwo przewagi ERDA nie spadło poniżej 50% na żadnym etapie dopasowywania populacji (66,93% - 85,33%).

Całkowita odpowiedź na leczenie

Wyniki MAIC wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) u pacjentów leczonych ERDA w porównaniu z EV zarówno w ramach modelu z dopasowaniem, a także w wariantach bez korekty, jak i na etapie niepełnego dopasowania uzyskanego poprzez wykluczenie części pacjentów (bez wag PSM).

W ocenie prawdopodobieństwa CR wyniki analizy wrażliwości były dostępne dla wariantu z wykorzystaniem po stronie EV wyników z dłuższej obserwacji. Uzyskany wynik był spójny z analizą podstawową: OR = 2,49 (95%CrI: 0,24; 25,28). Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV wynosiło = 78,08%.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20. Obiektywna odpowiedź na leczenie; ERDA vs EV - porównanie pośrednie (Van Sanden 2024)

Wariant porównania	EV vs CTH (EV-301)			ERDA vs CTH (THOR)			ERDA vs EV (MAIC)		
	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV	RR (95% CrI)
ORR									
Bez dopasowania	46,6 vs 22,0	3,10 (2,09; 4,59)	2,12 (1,61; 2,78)	38,5 vs 13,8	3,92 (1,88; 8,19)	2,80 (1,54; 5,09)	1,27 (0,55; 2,91)	71,0%	1,32 (0,68; 2,54)
Z dopasowaniem przez wykluczenie	—	—	—	41,1 vs 12,5	4,89 (2,09; 11,45)	3,29 (1,63; 6,62)	1,58 (0,61; 4,01)	82,9%	1,55 (0,73; 3,26)

Wariant porównania	EV vs CTH (EV-301)			ERDA vs CTH (THOR)			ERDA vs EV (MAIC)		
	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	%	OR (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV	RR (95% CrI)
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	–	–	37,0 vs 11,7	4,43 (1,48; 13,30)	3,16 (1,25; 7,99)	1,43 (0,44; 4,56)	72,6%	1,49 (0,56; 3,90)
CR									
Bez dopasowania	5,6 vs 3,3	1,72 (0,71; 4,18)	1,68 (0,72; 3,94)	3,4 vs 1,3	2,80 (0,31; 25,49)	2,73 (0,31; 24,34)	1,62 (0,15; 17,24)	65,4%	1,62 (0,15; 16,66)
Z dopasowaniem przez wykluczenie	–	–	–	5,5 vs 1,5	6,71 (0,76; 59,35)	6,43 (0,74; 55,97)	3,88 (0,36; 40,33)	87,1%	3,80 (0,37; 38,36)
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	–	–	–	3,6 vs 0,7	5,03 (0,56; 45,10)	4,89 (0,54; 44,36)	2,91 (0,27; 30,57)	81,3%	2,89 (0,27; 30,33)

ORR- obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie, CR – całkowita odpowiedź

4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie ERDA vs CTH – RCT THOR

Analizę bezpieczeństwa w badaniu THOR prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Liczebność porównywanych grup wyniosła 135 chorych w grupie ERDA vs 112 chorych w grupie CTH. Dla daty odcięcia danych (15.01.2023), mediana ekspozycji na leczenie była dłuższa w grupie interwencji (4,8 miesiące) niż w grupie kontrolnej (1,4 miesiąca).

Ogólne kategorie AE

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania AEs ogółem (co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 98,5% pacjentów otrzymujących ERDA oraz u 97,3% pacjentów przyjmujących CTH). Niemniej ryzyko wystąpienia TRAEs (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem) było IS wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (97,0% pacjentów otrzymujących ERDA vs 86,6% pacjentów otrzymujących CTH, RR = 1,12 (95%CI: 1,04; 1,21); p = 0,0046).

Prawdopodobieństwo wystąpienia TRAEs 3-4 stopnia było zbliżone w obu porównywalnych grupach (ERDA vs CTH): 45,9 % vs 46,4%.

Nie odnotowano IS różnic między grupami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (6 pacjentów otrzymujących ERDA (4,4%) vs 7 pacjentów w grupie CTH (6,3%).

Ogółem, odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania następujących ogólnych kategorii AEs w grupie interwencji (ERDA) niż w grupie kontrolnej (CTH):

- TRAEs: RR = 1,12 (95% CI: 1,04; 1,21), p = 0,0046;
- AEs prowadzące do redukcji dawki: RR = 2,86 (95% CI: 2,02; 4,05), p < 0,0001;
- TRAEs prowadzące do redukcji dawki: RR = 3,08 (95% CI: 2,11; 4,48), p < 0,0001;
- AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: RR = 2,30 (95% CI: 1,71; 3,09);
- TRAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: RR = 3,36 (95% CI: 2,26; 4,98), p < 0,0001.

IS niższe ryzyko wystąpienia w grupie ERDA niż w grupie CTH odnotowano w zakresie SAEs związanych z leczeniem: 13,3% vs 24,4%; RR = 0,55 (95%CI: 0,32; 0,95); p = 0,0320.

Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania raportowano dla następujących ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych: AEs ogółem, AEs 3-4 stopnia, AEs ≥ 3 stopnia, TRAEs 3-4 stopnia, TRAEs ≥ 3 stopnia, SAEs, SAEs 3-4 stopnia, SAEs 3-4 stopnia związane z leczeniem, AEs prowadzące do zakończenia stosowanego leczenia, TRAEs prowadzące do zakończenia stosowanego leczenia, AEs prowadzące do zgonu, TRAEs prowadzące do zgonu, AEs związane z chorobą Covid-19, SAEs związane z chorobą Covid-19.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), ERDA vs CTH (źródło: Lorient 2023, Van Sanden 2024)

Zdarzenie niepożądane	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	133 (98,5%)	109 (97,3%)	1,01 (0,98; 1,05) p = 0,5177	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5167
TRAEs	131 (97,0%)	97 (86,6%)	1,12 (1,04; 1,21) p = 0,0046	0,10 (0,04; 0,17) NNH = 10 (6; 29) p = 0,0032
AEs 3-4 stopnia	85 (63,0%)	72 (64,3%)	0,98 (0,81; 1,18) p = 0,8295	-0,01 (-0,13; 0,11) p = 0,8296
AEs ≥3 stopnia¹	86* (63,7%)	72* (64,3%)	0,99 (0,82; 1,20), p = 0,9244;	-0,01 (-0,13; 0,11), p = 0,9244.
TRAEs 3-4 stopnia	62 (45,9%)	52 (46,4%)	0,99 (0,75; 1,30) p = 0,9371	-0,01 (-0,13; 0,12) p = 0,9371
TRAEs ≥3 stopnia²	63* (46,7%)	52* (46,4%)	1,01 (0,77; 1,31), p = 0,9702;	0,00 (0,12; 0,13), p = 0,9702
SAEs	56 (41,5%)	47 (42,0%)	0,99 (0,74; 1,33) p = 0,9389	0,00 (-0,13; 0,12) p = 0,9389
SAEs związane z leczeniem	18 (13,3%)	27 (24,1%)	0,55 (0,32; 0,95) p = 0,0320	-0,11 (-0,21; -0,01) NNH = 10 (5; 101) p = 0,0308
SAEs 3-4 stopnia	52 (38,5%)	41 (36,6%)	1,05 (0,76; 1,45) p = 0,7580	0,02 (-0,10; 0,14) p = 0,7573
SAEs 3-4 stopnia związane z leczeniem	16 (11,9%)	23 (20,5%)	0,58 (0,32; 1,04) p = 0,0664	-0,09 (-0,18; 0,01) p = 0,0660
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	19 (14,1%) ³	20 (17,9%) ⁴	0,79 (0,44; 1,40) p = 0,4177	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,4205
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia	11 (8,1%)	15 (13,4%)	0,61 (0,29; 1,27) p = 0,1861	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,1884
AEs prowadzące do redukcji dawki	93 (68,9%)	27 (24,1%)	2,86 (2,02; 4,05) p < 0,0001	0,45 (0,34; 0,56) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
TRAEs prowadzące do redukcji dawki	89 (65,9%)	24 (21,4%)	3,08 (2,11; 4,48) p < 0,0001	0,44 (0,33; 0,56) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	97 (71,9%)	35 (31,3%)	2,30 (1,71; 3,09) p < 0,0001	0,41 (0,29; 0,52) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
TRAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	89 (65,9%)	22 (19,6%)	3,36 (2,26; 4,98) p < 0,0001	0,46 (0,35; 0,57) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
AEs prowadzące do zgonu	6 (4,4%)	7 (6,3%)	0,71 (0,25; 2,06) p = 0,5289	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5327
TRAEs prowadzące do zgonu	1 (0,7%) ⁵	6 (5,4%) ⁶	0,14 (0,02; 1,13) p = 0,0651	-0,05 (-0,09; 0,00) p = 0,0404
AEs związane z chorobą Covid-19	12 (8,9%)	5 (4,5%)	1,99 (0,72; 5,48) p = 0,1826	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,1577
SAEs związane z chorobą Covid-19	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975

¹źródło danych: Van Sanden 2024, włączonej do niniejszej analizy, wykorzystanej do opisu porównania pośredniego erdafitynibu z enfortumabem wedotyny przedstawionego w kolejnym rozdziale. Autorzy publikacji podali, że wynik został obliczony na podstawie indywidualnych danych pacjentów. W publikacji podano następujący wynik, obliczony przez autorów: RR = 0,99 (95% CI: 0,82; 1,20); OR = 0,98 (95% CI: 0,58; 1,64).

²źródło danych: Van Sanden 2024, włączonej do niniejszej analizy, wykorzystanej do opisu porównania pośredniego erdafitynibu z enfortumabem wedotyny przedstawionego w kolejnym rozdziale. Autorzy publikacji podali, że wynik został obliczony na podstawie indywidualnych danych pacjentów. W publikacji podano następujący wynik, obliczony przez autorów: RR = 1,01 (95% CI: 0,77; 1,32); OR = 1,01 (95% CI: 0,61; 1,67).

³w tym: ogólne pogorszenie stanu zdrowia (n = 2), onycholiza (n = 2), nagły zgon (n = 2), pozostałe zdarzenia wystąpiły u pojedynczych pacjentów;

⁴w tym: ogólne pogorszenie stanu zdrowia (n = 2), biegunka (n = 2), aplazja szpiku kostnego z gorączką (n = 3), wstrząs septyczny (n = 2), pozostałe zdarzenia wystąpiły u pojedynczych pacjentów;

⁵odnotowano jeden przypadek nagłego zgonu;

⁶w tym: aplazja szpiku kostnego z gorączką (n = 2), wstrząs septyczny (n = 2), atypowe zapalenie płuc (n = 1), gorączka neutropeniczna (n = 1).

Skróty: AEs – zdarzenie niepożądane (ang. adverse events), ERDA – erdafitynib, EV – enfortumab vedotyny, RD – różnica ryzyk (ang. Risk Difference), RR – ryzyko względne (ang. Relative Risk), SEAs – poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)

Poszczególne AEs

Najczęstsze zdarzenie niepożądane (bez względu na stopień nasilenia) występujące u pacjentów stosujących ERDA w badaniu THOR to: hiperfosfatemia (80,0%), biegunka (62,2%) i zapalenie jamy ustnej (48,1%). Natomiast w grupie pacjentów stosujących CTH najczęściej obserwowano: niedokrwistość (32,1%), zaparcia (27,7%) i astenię (25,0%).

W grupie ERDA IS częściej niż w grupie CTH odnotowano występowanie następujących AEs: hiperfosfatemia, biegunka, zapalenie jamy ustnej, suchość jamy ustnej, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, dysgeuzja, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej, suchość skóry, onycholiza, spadek masy ciała, onychomadeza, odbarwienia płytki paznokciowej i suchość oczu.

W grupie ERDA IS rzadziej niż w grupie CTH obserwowano następujące AEs: astenia i neutropenia. Dla pozostałych zdarzeń (zaparcia, spadek apetytu, niedokrwistość, alopecia, nudności i zmęczenie) nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny poszczególnych zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) odnotowanych wśród pacjentów włączonych do badania.

Tabela 22. Poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs) bez względu na stopień nasilenia, ERDA vs CTH (źródło: Lorient 2023, Van Sanden 2024)

TEAEs ¹	Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hiperfosfatemia	108 (80,0%)	0 (0,0%)	180,30 (11,33; 2868,64) p = 0,0002	0,80 (0,73; 0,87) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Biegunka	84 (62,2%)	19 (17,0%)	3,67 (2,39; 5,64) p < 0,0001	0,45 (0,35; 0,56) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Zapalenie jamy ustnej	65 (48,1%)	14 (12,5%)	3,85 (2,29; 6,48) p < 0,0001	0,36 (0,25; 0,46) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Suchość jamy ustnej	53 (39,3%)	4 (3,6%)	10,99 (4,11; 29,43) p < 0,0001	0,36 (0,27; 0,45) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	41 (30,4%)	1 (0,9%)	34,01 (4,75; 243,38) p = 0,0004	0,29 (0,22; 0,37) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Dysgeuzja	37 (27,4%)	8 (7,1%)	3,84 (1,86; 7,90) p = 0,0003	0,20 (0,11; 0,29) NNH = 5 (4; 9) p < 0,0001
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	37 (27,4%)	4 (3,6%)	7,67 (2,82; 20,88) p < 0,0001	0,24 (0,16; 0,32) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Zaparcia	36 (26,7%)	31 (27,7%)	0,96 (0,64; 1,45) p = 0,8586	-0,01 (-0,12; 0,10) p = 0,8588
Spadek apetytu	36 (26,7%)	23 (20,5%)	1,30 (0,82; 2,06) p = 0,2649	0,06 (-0,04; 0,17) p = 0,2554
Niedokrwistość	35 (25,9%)	36 (32,1%)	0,81 (0,54; 1,19) p = 0,2826	-0,06 (-0,18; 0,05) p = 0,2842
Alopecja	34 (25,2%)	27 (24,1%)	1,04 (0,67; 1,62) p = 0,8451	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8447
Suchość skóry	31 (23,0%)	5 (4,5%)	5,14 (2,07; 12,79) p = 0,0004	0,18 (0,10; 0,27) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
Onycholiza	31 (23,0%)	1 (0,9%)	25,72 (3,57; 185,44) p = 0,0013	0,22 (0,15; 0,29) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Spadek masy ciała	30 (22,2%)	3 (2,7%)	8,30 (2,60; 26,47) p = 0,0004	0,20 (0,12; 0,27) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	29 (21,5%)	3 (2,7%)	8,02 (2,51; 25,63) p = 0,0004	0,19 (0,11; 0,26) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
Onychomadeza	28 (20,7%)	2 (1,8%)	11,61 (2,83; 47,69) p = 0,0007	0,19 (0,12; 0,26) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
Odbarwienia płytki paznokciowej	24 (17,8%)	2 (1,8%)	9,96 (2,41; 41,21) p = 0,0015	0,16 (0,09; 0,23) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Suchość oczu	23 (17,0%)	2 (1,8%)	9,54 (2,30; 39,59) p = 0,0019	0,15 (0,08; 0,22) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
Astenia	20 (14,8%)	28 (25,0%)	0,59 (0,35; 0,99) p = 0,0470	-0,10 (-0,20; 0,00) NNT = 10 (5; 575) p = 0,0461
Nudności	20 (14,8%)	27 (24,1%)	0,61 (0,36; 1,03) p = 0,0671	-0,09 (-0,19; 0,01) p = 0,0667
Neutropenia	0 (0,0%)	22 (19,6%)	0,02 (0,00; 0,30) p = 0,0051	-0,20 (-0,27; -0,12) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001
Zmęczenie	20 (14,8%)	21 (18,8%)	0,79 (0,45; 1,38) p = 0,4087	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,4114

¹przedstawiono zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające się podczas leczenia i w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku, zgodnie z preferowaną terminologią i najwyższym stopniem nasilenia, raportowane u >15% pacjentów w jeden z grup.

Poszczególne AEs ≥ 3 stopnia nasilenia

W większości przypadków zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania. W grupie ERDA IS częściej niż w grupie CTH obserwowano występowanie zapalenia jamy ustnej ≥ 3 stopnia (RR = 4,56 (95% CI: 1,03; 20,16), $p = 0,0452$) oraz erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej ≥ 3 stopnia (RR = 22,43 (95% CI: 1,35; 373,23), $p = 0,0301$). Z kolei w grupie ERDA IS rzadziej niż w grupie CTH obserwowano występowanie neutropenii ≥ 3 stopnia: RR = 0,03 (95%CI: 0,00; 0,42), $p = 0,0100$.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs) ≥ 3 stopnia nasilenia, ERDA vs CTH (źródło: Lorient 2023, Van Sanden 2024)

TEAEs ¹	Poszczególne AEs ≥ 3 stopnia nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hiperfosfatemia	7 (5,2%)	0 (0,0%)	12,46 (0,72; 215,85) $p = 0,0829$	0,05 (0,01; 0,09) $p = 0,0116$
Biegunka	4 (3,0%)	3 (2,7%)	1,11 (0,25; 4,84) $p = 0,8934$	0,00 (-0,04; 0,04) $p = 0,8928$
Zapalenie jamy ustnej	11 (8,1%)	2 (1,8%)	4,56 (1,03; 20,16) $p = 0,0452$	0,06 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 89) $p = 0,0170$
Suchość jamy ustnej	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,83 (0,02; 41,54) $p = 0,9260$	0,00 (-0,02; 0,02) $p = 1,0000$
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	13 (9,6%)	0 (0,0%)	22,43 (1,35; 373,23) $p = 0,0301$	0,10 (0,04; 0,15) NNH = 11 (7; 23) $p = 0,0003$
Dysgeuzja	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) $p = 0,5748$	0,01 (-0,01; 0,03) $p = 0,4975$
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	4 (3,0%)	1 (0,9%)	3,32 (0,38; 29,27) $p = 0,2802$	0,02 (-0,01; 0,05) $p = 0,2257$
Zaparcia	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0,17 (0,01; 3,43) $p = 0,2451$	-0,02 (-0,05; 0,01) $p = 0,2269$
Spadek apetytu	4 (3,0%)	3 (2,7%)	1,11 (0,25; 4,84) $p = 0,8934$	0,00 (-0,04; 0,04) $p = 0,8928$
Niedokrwistość	10 (7,4%)	9 (8,0%)	0,92 (0,39; 2,19) $p = 0,8536$	-0,01 (-0,07; 0,06) $p = 0,8541$
Alopecja	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) $p = 0,5748$	0,01 (-0,01; 0,03) $p = 0,4975$
Suchość skóry	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) $p = 0,3563$	0,01 (-0,01; 0,04) $p = 0,2582$
Onycholiza	8 (5,9%)	0 (0,0%)	14,13 (0,82; 242,06) $p = 0,0678$	0,06 (0,02; 0,10) $p = 0,0063$
Spadek masy ciała	3 (2,2%)	0 (0,0%)	5,82 (0,30; 111,42) $p = 0,2425$	0,02 (-0,01; 0,05) $p = 0,1370$
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	3 (2,2%)	0 (0,0%)	5,82 (0,30; 111,42) $p = 0,2425$	0,02 (-0,01; 0,05) $p = 0,1370$
Onychomadeza	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) $p = 0,3563$	0,01 (-0,01; 0,04) $p = 0,2582$
Odbarwienia płytki paznokciowej	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) $p = 0,5748$	0,01 (-0,01; 0,03) $p = 0,4975$
Suchość oczu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Astenia	2 (1,5%)	4 (3,6%)	0,41 (0,08; 2,22) $p = 0,3043$	-0,02 (-0,06; 0,02) $p = 0,3053$
Nudności	2 (1,5%)	2 (1,8%)	0,83 (0,12; 5,80) $p = 0,8506$	0,00 (-0,03; 0,03) $p = 0,8517$

TEAEs ¹	Poszczególne AEs ≥3 stopnia nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	0 (0,0%)	16 (14,3%)	0,03 (0,00; 0,42) p = 0,0100	-0,14 (-0,21; -0,08) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001
Zmęczenie	0 (0,0%)	4 (3,6%)	0,09 (0,01; 1,70) p = 0,1087	-0,04 (-0,07; 0,00) p = 0,0617

¹ przedstawiono zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające się podczas leczenia i w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku, zgodnie z preferowaną terminologią i najwyższym stopniem nasilenia, raportowane u >15% pacjentów w jeden z grup.

Poszczególne TRAEs

Najczęstsze zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (bez względu na stopień na stopień nasilenia) odnotowane w grupie ERDA to: hiperfosfatemia (78,5%), biegunka (54,8%) i zapalenie jamy ustnej (45,9%). Natomiast w grupie CTH, najczęściej obserwowano: niedokrwistość (27,7%), alopecia (21,4%) oraz nudności (19,6%). W grupie pacjentów stosujących ERDA IS częściej niż w grupie pacjentów stosujących CTH obserwowano następujące TRAEs: hiperfosfatemii, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, biegunki, zapalenia lub suchości jamy ustnej, dysgeuzji, suchości skóry, suchości oczu, zaburzeń w obrębie paznokci (onycholizy, onychomadezy, odbarwień płytki paznokciowej) czy zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Z kolei w grupie ERDA IS rzadziej niż w grupie CTH obserwowano następujące TRAEs: zdarzenia hematologiczne (niedokrwistość i neutropenia), nudności, astenia i zaparcia.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) bez względu na stopień nasilenia, ERDA vs CTH (źródło: Lorient 2023, Van Sanden 2024)

TRAEs ¹	Poszczególne TRAEs ogółem, bez względu na stopień nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hiperfosfatemia	106 (78,5%)	0 (0,0%)	176,98 (11,12; 2816,10) p = 0,0002	0,79 (0,71; 0,86) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Biegunka	74 (54,8%)	12 (10,7%)	5,12 (2,93; 8,92) p < 0,0001	0,44 (0,34; 0,54) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Zapalenie jamy ustnej	62 (45,9%)	13 (11,6%)	3,96 (2,30; 6,81) p < 0,0001	0,34 (0,24; 0,45) NNH = 3 (3; 5) p < 0,0001
Suchość jamy ustnej	52 (38,5%)	3 (2,7%)	14,38 (4,62; 44,81) p < 0,0001	0,36 (0,27; 0,45) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	41 (30,4%)	1 (0,9%)	34,01 (4,75; 243,38) p = 0,0004	0,29 (0,22; 0,37) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Dysgeuzja	34 (25,2%)	7 (6,3%)	4,03 (1,86; 8,74) p = 0,0004	0,19 (0,10; 0,28) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
Alopecia	32 (23,7%)	24 (21,4%)	1,11 (0,69; 1,76) p = 0,6714	0,02 (-0,08; 0,13) p = 0,6696
Onycholiza	31 (23,0%)	1 (0,9%)	25,72 (3,57; 185,44) p = 0,0013	0,22 (0,15; 0,29) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Suchość skóry	30 (22,2%)	4 (3,6%)	6,22 (2,26; 17,13) p = 0,0004	0,19 (0,11; 0,26) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	29 (21,5%)	3 (2,7%)	8,02 (2,51; 25,63) p = 0,0004	0,19 (0,11; 0,26) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
Spadek apetytu	28 (20,7%)	20 (17,9%)	1,16 (0,69; 1,95) p = 0,5698	0,03 (-0,07; 0,13) p = 0,5662

TRAEs ¹	Poszczególne TRAEs ogółem, bez względu na stopień nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Onychomadeza	27 (20,0%)	2 (1,8%)	11,20 (2,72; 46,07) p = 0,0008	0,18 (0,11; 0,25) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	25 (18,5%)	1 (0,9%)	20,74 (2,86; 150,67) p = 0,0027	0,18 (0,11; 0,24) NNH = 6 (5; 10) p < 0,0001
Odbarwienia płytki paznokciowej	24 (17,8%)	2 (1,8%)	9,96 (2,41; 41,21) p = 0,0015	0,16 (0,09; 0,23) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Suchość oczu	22 (16,3%)	2 (1,8%)	9,13 (2,19; 37,97) p = 0,0024	0,15 (0,08; 0,21) NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001
Niedokrwistość	16 (11,9%)	31 (27,7%)	0,43 (0,25; 0,74) p = 0,0025	-0,16 (-0,26; -0,06) NNT = 7 (4; 17) p = 0,0018
Nudności	14 (10,4%)	22 (19,6%)	0,53 (0,28; 0,98) p = 0,0440	-0,09 (-0,18; 0,00) NNT = 11 (6; 339) p = 0,0429
Astenia	11 (8,1%)	21 (18,8%)	0,43 (0,22; 0,86) p = 0,0171	-0,11 (-0,19; -0,02) NNT = 10 (6; 50) p = 0,0154
Zaparcia	12 (8,9%)	21 (18,8%)	0,47 (0,24; 0,92) p = 0,0275	-0,10 (-0,19; -0,01) NNT = 11 (6; 85) p = 0,0259
Neutropenia	0 (0,0%)	21 (18,8%)	0,02 (0,00; 0,32) p = 0,0056	-0,19 (-0,26; -0,11) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001
Zmęczenie	18 (13,3%)	17 (15,2%)	0,88 (0,48; 1,62) p = 0,6789	-0,02 (-0,11; 0,07) p = 0,6803

¹ przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zgodnie z preferowaną terminologią i najwyższym stopniem nasilenia, raportowane u >15% pacjentów w jeden z grup.

Poszczególne TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia

Dla większości TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie ryzyka ich występowania. W grupie ERDA IS częściej niż w grupie CTH obserwowano zapalenie jamy ustnej ≥ 3 stopnia (RR = 4,56 (95%CI: 1,03; 20,16), p = 0,0452) oraz erytrodyzestezię dłoniowo-podeszwową ≥ 3 stopnia (RR = 22,43 (95%CI: 1,35; 373,23), p = 0,0301). Z kolei w grupie ERDA IS rzadziej niż w grupie CTH obserwowano występowanie neutropenii ≥ 3 stopnia (RR = 0,03 (95%CI: 0,00; 0,44), p = 0,0114).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) ≥ 3 stopnia nasilenia, ERDA vs CTH (źródło: Lorient 2023, Van Sanden 2024)

TRAEs ¹	Poszczególne TRAEs ogółem ≥ 3 stopnia nasilenia			
	ERDA, N = 135, n (%)	CTH, N = 112, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hiperfosfatemia	7 (5,2%)	0 (0,0%)	12,46 (0,72; 215,85) p = 0,0829	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0116
Biegunka	4 (3,0%)	3 (2,7%)	1,11 (0,25; 4,84) p = 0,8934	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8928
Zapalenie jamy ustnej	11 (8,1%)	2 (1,8%)	4,56 (1,03; 20,16) p = 0,0452	0,06 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 89) p = 0,0170
Suchość jamy ustnej	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,83 (0,02; 41,54) p = 0,9260	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	13 (9,6%)	0 (0,0%)	22,43 (1,35; 373,23) p = 0,0301	0,10 (0,04; 0,15) NNH = 11 (7; 23) p = 0,0003
Dysgeuzja	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975
Alopecja	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975
Onycholiza	8 (5,9%)	0 (0,0%)	14,13 (0,82; 242,06) p = 0,0678	0,06 (0,02; 0,10) p = 0,0063
Suchość skóry	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) p = 0,3563	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2582
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	4 (3,0%)	1 (0,9%)	3,32 (0,38; 29,27) p = 0,2802	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2257
Spadek apetytu	3 (2,2%)	3 (2,7%)	0,83 (0,17; 4,03) p = 0,8168	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8181
Onychomadeza	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) p = 0,3563	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2582
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	2 (1,5%)	0 (0,0%)	4,15 (0,20; 85,65) p = 0,3563	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2582
Odbarwienia płytki paznokciowej	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2,49 (0,10; 60,60) p = 0,5748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4975
Suchość oczu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Niedokrwistość	4 (3,0%)	7 (6,3%)	0,47 (0,14; 1,58) p = 0,2238	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2257
Nudności	1 (0,7%)	2 (1,8%)	0,41 (0,04; 4,52) p = 0,4700	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4720
Astenia	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0,17 (0,01; 3,43) p = 0,2451	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2269
Zaparcia	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0,17 (0,01; 3,43) p = 0,2451	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2269
Neutropenia	0 (0,0%)	15 (13,4%)	0,03 (0,00; 0,44) p = 0,0114	-0,13 (-0,20; -0,07) NNT = 8 (6; 15) p < 0,0001
Zmęczenie	0 (0,0%)	4 (3,6%)	0,09 (0,01; 1,70) p = 0,1087	-0,04 (-0,07; 0,00) p = 0,0617

¹ przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zgodnie z preferowaną terminologią i najwyższym stopniem nasilenia, raportowane u >15% pacjentów w jeden z grup.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

SAEs definiowano jako zdarzenie powodujące zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, które jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu, lub inne działanie, które lekarz uzna za ciężkie na podstawie własnej oceny klinicznej.

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, odnotowanych u > 2% pacjentów włączonych do jednej z porównywanych grup (ERDA vs CTH) należy: zakażenie dróg moczowych (4,4% vs 1,8%), krwimocz (3,7% vs 0,9%), ostre

uszkodzenie nerek (2,2% vs 0,0%) i hiponatremia (2,2% vs 0,9%). Nie wykazano IS różnic w ocenianych grupach w częstości występowania wymienionych SAEs.

Porównanie ERDA vs EV – RCT THOR vs RCT EV-301 (Van Sanden 2024)

W analizie MAIC uwzględniono następujące punkty końcowe dot. bezpieczeństwa: AE (zdefiniowane jako AE odnotowane w okresie leczenia - TEAE), ciężkie AE, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu, AE ≥ 3 stopnia, TRAE oraz TRAE ≥ 3 stopnia.

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator wykonanym metodą MAIC, z dopasowaniem populacji metodą PSM, nie stwierdzono IS zwiększonego ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek AE u pacjentów stosujących ERDA, w porównaniu z pacjentami stosującymi EV. Ponadto pomiędzy terapiami ERDA i EV nie wykazano IS różnic w odniesieniu do wystąpienia ciężkich AE, AE prowadzących do zgonu oraz AE w ≥ 3 stopniu nasilenia.

IS większe ryzyko wystąpienia u pacjentów stosujących ERDA w porównaniu z pacjentami otrzymującymi EV stwierdzono dla: TRAE (bez względu na ciężkość i nasilenie, RR = 1,09 (95%CrI: 0,99; 1,21). Z kolei w przypadku ryzyka wystąpienia TRAE w co najmniej 3 stopniu nasilenia nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami ERDA a EV.

Wyniki porównania oceny częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w wyróżnionych kategoriach – pomiędzy ERDA a EV, z uwzględnieniem poszczególnych etapów obliczeniowych (bez dopasowania, po wykluczeniu danej grupy pacjentów z badania THOR oraz po dopasowaniu metodą PSM) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zdarzenie niepożądane, porównanie pośrednie ERDA vs EV (źródło: Van Sanden 2024)

Wariant porównania	ERDA vs EV (MAIC)		
	OR (95% CrI)	RR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV
Zdarzenie niepożądane (AE), %			
Bez dopasowania	3,63 (0,37; 35,55)	1,02 (0,98; 1,07)	13,4%
Z dopasowaniem przez wykluczenie	3,62 (0,37; 35,55)	1,03 (0,97; 1,08)	13,5%
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	3,83 (0,37; 39,69)	1,02 (0,98; 1,06)	13,0%
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE), %			
Bez dopasowania	0,88 (0,48; 1,61)	0,93 (0,66; 1,32)	66,0%
Z dopasowaniem przez wykluczenie	0,83 (0,43; 1,62)	0,90 (0,60; 1,34)	70,7%
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	1,16 (0,52; 2,55)	1,09 (0,68; 1,73)	36,0%
AE prowadzące do zakończenia leczenia, %			
Bez dopasowania	0,77 (0,34; 1,72)	0,80 (0,41; 1,58)	74,1%
Z dopasowaniem przez wykluczenie	0,98 (0,39; 2,42)	0,98 (0,45; 2,12)	52,1%
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	0,94 (0,32; 2,78)	0,95 (0,38; 2,37)	54,2%
AE prowadzące do zgonu, %			
Bez dopasowania	0,53 (0,14; 1,95)	0,55 (0,16; 1,90)	83,0%
Z dopasowaniem przez wykluczenie	0,50 (0,11; 2,24)	0,52 (0,12; 2,17)	81,8%
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	1,11 (0,21; 5,69)	1,10 (0,23; 5,19)	44,9%
AE w ≥ 3 stopniu nasilenia, %			
Bez dopasowania	0,79 (0,42; 1,47)	0,93 (0,74; 1,15)	77,6%

Wariant porównania	ERDA vs EV (MAIC)		
	OR (95% CrI)	RR (95% CrI)	Prawdopodobieństwo przewagi ERDA nad EV
Z dopasowaniem przez wykluczenie	0,81 (0,41; 1,61)	0,94 (0,73; 1,19)	72,7%
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	0,98 (0,43; 2,22)	1,00 (0,75; 1,34)	51,5%
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAE), %			
Bez dopasowania	3,64 (0,99; 13,33)	1,09 (1,00; 1,20)	2,6%
Z dopasowaniem przez wykluczenie	4,77 (0,89; 25,18)	1,08 (0,99; 1,19)	3,4%
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	8,59 (1,49; 48,52)	1,09 (0,99; 1,21)	0,8%
TRAE w ≥3 stopniu nasilenia, %			
Bez dopasowania	0,95 (0,52; 1,72)	0,98 (0,71; 1,33)	57,0%
Z dopasowaniem przez wykluczenie	0,89 (0,46; 1,71)	0,94 (0,67; 1,31)	64,0%
Z dopasowaniem przez wykluczenie + wagi (PSM)	0,74 (0,34; 1,60)	0,86 (0,57; 1,28)	77,9%

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Na stronie FDA odnaleziono informację dotyczącą potencjalnego sygnału ciężkiego lub nowego ryzyka zdrowotnego związanego ze stosowaniem erdafitynibu: zółta, zaburzenia nasadowe (FAERS 2024) oraz kalcyfikacja (FEARS 2021). Obecnie informacja o ryzyku kalcykozy skóry oraz kalcyfilaksji nieuremicznej, mogących stanowić konsekwencje hiperfosfatemii, stanowiące znane ryzyko stosowania erdafitynibu, zostały uwzględnione w aktualnych informacjach o produkcie leczniczym Balversa, zarówno w dokumencie FDA Label – Balversa, jak i ChPL Balversa.

W bazie FAERS zarejestrowano łącznie 1 037 zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych dla produktu Balversa lub substancji czynnej erdafitynib, w tym 748 zgłoszeń ciężkich zdarzeń niepożądanych (z uwzględnieniem zgonów) oraz 301 zgonów (stan na dzień 31.12.2024 r. (dostęp: 17.04.2025 r.)). Do najczęściej zgłaszanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejsc podania (n = 470; 45,3%); zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 191; 18,4%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 177; 17,0%), zaburzenia oka (n = 167; 16,1%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 137; 13,2%).

W bazie VigiAccess (WHO) zgromadzono łącznie 1 262 zgłoszeń podejrzewanych działaniach niepożądanych u pacjentów leczonych erdafitynibem (dostęp: 17.04.2025 r.). Najczęściej raportowano: zaburzenie ogólne i stany w miejscu podania (n = 575; 25% (baza VigiAccess podaje dane w postaci odsetków z liczby zgłoszonych AEs, a nie liczby zgłoszeń/pacjentów)), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 256; 11%), zaburzenie żołądkowo-jelitowe (n = 233; 10%), zaburzenia oczu (n = 220; 10%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 171; 7%).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Balversa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: hiperfosfatemia (78,5%), biegunka (55,5%), zapalenie jamy ustnej (52,8%), suchość w jamie ustnej (39,9%), zmniejszony apetyt (31,7%), suchość skóry (28,0%), centralna

retinopatia surowicza (28,0%), niedokrwistość (28,2%), zaparcia (27,3%), zaburzenia smaku (26,3%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (ang. palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, PPES) (25,5%), łysienie (23,2%), astenia (23,0%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (21,7%), onycholiza (21,7%), zmęczenie (20,3%), nudności (18,6%), zmniejszenie masy ciała (18,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (18,0%), suchość oka (16,7%), przebarwienie paznokci (15,9%), wymioty (13,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (13,8%), hiponatremia (13,4%), zanokcica (12,5%), dystrofia paznokci (11,9%), onychomadeza (11,5%), krwawienie z nosa (10,6%), zaburzenia paznokci (10,2%) i ból brzucha (10,0%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: zapalenie jamy ustnej (10,6%), hiponatremia (8,8%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (7,9%), onycholiza (4,8%), biegunka (4,0%), hiperfosfatemia (2,9%), zmniejszony apetyt (2,5%) i dystrofia paznokci (2,5%) TEAE stopnia 3. lub 4. (47,6% vs 43,5%) i związane z nimi ciężkie zdarzenia niepożądane (14,6% vs 10,5%) zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat.

Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 59,7% pacjentów. Zapalenie jamy ustnej (15,4%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (9,6%), onycholiza (7,3%) i hiperfosfatemia (5,2%) były najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 19,4% pacjentów. Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (1,7%) i zapalenie jamy ustnej (1,5%) były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia.

URPL, EMA

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz EMA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dot. stosowania ocenianej interwencji.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją III fazy (badanie THOR), bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję tj. erdafitynib z chemioterapią (docetakselem lub winfluniną).

Ze względu na brak badań bezpośrednich dotyczących porównania erdafitynibu z enfortumabem wedotyny analizę efektywności klinicznej przedstawiono na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego metodą zakotwiczonego porównania pośredniego korygowanego charakterystykami populacji (ang. anchored Matching-Adjusted Indirect Comparison, aMAIC), raportowanym w publikacji Van Sanden 2024.

W analizie klinicznej uwzględniono również 6 opublikowanych przeglądów systematycznych: Cersosimo 2024, Daher 2024, Deininger 2021, Kardoust Parizi 2021, Koshkin 2021 i Li 2024.

ERDA vs CTH – RCT THOR

Do badania THOR włączono 266 chorych z zaburzeniami genu *FGFR3* (w procesie rekrutacji nie zidentyfikowano chorych z zaburzeniami genu *FGFR2*), u których doszło do progresji po co najmniej jednej linii chemioterapii oraz immunoterapii inhibitorami PD-1 lub PD-L1. Chorych randomizowano do ramion otrzymujących erdafitynib (136 pacjentów) lub chemioterapię (130 pacjentów, winflunina lub docetaksel).

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 15,9 miesiąca, wyniki analizy OS wskazują na IS niższe ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej (HR = 0,64 (95%CI: 0,46; 0,88), p = 0,005). W analizie przekroczono granicę istotności statystycznej, co pozwoliło na potwierdzenie wyższości ERDA nad CTH w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. OS.

W analizie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wykazano, iż zastosowanie ERDA związane było z IS redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 42% w porównaniu z CTH (HR = 0,58 (95%CI: 0,44; 0,78), p < 0,001).

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 45,6% chorych w grupie ERDA oraz u 11,5% w grupie CTH. Prawdopodobieństwo uzyskania ORR było IS wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. Istotną statystycznie przewagę ERDA nad CTH odnotowano w zakresie odpowiedzi całkowitej oraz odpowiedzi częściowej. Mediana czasu trwania odpowiedzi (wśród 62 pacjentów z odpowiedzią na leczenie ERDA) wynosiła 4,9 miesiąca, a w grupie CTH (15 pacjentów) 5,9 miesiąca.

W analizie bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Liczebność porównywanych grup wyniosła 135 chorych w grupie ERDA vs 112 chorych w grupie CTH. Mediana eskpozycji na leczenie w grupie ERDA wyniosła 4,8 miesiąca, a w grupie CTH 1,4 miesiąca.

W przypadku ogólnych zdarzeń niepożądanych odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania następujących ogólnych kategorii AEs w grupie interwencji (ERDA) niż w grupie kontrolnej (CTH): TRAEs, AEs prowadzące do redukcji dawki, TRAEs prowadzące do redukcji dawki, AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia, TRAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia.

IS niższe ryzyko wystąpienia w grupie ERDA niż w grupie CTH odnotowano w zakresie SAEs związanych z leczeniem. Dla pozostałych kategorii AEs nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka.

Najczęstsze zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia) odnotowane w grupie ERDA to: hiperfosfatemia (78,5%), biegunka (54,8%) i zapalenie jamy ustnej (45,9%). Natomiast w grupie CTH, najczęściej obserwowano: niedokrwistość (27,7%), alopecia (21,4%) oraz nudności (19,6%).

W grupie pacjentów stosujących ERDA IS częściej niż w grupie pacjentów stosujących CTH obserwowano następujące TRAEs: hiperfosfatemie, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwowej, biegunkę, zapalenie lub suchość jamy ustnej, dysgeuzję, suchość skóry, suchość oczu, zaburzenia w obrębie paznokci (onycholizy, onychomadezy, odbarwień płytki paznokciowej) czy zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Z kolei w grupie ERDA IS rzadziej niż w grupie CTH obserwowano następujące TRAEs: zdarzenia hematologiczne (niedokrwistość i neutropenia), nudności, astenia i zaparcia.

Działania niepożądane miały podobne nasilenie w obu ramionach: AEs 3-4 stopnia oraz AEs ≥ 3 stopnia, odpowiednio 63,0% oraz 63,7% w ramieniu erdafitynibu oraz 64,3% oraz 64,3% w ramieniu chemioterapii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: zapalenie jamy ustnej (10,6%), hiponatremia (8,8%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (7,9%), onycholiza (4,8%), biegunka (4,0%), hiperfosfatemia (2,9%), zmniejszony apetyt (2,5%) i dystrofia paznokci (2,5%). W grupie interwencji istotnie częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano jedynie występowanie zapalenia jamy ustnej ≥ 3 stopnia oraz erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej ≥ 3 stopnia. Z kolei, ryzyko występowania neutropenii ≥ 3 stopnia było istotnie niższe w grupie chorych leczonych erdafitynibem niż w grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię.

Erdafitynib vs enfortumab wedotyny – porównanie pośrednie (Van Sanden 2024)

W analizie MAIC porównującej ERDA vs EV uwzględniono indywidualne dane pacjentów z RCT THOR (ERDA vs CTH) oraz dane zagregowane, z opublikowanego RCT EV-301 (EV vs CTH).

Wyniki analizy MAIC zaprezentowano w trzech wariantach: bez dopasowania; po dopasowaniu pacjentów z badania THOR do populacji badania EV-301 poprzez wykluczenie pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania EV-301 oraz z dopasowaniem, uzyskanym poprzez wykluczenie niepasujących pacjentów oraz zastosowanie wag określonych na podstawie prawdopodobieństwa pojawienia się pacjenta o danej charakterystyce wyjściowej w badaniu THOR lub EV-301.

W ramach analizy skuteczności, wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy ERDA a EV, zarówno w ramach modelu z dopasowaniem populacji, w wariancie bez korekty oraz na etapie niepełnego dopasowania uzyskanego poprzez wykluczenie części pacjentów.

W ramach analizy bezpieczeństwa nie stwierdzono IS zwiększonego ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek AE u pacjentów stosujących ERDA, w porównaniu z pacjentami stosującymi EV. Ponadto pomiędzy terapiami ERDA i EV nie wykazano IS różnic w odniesieniu do wystąpienia ciężkich AE, AE prowadzących do zgonu oraz AE w ≥ 3 stopniu nasilenia.

IS większe ryzyko wystąpienia u pacjentów stosujących ERDA w porównaniu z pacjentami otrzymującymi EV stwierdzono dla: TRAE (bez względu na ciężkość i nasilenie). Z kolei w przypadku ryzyka wystąpienia TRAE w co najmniej 3 stopniu nasilenia nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami ERDA a EV.

Przeglądy systematyczne

Dane przedstawione w trzech najnowszych przeglądach (Cersosimo 2024, Daher 2024 i Li 2024) na podstawie badania THOR wskazują, że stosowanie ERDA w porównaniu z CTH, w populacji pacjentów z rakiem urotelialnym i zmianą genetyczną FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającego inhibitor PD-1 lub PD-L1, wpływają na IS poprawę OS, poprawę przeżycia bez progresji choroby oraz uzyskanie wyższych odsetków odpowiedzi na leczenie ogółem. Autorzy przeglądu Cersosimo 2024 podkreślają, że wszystkie 6 terapii

celowanych i immunoterapii zatwierdzonych przez FDA w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego (atezolizumab, awelumab, niwolumab, pembrolizumab, erdafitynib, enfortumab wedotyny) wykazało aktywność w leczeniu pacjentów, u których doszło do progresji w trakcie lub po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnej platyny. Autorzy przeglądu Li 2024 we wnioskach wskazują, że terapie inhibitorami FGFR mogą przynieść także istotną korzyść pacjentom z rakiem we wczesnym stadium zaawansowania, nienaciekającym błony mięśniowej pęcherza moczowego. Z kolei autorzy przeglądu Daher 2024 zwracają uwagę, że dermatologiczne AEs mogą obniżać jakość oraz powodować ryzyko redukcji dawek, jak również wstrzymywania lub przerywania terapii ratujących życie – z tego względu należy mieć na uwadze potrzebę czujnego monitorowania i wczesnego rozpoznawania objawów toksyczności dermatologicznej oraz współpracy onkologów z farmaceutami, dermatologami oraz specjalistami w innych dziedzinach medycyny.

Pozostałe trzy, starsze przeglądy (Deininger 2021, Kardoust Parizi 2021 i Koshkin 2021) opierały się na wczesnych danych klinicznych (badanie I NCT01703481 i II fazy BLC2001), które nie spełniły kryteriów włączenia do przedmiotowego przeglądu⁴.

Ograniczenia

W ramach podstawowych ograniczeń należy wskazać brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących erdafitynib z enfortumabem wedotyny we wnioskowanej populacji. Celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa ww. terapii wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MAIC (zakotwiczone). Niemniej trzeba mieć na uwadze, że tego rodzaju porównania zawsze wiążą się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to m.in. z samej metodyki oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych (np. brak możliwości dopasowania w zakresie obecności zmian FGFR - badanie THOR rekrutowało wyłącznie pacjentów ze zmianami FGFR, a badanie EV-301 nie oceniało statusu FGFR; do badania THOR włączono wyłącznie pacjentów, którzy przeszli 2 lub mniej wcześniejszych terapii systemowych, podczas gdy znacząca część pacjentów z grupy EV-301 miała co najmniej 3 wcześniejsze terapie systemowe).

Ponadto, z względu na niepełną zgodność kryteriów włączenia/wykluczenia i charakterystyk wyjściowych dopasowanie populacji badania THOR do populacji badania EV-301 spowodowało konieczność ograniczenia liczebności pacjentów leczonych w badaniu THOR względem populacji ITT, z wyjściowych 266 do 126 (efektywna wielkość próby), co wiąże się ze zwiększeniem niepewności uzyskanych wyników (szerokie Crl wokół oszacowań efektów względnych).

Nie odnaleziono również badań raportujących dane z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Należy również zaznaczyć, że w grupie kontrolnej badania THOR podawano chemioterapię standardową. Dopuszczalne było stosowanie jednego z jednolekowych schematów, wybranych przez badacza przed randomizacją (docetaksel w monoterapii lub winflunina w monoterapii). Wśród 130 pacjentów włączonych do grupy kontrolnej, 48 pacjentów otrzymało winfluninę (36,9%), a 82 docetaksel (63,1%). Jednocześnie, w warunkach polskich, w ocenianym wskazaniu finansowany ze środków publicznych jest docetaksel (winflunina nie podlega refundacji). Zgodnie z wynikami badania THOR w odniesieniu do OS, IS różnice na korzyść ERDA raportowano w analizie podgrupy pacjentów włączonych do grupy kontrolnej stosującej winfluninę w ramach chemioterapii (HR= 0,54 (0,36; 0,81)). Nie odnotowano IS różnic OS w przypadku podgrupy stosującej docetaksel (HR=0,72 (0,49; 1,04)). Wyniki raportowane w zakresie PFS i ORR były spójne z wynikami uzyskanymi dla populacji ITT. Przy czym, należy mieć na uwadze brak mocy statystycznej do wykazania różnic statystycznych między ocenianymi interwencjami w ramach analizy podgrup.

Jednym z ograniczeń badania THOR w analizowanej populacji jest również niewielka liczba pacjentów z oceną sprawności ECOG 2. W badanej populacji, grupa ta liczyła jedynie 12 pacjentów (8,8%). Biorąc pod uwagę niewielką liczebność, ocena wielkości efektów klinicznych w tej grupie obarczona jest niepewnością.

W ramach badania THOR, brak jest również opublikowanych wyników dot. oceny jakości życia.

⁴ze względu na niewłaściwą (szerszą i/lub mieszaną) populację – w obu badaniach uczestniczyli pacjenci z miejscowo zaawansowanym (nieresekcyjnym) bądź przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie systemowe, lecz nie wymagano wcześniejszego leczenia inhibitorem PD-1 lub PD-L1; ponadto do badania NCT01703481 włączano także pacjentów z nowotworami o innym umiejscowieniu guza pierwotnego i bez względu na cechy molekularne guza.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

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

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) dla porównania erdafitynibu (ERDA) z chemioterapią (CTH) oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania ERDA z enfortumabem wedotyny (EV).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z enfortumabem wedotyny oraz chemoterapią.

Perspektywa

Ze względu na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Horyzont czasowy

CUA przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (34 lata), natomiast wyniki CMA oszacowano jako *średni roczny koszt ponoszony w trakcie dwuletniej terapii.*

Model

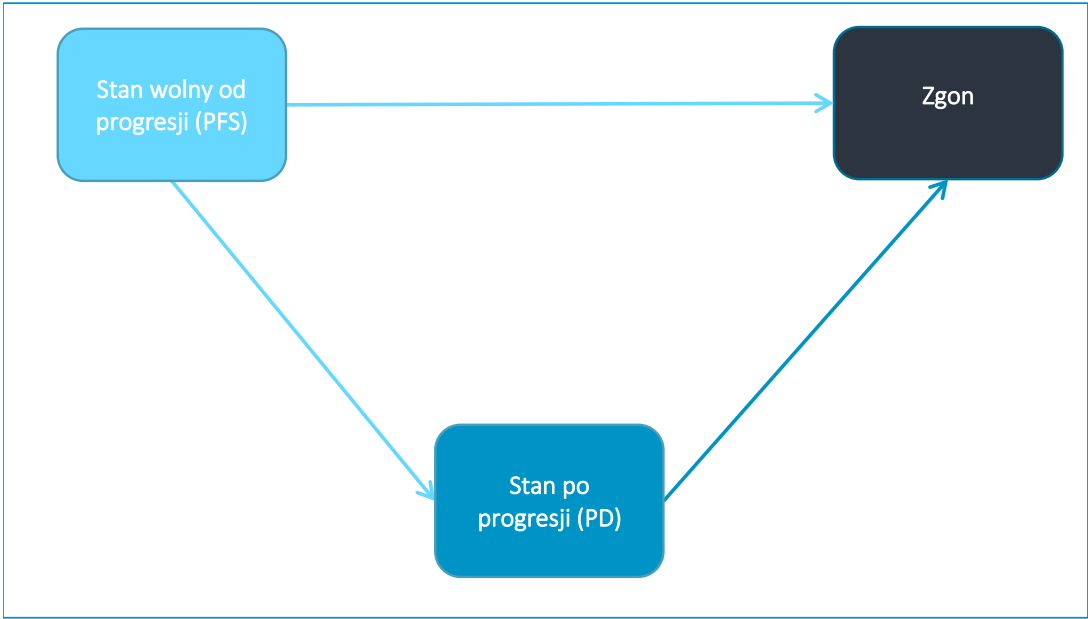
W analizie wykorzystano model przeżycia podzielonego (PSM), uwzględniający następujące stany:

- stan wolny od progresji – stan początkowy w modelu, który uwzględnia wszystkich pacjentów bez progresji lub z chorobą stabilną; odsetek pacjentów w tym stanie zależy od krzywej PFS modelowanej w oparciu o dane z badania THOR;
- stan po progresji – uwzględnia pacjentów, u których doszło do progresji lub nawrotu choroby; odsetek pacjentów w tym stanie stanowi różnicę między odsetkiem pacjentów pozostających przy życiu, wyznaczonym na podstawie krzywej przeżycia całkowitego z badania THOR a odsetkiem pacjentów wolnych od progresji choroby (PFS);
- zgon – zmarli pacjenci włączani są i pozostają w stanie „zgon” w całym horyzoncie analizy; odsetek pacjentów w tym stanie jest równy 1-OS.

Model przygotowano w programie MS Excel z wykorzystaniem VBA. Model został zaadaptowany do warunków polskich.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień (7 dni). Taki cykl pozwala lepiej oszacować koszty związane z terapią ERDA (21-dniowy cykl) i komparatorami (np. EV, 28-dniowy cykl). Zastosowano korektę połowy cyklu.

Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 8. Schemat modelu wnioskodawcy [AE wnioskodawcy, rozdz.4.3]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

ERDA vs CTH

Skuteczność kliniczną erdafitynibu w porównaniu z chemioterapią oceniano w randomizowanym badaniu III fazy THOR. Wykazano IS wyższą skuteczność ERDA w porównaniu z CTH w zakresie czasu przeżycia całkowitego.

ERDA vs EV

Ze względu na to, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ERDA z EV wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie metodą aMAIC z publikacji Van Sanden 2024. Skuteczność kliniczną ERDA porównano z EV poprzez wspólny komparator CTH. Nie wykazano IS różnic między porównywanymi terapiami.

Szczegółowe informacje oraz komentarz dot. skuteczności przedstawiono w niniejszej AWA w rozdz. 4.

Charakterystyka populacji

Wyjściowa charakterystyka pacjentów pochodzi z badania THOR dla populacji ITT. Parametry masy i powierzchni ciała posłużyły do wyznaczenia zużycia substancji czynnych podczas terapii, parametry demograficzne wykorzystano w kalkulacjach śmiertelności ogólnej. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Charakterystyka pacjentów wykorzystana w modelu ekonomicznym [AE wnioskodawcy rozdz. 5.1]

Parametr	Wartość (SD)	Źródło
Średni wiek	66,3 (9,9) lat	Badanie THOR
Odsetek mężczyzn	71,4%	
Średnia masa ciała		
Powierzchnia ciała		

Parametry kliniczne

W modelu efekty zdrowotne oraz niektóre kategorie kosztów (np. koszty leczenia) modelowano w oparciu o wybrane punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji (PFS);
- czas całkowitego przeżycia (OS);

- czas do przerwania leczenia (TTD, ang. *time-to-treatment discontinuation*);
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane pochodziły z badania THOR (szczegóły, rozdz. 4.1.3.1.) porównującego ERDA z CTH (monoterapia docetakselem lub winfluniną, ze względu na brak refundacji winfluniny w Polsce w analizie uwzględniono jedynie koszty stosowania docetakselu).

Modele parametryczne dopasowano w oparciu o dane poszczególnych pacjentów z badania THOR.

Śmiertelność w każdym cyklu modelu ograniczono z dołu prawdopodobieństwem zgonu w populacji ogólnej wyznaczonym na podstawie tablic trwania życia w 2023 roku (GUS 2024). Zabieg ten gwarantował, że w żadnym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu nie będzie niższe niż umieralność ogólna dla danego wieku i struktury płci zgodnej z populacją docelową.

(...) ze względu na fakt, że zgon stanowi jedno ze zdarzeń PFS, a krzywe PFS i OS były dopasowane niezależnie, w modelu zastosowano we wszystkich ramionach leczenia ograniczenie krzywej PFS do OS gwarantujące, że wartość krzywej PFS nie będzie w żadnym punkcie czasu przekraczać wartości OS.

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

Na podstawie oceny kryteriów AIC i BIC oraz oceny wizualnej wybrano najlepsze dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera dla poszczególnych parametrów:

- krzywa OS dla ERDA – model log-logistyczny;
- krzywa OS dla CTH – model wykładniczy;
- krzywa PFS dla ERDA – model log-normalny;
- krzywa PFS dla CTH – model log-normalny;
- krzywa TTD dla ERDA – model log-logistyczny.

Szczegółowy opis sposobu modelowania oraz funkcji parametrycznych wykorzystanych w modelu przedstawiono w rozdz. 5.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów, w grupie stosującej którąkolwiek z interwencji. Dane pochodzą z badań THOR (dla ERDA i CTH) i EV-301. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 [AE wnioskodawcy rozdz. 5.4]

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

Dawkowanie substancji i udziały stosowanych terapii

Zgodnie z ChPL Balversa, zalecana dawka początkowa produktu Balversa wynosi 8 mg doustnie raz na dobę. Dawka ta powinna zostać utrzymana, a stężenie fosforanów w surowicy należy ocenić między 14 a 21 dniem po rozpoczęciu leczenia. Dawkę należy zwiększyć do 9 mg raz na dobę, jeśli stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<9,0$ mg/dl ($<2,91$ mmol/l), i nie występuje toksyczność polekowa. Jeśli stężenie fosforanów wynosi $9,0$ mg/dl lub więcej, należy zastosować odpowiednie modyfikacje dawki w zakresie od 4 do [8] mg na dobę. Po 21. dniu stężenie fosforanów w surowicy nie powinno wpływać na decyzję o zwiększaniu dawki. Dawkowanie podstawowe (planowe) oraz zmodyfikowane jest realizowane z wykorzystaniem dedykowanych prezentacji produktu Balversa (...). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej oraz AE wnioskodawcy rozdz. 6.2.

Tabela 29. Zużycie poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Balversa w zależności od schematu dawkowania [AE wnioskodawcy rozdz. 6.2]

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

Planowe dawki CTH (docetaksel) i EV przyjęto jako:

- docetaksel: dawka 75 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu 21-dniowego cyklu do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności;
- EV: zgodnie z ChPL Padcev zalecana dawka wynosi 1,25 mg/kg mc. (do 125 mg u pacjentów ważących ≥100 kg) we wlewie dożylnym przez 30 min. w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W oszacowaniu kosztów uwzględniono rzeczywiste zużycie leków (biorąc pod uwagę modyfikacje dawek, pominięcie dawek, czasowe przerwy w leczeniu):

- dla leków, których zużycie określono w mg substancji czynnej, dzienny koszt oszacowano jako iloczyn kosztu 1 mg substancji, zalecanej dawki oraz względnej intensywności dawki (RDI) pochodzącej z badań THOR (docetaksel) oraz EV-301 (EV);

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej oraz AE wnioskodawcy rozdz. 6.2.

Tabela 30. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych [AE wnioskodawcy rozdz. 6.2]

Substancja czynna	Dawka planowa	Jednostka	Liczba jednostek / tydzień	RDI	Liczba jednostek / tydzień (z uwzględnieniem RDI)
erdafitynib	8-9 mg p.o. codziennie	opakowanie	0,25 opak.		

Substancja czynna	Dawka planowa	Jednostka	Liczba jednostek / tydzień	RDI	Liczba jednostek / tydzień (z uwzględnieniem RDI)
docetaksel	75 mg/m ² i.v. co 3 tygodnie	miligram	45,5 mg	98,1%	44,7 mg
enfortumab wedotyny	1,25 mg/kg m.c. i.v. w 1., 8. i 15. dniach 28-dniowego cyklu	miligram	68,3 mg	79,4%	54,2 mg

U pacjentów, u których doszło do progresji choroby lub przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, należy zastosować dalsze leczenie systemowe. W analizie uwzględniono schematy, które były stosowane u co najmniej 2% w badaniu THOR, z adaptacją do warunków polskich (pominięto terapie zawierające winfluninę, pembrolizumab, derazantynib i sacitutumab gowitekanu; udziały schematów przeskalowano). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej oraz AE wnioskodawcy rozdz. 6.6.

Tabela 31. Udziały terapii, dawkowanie oraz zużycie substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia [AE wnioskodawcy rozdz. 6.6]

Substancja czynna	Dawkowanie	RDI	Dawka leku na tydzień [mg]	Średni czas leczenia [mies.]	Źródło	Ramię leczenia	
						ERD	CTH
karboplatyna	400 mg/m ² iv co 4 tyg.	98,8%	182,1	2,3	THOR, ChPL Carboplatin Pfizer, RDI jak w ramieniu CTH	7,4%	10,6%
gemcytabina	1 000 mg/m ² iv co 3 tyg.	98,8%	607,2	1,3	THOR, ChPL Gemcitabine Actavis, RDI jak w ramieniu CTH	5,5%	11,8%
paklitaksel	80 mg/m ² co 2 tyg.	98,1%	72,9	2,9	THOR, ChPL Paclitaxel Kabi, RDI jak w ramieniu DOC	7,4%	7,1%
docetaksel	75 mg/m ² i.v. co 3 tygodnie	98,1%	45,5	1,5	THOR, ChPL Docetaxel Accord	3,7%	2,4%
enfortumab wedotyny	1,25 mg/kg m.c. i.v. w 1., 8. i 15. dniach 28-dniowego cyklu	79,4%	54,2	5,8	THOR, ChPL Padcev 2024, EV-301	17,5%	15,3%
Łączny odsetek pacjentów otrzymujących dalsze leczenie:						41,5%	47,1%

Uwzględnione koszty

W CUA uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

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

W CMA uwzględniono wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego w trakcie leczenia ERDA i EV w jednostkowym horyzoncie czasowym (oszacowane jako średnie roczne koszty ponoszone w trakcie dwuletniej terapii):

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

Poniżej przedstawiono koszty uwzględnione w analizie. Szczegółowe informacje o kosztach przedstawiono w rozdz. 6 AE wnioskodawcy.

Wnioskowany lek – erdafitynib

Wniosek dotyczy leku Balversa w 5 prezentacjach:

- opakowanie 56 tabletek a 3 mg;
- opakowanie 84 tabletek a 3 mg;
- opakowanie 28 tabletek a 4 mg;
- opakowanie 56 tabletek a 4 mg;
- opakowanie 28 tabletek a 5 mg.

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

. (...)

Tabela 32. Koszty erdafitynibu na podstawie informacji od wnioskodawcy [AE wnioskodawcy, rozdz. 3]

Opakowanie Balversa, tabl. powlekane	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO
Bez RSS					
56 tab. a 3 mg					bezpłatny
84 tab. a 3 mg					bezpłatny
28 tab. a 4 mg					bezpłatny
56 tab. a 4 mg					bezpłatny
28 tab. a 5 mg					bezpłatny
Z RSS					
56 tab. a 3 mg					bezpłatny
84 tab. a 3 mg					bezpłatny
28 tab. a 4 mg					bezpłatny
56 tab. a 4 mg					bezpłatny
28 tab. a 5 mg					bezpłatny

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; PO – poziom odpłatności; RSS – instrument dzielenia ryzyka; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

(...).

Tabela 33. Liczba PDD w opakowaniu leku Balversa w zależności od prezentacji [AE wnioskodawcy rozdz. 3]

Opakowanie jednostkowe	Dawka	PDD	Liczba PDD w opakowaniu
56 tab. a 3 mg	3 mg	6 mg	28
84 tab. a 3 mg	3 mg	9 mg	28
28 tab. a 4 mg	4 mg	4 mg	28
56 tab. a 4 mg	4 mg	8 mg	28
28 tab. a 5 mg	5 mg	5 mg	28

Komparatory

Chemioterapia – docetaksel

W analizie wskazano, że aktualnie docetaksel jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP); zakres wskazań refundacyjnych docetakselu w ramach katalogu chemioterapii (zał. C.16 do MZ 19/03/2025) nie obejmuje nowotworu pęcherza moczowego (ICD-10: C.67).

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

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

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

Szczegółowe wyliczenia poszczególnych kosztów uwzględnionych w analizie wraz z założeniami przedstawiono w rozdz. 6 AE wnioskodawcy. Zestawienie kosztów uwzględnionych w AE wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Koszty bezpośrednie wykorzystane w modelu ekonomicznym [AE wnioskodawcy, rozdz. 6]

Parametr		Wartość [PLN]	Dodatkowe informacje	Źródło
Koszty leków				
CHB Balversa (koszt za opak.)	Bez RSS		-	Dane wnioskodawcy
	Z RSS		-	
enfortumab wedotyny (koszt za mg)		87,72	-	NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV
Koszt CTH (koszt za mg)	docetaksel	1,0727	-	NFZ 26/03/2025/DGL
	paklitaksel	0,3965	-	średnia z 3 miesięcy, od listopada 2024 r. do stycznia 2025 r.; NFZ 26/03/2025/DGL
	karboplatyna	0,2481	-	
	gemcytabina	0,0638	-	
erdafitynib (koszt terapii/tydz.)	Bez RSS		-	Dane wnioskodawcy
	Z RSS		-	
enfortumab wedotyny (koszt terapii/tydz.)		4 756,19	-	koszt leków w tygodniowym cyklu oszacowany zgodnie ze średnim tygodniowym zużyciem
docetaksel (koszt terapii/tydz.)		47,94	-	
Koszty podania leków				
erdafitynib		191,44	po, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym; co 4 tyg.	NFZ 9/2025/DGL
enfortumab wedotyny		191,44	iv, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym, udział: 3,4%; za każde podanie*	NFZ 9/2025/DGL, UR NFZ 29/2024/IV
		861,49	iv, hospitalizacja związana z wykonaniem programu, udział: 96,6%; za każde podanie*	

Parametr		Wartość [PLN]	Dodatkowe informacje	Źródło
CTH		690,30	iv, hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków; za każde podanie	NFZ 10/2024/DGL
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia				
Stan wolny od progresji				
koszt badania genetycznego w kierunku zmian genetycznych FGFR3		1 194,16	Świadczenie „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych”; koszt naliczono jednorazowo, w pierwszym cyklu modelu u wszystkich pacjentów w ramieniu ERD	NFZ 6/2025/DSOZ
ERDA w okresie leczenia (koszt/cykl modelu)	Rok 1	113,68	Wycena świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 1 rok terapii”: 3 621,33 PLN oraz roczny koszt badań okulistycznych: 2 310,50 PLN	NFZ 6/2025/DSOZ, NFZ 9/2025/DGL, szpitalne wyceny świadczeń okulistycznych, NFZ 132/2024/DSOZ, NFZ 10/2025/DSOZ, założenie wnioskodawcy
	Rok 2+	63,18	Wycena świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 2 i kolejny rok terapii”: 2 539,60 PLN oraz roczny koszt badań okulistycznych: 757,19 PLN	
EV w okresie leczenia (koszt/cykl modelu)	Rok 1	69,40	Wycena świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 1 rok terapii”: 3 621,33 PLN	NFZ 9/2025/DGL, NFZ 132/2024/DSOZ, NFZ 10/2025/DSOZ, założenie wnioskodawcy
	Rok 2+	48,67	Wycena świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym – 2 i kolejny rok terapii”: 2 539,60 PLN	
DOC w okresie leczenia (koszt/cykl modelu)		110,07	Wycena świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”: 478,61 PLN/mies.	NFZ 10/2024/DGL
Koszt monitorowania pacjentów po zakończeniu leczenia, przed progresją choroby (koszt/tydz.)		167,42	-	NFZ 132/2024/DSOZ, NFZ 10/2025/DSOZ, TA788, założenie modelu globalnego
Stan po progresji choroby				
erdafitynib (koszt/cykl modelu)		206,95	-	NFZ 132/2024/DSOZ, NFZ 10/2025/DSOZ, TA788, założenie modelu globalnego
enfortumab wedotyny (koszt/cykl modelu)			-	
docetaksel (koszt/cykl modelu)			-	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
erdafitynib		2 732,48	W analizie koszty zw. z leczeniem AEs naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu	Statystyki.nfz.gov.pl, NFZ 132/2024/DSOZ
enfortumab wedotyny		2 300,11		
CTH		4 728,77		
Koszty dalszych linii leczenia				
po leczeniu erdafitynibem	Całk. koszt leków	21 016,11	oszacowanie kosztów uwzględniające udziały terapii, zużycie substancji czynnych i średni czas leczenia;	NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV, NFZ 26/03/2025/DGL, NFZ 26/03/2025/DGL
	Całk. koszt podania	3 345,41		NFZ 9/2025/DGL, UR NFZ 29/2024/IV, NFZ 10/2024/DGL
po leczeniu CTH	Całk. koszt leków	18 372,59	koszty dalszej linii leczenia naliczano jednorazowo w momencie przejścia pacjentów do stanu progresji choroby (różnica krzywych OS i PFS)	NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV, NFZ 26/03/2025/DGL, NFZ 26/03/2025/DGL
	Całk. koszt podania	3 093,80		NFZ 9/2025/DGL, UR NFZ 29/2024/IV, NFZ 10/2024/DGL

Parametr	Wartość [PLN]	Dodatkowe informacje	Źródło
Koszty opieki terminalnej			
średni koszt opieki paliatywnej	21 646,15	koszt w modelu naliczono jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 5/2024/IV

* w analizie uwzględniono średni koszt podania EV obliczony jako średnia ważona kosztu wizyty ambulatoryjnej i hospitalizacji jednodniowej, wagi stanowiły wskazane odsetki

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wykorzystano dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uzyskane w badaniu THOR na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L. Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu ekonomicznym [AE wnioskodawcy rozdz. 5.5]

Parametr	Wartość	Źródło
Użyteczność w stanie przed progresją choroby (PFS)		badanie THOR
Użyteczność w stanie po progresji choroby (PD)		

Dodatkowo w analizie podstawowej uwzględniono obniżenie użyteczności wynikające z rosnącego wieku pacjentów w modelu w horyzoncie dożywnym. Przyjęto, że użyteczności wyjściowe z badania odpowiadają pacjentom w wieku 66 lat, a w kolejnych latach użyteczność spada zgodnie z przyjętą korektą, wyznaczoną jako iloraz średniej użyteczności w populacji ogólnej w danej grupie wiekowej i średniej użyteczności w populacji ogólnej w grupie wiekowej odpowiadającej średniemu wiekowi pacjentów w badaniu THOR. W obliczeniach uwzględniono zmieniającą się w czasie strukturę płci w modelowanej kohorcie. Średnie użyteczności w populacji ogólnej Polski ze względu na wiek i płeć zaczerpnięto z badania Golicki 2021.

Tabela 36. Użyteczności w populacji ogólnej Polski z badania Golicki 2021 [AE wnioskodawcy rozdz. 5.5.3]

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

Ponadto na podstawie odnalezionych źródeł literaturowych uwzględniono obniżenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych. Czas trwania poszczególnych zdarzeń przyjęto na podstawie danych z badania THOR, jako średni czas trwania poszczególnych AEs. Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych [AE wnioskodawcy, rozdz. 5.5]

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

Wysypka grudkowo-plamkowa	-0,032 (0,012)	80,1 (53,4)	Nafees 2008, czas trwania jak dla onycholizy
Obniżenie liczby neutrofili	-0,090 (0,015)	16,4 (4,4)	Analogicznie jak dla neutropenii, czas trwania jak dla neutropenii

Skróty: bd – brak danych; SE – błąd standardowy (standard error)

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

ERDA vs EV – analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie z RSS stosowanie erdafitynibu w ramach programu lekowego B.141.FM [REDAKTOWANE]. Różnica w kosztach pomiędzy ERDA a EV w przypadku wariantu bez RSS wyniosła 204 345 PLN. Wyniki przedstawiono w perspektywie rocznej, jako średni roczny koszt dwuletniej terapii.

Tabela 38. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	ERDA	EV	ERDA	EV
Koszt całkowity/osoba [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt leków [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDAKTOWANE]		204 345	

Skróty: ERDA – erdafitynib; EV – enfortumab wedotyny; RSS – instrument dzielenia ryzyka

ERDA vs CTH – analiza użyteczności kosztów (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie erdafitynibu w miejsce chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ERDA vs CTH wyniósł [REDAKTOWANE] PLN/QALY w wariancie z RSS oraz 800 150 PLN/QALY w wariancie bez RSS. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (z/bez RSS) znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 39. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	ERDA	CTH	ERDA	CTH
Koszt całkowity [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt Balversa [PLN]	[REDAKTOWANE]	0	[REDAKTOWANE]	0
Koszt inkrementalny [zł]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
Efekt [QALY]	1,07	0,69	1,07	0,69
Efekt inkrementalny [QALY]	0,39		0,39	
ICUR [PLN/QALY]	[REDAKTOWANE]		800 150	

Skróty: CTH – chemioterapia; ERDA – erdafitynib; RSS – instrument dzielenia ryzyka

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[REDAKTOWANE]

ERDA vs EV – analiza minimalizacji kosztów (CMA)

W związku z nieodnalezieniem randomizowanych badań klinicznych porównujących ERDA i EV oraz brakiem IS różnic w skuteczności stwierdzonym w porównaniu pośrednim (patrz AKL, rozdz. 4), **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Z uwagi na to, że analizę ekonomiczną dla porównania ERDA vs EV przeprowadzono w postaci analizy minimalizacji kosztów, ceny progowe oszacowano jako *ceny zbytu netto, przy których koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania komparatora*.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy cena zbytu netto opakowania Balversa wynosi [REDAKTED] PLN w wariancie uwzględniającym RSS oraz [REDAKTED] PLN w wariancie nie uwzględniającym RSS. Oszacowane wartości progowe są [REDAKTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

ERDA vs CTH – analiza użyteczności kosztów (CUA)

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progowej⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDAKTED] PLN w wariancie uwzględniającym RSS oraz [REDAKTED] PLN w wariancie nie uwzględniającym RSS. Oszacowane wartości progowe są [REDAKTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Wnioskodawca wskazuje, że [REDAKTED]

W związku z oparciem analizy klinicznej na randomizowanym badaniu klinicznym dowodzącym wyższości erdafitynibu nad chemioterapią w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Tabela 40. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego Balversa [AE wnioskodawcy rozdz. 9.3]

Komparator (analiza), ERDA vs	CZN	CHB
Z RSS		
CTH (CUA)	[REDAKTED]	[REDAKTED]
EV (CMA)	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Bez RSS		
CTH (CUA)	[REDAKTED]	[REDAKTED]
EV (CMA)	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Skróty: CTH – chemioterapia; CMA – analiza minimalizacji kosztów; CUA – analiza kosztów użyteczności; ERDA – erdafitynib; EV – enfortumab wedotyn; RSS – instrument dzielenia ryzyka

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono analizę deterministyczną dla porównania ERDA vs CTH (CUA) i ERDA vs EV (CMA) oraz analizę probabilistyczną dla porównania ERDA vs CTH (CUA). Wyniki przedstawiono w wariantach z i bez RSS. Szczegółowy opis analizy wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy rozdz. 8.2 i 8.3. Wyniki przedstawiono AE wnioskodawcy w rozdz. 9.4.

Analiza deterministyczna

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości CUA testowano alternatywne wartości 143 parametrów uwzględnionych w modelu, jako najważniejsze wskazano:

- dyskontowanie efektów (0%, 6%)

⁵ 217 641 PLN/QALY

- odsetek pominiętych dawek ERDA (82,5%, 83,4%);
- początkowy wiek pacjentów (65,1 lat, 67,5 lat);
- odsetek pacjentów z anemią w ramieniu ERDA (3,6%, 12,4%);
- odsetek pacjentów z onycholizą w ramieniu ERDA (2,6%, 10,5%);
- odsetek pacjentów z erytrodyzestezją dłoniowo-podeszwowa w ramieniu ERDA (5,3%, 15,1%);
- czas trwania onycholizy (11,6 dni, 213,7 dni);
- odsetek pacjentów z hiponatremią w ramieniu ERDA (3,6%, 12,4%);
- obniżenie użyteczności w powodu onycholizy (-0,0137; -0,0590);
- odsetek pacjentów z hipofosfatemią w ramieniu ERDA (2,1%, 9,5%).

Największy wpływ na wyniki analizy mają skrajne wartości dyskontowania efektów, zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS. W wariancie z RSS koszt stosowania ERDA spada, natomiast rośnie. W wariancie bez RSS koszt stosowania ERDA spada, natomiast rośnie.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości dla CUA wnioskodawca przedstawił analizę uwzględniającą 14 scenariuszy:

- dyskontowanie kosztów i efektów (0% dla kosztów i efektów, 6% dla kosztów);
- horyzont czasowy (10 lat, 20 lat);
- modelowanie OS z wykorzystaniem modelu wykładniczego dla ERD;
- modelowanie PFS z wykorzystaniem modelu uogólnionego gamma;
- nieuwzględnienie RDI (100% - wariant testujący koszty planowej terapii bez modyfikacji dawek, pominiętych dawek i przerw w leczeniu);
- alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia (PFS: 0,6, progresja: 0,52 – zestaw użyteczności przyjęty w analizie dla EV);
- nieuwzględnienie korekty użyteczności o użyteczności w populacji ogólnej z publikacji Golicki 2021;
- nieuwzględnienie obniżenia użyteczności z powodu AEs;
- rozliczanie kosztu docetakselu wg JGP (wycena grupy L08 w katalogu JGP);
- koszty CTH na poziomie kosztu monoterapii paklitakselem w dawce 175 mg/m² co 3 tyg. (alternatywny schemat CTH refundowany w Polsce);
- alternatywne oszacowanie ryczałtu za diagnostykę w trakcie leczenia ERDA (oszacowany niezależnie w oparciu o wycenę jednostkową i częstość wykonywania badań określonych we wnioskowanym projekcie programu lekowego).

W wariancie z RSS największy wpływ na wzrost kosztów

. Największy wpływ na spadek kosztów

W wariancie bez RSS największy wpływ na wzrost kosztów

. Największy wpływ na spadek kosztów

W scenariuszowej analizie wrażliwości dla CMA wnioskodawca przedstawił analizę uwzględniającą 10 scenariuszy:

- podanie EV w 100% w ramach hospitalizacji (koszt: 861,49 zł);
- skrajne zakresy 95% CI masy ciała pacjentów z badania THOR (70,89 kg, 74,88 kg);
- dawkowanie planowe ERDA i EV (odsetek pominiętych dawek ERD: 0%, RDI dla EV: 100%; wariant testujący koszty planowej terapii bez modyfikacji dawek, pominiętych dawek i przerw w leczeniu);
- skrajne zakresy 95% CI pominiętych dawek ERDA z badania THOR ();
- skrajne zakresy 95% CI RDI dla EV na podstawie badania EV-301 (77,3%, 81,3%);
- alternatywne oszacowanie ryczałtu za diagnostykę w trakcie leczenia ERDA (oszacowany niezależnie w oparciu o wycenę jednostkową i częstość wykonywania badań określonych we wnioskowanym projekcie programu lekowego);
- dyskontowanie kosztów (uwzględniono od 2 cyklu: 5% w skali rocznej).

W wariancie z RSS największy wpływ na wzrost kosztów ma scenariusz zakładający , różnica w kosztach między wnioskowaną technologią a komparatorem wyniosła na rok. Największy wpływ na spadek kosztów ma scenariusz zakładający , różnica w kosztach między ERDA a EV wyniosła na rok.

W wariancie bez RSS . Największy wpływ na wzrost kosztów ma scenariusz zakładający , różnica w kosztach między wnioskowaną technologią a komparatorem wyniosła PLN.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości CUA przeprowadzono symulację dla 1 000 powtórzeń, w której wybrane parametry wejściowe (dot. charakterystyki populacji, intensywności dawkowania, użyteczności stanów zdrowia, kosztów oraz parametry modeli wykorzystanych do ekstrapolacji danych z badania EV-301 w ramach analizy przeżycia) zostały wylosowane z określonych rozkładów. W przypadku braku informacji o wartości błędu standardowego danego parametru przyjęto błąd standardowy na poziomie 10% wartości średniej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie uwzględniającym RSS prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wnioskowanej technologii wynosi , natomiast w wariancie nieuwzględniającym RSS .

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegółowy komentarz dot. wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Przedstawiono analizę kosztów użyteczności dla porównania z CTH oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania z EV.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W CUA przyjęto horyzont dożywności (34 letni), natomiast wyniki CMA przedstawiono w rocznym horyzoncie. w jednostkowym horyzoncie czasowym (wyniki przedstawiono jako średnie roczne koszty ponoszone w trakcie dwuletniej terapii). Wnioskodawca uzasadnia takie podejście różną wartością ryczałtu za diagnostykę w pierwszym i kolejnych latach leczenia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT?
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną (CUA, CMA) i probabilistyczną (CUA) analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 10 AE):

Porównanie z monoterapią enfortumabem wedotyny

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

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Stosowanie erdafitynibu wiąże się z koniecznością wykonania badań genetycznych. Częstotliwość wykonywania badań genetycznych w Polsce wzrasta, jednak nadal nie jest powszechna. Wątpliwości analityków budzi przekonanie o powszechności wykonywania badań genetycznych, które nie są objęte ryczałtem na diagnostykę związaną z włączeniem do programu lekowego, a dodatkowo płatne. Niektóre ośrodki mogą odstępować od wykonania takich badań również ze względu na niewielką liczbę pacjentów i brak odpowiedniego laboratorium w szpitalu.
- Na wykresach prezentujących wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości nie przedstawiono wyników wszystkich scenariuszy (brakuje wyników scenariusza 13.).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 10 AE):

Porównanie z monoterapią taksoidem

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

(w ramach JGP) oraz z założeniem kosztu paklitakselu potwierdziły znikomy wpływ tego parametru na wyniki analizy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W analizie ekonomicznej ocenę użyteczności stanów zdrowia oparto na wynikach analizy jakości życia z badania THOR (przeprowadzonych na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L), jednak w analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono wyników tej analizy. Ponadto wskazano, że wyniki te nie zostały opublikowane. W związku z tym, brak jest możliwości weryfikacji danych dot. jakości życia wykorzystanych w AE.
- W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono wyniki porównania ERDA vs CTH (winflunina lub docetaksel) raportowane w badaniu THOR. Jednocześnie winflunina nie podlega obecnie refundacji Polsce. Przy czym w ramach AW wnioskodawca nie przedstawił scenariusza uwzględniającego wyłącznie wyniki kliniczne dot. porównania ERDA vs docetaksel.

Niemniej, w modelu wnioskodawcy odnaleziono wyniki AE uwzględniające wyniki porównania ERDA z docetakcelem, w ramach których

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzona przez wnioskodawcę walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 7.1.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wskazuje, że nie odnaleziono innych opublikowanych analiz ekonomicznych. Odnaleziono jedynie rekomendację refundacyjną kanadyjskiej agencji CDA, odnoszącą się do analogicznej populacji oraz komparatorów. W CDA zastosowano CUA dla obu porównań. *Struktura i źródła danych wykorzystanego modelu farmakoekonomicznego były analogiczne jak w modelu polskim.*

inkrementalny efekt zdrowotny ERD był porównywalny w obu analizach (0,34 i 0,39 QALY). Wykazano dominację erdafitynibu nad enfortumabem wedotyny. Wnioskodawca podkreśla, że wykazanie wyższego efektu zdrowotnego ERD nad EV w analizie CADTH wskazuje, że przyjętą w niniejszej analizie technikę minimalizacji kosztów można uznać za podejście konserwatywne.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, że nie odnaleziono innych publikacji dotyczących wnioskowanej interwencji.

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

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

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

Przeprowadzono porównanie z enfortumabem wedotyny (EV) oraz chemioterapią (która w warunkach polskich odpowiada terapii docetakselem). Dla porównania z EV przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), dla porównania z CTH przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA). Ze względu na kategorię refundacyjną (w programie lekowym) wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjentów). Wyniki przedstawiono w wariancie z i bez RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie z RSS stosowanie erdafitynibu w ramach programu lekowego B.141.FM wiąże się [REDAKTED] Różnica w kosztach pomiędzy ERDA a EV w przypadku wariantu bez RSS wyniosła 204 345 PLN.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie erdafitynibu w miejsce chemioterapii jest [REDAKTED]. Oszacowany ICUR dla porównania ERDA vs CTH wyniósł [REDAKTED] PLN/QALY w wariancie z RSS oraz 800 150 PLN/QALY w wariancie bez RSS. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (z/bez RSS) znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Do ograniczeń analizy należą m.in. wskazane przez wnioskodawcę niepewności dot. kosztów chemioterapii oraz kolejnych linii leczenia. Należy też wziąć pod uwagę ograniczenia analizy ekonomicznej wynikające z ograniczeń analizy klinicznej. Analitycy Agencji wskazują ponadto niepewność co do powszechności wykonywania badań genetycznych oraz kwestię wykorzystania niepublikowanych danych dot. jakości życia (użyteczności stanów zdrowia z badania THOR).

Dodatkowo należy zaznaczyć, iż w analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono wyniki porównania ERDA vs CTH (winflunina lub docetaksel) raportowane w badaniu THOR dla populacji ITT. Jednocześnie winflunina nie podlega obecnie refundacji Polsce. Zgodnie z wynikami scenariusza, w którym wykorzystano wyłącznie wyniki kliniczne dot. porównania ERDA vs docetaksel obserwuje się wzrost [REDAKTED].

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu finansowaniem leku Balversa (erdafitynib) 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na pomijalny udział wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia uznano, że perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2026-2027).

Kluczowe założenia

W ramach analizy porównano scenariusze:

- istniejący, w którym produkt leczniczy Balversa nie jest refundowany w ramach programu lekowego B.141.FM („Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”), a chorzy w stanie sprawności ECOG 0-1 mogą otrzymać terapię enfortumabem wedotyny (EV) w ramach tego PL lub standardową chemioterapię (CTH), natomiast u chorych z ECOG=2 stosowana jest standardowa CTH;
- nowy, w którym założono refundację produktu leczniczego Balversa w ramach programu lekowego B.141.FM. W scenariuszu nowym, wnioskowana interwencja zastąpi częściowo lub w całości technologie opcjonalne stosowane w rozważanej populacji docelowej (EV i CTH).

Analizę przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

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

Warianty te różnią się wartością przejmowanych udziałów w rynku (w wariantach: minimalnym i maksymalnym przyjęto odpowiednio o 25% niższy i 25% wyższy udział względem założonego w wariantie podstawowym).

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Balversa zakładają finansowanie go w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68” w ramach nowej grupy limitowej, w skład której wchodziłyby wyłącznie wnioskowane produkty lecznicze zawierające erdafitynib.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W oszacowaniach wykorzystano model BIA przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 365 zawierającym również model analizy ekonomicznej AE Balversa 2025. Modelowany horyzont czasowy podzielono na tygodniowe cykle (szerszy opis modelu przedstawiono w ramach analizy ekonomicznej niniejszej AWA). W analizie wnioskodawca nie uwzględnił obecnego finansowania leku Balversa w ramach procedury

Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL), ponieważ: „*dane dotyczące liczby chorych otrzymujących określoną substancję czynną w RDTL są niejawne*”.

Populacja

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

- histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego,
- obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej,
- stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG,
- wiek 18 lat i powyżej,
- 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 z inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Na podstawie obecnej praktyki lekarskiej w Polsce oraz zapisów PL B.141.FM w analizie przyjęto, że

Populacja, u której możliwe jest zastosowanie wnioskowanej terapii

Do oszacowania maksymalnej populacji docelowej wykorzystano dane dot. liczby nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce (ICD-10: C67) wg KRN i Globocan a następnie uwzględniając kolejno zaczerpnięte z literatury: udział raka urotelialnego w liczbie rozpoznań C67, udział innych lokalizacji raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C68), odsetek rozpoznań UC w stadium zaawansowanym i ryzyko progresji z wcześniejszych stadiów do stadium zaawansowanego, oszacowano, że roczna liczba chorych z nowo rozpoznany zaawansowanym rakiem urotelialnym wynosi ok. 3,5 tys. rocznie w pierwszych dwóch latach zakładanej refundacji wnioskowanej technologii.

Przyjęto, że ok 1 tys. pacjentów rocznie kwalifikowałoby się do zastosowania awelumabu w pierwszej linii jako leczenia podtrzymującego, a do leczenia adiuwantowego niwolumabem 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*, maksymalną populację docelową dla wnioskowanej technologii oszacowano na 138 i 151 pacjentów rocznie kolejno w I i II roku analizy. Poniższa tabela przedstawia kolejne etapy oraz wykorzystane źródła przy szacowaniu populacji.

Tabela 42. Poszczególne etapy oszacowania maksymalnej populacji docelowej, w której możliwe jest zastosowanie wnioskowanej terapii.

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, Książek 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)

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2026 r.	Liczba pacjentów: 2027 r.	Źródło
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)
Populacja z nawrotem [redacted] niwolumabem w terapii uzupełniającej					
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)
Populacja z progresją w trakcie lub po zastosowaniu awelumabu w terapii podtrzymującej					
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
Populacja docelowa dla erdafitynibu (maksymalny potencjał)					
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

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2026 r.	Liczba pacjentów: 2027 r.	Źródło
					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)	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	

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w scenariuszu prawdopodobnym

Potencjał liczebności populacji, która najprawdopodobniej będzie stosowała wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano wykorzystując schemat leczenia wskazany przy szacowaniu populacji maksymalnej. Przy czym odsetek pacjentów otrzymujących leczenie inhibitorem 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.

Szacunki odsetków wyznaczono na podstawie danych NFZ za I półrocze 2024 roku, na podstawie których wykonano prognozę liczby pacjentów nowowłączanych do terapii awelumabem i niwolumabem na lata 2024-2027, zakładając liniowe wzrosty udziałów tych terapii. Następnie u pacjentów włączonych do terapii awelumabem wyznaczano miesięczne prawdopodobieństwa progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia (wg badania Moon 2024), a u pacjentów włączonych do terapii niwolumabem - miesięczne prawdopodobieństwa nawrotu uogólnionego (wg badania CheckMate 274). Biorąc pod uwagę, że u części chorych (nie leczonych uprzednio platyną) nie ma obecnie możliwości zastosowania enfortumabu wedotyny bezpośrednio po niwolumabie, w pierwszym roku analizy uwzględniono również populację zastaną, tj. pacjentów, u których nawrót wystąpił we wcześniejszych latach i którzy dożyli 2026 roku. Ostatecznie, liczba progresji po AWE / nawrotów po NIWO w horyzoncie analizy wpływu na budżet wyniosła odpowiednio 445/142 w 1 roku i 531/124 w 2 roku analizy.

Ostatecznie potencjalna roczna liczebność populacji docelowej w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wyniosła 81 osób w I roku analizy i 90 osób w II roku analizy.

Tabela 43. Liczebność populacji docelowej w podziale na stan sprawności wg ECOG

Stan sprawności wg kryteriów ECOG	Liczebność populacji	
	I rok analizy	II rok analizy
0-1	74	82
2	8	8
Łącznie 0-2	81	90

Udziały w rynku

W związku z aktualną praktyką kliniczną w Polsce (w rozważanym wskazaniu chorych w stanie sprawności ECOG 0-1 mogą otrzymać terapię enfortumabem wedotyny (EV) w ramach PL B.141.FM. lub standardową CTH, natomiast u chorych z ECOG = 2 stosowana jest standardowa CTH) w analizie założono, że wnioskowana terapia przejmie udział od:

- enfortumabu wedotyny (EV) wśród pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1,
- standardowej chemioterapii wśród pacjentów w stanie sprawności ECOG=2.

W scenariuszu nowym przyjęto, że Balversa przejmie

W związku z powyższym prognozowana roczna liczba pacjentów z rozważanej populacji docelowej, rozpoczynających leczenie z zastosowaniem erdafitynibu, wynosi [redacted]. W wariancie minimalnym i maksymalnym przyjęto odpowiednio o 25% niższy i 25% wyższy udział względem założonego w wariancie podstawowym.

Tabela 44. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu nowym (wariant podstawowy)

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				
Erdaftyinib (Balversa)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Enfortumab wedotyny (Padcev)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podgrupa z ECOG 2				
Erdaftyinib (Balversa)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CTH (docetaksel)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja docelowa - łącznie				
Erdaftyinib (Balversa)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Enfortumab wedotyny (Padcev)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CTH (docetaksel)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty porównywanych interwencji (erdafitynib, enfortumab wedotyny, docetaksel, paklitaksel),
- 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. Poszczególne kategorie kosztowe zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w analizie AE Wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)	III rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	138	151	162
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	b.d.*		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* wg informacji przekazanych przez wnioskodawcę obecnie pacjenci mogą ubiegać się o refundację erdafitynibem w ramach RDTL (Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych), jednakże brak jest danych o liczbie pacjentów otrzymujących wnioskowaną terapię.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy NFZ

Kategoria kosztów	Wariant bez RSS [zł]			Wariant z RSS [zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	2 509 513	6 495 295	9 263 387			

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Balversa w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” wyniosą w wariancie z RSS . natomiast w wariancie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 2,5 mln zł w 1. roku refundacji, ok. 6,5 mln zł w 2. roku refundacji i ok. 9,3 mln zł w 3. roku refundacji.

Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca przedstawił założenia dotyczące liczebności wnioskowanej populacji pacjentów oparte na danych epidemiologicznych, opublikowanych danych dotyczących stopnia zaawansowania choroby oraz danych dotyczących struktury leczenia pacjentów z danym wskazaniem. Ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni wskazali na . Szerzej ograniczenie to opisano w następnym rozdziale (rozdz. 6.3.1)
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	W analizie założono, że wnioskowany lek, wśród populacji pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1, będzie przejmował udziały rynkowe jedynie od terapii EV. W opinii analityków mogą istnieć pacjenci, którzy pomimo lepszego stanu sprawności przyjmują obecnie CTH. Aczkolwiek biorąc pod uwagę dostęp do EV populacja ta może być niewielka.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wśród potencjalnych komparatorów dla wnioskowanej terapii nie uwzględniono BSC, jednak w opinii wnioskodawcy pacjenci stosujący to leczenie nie będą populacją docelową dla erdafitynibu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia dla włączenia leku do istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych. Ponadto przetestowano wpływ zmian głównych parametrów analizy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- 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.

- *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.*

Komentarz analityków Agencji:

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że wnioskowany lek wśród populacji pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1, będzie przejmował udziały rynkowe jedynie od terapii enfortumabem wedotyny (EV), podczas gdy w wyjaśnieniach do pisma ws. wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, iż: „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”. W opinii analityków, biorąc pod uwagę dostęp do EV populacja ta może być nieliczna.

- *Schemat oszacowania populacji uwzględnia 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.*
- *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 $\geq$ 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.

Ograniczenia wskazane przez analityków:

- Należy zwrócić uwagę, że w styczniu 2025 roku ocenie AOTMiT podlegał wniosek o refundację innego leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.141.FM i otrzymał pozytywną (warunkową) rekomendację Prezesa Agencji. Ponadto obecnie w Agencji oceniany jest niwolumab (produkt leczniczy Opdivo), który w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej również będzie dostępny w ramach PL B.141.FM. Potencjalne rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia w ramach ww. programu lekowego może spowodować wzrost potencjalnej populacji docelowej dla erdafitynibu.
- W opinii ankietowanych przez analityków Agencji ekspertów klinicznych docelowa liczebność populacji stosującej wnioskowany lek w scenariuszu nowym może być nawet [redacted]
[redacted]
[redacted] Uzasadnieniem dla przyjęcia wyższej liczebności populacji docelowej jest również fakt, iż zgodnie z danymi NFZ EV w 2024 r. stosowany był u 210 pacjentów. Przyjmując, że mutacja FGFR3 występuje u ok. 19% pacjentów, szacowana liczebność pacjentów po terapii EV może wynosić ok. 40 pacjentów. Należy mieć również na uwadze, że do terapii produktem Balversa mogą kwalifikować się również pacjenci z ECOG 2.

Dodatkowo, ze względu na dostęp do terapii celowanej może nastąpić wzrost wykonywania badań genetycznych w kierunku mutacji FGFR3.
- Wśród potencjalnych komparatorów dla wnioskowanej terapii nie uwzględniono najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), jednak w opinii 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 CTH, tym bardziej nie będą populacją docelową dla erdafitynibu związanego z większym niż CTH ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych”.

- W ramach BIA 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. Wg wnioskodawcy: *Biorąc pod uwagę wysokość inkrementalnego kosztu erdafitynibu względem chemioterapii opartej na taksanach, uwzględnienie alternatywnej (i zbliżonej kosztowo) CTH opartej na platynach miałoby 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.”*
- W ramach analizy wpływu na budżet oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilość zużywanych w trakcie leczenia zasobów oparto na analizie kosztów wykonanej w ramach przeprowadzonej równolegle analizy ekonomicznej, zatem ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie będą również zasadne w ramach BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wnioskodawca przedstawił warianty analizy: minimalny, maksymalny oraz dodatkowo przetestował parametry, które w jego opinii mają znaczny wpływ na wyniki analizy BIA. Parametry te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. 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 ERDA = 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
AW 6	Koszty CTH na poziomie kosztu monoterapii paklitaksemem	CTH: monoterapia paklitaksemem w dawce 175 mg/m ² co 3 tyg.	Alternatywny schemat oparty na taksoidzie refundowany w Polsce
AW 7	Alternatywny ryczałt za diagnostykę dla ERDA	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. BIA wnioskodawcy, Załączniki 15.3, 15.4)

Wyniki scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego), w których przyjęto odpowiednio o 25% niższy i 25% wyższy udział rynkowy względem założonego w wariancie podstawowym, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusze skrajne populacji

Scenariusz	Wydatki inkrementalne bez RSS			Wydatki inkrementalne z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Podstawowy	2 509 513	6 495 295	9 263 387			
Minimalny	1 882 135	4 871 471	6 947 540			
Maksymalny	3 136 891	7 786 079	10 931 314			

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego (NFZ) w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Balversa (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Balversa w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” wyniosą w wariancie z RSS . natomiast w wariancie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 2,5 mln zł w 1. roku refundacji, ok. 6,5 mln zł w 2. roku refundacji i ok.9,3 mln zł w 3. roku refundacji.

Wyniki scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego) uwzględniających RSS, w których przyjęto odpowiednio o 25% niższy i 25% wyższy udział rynkowy względem założonego w wariancie podstawowym wykazały względem wariantu prawdopodobnego odpowiednio

Ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni wskazali, że liczebność populacji stosującej wnioskowany lek w scenariuszu nowym może być nawet [REDACTED]

Uzasadnieniem dla przyjęcia wyższej liczebności populacji docelowej jest również fakt, iż zgodnie z danymi NFZ EV w 2024 r. stosowany był u 210 pacjentów. Przyjmując, że mutacja FGFR3 występuje u ok. 19% pacjentów, szacowana liczebność pacjentów po terapii EV może wynosić ok. 40 pacjentów. Należy mieć również na uwadze, że do terapii produktem Balversa mogą kwalifikować się również pacjenci z ECOG 2. Dodatkowo, ze względu na potencjalny dostęp do terapii celowanej może nastąpić wzrost wykonywania badań genetycznych w kierunku mutacji FGFR3.

Według analityków Agencji należy również zwrócić uwagę na możliwe w niedalekiej przyszłości rozpoczęcie refundacji w ramach PL B.141.FM, dwóch innych przeciwciał monoklonalnych PD-L1/PD-1 (pembrolizumabu i niwolumabu), które niedawno były lub obecnie są oceniane w AOTMiT. Rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia w ramach ww. programu lekowego może spowodować wzrost potencjalnej populacji docelowej dla erdafitynibu.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz dr hab. n. med. Jakub Kucharz nie zgłosili uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

Dr n. med. Wiesław Bal zgłosił szereg uwag, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Uwagi dr. Wiesława Bała do proponowanych zapisów program lekowego

Część programu	Uwagi
Monitorowanie leczenia	Tak. Zamiast wymieniania badań i odstępu ich wykonania – konieczny wpis: zgodnie z praktyką kliniczną lub w zależności od wskazań klinicznych.
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Usunięcie punktu 3.1, Mierzenie parametrów OS, PFS, DFS to jest zadanie dla NFZ/MZ na podstawie z danych z SMPT. Brak załącznika z kwestionariuszem oceny jakości życia EQ-5D-3L Usunięcie całego punktu 3.1 tj. 3.1. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla awelumabu oraz niwolumabu oraz erdafitynibu: 1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny- dotyczy terapii awelumabem oraz erdafitynibem; 3) przeżycie wolne od choroby (DFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszego nawrotu lub zgonu – dotyczy terapii niwolumabem; 4) jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L; 5) zdarzenia niepożądane.
Monitorowanie programu	Do wykreślenia zaznaczone na czerwono. uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3;
Części programu dotyczące pozostałych leków	Tak. Usunięcie w całości punktu 3.2 z wyjątkiem uwagi o pierwszej ocenie radiologicznej na leczenie enfortumabem wedotyny. Mierzenie OS, DFS, DoR, DCR to jest zadanie dla NFZ/MZ na podstawie danych z SMPT.

Analitycy Agencji

Zgodnie ChPL Balversa i badaniem THOR, pacjenci, którzy otrzymali neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię lub immunoterapię i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową w leczeniu przerzutów.

Przy tym, należy wskazać, iż zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego erdafitynib ma być stosowany „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)”. Jest to zapis preambuły analogiczny do obecnie obowiązującego dla enfortumabu wedotyny”.

W szczegółowych kryteriach włączenia wymienione są następujące warunki: rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; obecność podatnych zmian genetycznych FGFR3 oraz 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).

Biorąc pod uwagę obecne zapisy PL B.141.FM. dot. stosowania ICI oraz ChPL Balversa, stosowanie ERDA byłoby możliwe w po zastosowaniu następujących schematów leczenia:

- po leczeniu podtrzymującym awelumabem stosowanym 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;

oraz

- po leczeniu uzupełniającym 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 wydaje się, iż zapisy proponowanego PL nie wskazują jednoznacznie czy rozpoczęcie terapii erdafitynibem będzie możliwe zarówno po uprzednim zastosowaniu terapii inhibitorem PD-1/PD-L1 w ramach I-linii leczenia systemowego choroby nieresekcyjnej/przerzutowej (w ramach II linii leczenia systemowego choroby nieresekcyjnej/przerzutowej) jak i po leczeniu neoadjuwantowym niwolumabem (inhibitorem PD-1), z progresją w ciągu 12 miesięcy (w ramach I linii leczenia systemowego choroby nieresekcyjnej/przerzutowej). Ponadto, zaproponowane zapisy PL nie wskazują jednoznacznie na konieczność uprzedniego zastosowania CTH pochodnymi platyny (CTH neoadjuwantowa) u chorych wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0, kwalifikujących się do uzupełniającego leczenia niwolumabem.

Prof. Bal w ramach korespondencji z AOTMiT w odpowiedzi na pytanie dotyczące możliwości stosowania erdafitynibu bez uprzedniej chemioterapii (np. bezpośrednio po terapii uzupełniającej niwolumabem) wskazuje na niejednoznaczność proponowanych zapisów zaznaczając, że w „pkt „ogólnym” zastosowanie inne niż po leczeniu antyPDL-1 w chorobie zaawansowanej wyklucza stosowanie po adjuwancie, za to w pkt 1.2.3 takiego warunku już nie ma i teoretycznie można zaraz po nivo podać edafitinib. Jednakże byłoby to znaczącym nadużyciem bowiem wg tradycyjnej onkologicznej nomenklatury jest to 1 linia leczenia.”

Podsumowując, PL nie zawiera precyzyjnych zapisów dot. możliwości zastosowania ERDA po zakończeniu leczenia uzupełniającego immunoterapią z użyciem inhibitora punktów kontrolnych oraz nie odnosi się do możliwości kwalifikacji neoadjuwantowej/adjuwantowej chemioterapii lub immunoterapii jako linii leczenia systemowego choroby nieresekcyjnej/przerzutowej.

W polskich wytycznych PTOK 2024 zaznaczono natomiast, że *duży problem w podejmowaniu decyzji odnośnie do leczenia systemowego o założeniu paliatywnym stanowią chorzy, u których nawrót/rozsiew choroby nastąpił w krótkim czasie po leczeniu systemowym o założeniu radykalnym (leczenie przed- lub pooperacyjne). Wynika to z faktu, iż badania kliniczne albo wykluczały chorych z wczesnym nawrotem, albo populacje takich pacjentów były bardzo nieliczne. W praktyce klinicznej należy przyjąć, że chorzy z nawrotem choroby w okresie ≥ 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii przed- lub pooperacyjnej albo ≥ 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej powinni być leczeni jak osoby wcześniej nieleczone. Z kolei u chorych, u których nawrót nastąpił przed upływem 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii lub przed upływem 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej, paliatywne leczenie pierwszej linii musi być oparte o odmienną strategię terapeutyczną. (...) W przypadku chorych, u których doszło do nawrotu przed upływem 12 miesięcy od zakończenia pooperacyjnej immunoterapii, w ramach pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (schemat GK lub GC) z ewentualną podtrzymującą immunoterapią awelumabem w przypadku uzyskania kontroli choroby.*

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Balversa (erdafitynib) we wskazaniu rak urotelialny przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

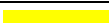
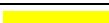
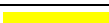
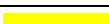
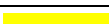
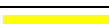
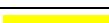
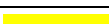
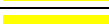
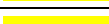
Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 7-8.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Balversa, erdafitynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne HAS 2025 i CDA 2025 oraz informacje o wyniku tzw. „szybkiej oceny” NCPE z 2024 r., w której nie zalecono pełnej oceny HTA ze względu na zaproponowaną cenę produktu i o trwających ocenach w NICE, SMC i G-BA. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono uwagę na skuteczność leczenia. W Kanadzie zaznaczono, że terapia odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów, zwrócono jednak uwagę na wysoki koszt terapii. We Francji podkreślono konieczność przedstawienia wyników z dłuższych okresów obserwacji. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla Balversa

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CDA 2025	w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (UC) z podatnymi na leczenie zmianami genetycznymi <i>FGFR3</i> , u których nastąpił postęp choroby w trakcie lub po co najmniej 1 linii wcześniejszej terapii, w tym w ciągu 12 miesięcy od terapii neoadjuwantowej lub adiuwantowej	Rekomendacja: pozytywna warunkowo <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badania THOR wykazały wyższą skuteczność erdafitynibu (m.in. dłuższą medianę OS względem komparatora – CTH, wyższy odsetek OS w 6 mies., poprawę ORR) oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Komisja wskazała, że terapia erdafitynibem odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów w zakresie poprawy OS, jakości życia, spowolnienia progresji choroby oraz akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Przy zaproponowanej cenie ICER znacząco przekracza próg opłacalności, dlatego też konieczne jest obniżenie ceny do poziomu pozwalającego osiągnąć efektywność kosztową. Refundację erdafitynibu uzależniono od spełnienia określonych warunków, m.in. stosowania jedynie u pacjentów w określonym stanie (zgodnie ze wskazaniem, po zastosowaniu terapii inhibitorami PD-a lub PD-L1, z potwierdzoną mutacją <i>FGFR3</i>), obniżenia ceny ze względu na znaczną niepewność obciążenia budżetu oraz możliwości testowania <i>FGFR3</i>.
HAS 2025	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (UC) z podatnymi na leczenie zmianami genetycznymi <i>FGFR3</i> , którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na platynie i inhibitor PD-1 lub PD-L1 w ramach leczenia nieoperacyjnej lub przerzutowej choroby	Rekomendacja: pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Wskazano, że w badaniu klinicznym THOR wykazano wyższość erdafitynibu nad CTH w zakresie OS i PFS oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, nie ma jednak dowodów na poprawę jakości życia. Podkreślono brak wystarczających dowodów dla porównania erdafitynibu z enfortumabem vedotin. Podkreślono konieczność przedstawienia danych z kolejnych etapów badania THOR.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Balversa tabl. powł. 3 mg, 56 szt.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Belgia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Chorwacja	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Cypr	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Czechy	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Dania	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Estonia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Finlandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Francja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Grecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Holandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Irlandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Islandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Litwa	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Łotwa	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Malta	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Niemcy	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: zgodne z ChPL	
Norwegia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Portugalia	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Rumunia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowacja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowenia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Szwecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Węgry	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Włochy	Nierefundowany	Nie dotyczy	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Balversa tabl. powł. 3 mg, 56 szt. jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie wskazano poziomu refundacji. W 4 krajach lek jest refundowany na indywidualne wnioski.  Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 53. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Balversa tabl. powł. 3 mg, 84 szt.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nierefundowany	Nie dotyczy	

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Belgia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Chorwacja	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Cypr	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Czechy	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Dania	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Estonia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Finlandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Francja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Grecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Holandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Irlandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Islandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Litwa	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Łotwa	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Malta	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Niemcy	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: zgodne z ChPL	
Norwegia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Portugalia	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Rumunia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowacja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowenia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Szwecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Węgry	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Włochy	Nierefundowany	Nie dotyczy	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Balversa tabl. powł. 3 mg, 84 szt. jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie wskazano poziomu refundacji. W 3 krajach lek jest refundowany na indywidualne wnioski. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Balversa tabl. powł. 4 mg, 28 szt.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Belgia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Chorwacja	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Cypr	Nierefundowany	Nie dotyczy	

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Czechy	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Dania	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Estonia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Finlandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Francja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Grecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Holandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Irlandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Islandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
LieCHenstein	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Litwa	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Łotwa	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Malta	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Niemcy	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: zgodne z ChPL	
Norwegia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Portugalia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Rumunia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowacja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowenia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Szwecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Węgry	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Włochy	Nierefundowany	Nie dotyczy	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Balversa tabl. powł. 4 mg, 28 szt. jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie wskazano poziomu refundacji. W 2 krajach lek jest refundowany na indywidualne wnioski.  Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Balversa tabl. powł. 4 mg, 56 szt.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Belgia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Chorwacja	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Cypr	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Czechy	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Dania	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Estonia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Finlandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Francja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Grecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Holandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Irlandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Islandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Litwa	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Łotwa	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Malta	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Niemcy	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: zgodne z ChPL	
Norwegia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Portugalia	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Rumunia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowacja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowenia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Szwecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Węgry	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Włochy	Nierefundowany	Nie dotyczy	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Balversa tabl. powł. 4 mg, 56 szt. jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie wskazano poziomu refundacji. W 4 krajach lek jest refundowany na indywidualne wnioski. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Balversa tabl. powł. 5 mg, 28 szt.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Belgia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Chorwacja	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Cypr	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Czechy	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Dania	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Estonia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Finlandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Francja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Grecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Holandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Irlandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Islandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Litwa	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Łotwa	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Malta	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Niemcy	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: zgodne z ChPL	
Norwegia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Portugalia	Refundowany	Wskazania zgodne z ChPL Warunki refundacji: indywidualne zgody	
Rumunia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowacja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowenia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Szwecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Węgry	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Włochy	Nierefundowany	Nie dotyczy	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Balversa tabl. powł. 5 mg, 28 szt. jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie wskazano poziomu refundacji. W 4 krajach lek jest refundowany na indywidualne wnioski. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.03.2025 r. znak pism: PLR.4500.176.2025.12.ELA, PLR.4500.177.2025.10.ELA, PLR.4500.178.2025.10.ELA, PLR.4500.179.2025.10.ELA, PLR.4500.180.2025.11.ELA (data wpływu do AOTMiT 03.03.2025 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 28 szt., GTIN: 05413868125863;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 28 szt., GTIN: 05413868125757;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 3 mg, 84 szt., GTIN: 05413868125771;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 3 mg, 56 szt., GTIN: 05413868125870;
- Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 56 szt., GTIN: 05413868125764.

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 02.04.2025 r. znak OT.423.1.13.2025.13.AKP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.04.2025 r.

Problem zdrowotny

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM), ICD-10 C67. Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10 C68). Większość nowotworów pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u osób starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zapadalność na raka górnych dróg moczowych (UTUC; ang. *upper urinary tract urothelial cell carcinoma*), obejmującego układ kielichowo-miedniczkowy oraz moczowód, w krajach Europy zachodniej szacowana jest na 2: 100 000 osób. Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. Rocznie w Polsce notuje się 5,6 tysiąca nowych zachorowań i 3 tysiące zgonów na raki urotelialne (dane za 2021 rok).

Rokowanie pacjentów z rakiem urotelialnym jest bardzo zróżnicowane i zależy od stopnia zaawansowania, typu histopatologicznego, stanu ogólnego pacjenta oraz zastosowanego leczenia. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak powierzchniowy po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości. Rokowanie w przebiegu raka urotelialnego z przerzutami jest niepomyślne – 5-cio letnie przeżycia osiąga jedynie 8% chorych. Wskaźniki przeżywalności w przypadku raka moczowodu są o około 10-20% niższe niż w przypadku podobnego stopnia i stadium raka miedniczki nerkowej.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory dla podgrupy pacjentów z ECOG 0-1 przyjęto enfortumab vedotyny, natomiast w całym zakresie wnioskowanych wskazań (ECOG 0-2) chemioterapię (z wyszczególnieniem taksanów), co jest zgodne obecną sytuacją refundacyjną w Polsce oraz wytycznymi praktyki klinicznej.

Niemniej należy zaznaczyć, iż na podstawie randomizowanego badania THOR przedstawiono porównanie ERDA z CTH uwzględniającą docetaksel lub winfluninę (winflunina nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce). Jednocześnie, nie przedstawiono porównania z innymi chemioterapeutykami podlegającymi finansowaniu w ocenianym wskazaniu i wymienianymi w wytycznych klinicznych jako zalecane/możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu np. paklitaksel lub schematami skojarzonymi: paklitaksel plus gemcytabina, paklitaksel plus karboplatyna.

Ponadto, wśród potencjalnych komparatorów nie uwzględniono najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), wymienianego w wytycznych klinicznych szczególnie w przypadku przeciwwskazań do CTH. Zdaniem analityków Agencji, pacjenci na dalszych etapach terapii, którzy zrezygnowali z możliwości zastosowania CHT np. z powodu niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz uciążliwości terapii mogą kwalifikować się i decydować na doustną terapię ERDA.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją III fazy (badanie THOR), bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję tj. erdafitynib z chemioterapią (docetakselem lub winfluniną).

Ze względu na brak badań bezpośrednich dotyczących porównania erdafitynibu (ERDA) z enfortumabem wedotyny (EV) analizę efektywności klinicznej przedstawiono na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego metodą zakotwiczonego porównania pośredniego korygowanego charakterystykami populacji (ang. anchored Matching-Adjusted Indirect Comparison, aMAIC), raportowanym w publikacji Van Sanden 2024.

Do badania THOR włączono 266 chorych z zaburzeniami genu *FGFR3* (w procesie rekrutacji nie zidentyfikowano chorych z zaburzeniami genu *FGFR2*), u których doszło do progresji po co najmniej jednej linii chemioterapii oraz immunoterapii inhibitorami PD-1 lub PD-L1. Chorych randomizowano do ramion otrzymujących erdafitynib (136 pacjentów) lub chemioterapię (130 pacjentów, winflunina lub docetaksel).

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 15,9 miesiąca, wyniki analizy OS wskazują na IS niższe ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej (HR = 0,64 (95%CI: 0,46; 0,88), $p = 0,005$). W analizie przekroczono granicę istotności statystycznej, co pozwoliło na potwierdzenie wyższości ERDA nad CTH w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. OS.

W analizie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wykazano, iż zastosowanie ERDA związane było z IS redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 42% w porównaniu z CTH (HR = 0,58 (95%CI: 0,44; 0,78), $p < 0,001$).

Wyniki porównania pośredniego ERDA vs EV (analiza MAIC, Van Sanden 2024) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz uzyskania obiektywnej odpowiedzi choroby pomiędzy ERDA a EV zarówno niezależnie modelu obliczeń (z dopasowaniem populacji, w wariancie bez korekty oraz na etapie niepełnego dopasowania uzyskanego poprzez wykluczenie części pacjentów).

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa w badaniu THOR przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Liczebność porównywanych grup wyniosła 135 chorych w grupie ERDA vs 112 chorych w grupie CTH. Mediana ekspozycji na leczenie w grupie ERDA wynosiła 4,8 miesiąca, a w grupie CTH 1,4 miesiąca.

W przypadku ogólnych zdarzeń niepożądanych odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania następujących ogólnych kategorii AEs w grupie interwencji (ERDA) niż w grupie kontrolnej (CTH): TRAEs, AEs prowadzące do redukcji dawki, TRAEs prowadzące do redukcji dawki, AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia, TRAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia.

IS niższe ryzyko wystąpienia w grupie ERDA niż w grupie CTH odnotowano w zakresie SAEs związanych z leczeniem. Dla pozostałych kategorii AEs nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka.

Działania niepożądane miały podobne nasilenie w obu ramionach: AEs 3-4 stopnia oraz AEs ≥ 3 stopnia, odpowiednio 63,0% oraz 63,7% w ramieniu erdafitynibu oraz 64,3% oraz 64,3% w ramieniu chemioterapii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: zapalenie jamy ustnej (10,6%), hiponatremia (8,8%), zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (7,9%), onycholiza (4,8%), biegunka (4,0%), hiperfosfatemia (2,9%), zmniejszony apetyt (2,5%) i dystrofia paznokci (2,5%). W grupie interwencji istotnie częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano jedynie występowanie zapalenia jamy ustnej ≥ 3 stopnia oraz erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej ≥ 3 stopnia. Z kolei, ryzyko występowania neutropenii ≥ 3 stopnia było istotnie niższe w grupie chorych leczonych erdafitynibem niż w grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię.

Najczęstsze zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (bez względu na stopień na stopień nasilenia) odnotowane w grupie ERDA to: hiperfosfatemia (78,5%), biegunka (54,8%) i zapalenie jamy ustnej (45,9%). Natomiast w grupie CTH, najczęściej obserwowano: niedokrwistość (27,7%), alopecia (21,4%) oraz nudności (19,6%).

Wyniki porównania pośredniego ERDA vs EV (analiza MAIC, Van Sanden 2024) wskazują na IS większe ryzyko wystąpienia TRAE (bez względu na ciężkość i nasilenie) u pacjentów stosujących ERDA w porównaniu z pacjentami otrzymującymi EV. Z kolei w przypadku ryzyka wystąpienia TRAE w co najmniej 3 stopniu nasilenia nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami ERDA a EV.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

Przeprowadzono porównanie z enfortumabem wedotyny (EV) oraz chemioterapią (która w warunkach polskich odpowiada terapii docetakselem). Dla porównania z EV przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), dla porównania z CTH przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA). Ze względu na kategorię refundacyjną (w programie lekowym) wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjentów). Wyniki przedstawiono w wariancie z i bez RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie z RSS stosowanie erdafitynibu w ramach programu lekowego B.141.FM [REDAKTOWANE]. Różnica w kosztach pomiędzy ERDA a EV w przypadku wariantu bez RSS wyniosła 204 345 PLN.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie erdafitynibu w miejsce chemioterapii jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania ERDA vs CTH wyniósł [REDAKTOWANE] PLN/QALY w wariancie z RSS oraz 800 150 PLN/QALY w wariancie bez RSS. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (z/bez RSS) znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Do ograniczeń analizy należą m.in. wskazane przez wnioskodawcę niepewności dot. kosztów chemioterapii oraz kolejnych linii leczenia. Analitycy Agencji wskazują ponadto niepewność co do powszechności wykonywania badań genetycznych, kwestię wykorzystania niepublikowanych danych dot. jakości życia (użyteczności stanów zdrowia z badania THOR) oraz kwestię pacjentów w stanie ECOG 2.

Dodatkowo należy zaznaczyć, iż w analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono wyniki porównania ERDA vs CTH (winflunina lub docetaksel) raportowane w badaniu THOR dla populacji ITT. Jednocześnie winflunina nie podlega obecnie refundacji w Polsce. Zgodnie z wynikami scenariusza, w którym wykorzystano wyłącznie wyniki kliniczne dot. porównania ERDA vs docetaksel obserwuje się wzrost ICUR [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Balversa w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” wyniosą w wariancie z RSS [REDAKTOWANE]. natomiast w wariancie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 2,5 mln zł w 1. roku refundacji, ok. 6,5 mln zł w 2. roku refundacji i ok.9,3 mln zł w 3. roku refundacji.

Wyniki scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego) uwzględniających RSS, w których przyjęto odpowiednio o 25% niższy i 25% wyższy udział rynkowy względem założonego w wariancie podstawowym wykazały względem wariantu prawdopodobnego odpowiednio [REDAKTOWANE]

Ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni wskazali, że liczebność populacji stosującej wnioskowany lek w scenariuszu nowym może być nawet [REDAKTOWANE]

Uzasadnieniem dla przyjęcia wyższej liczebności populacji docelowej jest również fakt, iż zgodnie z danymi NFZ EV w 2024 r. stosowany był u 210 pacjentów. Przyjmując, że mutacja FGFR3 występuje u ok. 19% pacjentów, szacowana liczebność pacjentów po terapii EV może wynosić ok. 40 pacjentów. Należy mieć również na uwadze,

że do terapii produktem Balversa mogą kwalifikować się również pacjenci z ECOG 2. Dodatkowo, ze względu na potencjalny dostęp do terapii celowanej może nastąpić wzrost wykonywania badań genetycznych w kierunku mutacji FGFR3.

Według analityków Agencji należy również zwrócić uwagę na możliwe w niedalekiej przyszłości rozpoczęcie refundacji w ramach PL B.141.FM, dwóch innych przeciwciał monoklonalnych PD-L1/PD-1 (pembrolizumabu i niwolumabu), które niedawno były lub obecnie są oceniane w AOTMiT. Rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia w ramach ww. programu lekowego może spowodować wzrost potencjalnej populacji docelowej dla erdafitynibu

Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz dr hab. n. med. Jakub Kucharz nie zgłosili uwag do proponowanych zapisów programu lekowego. Dr n. med. Wiesław Bał zgłosił uwagi dot. m.in. monitorowania leczenia oraz monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne HAS 2025 i CDA 2025 oraz informacje o wyniku tzw. „szybkiej oceny” NCPE z 2024 r., w której nie zalecono pełnej oceny HTA ze względu na zaproponowaną cenę produktu i o trwających ocenach w NICE, SMC i G-BA. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono uwagę na skuteczność leczenia. W Kanadzie zaznaczono zaspokojenie potrzeb pacjentów, zwrócono jednak uwagę na wysoki koszt terapii. We Francji podkreślono konieczność przedstawienia wyników z dłuższych okresów obserwacji.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
III. W ramach analizy klinicznej: 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, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). d. Wśród potencjalnych komparatorów nie uwzględniono najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Proszę o przedstawienie uzasadnienia, dlaczego we wnioskowanej populacji BSC nie stanowi komparatora dla erdafitynibu.	d. NIE	Wnioskodawca wskazuje, że: <i>„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 CTH, tym bardziej nie będą populacją docelową dla erdafitynibu związanego z większym niż CTH ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.”</i> Niemniej zdaniem analityków Agencji, pacjenci na dalszych etapach terapii, którzy zrezygnowali z możliwości zastosowania CHT np. z powodu niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz uciążliwości terapii mogą kwalifikować się i decydować na doustną terapię ERDA.
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. b. W ramach analizy wrażliwości nie testowano scenariusza, w których refundacja erdafitynibu objęłaby tylko populację pacjentów ze stanem sprawności ECOG=0-1, tak jak ma to miejsce w przypadku pozostałych leków refundowanych w ramach programu.	a. ? b. NIE	a. wnioskodawca wskazuje, że nie ma danych umożliwiających porównanie między ERDA a chemioterapią opartą na związkach platyny i większość pacjentów w polskich warunkach przeszła leczenie taką terapią. Analitycy zgadzają się, że założenie jednakowej skuteczności różnych schematów CTH stanowiłoby ograniczenie, niemniej biorąc pod uwagę, iż w przypadku zastosowania ERDA u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym i zmianami genetycznymi FGFR3 po wcześniejszej terapii inhibitorem PD-1 lub PD-L1 stosowanej w ramach leczenia adjuwantowego, którzy nie otrzymali jeszcze leczenia CTH (czyli w ramach I linii leczenia systemowego stadium nieresekcyjnego/przerzutowego), właściwym komparator dla ERDA stanowiłaby chemioterapia oparta na cisplatynie. b. wnioskodawca wskazuje, że <i>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%).</i> W opinii analityków biorąc pod uwagę niewielką liczebność pacjentów z oceną sprawności ECOG 2 w badaniu THOR, ocena wielkości uzyskanych efektów klinicznych w tej grupie obarczona jest niepewnością, co uzasadnia ocenę scenariusza, w których refundacja erdafitynibu objęłaby tylko populację pacjentów ze stanem sprawności ECOG=0-1.
V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA): 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	a. ? c. NIE	a. wnioskodawca nie podaje uzasadnienia dla przyjętych założeń c. Patrz powyżej – komentarz do punktu 5b

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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. (...) c. W ramach analizy wrażliwości nie testowano scenariusza, w którym refundacja erdafitynibu objęłaby tylko populację pacjentów ze stanem sprawności ECOG=0-1.		

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Cersosimo 2024	Cersosimo RJ. Targeted and immunotherapy for the management of advanced urothelial carcinoma of the bladder. Am J Health Syst Pharm 2024; 81(22):1109-1123. DOI:10.1093/ajhp/zxae090
Daher 2024	Daher R, Ruplin A, Gupta S, Spiess PE, Kamat AM, Cigliola A, Tateo V, Mercinelli C, Grivas P, Necchi A. The spectrum of cutaneous toxicities related to novel genitourinary cancer therapies. Crit Rev Oncol Hematol 2024; 200:104420. DOI:10.1016/j.critrevonc.2024.104420
Deininger 2021	Deininger S, Törzsök P, Oswald D, Lusuardi L. Current Systemic Treatment Options in Metastatic Urothelial Carcinoma after Progression on Checkpoint Inhibition Therapy-A Systemic Review Combined with Single-Group Meta-Analysis of Three Studies Testing Enfortumab Vedotin. Cancers (Basel) 2021; 13(13). DOI:10.3390/cancers13133206
Kardoust Parizi 2021	Kardoust Parizi M, Margulis V, Lotan Y, Mori K, Shariat SF. Fibroblast growth factor receptor: A systematic review and meta-analysis of prognostic value and therapeutic options in patients with urothelial bladder carcinoma. Urol Oncol 2021; 39(7):409-421. DOI:10.1016/j.urolonc.2021.01.025
Koshkin 2021	Koshkin VS, Osbourne AS, Grivas P. Treatment options for advanced urothelial cancer after progression on chemotherapy and immune checkpoint inhibitors: a literature review. Transl Androl Urol 2021; 10(10):4022-4035. DOI:10.21037/tau-21-123
Li 2024	Li R, Linscott J, Catto JWF, Daneshmand S, Faltas BM, Kamat AM, Meeks JJ, Necchi A, Pradere B, Ross JS, van der Heijden MS, van Rhijn BWG, Loriot Y. FGFR Inhibition in Urothelial Carcinoma. Eur Urol 2024. DOI:10.1016/j.eururo.2024.09.012
Loriot 2019	Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, Fleming M, Rezazadeh A, Mellado B, Varlamov S, Joshi M, Duran I, Tagawa ST, Zakharia Y, Zhong B, Stuyckens K, Santiago-Walker A, De Porre P, O'Hagan A, Avadhani A, Siefker-Radtke AO. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2019; 381(4):338-348. DOI:10.1056/NEJMoa1817323
Loriot 2023a	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. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2023; 389(21):1961-1971. DOI:10.1056/NEJMoa2308849
Loriot 2023b	Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, Banek S, Laguerre B, Guadalupi V, Ku JH, Triantos S, Akapame S, Deprince K, Mukhopadhyay S, Siefker-Radtke AO. Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt). J Clin Oncol. 2023;41(suppl 17);LBA44619.
Matsubara 2024	Matsubara N, Miura Y, Nishiyama H, Taoka R, Kojima T, Shimizu N, Hwang J, Ote T, Oyama R, Toyozumi K, Mukhopadhyay S, Triantos S, Deprince K, Loriot Y. Phase 3 THOR Japanese subgroup analysis: erdafitinib in advanced or metastatic urothelial cancer and fibroblast growth factor receptor alterations. Int J Clin Oncol 2024; 29(10):1516-1527. DOI:10.1007/s10147-024-02583-3
Powles 2021	Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Wu C, Campbell M, Matsangou M, Petrylak DP. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021; 384(12):1125-1135. DOI:10.1056/NEJMoa2035807
Rosenberg 2023	Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Mamtani R, Wu C, Matsangou M, Campbell M, Petrylak DP. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol 2023; 34(11):1047-1054. DOI:10.1016/j.annonc.2023.08.016
Rosenberg 2024	Rosenberg JE, Mamtani R, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Sridhar SS, Pappot H, Gurney H, Bedke J, van der Heijden MS, Galli L, Keam B, Masumori N, Meran J, O'Donnell PH, Park SH, Grande E, Sengeløv L, Uemura H, Skaltsa K, Campbell M, Matsangou M, Wu C, Hepp Z, McKay C, Powles T, Petrylak DP. Health-related Quality of Life in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma from EV-301: A Phase 3 Trial of Enfortumab Vedotin Versus Chemotherapy. Eur Urol 2024; 85(6):574-585. DOI:10.1016/j.eururo.2024.01.007
Van Sanden 2024	Van Sanden S, Youssef A, Baculea S, Stubbs K, Triantos S, Yuan Z, Daly C. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Erdafitinib vs Enfortumab Vedotin in Patients with Locally Advanced Metastatic Urothelial Carcinoma. J Health Econ Outcomes Res 2024; 11(2):49-57. DOI:10.36469/001c.120954
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NICE	National Institute for Health and Care Excellence: Erdafitinib for treating metastatic or unresectable FGFR-altered urothelial cancer [ID1333] In development [GID-TA10252] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10252 (data dostępu: 7.04.2025 r.)
SMC	Scottish Medicines Consortium: erdafitinib (Balversa) https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/erdafitinib-balversa-full-smc2738/ (data dostępu: 7.04.2025 r.)
NCPE 2024	National Centre for Pharmacoeconomics: Erdafitinib (Balversa). HTA ID: 24034 https://www.ncpe.ie/erdafitinib-balversa-hta-id-24034/ (data dostępu: 7.04.2025 r.)
CDA 2025	Canada's Drug Agency: erdafitinib https://www.cda-amc.ca/erdafitinib (data dostępu: 7.04.2025 r.)

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erdafitinib (Urothelkarzinom, FGFR3 Veränderungen, vorbehandelt mit PD-(L)1-Inhibitor) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1158/ (data dostępu: 7.04.2025 r.)
HAS 2025	Haute Autorité de santé: BALVERSA (erdafitinib) - Carcinome urothélial https://www.has-sante.fr/jcms/p_3585759/fr/balversa-erdafitinib-carcinome-urothelial (data dostępu: 8.04.2025 r.)
ESMO 2024	https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2900075-9 [dostęp 16.04.2025]
PTOK 2024	Opinia ekspertów Wysocki et. Al. Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Onkol Prakt Klin Edu. Copyright © 2024 Via Medica, ISSN 2450–1646, e-ISSN 2450–6567
NCCN 2025.1	https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
EAU 2025	van der Heijden AG, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2025 Guidelines. Eur Urol. 2025 Mar 17:S0302-2838(25)00138-1. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.019. Epub ahead of print. PMID: 40118736.

Pozostałe publikacje

ChPL Balversa Charakterystyka Produktu Leczniczego Balversa (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 18.02.2025 r.)

13. Załączniki

- Załącznik 1. [REDACTED] 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, Analiza Problemu Decyzyjnego, Aestimo s.c. Wersja 1.0, Kraków 2025
- Załącznik 2. [REDACTED] - 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, Analiza Kliniczna, Aestimo s.c. Wersja 1.0, Kraków 2025
- Załącznik 3. [REDACTED] - 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, Analiza Ekonomiczna, Aestimo s.c. Wersja 1.1, Kraków 2025
- Załącznik 4. [REDACTED] - 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, Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Aestimo s.c. Wersja 1.1, Kraków 2025
- Załącznik 5. Odpowiedź na uwagi ws. niespełnienia wymagań minimalnych