



BP.401.3.2025.BW

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 16/2025
w dniu 22 kwietnia 2025 roku
w formie wideokonferencji**

Maciej Karaszewski otworzył posiedzenie o godzinie 10:07.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 7 osób):

1. Anna Czerniecka-Kubicka
2. Andrzej Dąbrowski
3. Katarzyna Galas
4. Paweł Grzesiewski
5. Maciej Karaszewski
6. Elżbieta Lanc
7. Tomasz Pasierski
8. Anna Socha-Banasiak
9. Małgorzata Sznitowska
10. Aleksandra Zasada

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Fruzaqla (fruquintinibum) w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Omjjara (mometoninibum) w ramach programu lekowego B.81. „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Minjuvi (tafasitamabum) w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.
5. Przygotowanie opinii dla substancji czynnej donepezili hydrochloridum we wskazaniach: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona.
6. Przygotowanie opinii dla substancji czynnej rivastigminum we wskazaniu: otępienie z ciałami Lewy'ego.
7. Przygotowanie opinii dla substancji czynnej quetiapinum we wskazaniu: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem.
8. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów. Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analitik Agencji podsumował najważniejsze dane z raportu dot. leku Fruzaqla (fruqintinibum).

We wstępnej dyskusji Rady uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Małgorzata Sznitowska, Maciej Karaszewski i Andrzej Dąbrowski.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Anna Czerniecka-Kubicka.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analitik Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu w sprawie leku Omjjara (momelotinibum).

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Katarzyna Galas, a następnie głos w dyskusji zabrali: Tomasz Pasierski, Katarzyna Galas, Maciej Karaszewski i Andrzej Dąbrowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analitik Agencji streścił raport dot. produktu leczniczego Minjuvi (tafasitamabum).

We wstępnej dyskusji Rady udział wzięli Andrzej Dąbrowski i Maciej Karaszewski.

Projekt stanowiska przedstawił Paweł Grzesiewski, a w doprecyzowaniu treści stanowiska uczestniczyli Maciej Karaszewski i Paweł Grzesiewski,

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Andrzej Dąbrowski przedstawił projekt opinii Rady do tematu dot. kontynuacji refundacji substancji czynnej donepezili hydrochloridum.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Małgorzata Sznitowska omówiła projekt opinii Rady do tematu dot. kontynuacji refundacji substancji czynnej rivastigminum.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Aleksandra Zasada przedstawiła projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji refundacji substancji czynnej quetiapinum.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:32.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 45/2025 z dnia 22 kwietnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Fruzaqla (fruquintinibum) w ramach programu
lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego
(ICD- 10: C18 – C20)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Fruzaqla (fruquintinibum), kapsułki twarde, 1 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163867;*
- *Fruzaqla (fruquintinibum), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163973,*

w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD- 10: C18 – C20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka do uzyskania progu efektywności kosztowej.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak jelita grubego to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 obejmuje rozpoznania: C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy, oraz C21 Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (wg ICD-11: 2B90 – Nowotwory złośliwe jelita grubego).

W większości przypadków rozwija się na podłożu uszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. rak in situ, carcinoma in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego – po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej. Guz pierwotny najczęściej zlokalizowany jest w odbytnicy (30-50%), esicy (15–20%), wstępnicy (14%), rzadziej w poprzecznicy (9%) lub zstępnicy (6%).

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych.

Według danych American Cancer Society, wskaźniki przeżyć 5-letnich przy wykryciu nowotworu jelita grubego w stadium *in situ* wynoszą 91%. Rozsianie się raka na sąsiadujące narządy zmniejsza ten wskaźnik do 73%, natomiast przerzuty raka jelita grubego do odległych narządów obniżają odsetki przeżyć 5-letnich do 13%. Ponieważ aż 80% wszystkich nowotworów jelita w chwili rozpoznania jest już w zaawansowanym stadium, średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60%. Natomiast w Polsce wskaźnik ten jest niższy i wynosi ok. 40%.

Pismami z dnia 15.01.2025 r., znak PLR.4500.3551.2024.17.DWI oraz PLR.4500.3551.2024.19.DWI (data wpływu do AOTMiT 15.01.2025 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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fruzaqla, Fruquintinibum, Kapsułki twarde, 1 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163867,
- Fruzaqla, Fruquintinibum, Kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163973,

w ramach programu lekowego: B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

Produkt leczniczy Fruzaqla jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej VEGFR-1, -2 i -3 o działaniu przeciwnowotworowym wynikającym z zahamowania angiogenezy guza. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2024 r.

Frukwentynib nie jest aktualnie refundowany, jak również nie jest refundowany żaden lek, który mógłby stanowić potencjalny komparator dla interwencji wnioskowanej, w związku z czym stosowana jest najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care, BSC). Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ dostępne są dwa leki stosowane w raku jelita grubego (ICD- 10: C18-C20) działające na receptory VEGFR: sunitynib (grupa limitowa: 1079.0, Sunitynib) i sorafenib (grupa limitowa 1078.0, Sorafenib). Frukwentynib, podobnie jak sunitynib i sorafenib, jest inhibitorem kinaz tyrozynowych VEGFR. Jednak kluczową różnicą jest jego selektywność. Frukwentynib jest selektywnym inhibitorem VEGFR-1, -2 i -3, co oznacza, że działa głównie na te receptory, wywierając silny wpływ na angiogenezę. Sunitynib i sorafenib, z kolei, są inhibitorami o szerszym spektrum działania, hamując oprócz VEGFR również inne kinazy, takie jak PDGFR, RAF i inne (KIT, FLT3, RET, RAF).

W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego stosuje się frukwentynib w monoterapii w trzeciej albo kolejnych liniach chemioterapii

po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF, lekach anty-EGFR oraz triflurydynie z typiracylem lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego.

Frukwintynib nie był do tej pory przedmiotem oceny Rady Przejrzystości. Zgodnie z wskazaniem refundacyjnym oraz dostępnymi terapiami w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii, frukwintynib ma być stosowany po udokumentowanej nieskuteczności lub braku możliwości zastosowania wcześniejszej:

- chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie,
- leków anty-VEGF (bewacyzmab, aflibercept),
- leków anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) oraz
- triflurydyny z typiracylem (w monoterapii /w skojarzeniu z bewacyzumabem).

Istnieje możliwość zastosowania immunoterapii przed wprowadzeniem do leczenia frukwintynibu.

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych frukwintynibu (Fruzaqla) przyjmowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i lekami anty-EGFR, i u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną typiracylem lub regorafenibem.

Dowody naukowe

Do głównej części opisowej wyników analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie z randomizacją (FRESCO 2), w którym porównano skuteczność frukwintynibu skojarzonego z najlepszą opieką medyczną (ang. Best Supportive Care, BSC) z placebo i BSC opisane w publikacji Dasari 2023 i Bekaii-Saab 2024. Ponadto, wnioskodawca dane w zakresie oceny jakości życia za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L przedstawił na podstawie abstraktu konferencyjnego Sobrero 2023 oraz dokumentu EMA (Fruzaqla : EPAR - Public assessment report).

Dodatkowo w ramach uzupełnienia, wnioskodawca przedstawił wyniki z prospektywnego, wieloośrodkowego, postmarketingowego, badania bez grupy kontrolnej (Li 2024), oceniającego bezpieczeństwo stosowania frukwintynibu w terapii skojarzonej i monoterapii.

W badaniu FRESCO 2 u pacjentów z mCRC, którzy byli wcześniej leczeni standardowymi terapiami wykazano statystycznie istotną poprawę dla:

Przeżycia całkowitego - mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,4 mies. (95%CI: 6,7; 8,2) w grupie otrzymującej frukwintynib w porównaniu do 4,8 mies. (95%CI: 4,0; 5,8) w grupie placebo. W grupie pacjentów stosujących frukwintynib wykazano istotnie statystycznie mniejsze o 34% ryzyko wystąpienia zgonu niż w grupie kontrolnej (HR=0,66; 95%CI: 0,55; 0,80; $p<0,001$).

Przeżycia bez progresji - mediana przeżycia bez progresji wynosiła 3,7 mies. (95%CI: 3,5; 3,8) w grupie otrzymującej frukwintynib w porównaniu do 1,8 mies. (95%CI: 1,8; 1,9) w grupie placebo. W grupie pacjentów stosujących frukwintynib wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby o 68% w porównaniu z placebo (HR=0,32; 95%CI: 0,27; 0,39; $p<0,001$).

W trakcie analizy aktywności przeciwnowotworowej udokumentowano obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie udokumentowano u 7 (1,5%) w grupie otrzymującej frukwintynib, w porównaniu z brakiem odpowiedzi w grupie placebo. Nie zaobserwowano całkowitych odpowiedzi w grupie frukwintynibu i placebo. Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie frukwintynibu wyniosła 10.7 miesiąca, natomiast wskaźnik kontroli choroby był wyższy w grupie frukwintynibu i wyniósł 56% (256 z 461 pacjentów), w porównaniu z 16% (37 z 230 pacjentów) w grupie placebo.

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu FRESCO 2 wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść frukwintynibu w występowaniu: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, zmniejszonego apetytu dowolnego stopnia, biegunki dowolnego stopnia, biegunki stopnia ≥ 3 , niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia, zmęczenia stopnia ≥ 3 , zespołu ręka-stopa dowolnego stopnia, zespołu ręka-stopa stopnia ≥ 3 , białkomoczu dowolnego stopnia, zaparcia dowolnego stopnia, dysfonii dowolnego stopnia, zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia, zapalenia błony śluzowej dowolnego stopnia, bólu stawów dowolnego stopnia, wzrostu aminotransferazy asparaginowej dowolnego stopnia i wzrostu aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu grupach była zbliżona. Zastosowanie frukwintynibu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu, w tym progresji choroby. Wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania trzeciego lub wyższego stopnia.

Wyniki z badania prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Li 2024) są spójne z profilem bezpieczeństwa dla frukwintynibu opisanym w badaniu FRESCO 2 (Dasari 2023). W badaniu Li 2024 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zalicza się: nadciśnienie tętnicze, astenia, zmniejszony apetyt, biegunka.

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (G-BA 2025, CADTH 2024) i 1 wstępną rekomendację negatywną (NICE 2024). G-BA 2025 i CADTH 2024 rekomendują stosowanie Fruzaqli wśród pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli dostępnymi standardowymi terapiami zgodnie z opisem wskazań rejestracyjnych EU.

Negatywna rekomendacja NICE, nie jest ostateczną rekomendacją. Projekt rekomendacji NICE został opublikowany na potrzeby procesu konsultacji. W projekcie rekomendacji leczenie frukwintynibem nie jest rekomendowane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których wcześniej stosowano leczenie chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie i/lub inhibitorami VEGF oraz inhibitorami EGFR w przypadku nowotworu typu dzikiego RAS. Dodatkowo należy podkreślić, że rekomendacja NICE odnosi się do zastosowania frukwintynibu na wcześniejszym etapie leczenia, przed terapią regorafenibem i triflurydyną-tipiracylem.

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w celu oceny opłacalności stosowania frukwintynibu (Fruzaqla) w porównaniu do BSC w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia, w ramach programu lekowego (PL) B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów użyteczności. Uzasadnienie do wyboru rodzaju analizy, było wykazanie istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka zgonu i progresji choroby dla frukwintynibu w badaniu RCT FRESCO-2.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w 10-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego stosowanie frukwintynibu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania frukwintynibu z BSC wyniósł odpowiednio [redacted] i 579 234 zł/QALY bez RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR, i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby, lub nie tolerują tego leczenia, będzie wiązało się ze

wzrostem wydatków płatnika publicznego o odpowiednio [REDAKTOWANO] i [REDAKTOWANO] z RSS oraz 90,13 mln zł i 178,37 mln zł bez RSS w I i II roku analizy. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne na podstawie danych NFZ dot. liczby pacjentów leczonych T/T za lata 2021-2024 i przyjętego z wariantu maksymalnego AWB wnioskodawcy odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Fruzaqla ([REDAKTOWANO] wskazany przez ekspertów klinicznych). Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą [REDAKTOWANO] i [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku analizy.

Główne argumenty decyzji

- Nowa opcja leczenia po nieskuteczności wcześniejszych terapii;
- Pozytywne rekomendacje kliniczne;
- Istotny wzrost wydatków płatnika publicznego;
- Lek refundowany tylko w jednym kraju w Europie.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.6.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Fruzaqla (frukwintynib) w ramach programu lekowego B.4 »Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)«”; data ukończenia: 10.04.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Takeda Pharma sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma sp. z o.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 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).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma sp. z o.o.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 46/2025 z dnia 22 kwietnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Omjjara (mometotinib) w ramach programu
lekowego B.81. „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne
Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego

- *Omjjara (mometotinib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526177,*
- *Omjjara (mometotinib), tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526184,*
- *Omjjara (mometotinib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl., GTIN 05909991526191,*

w ramach programu lekowego B.81. „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem, że koszt terapii lekiem Omjjara nie będzie przekraczać kosztu terapii pozostałymi refundowanymi inhibitorami JAK.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem stanowiska Rady jest rozszerzenie programu lekowego B.81. „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)” o możliwość leczenia chorych z PMF, post-PF MF i post-ET MF lekiem Omjjara (mometotinib), zgodnie z kryteriami kwalifikacji określonymi we wniosku refundacyjnym.

Pierwotna mielofibroza (PMF) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL1(-) [lub Ph(-)]. W jej przebiegu dochodzi do klonalnego rozrostu wywodzącego się z nowotworowo zmienionej komórki macierzystej. Atypowe megakariocyty wydzielają cytokiny powodujące włóknienie szpiku, objawy ogólne i kacheksję. Wtórnie do niewydolności prawidłowej hematopoezy rozwija się hematopoeza pozaszpikowa, zlokalizowana przede wszystkim w śledzionie i wątrobie, prowadząca do znacznego powiększenia tych narządów. Mielofibroza

(MF) może rozwijać się również na podłożu czerwienicy prawdziwej (PV) i nadpłytkowości samoistnej (ET) jako post-PV MF i post-ET MF.

Momelotynib i jego główny ludzki metabolit (M21), są inhibitorami dzięki odmiany kinazy janusowej 1 i 2 (JAK1/JAK2) oraz odmiany z mutacją aktywującą kinazy janusowej JAK2V617F, które biorą udział w mechanizmie sygnalizacji wielu cytokin i czynników wzrostu, które są ważne dla hematopoezy i funkcji immunologicznych. Włóknienie szpiku jest nowotworem mieloproliferacyjnym związanym z konstytutywną aktywacją i rozregulowaną sygnalizacją JAK, która przyczynia się do nasilenia stanu zapalnego i hiperaktywacji receptora aktywiny A typu 1 (ACVR1), znanego także jako receptor aktywiny podobny do kinazy receptorowej 2 (ALK-2). Ponadto momelotynib i M21 są bezpośrednimi inhibitorami ACVR1 co na dalszym etapie reguluje ekspresję hepcydyny w wątrobie, czego skutkiem jest zwiększenie dostępności żelaza i wytwarzania krwinek czerwonych. Momelotynib i M21 potencjalnie hamują dodatkowe kinazy, takie jak inne kinazy z rodziny JAK, inhibitor kinazy κ B (IKK), kinazy 1 związanej z receptorem interleukiny-1 (ang. interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1) i innych.

Produkt leczniczy Omjjara jest zarejestrowany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niedokrwistością, z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem.

Lek ma status leku sierocego we wskazaniu post-ET MF, post-PV MF i PMF.

Produkt leczniczy Omjjara nie był dotychczas przedmiotem oceny Rady Przejrzystości.

Jako dostępne technologie alternatywne Wnioskodawca wskazał ruksolitynib oraz fedratynib (oba leki są bezpłatnie dostępne w ramach ww. programu lekowego dla chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF). W subpopulacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 wnioskodawca jako alternatywną technologię medyczną wskazał najlepszą opiekę medyczną (BMT), w tym hydroksymocznik i interferon.

Wniosek refundacyjny zawiera instrument dzielenie ryzyka ().

Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 4 badania dla ocenianej interwencji, w tym 1 badanie RCT w populacji JAK-naive (uprzednio nieleczeni inhibitorami JAK) - SIMPLIFY-1, 2 badania RCT w populacji JAK-exp (uprzednio leczeni ruksolitynibem) – SIMPLIFY-2, MOMENTUM; 1 badanie RWD (MoReLife);

- 4 badania dla komparatorów, w tym 1 badanie RCT w populacji JAK-naïve (JAKARTA), 1 badanie RCT w populacji JAK-exp (FREEDOM-2), 2 badania nRCT w populacji JAK-exp (JAKARTA-2, FREEDOM).

Dodatkowo w analizie uwzględniono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Sureau 2021) oraz dwa porównania pośrednie metodą MAIC opublikowane w formie abstraktów (Platzbecker 2023, Palandri 2024).

Populacja JAK-naïve

Wyniki badania RCT SIMPLIFY-1 (po 24 tyg.), wskazują, że terapia MMB w porównaniu do RUX odznacza się:

- porównywalną skutecznością w zakresie: zmniejszenia objętości śledziony: $PD = 0,09 [0,02; 0,16]$, $p=0,011$, zmniejszenia nasilenia objawów choroby ocenianych w skali TSS o $\geq 50\%$: $PD = 0,09 [-0,08; 0,08]$, $p=0,98$;
- istotnie statystycznie wyższą skutecznością w zakresie: liczby pacjentów niezależnych od transfuzji krwinek czerwonych: $RR = 1,35 [1,14; 1,59]$, $p<0,001$, liczby pacjentów zależnych od transfuzji krwinek czerwonych: $RR = 0,75 [0,58; 0,98]$, $p = 0,019$.

Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres fazy randomizowanej w badaniu SIMPLIFY-1 mogli otrzymywać MMB w otwartej fazie przedłużonej badania. Maksymalny czas trwania leczenia MMB to 192 tygodnie. Spośród 92 pacjentów zależnych od transfuzji w momencie rozpoczęcia fazy przedłużonej badania SIMPLIFY-1 w grupie RUX→MMB, po 12 tyg. terapii MMB u 46% obserwowano uniezależnienie od transfuzji.

Porównanie pośrednie dowodów z badań dla MMB (SIMPLIFY-1) i FED (JAKARTA) wykazało, że obie interwencje są skuteczne i pozytywnie wpływają na zmniejszenie objętości śledziony oraz zmniejszenie nasilenia objawów choroby tj. zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$. Porównanie to ma jedynie charakter jakościowy (zestawienie wyników).

Populacja JAK-exp

Porównanie pośrednie dowodów z badań dla MMB (SIMPLIFY-2, MOMENTUM) i FED (JAKARTA-2, FREEDOM, FREEDOM-2) wskazuje, że obie interwencje są skuteczne i pozytywnie wpływają na zmniejszenie objętości śledziony oraz zmniejszenie nasilenia objawów choroby tj. zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$. Porównanie to ma jedynie charakter jakościowy (zestawienie wyników).

Wyniki porównania pośredniego metodą MAIC (Palandri 2024) wykazały, iż w populacji JAK-exp FED w porównaniu do MMB wykazał się istotnie wyższą skutecznością w przypadku odsetka pacjentów z $SVR \geq 35\%$ ($OR = 1,98 [95\% CI: 1,13; 3,48]$), natomiast nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interwencjami w przypadku odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja TSS $\geq 50\%$.

Skuteczność praktyczna

Stosowanie MMB w rzeczywistej praktyce klinicznej (badanie RWD MoReLife) wiązało się z korzystnym wpływem na zmniejszenie śledziony, zmniejszenie obciążenia objawami, a także poprawę zapotrzebowania na transfuzję.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja JAK-naïve

Wyniki badania RCT SIMPLIFY-1, wskazują, że terapia MMB w porównaniu do RUX odznacza się:

- niższym ryzykiem występowania AE prowadzących do redukcji lub chwilowego przerwania leczenia (RR = 0,61 [0,38; 0,99]), anemii (RR = 0,39 [0,27; 0,56], w tym stopnia ≥ 3 , RR = 0,27 [0,15; 0,48]) oraz trombocytopenii (RR = 0,64 [0,45; 0,91]) i nadciśnienia (RR = 0,45 [0,21; 0,97]);*
- wyższym ryzykiem występowania AE prowadzących do przerwania terapii (RR = 3,72 [1,43; 9,64]), AE prowadzących do utraty z badania (RR = 9,59 [2,26; 40,66]), powiązanych z efektem pierwszej dawki (RR = 7,07 [1,63; 30,71]), nudności (RR = 4,29 [2,03; 9,05]), niedociśnienia (RR = 19,18 [2,59; 141,98]) oraz neuropatii obwodowej (RR = 2,22 [1,08; 4,58]).*

Wyniki porównania pośredniego dokonanego metodą MAIC (Platzbecker 2023) wykazały, że w populacji JAK-naïve w grupie MMB w porównaniu do grupy FED istotnie niższe było ryzyko wystąpienia AE ≥ 3 stopnia, SAE oraz SAE prowadzących do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia oraz w przypadku szczegółowych AE, w grupie pacjentów przyjmujących MMB obserwuje się istotnie niższe ryzyko wystąpienia anemii (ogółem ≥ 3 stopnia), trombocytopenii (ogółem), bólu głowy (≥ 3 stopnia), biegunki oraz nudności.

Populacja JAK-exp

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że w grupie MMB w porównaniu z grupą FED raportowano numerycznie niższe odsetki pacjentów z AE prowadzącymi do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia, AE żołądkowo-jelitowych (nudności, biegunka, zaparcia) oraz anemii i trombocytopenii (z wyłączeniem badania MOMENTUM, gdzie anemia stanowiła kryterium włączenia). Jednocześnie stwierdzono w grupie MMB wyższy odsetek pacjentów z AE prowadzącymi do przerwania terapii, bólem głowy i astenią.

Wyniki porównania pośredniego dokonanego metodą MAIC (Platzbecker 2023) wykazały, że w populacji JAK-exp w grupie pacjentów przyjmujących MMB w porównaniu do FED, występuje istotnie niższe ryzyko wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii oraz redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia oraz w przypadku szczegółowych AE, w grupie pacjentów przyjmujących MMB obserwuje się istotnie niższe ryzyko wystąpienia anemii (ogółem i ≥ 3 stopnia), bólu głowy (≥ 3 stopnia), biegunki oraz nudności.

Wśród najistotniejszych ograniczeń analizy klinicznej należy wymienić:

- brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z FED, a także brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z tym komparatorem,
- brak uwzględnienia jako komparatora najlepszej opieki medyczną BMT,
- krótki, 24-tygodniowy okres trwania badań, niewystarczający, aby ocenić długoterminowe wyniki, takie jak przeżycie i progresję choroby, które mają krytyczne znaczenie w leczeniu MF,
- stosunkowo wysoki współczynnik utraty pacjentów z badań.

Odnosząc się do wytycznych klinicznych należy wskazać, że wśród możliwych do stosowania terapii pacjentów z objawową chorobą w NCCN 2025 wymienia się MMB i udział w badaniach klinicznych lub pakrytynib, RUX+luspatercept-aatm, leki ESA, danazol. W BSH 2024 momelotynib jest zalecany u osób z mielofibrozą i niedokrwistością, niezależnie od linii leczenia. W konsensusie GCG 2024 u pacjentów z anemią związaną z chorobą zaproponowano stosowanie inhibitora JAK (MMB lub pakrytynib), danazolu, luspaterceptu, leków ESA, IMiD lub terapie skojarzone, takie jak inhibitory JAK+ESA, danazol, luspatercept lub IMiD.

Ekspert kliniczny wskazał, że częstym powikłaniem stosowania leków stanowiących inhibitory kinazy JAK jest toksyczność hematologiczna – przede wszystkim niedokrwistość. U części chorych z tego powodu dawka leków jest zmniejszana (co prowadzi do mniejszej skuteczności), część pacjentów wymaga przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (KKCz). Ekspert wskazuje, że wprowadzenie do programu lekowego momelotynibu może prowadzić do zmniejszenia liczby pacjentów z MF wymagających przetoczeń KKCz.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z analizą Agencji należy przyjąć, że w przypadku populacji JAK-naïve z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim nie zachodzą okoliczności art. 13. ust. 3. ustawy o refundacji, zaś w pozostałych przypadkach zachodzą okoliczności ww. art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Szacunkowy dzienny koszt stosowania momelotynibu w miejsce ruksolitynibu lub fedratynibu jest wyższy (cena hurtowa brutto bez uwzględnienia RSS: [redacted] zł, a z uwzględnieniem RSS: [redacted] (MMB) vs 346,69 zł (RUX) vs 375,76 zł (FED).

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ w populacji JAK-naïve z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim wyniósł:

- bez RSS – 5 914 445 zł/QALY;
- z RSS – [redacted]/QALY.

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy, po korekcie o próg opłacalności:

- perspektywa NFZ – [REDACTED] zł;
- perspektywa wspólna – [REDACTED] zł.

W przypadku analiz kosztów konsekwencji oszacowano współczynniki CUR:

- w porównaniu z fedratynibem (populacja JAK-exp):
 - perspektywa NFZ – [REDACTED]/QALY vs [REDACTED] zł/QALY;
 - perspektywa wspólna – [REDACTED] zł/QALY vs [REDACTED] zł/QALY;
 - progowa CZN z perspektywy NFZ – [REDACTED] zł/opak.
- w porównaniu z BAT (populacja z ryzykiem pośrednim-1):
 - MMB: [REDACTED]/QALY;
 - BAT ogółem: 9 796 zł/QALY;
 - progowa cena zbytu: vs hydroksymocznik – [REDACTED] zł.

Zgodnie z dokonaną przez Agencję analizą w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu MMB ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego. Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii MMB w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie [REDACTED] w roku 2026 oraz [REDACTED] w roku 2027 r.

Odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych pozytywnych (CDA AMC, SMC, PBAC, NICE i HAS) i trzy rekomendacje negatywne (NCPE, HAS – w populacji nieleczzonej JAKi oraz w ramach wczesnego dostępu). Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę, lek jest finansowany w 4 krajach na 30 wskazanych.

Główne argumenty decyzji:

- Niezaspokojona potrzeba medyczna w przypadku chorych z niedokrwistością (udowodniona korzyść kliniczna w postaci zwiększenia niezależności od transfuzji).
- Pozytywne rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania leku w ocenianych grupach pacjentów.
- Brak przewagi w zakresie OS i PFS w porównaniu do refundowanych komparatorów, w związku z tym koszt terapii momelotinibem nie powinien być wyższy od kosztu terapii ruksolitynibem.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.80.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Omjjara (momelotynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.81. »Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)«”; data ukończenia: 10 kwietnia 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o.).

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 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. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Services Sp. z o. o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 47/2025 z dnia 22 kwietnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Minjuvi (tafasytamab) w ramach programu
lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe
(ICD- 10: C82, C83, C85)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Minjuvi (tafasytamab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol., kod GTIN: 09088885500694, w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD- 10: C82, C83, C85)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- *Minjuvi (tafasytamab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol., kod GTIN: 09088885500694 w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85).*

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) należą do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphoma, NHL) oraz stanowią dużą grupę nowotworów hematologicznych wywodzącą się z dojrzałych obwodowych limfocytów B (DLBCL stanowi najczęstszy podtyp NHL i obejmuje około 30-33% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych). Klonalny rozrost komórek limfoidalnych charakteryzuje się wysoką heterogenicznością i agresywnością. DLBCL może rozwijać się bezpośrednio lub poprzez transformację z bardziej łagodnego chłoniaka nieziarniczego.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Cechuje je znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby oraz innych czynników rokowniczych.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Minjuvi obejmuje leczenie pacjentów w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii, w 2. lub kolejnych liniach leczenia u dorosłych chorych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Terapia tafasytamabem była przedmiotem oceny Agencji w 2022 r. w ramach tworzenia wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) na podstawie art. 40a ust. 2 ustawy o refundacji. Dnia 21 lutego 2022 r. produkt leczniczy Minjuvi uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 25/2022) w sprawie uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Na podstawie art. 40a ust. 5 ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta, Minister Zdrowia uwzględnił m.in. produkt leczniczy Minjuvi na pierwszej liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności.

Na podstawie pozytywnie rozpatrzonego przez Ministra Zdrowia wniosku, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b ustawy o refundacji, produkt leczniczy Minjuvi (tafasytamab) od dnia 1 maja 2023 roku uzyskał refundację w ramach programu lekowego B.12.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata. Okres obowiązywania decyzji dla finansowania tafasytamabu upływa 30 czerwca 2025 roku.

Przedmiotowe wnioski złożone zgodnie z art. 24 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji dotyczą kontynuacji refundacji wnioskowanej technologii i są procedowane w związku z opublikowaniem przez Agencję zgodnie z art. 40a. ust. 7 ustawy o refundacji raportu z oceny efektywności terapii tafasytamabem objętej refundacją jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności w ramach programu lekowego B.12.FM.

Wniosek refundacyjny zawiera instrument dzielenie ryzyka.

Produkt leczniczy posiada status leku sierocego.

Dowody naukowe

Badania:

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania pierwotne dotyczące tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa-Len):

- L-MIND – badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczności i bezpieczeństwo Tafa-Len;*
- RE-MIND2 – badanie retrospektywne, obserwacyjne, z dopasowaniem kohort, w którym oceniano skuteczność Tafa-Len względem m.in. schematu: gemcytabina, oksaliplatyna w skojarzeniu z rytuksymabem (R-GemOx), polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR) oraz CAR-T.*

W badaniu L-MIND, w kolejnych datach odcięcia danych (tj. 30.11.2018; 30.10.2020; 14.11.2022), wyniki w zakresie wybranych punktów końcowych (OS, PFS, ORR, CRR i PRR) utrzymywały się na zbliżonym poziomie. Z kolei wyniki badania RE-MIND2 wskazują na istotną statystycznie przewagę Tafa-Len w zakresie OS względem Pola-BR i R-GemOx oraz w zakresie PFS i ORR względem R-GemOx. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu wyników skuteczności Tafa-Len z wynikami pacjentów leczonych CAR-T. W badaniach nie przedstawiono wyników oceny jakości życia pacjentów.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych niż przedstawione przez wnioskodawcę badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne:

W leczeniu pacjentów z r/r DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, wytyczne rekomendują m.in. terapię CAR-T, przeciwciała bispecyficzne (epkorytamab, glofitamab) oraz polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR). W dokumentach wytycznych zaleca się także schematy chemioterapii, tj. R-GemOx oraz terapię z wykorzystaniem lonkastuksymabu tezyryny. W dokumencie kanadyjskim (CCA 2025) podkreślono, że epkorytamab i glofitamab powinny być zastosowane u pacjentów, którzy już otrzymali lub nie mogą otrzymać terapii CAR-T, natomiast Pola-BR, należy stosować w przypadku drugiego nawrotu choroby lub późniejszych jej rzutów oraz u osób, które nie kwalifikują się do leczenia, lub nie tolerują R-GemOx lub przeciwciał bispecyficznych. Wytyczne amerykańskie (NCCN 2025) oraz niemieckie (DGHO 2024) zalecają również leczenie pacjentów z wykorzystaniem tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem.

Raport z oceny efektywności TLI:

Produkt leczniczy Minjuvi został poddany ocenie Agencji w zakresie efektywności technologii oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego w raporcie Nr: WS.425.4.2024.4.

Analizie poddano dane dotyczące 130 pacjentów leczonych tafasytamabem w ramach programu lekowego B.12.FM., włączonych w okresie od 4 maja 2023 r. do 5 listopada 2024 r. Przeanalizowano dane dotyczące wskaźników oceny skuteczności leczenia wg opisu programu lekowego B.12.FM. i zgodne z dostępnymi danymi SMPT: odpowiedź na leczenie, OS i PFS.

Mediana OS wyniosła 5 miesięcy, a zgon zareportowano u 73 (56,2%) pacjentów. Należy zaznaczyć, że dane otrzymane z SMPT nie dostarczają informacji na temat pacjentów po zakończeniu leczenia tafasytamabem w programie lekowym, w szczególności dotyczących ewentualnego, dalszego leczenia innymi substancjami. Oszacowana mediana PFS wyniosła ok. 4 miesiące, a zdarzenie w postaci progresji choroby potwierdzono u 27 (20,8%) pacjentów. Wśród pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie w postaci progresji lub zgonu obliczona mediana DOR wyniosła ok. 4,2 miesiąca (DCO: 13.11.2024 r.).

Ogólne wnioski wskazują, że wyniki efektywności w praktyce klinicznej odbiegają od wyników badania rejestracyjnego produktu leczniczego Minjuvi. Głównymi czynnikami wpływającymi na tę rozbieżność są: niedojrzałość wyników spowodowana ciągłym procesem kwalifikacji oraz krótszy czas obserwacji pacjentów leczonych w programie lekowym. Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Mediany przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji wyznaczone na podstawie danych z programu lekowego (odpowiednio około: 5 miesięcy oraz 4 miesiące) nie były zbliżone do tych osiągniętych w badaniu klinicznym (odpowiednio: 33,5 oraz 11,6 miesiąca). Różnicę odnotowano również w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi – 30% w programie lekowym vs 57,5% w badaniu klinicznym. Wiarygodna ocena profilu bezpieczeństwa nie była możliwa, ze względu na niewielką liczbę zdarzeń niepożądanych, raportowanych w systemie SMPT.

Analiza bezpieczeństwa:

W badaniu L-MIND odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event, TEAE) wyniósł ok. 91%, a TEAE ≥ 3 stopnia nasilenia u ok. 64% chorych. Najczęściej raportowane TEAE o dowolnym stopniu nasilenia w badaniu L-MIND (zgłaszane u $\geq 30\%$ chorych z populacji ogółem) obejmowały neutropenię (49,4%), anemię (37,0%) oraz biegunkę (37,0%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi TEAE były natomiast: zapalenie płuc (8,6%), gorączka neutropeniczna (6,2%) oraz nowotwór (4,9%).

Na podstawie analizy wyników wykonanej w badaniu RE-MIND2 stwierdzono, że AE wystąpiło u wyższego odsetka pacjentów leczonych z wykorzystaniem Tafa-Len w porównaniu do pacjentów leczonych R-GemOx (15,1% vs 5,4%). Zgon zareportowano u 48,6% chorych w kohorcie Tafa-Len oraz u 74,3% chorych w kohorcie R-GemOx. Najczęstszą przyczyną zgonu w obydwu grupach była progresja choroby.

Zgodnie z bazą VigAccess i ADRReports (stan na 31.03.2025) wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych tafasytamabu wymieniano zaburzenia ogólne i stany miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz infekcje i zarażenia.

Zgodnie z komunikatami bezpieczeństwa, profil najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych jest podobny w przypadku tafasytamabu i polatuzumabu wedotyny – najczęściej odnotowane powikłania dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, infekcji i zarażeń oraz zaburzeń krwi i układu limfatycznego.

Rekomendacje refundacyjne:

Odnaleziono jedną rekomendację pozytywną G-BA 2022 (Niemcy), jedną rekomendację pozytywną warunkowo ZORG 2023 (Niderlandy) oraz trzy rekomendacje negatywne – NICE 2023 (Wielka Brytania), SMC 2023 (Szkocja), CADTH 2023 (Kanada), w których zwraca się między innymi uwagę na ograniczenia danych klinicznych oraz brak bezpośredniego porównania z dostępnymi komparatorami.

Produkt leczniczy jest refundowany w 7 krajach UE i EFTA.

Problem ekonomiczny

Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym wynosi [] chorych w I roku refundacji oraz [] chorych w II roku refundacji.

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego (około [] zł w I roku oraz około [] zł w II roku), przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.

Główne argumenty decyzji:

- Produkt leczniczy Minjuvi (tafasytamab) jest już refundowany w ramach programu lekowego B.12.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego. Wniosek dotyczy kontynuacji refundacji.

- *Zapewnienie pacjentom kontynuacji leczenia oraz alternatywnej opcji terapeutycznej.*
- *Wytyczne amerykańskie (NCCN 2025) oraz niemieckie (DGHO 2024) zalecają również leczenie pacjentów z wykorzystaniem tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: WS.423.1.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Minjuvi (tafasytamab) w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”; data ukończenia: 9 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Incyte Biosciences Distribution B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Incyte Biosciences Distribution B.V. 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. z 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. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Incyte Biosciences Distribution B.V.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 68/2025 z dnia 22 kwietnia 2025 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną donepezili hydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną donepezili hydrochloridum we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- *otępienie z ciałami Lewy'ego;*
- *otępienie w przebiegu choroby Parkinsona.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego to nabyte, przewlekłe zaburzenia różnych wyższych funkcji korowych (szczególnie pamięci i intelektu) oraz zaburzenia osobowości. Nazwa otępienia związana jest z obecnością kwasochłonnych wtrętów cytoplazmatycznych opisanych jako ciała Lewy'ego, które występują szczególnie w korze skroniowej i limbicznej. Ciała Lewy'ego można spotkać także u pacjentów z chorobą Parkinsona, ale nie są tak powszechne jak w otępieniu z ciałami Lewy'ego. Z kolei w otępieniu z ciałami Lewy'ego występują zaniki neuronów w okolicy nigrostriatalnej, nie są jednak tak wyraźne jak w chorobie Parkinsona.

U ok. 40% pacjentów z chorobą Parkinsona może rozwinąć się otępienie. Ryzyko jego wystąpienia jest u tych chorych ok. czterokrotnie wyższe niż u zdrowych osób w tym samym wieku. Wzrasta ono wraz z wiekiem w momencie ustalenia rozpoznania, ze współistnieniem depresji oraz zaawansowanymi zaburzeniami ruchowymi. Otępienie w chorobie Parkinsona jest trzecią, co do częstości postacią zespołu otępiennego. Współistnienie otępienia ogranicza przydatność niemal wszystkich leków wpływających na ruchowe objawy choroby, ponieważ w tej grupie chorych znacznie częściej dochodzi do efektów niepożądanych tych leków, takich jak urojenia. Otępienie nakłada się na łagodne zaburzenia funkcji poznawczych typowe dla choroby Parkinsona. U większości chorych

bez współistniejącego otępienia stwierdza się spowolnienie procesów myślowych i zaburzenie funkcji wzrokowo-przestrzennych. W przypadku dołączenia się otępienia wykazują oni także zaburzenia pamięci i sprawności językowej (zwłaszcza płynności werbalnej). Wśród pacjentów z chorobą Parkinsona częstość występowania nowych przypadków z otępieniem wynosi 7% rocznie. W miarę wzrostu ryzyka wraz z wiekiem, ok. 85. r. życia może ona wynieść, ponad 65%, co sugeruje, że otępienie jest nieuchronną konsekwencją choroby Parkinsona.

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy aktualizacji i kontynuacji finansowania ze środków publicznych substancji czynnej donepezilum opiniowanej pozytywnie przez Radę i Prezesa Agencji w 2013, 2016, 2019 i 2022 roku.

Dowody naukowe

Najnowsze zalecenia praktyki klinicznej u chorych z otępieniem opublikowane jako „Clinical Practice Guidelines for Dementia: Recommendations for Cholinesterase Inhibitors and Memantine. Dement Neurocogn Disord. 2025 Jan;24(1):1-23” oraz kilka innych publikacji z 2024 roku odnoszą się do zasadności stosowania donepezilu.

W tych publikacjach, eksperci stwierdzają, że swoiste i odwracalne inhibitory esterazy acetylocholinowej, takie jak donepezil poprawiają funkcje poznawcze i zmniejszają nasilenie demencji u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego oraz z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona. Ich stosowanie w tych wskazaniach jest więc nadal zasadne.

Główne argumenty decyzji

- Jest to kontynuacja zaleceń finansowania ze środków publicznych substancji czynnej donepezil, opiniowanej pozytywnie przez Radę i Prezesa Agencji w 2013, 2016, 2019 i 2022 roku.
- W najnowszych publikacjach, eksperci stwierdzają, że swoiste i odwracalne inhibitory esterazy acetylocholinowej, takie jak donepezil poprawiają funkcje poznawcze i zmniejszają nasilenie demencji u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego oraz z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona. Ich stosowanie w tych wskazaniach jest więc nadal zasadne.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146).



Opinia Rady Przejrzystości

nr 69/2025 z dnia 22 kwietnia 2025 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną rivastigminum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. otępienie z ciałami Lewy'ego

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną rivastigminum we wskazaniach pozarejestacyjnych: otępienie z ciałami Lewy'ego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Otępienie z ciałami Lewy'ego charakteryzuje się obecnością w korze mózgowej oraz w istocie szarej kwasochłonnych wtrętów cytoplazmatycznych opisanych, jako ciała Lewy'ego. Wiąże się też ze zmniejszeniem aktywności transferazy acetylocholino. Skuteczność rywastygminy wynika z jej działania jako inhibitora cholinesterazy i lek łagodzi symptomy neuropsychiatryczne oraz ma pozytywny wpływ na funkcje poznawcze pacjentów. Wskazania rejestacyjne produktów leczniczych z rywastygminą odnoszą się jednak do leczenia choroby o innej etiologii: typu alzheimerowskiego i u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

Opierając się na opublikowanej metaanalizie i wytycznych towarzystw naukowych Rada Przejrzystości wydała pozytywne opinie dotyczące refundacji leków zawierających substancję czynną rivastigminum w terapii otępienia z ciałami Lewy'ego: 24 czerwca 2019 r. (uchwała 188/2019), a potem 23 maja 2022 r. (uchwała nr 84/2022).

Dowody naukowe

W okresie od poprzedniej decyzji pojawiły się kolejne publikacje wskazujące na szerokie zastosowanie rywastygminy w przedmiotowym wskazaniu pozarejestacyjnym. Opublikowane zostały nowe analizy systematyczne i metaanalizy dowodów na skuteczność kliniczną inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, w leczeniu otępienia z ciałami Lewy'ego (Kim 2025, Watts 2023, Khan 2024). Publikacja Kim 2023 stanowi aktualne wytyczne kliniczne przygotowane przez Korean Dementia Association.

Odnaleziono liczne publikacje (Lee 2022, Watanabe 2023, MacDonald 2022, Fallon 2023, Sinha 2023, Xu 2024, Tirlea 2023, Rothenberg 2023, Chutia 2023) wskazujące na szerokie zastosowanie rywastygminy w omawianym wskazaniu pozarejestacyjnym, przy czym działania uboczne klasyfikowane są jako stosunkowo łagodne i akceptowalne przez pacjentów.

W roku 2024 zostało zainicjowane niekomercyjne badanie kliniczne (Chinese University of Hong Kong) mające na celu zbadanie skuteczności systemów transdermalnych z rywastygminą w terapii otępienia z ciałami Lewy'ego.

Główne argumenty decyzji

- *aktualne publikacje poszerzają dowody na duże znaczenie rywastygminy jako leku skutecznego w terapii wnioskowanego wskazania,*
- *nie znaleziono doniesień o gorszym profilu bezpieczeństwa niż dotychczas obserwowany.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146).



Opinia Rady Przejrzystości
nr 70/2025 z dnia 22 kwietnia 2025 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
quetiapinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. zaburzenia psychiczne
inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną quetiapinum 25 mg we wskazaniach pozarejestacyjnych: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rada Przejrzystości pozytywnie oceniła zasadność kontynuacji refundacji kwetiapiny w swoich poprzednich Opiniach nr 189/2019 z dnia 24 czerwca 2019 r. oraz nr 85/2022 z dnia 23 maja 2022 r. w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej międzynarodowych towarzystw naukowych wskazując, że u pacjentów z poważnymi epizodami depresyjnymi, zalecane jest zastosowanie kwetiapiny, jako terapii dodanej u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie antydepresantami; u starszych pacjentów z demencją atypowe leki przeciwpsychotyczne, zwłaszcza kwetiapina, mają mniej działań niepożądanych o charakterze pozapiramidowym i należy je rozważyć w przypadku pacjentów z majaczeniem i zespołem pozapiramidowym; u pacjentów z jednobiegunowym zaburzeniem depresyjnym, w przypadku częściowej odpowiedzi na leki należy rozważyć rozszerzenie leczenia między innymi o kwetiapinę.

Dowody naukowe

W okresie od ostatniej oceny opublikowane zostały dwie aktualizacje wytycznych praktyki klinicznej (HCP 2023, NHS 2024), które nie zmieniają wnioskowania w przedmiocie analizy.

Odnalezione nowe dane naukowe, w tym opisy przypadków, prace przeglądowe, i badania kohortowe, wskazują na stosowanie kwetiapiny w leczeniu zaburzeń psychicznych innych niż wymienione w ChPL, u pacjentów z otępieniem. Należy

jednak mieć na uwadze możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia syndromu serotoninowego.

Główne argumenty decyzji

- *Dane naukowe wskazujące na stosowanie kwetiapiny w zaburzeniach innych niż schizofrenia i choroba dwubiegunowa;*
- *Wytyczne praktyki klinicznej;*
- *Przeprowadzona aktualizacja danych potwierdza wcześniejsze wnioskowanie Rady.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)