



DOR.401.8.2025.LAn

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 48/2025
w dniu 12 listopada 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. Roman Junik
4. Maciej Karaszewski
5. Marcin Kołakowski
6. Marcin Lipowski
7. Zbigniew Siudak
8. Anna Socha-Banasiak
9. Małgorzata Sznitowska

Członkowie Rady nieobecni przy rozpoczęciu posiedzenia:

1. Robert Bryzek

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 zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Przezoskrzelowa biopsja z wykorzystaniem elektromagnetycznej nawigacji bronchoskopowej”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Calquence (acalabrutinibum) w ramach programu lekowego: B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku AKANTIOR (polihexanidum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów chorych na zapalenie rogówki wywołane przez Acanthamoeba (ICD-10: H19.2)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rystiggo (rozanolixizumabum) w ramach programu lekowego: B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny produktu Capvaxive (szczepionka przeciw pneumokokom) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych powyżej 65. roku życia.

7. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leków:
 - a) Opdivo (nivolumabum)
 - b) Yervoy (ipilimumabum)w ramach programu lekowego: B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.
8. Przygotowanie opinii w sprawie zmian w programie lekowym B.27. „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”.
9. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Marcin Lipowski zgłosił potencjalny konflikt interesów odnoszący się do pkt. 3 proponowanego porządku obrad (lek Calquence), jednak Rada uznała, że nie ma on charakteru wykluczającego i nie podjęła decyzji o wyłączeniu go z głosowania. Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) zaakceptowała proponowany porządek obrad.

Do posiedzenie dołączył Robert Bryzek,
który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Ad 2. Analitik Agencji podsumował najważniejsze informacje z raportu dot. przezoskrzelowej biopsji.

Rada wysłuchała stanowiska eksperta z dziedziny medycyny, dopuszczonego do udziału w posiedzeniu, który odpowiadał również na pytania.

We wstępnej dyskusji Rady głos zabrali: Maciej Karaszewski, Małgorzata Sznitowska, Andrzej Dąbrowski, Marcin Kołakowski i Anna Socha-Banasiak.

Projekt stanowiska Rady przygotowali Andrzej Dąbrowski i Roman Junik, a przedstawił Andrzej Dąbrowski.

W dalszej dyskusji Rady i doprecyzowaniu treści uchwały uczestniczyli: Andrzej Dąbrowski, Maciej Karaszewski, Marcin Kołakowski i Małgorzata Sznitowska.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analitik Agencji omówił dane dot. leku Calquence (acalabrutinibum).

Głos zabrali: Andrzej Dąbrowski, Maciej Karaszewski i Roman Junik.

Projekt stanowiska Rady przygotowali Roman Junik i Andrzej Dąbrowski, a w doprecyzowaniu jego treści uczestniczyli: Maciej Karaszewski, Roman Junik i Andrzej Dąbrowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analitik Agencji przedstawił prezentację o leku AKANTIOR (polihexanidum).

We wstępnej dyskusji Rady głos zabrali: Małgorzata Sznitowska, Andrzej Dąbrowski i Robert Bryzek.

Projekt stanowiska Rady przygotowali Marcin Lipowski i Robert Bryzek, a przedstawił Marcin Lipowski.

W formułowaniu końcowej wersji uchwały udział wzięli: Marcin Lipowski, Maciej Karaszewski i Małgorzata Sznitowska.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analitik Agencji omówił raport dot. leku Rystiggo (rozanolixizumabum).

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów, dopuszczonego do udziału w posiedzeniu.

Głos zabrali Małgorzata Sznitowska i Marcin Lipowski.

Projekt stanowiska Rady przygotowali Zbigniew Siudak i Robert Bryzek, a przedstawił Zbigniew Siudak.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji uchwały głos zabrali: Maciej Karaszewski, Andrzej Dąbrowski i Marcin Kołakowski.

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

Posiedzenie opuścił Zbigniew Siudak.

Ad 6. Analitik Agencji zaprezentował kluczowe informacje o szczepionce przeciw pneumokokom Capvaxive.

We wstępnej dyskusji Rady udział wzięli: Maciej Karaszewski, Małgorzata Sznitowska, Andrzej Dąbrowski, Marcin Kołakowski i Anna Socha-Banasiak.

Projekt stanowiska Rady przygotowali Małgorzata Sznitowska i Robert Bryzek.

W formułowaniu końcowej wersji uchwały głos zabrali: Maciej Karaszewski, Małgorzata Sznitowska i Marcin Kołakowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analitik Agencji przedstawił szczegóły z raportu dot. leków Opdivo (nivolumabum) i Yervoy (ipilimumabum).

Głos zabrali: Małgorzata Sznitowska, Andrzej Dąbrowski, Maciej Karaszewski i Marcin Kołakowski.

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów, dopuszczonego do udziału w posiedzeniu, który odpowiadał również na pytania.

Projekty stanowisk Rady dot. leku Opdivo i Yervoy przygotowali i przedstawili Marcin Kołakowski i Anna Socha-Banasiak.

Po przeprowadzonej dyskusji Rady, w której uczestniczyli: Marcin Lipowski, Maciej Karaszewski, Anna Socha-Banasiak i Andrzej Dąbrowski i w wyniku której doprecyzowano treści stanowisk, Prowadzący zarządził głosowania:

- a) dot. leku Opdivo: Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 6 do protokołu).
- b) dot. leku Yervoy: Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 8. Analitik Agencji przedstawił prezentację dot. zmian w programie lekowym B.27.

Projekt opinii Rady przedstawiła Anna Czerniecka-Kubicka.

W dyskusji oraz formułowaniu końcowej wersji uchwały udział wzięli: Maciej Karaszewski, Anna Czerniecka-Kubicka i Marcin Kołakowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 9. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 15:46.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 161/2025 z dnia 12 listopada 2025 roku
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Przezoskrzelowa biopsja z wykorzystaniem elektromagnetycznej
nawigacji bronchoskopowej” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Przezoskrzelowa biopsja z wykorzystaniem elektromagnetycznej nawigacji bronchoskopowej” jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca jest jednym z najpowszechniejszych nowotworów złośliwych na świecie. W płucach może rozwinąć się kilkadziesiąt różnych typów nowotworów, różniących się budową mikroskopową, przyczyną rozwoju, lokalizacją czy rokowaniem.

W diagnostyce tych nowotworów, większość wytycznych (NCCN, NICE, ESMO, PTOK, CHEST) rekomenduje wybór metod najmniej inwazyjnych, przy jednoczesnym zapewnieniu wysokiej skuteczności diagnostycznej i jakości materiału biologicznego. Kluczową rolę odgrywają badania obrazowe (TK, PET-TK, MRI), bronchoskopia (giętka, z użyciem światłowodu, robotyczna, elektromagnetyczna nawigacja bronchoskopowa – ENB), biopsje przezklatkowe (TTNA, TTNB), techniki endosonograficzne (EBUS, EUS) oraz połączenie technik ultrasonograficznych/bronchoskopowych z biopsyjnymi (EBUS-TBNA, EUS-FNA). W przypadku niepowodzenia metod podstawowych przewiduje się zastosowanie technik bardziej inwazyjnych, takich jak torakoscopia, mediastinoskopia lub VATS.

Wytyczne PTOK, NCCN, EACTS/ESTS, HSE, SIGN i CHEST wskazują przydatność elektromagnetycznej nawigacji bronchoskopowej (ENB) w diagnostyce zmian obwodowych. ENB znajduje rosnące uznanie jako małoinwazyjna metoda diagnostyczna, szczególnie w przypadku zmian obwodowych i trudnodostępnych. Wytyczne PTOK wskazują na umiarkowaną czułość ENB (ok. 70%), lecz mniejsze

ryzyko powikłań związanych z jej zastosowaniem, w porównaniu z TTNA. Wytyczne SIGN wskazują, że zastosowanie zaawansowanych technik bronchoskopowych (w tym ENB) należy rozważyć u pacjentów z podejrzeniem nowotworu, u których pobranie odpowiedniego materiału diagnostycznego przy użyciu tradycyjnych metod zakończyło się niepowodzeniem.

Opis ocenianej technologii medycznej

Elektromagnetyczna nawigacja bronchoskopowa (ENB), nazywana też elektromagnetyczną bronchoscopią nawigacyjną, to małoinwazyjna metoda pozwalająca na usprawnienie procesu diagnostycznego oraz leczenie obwodowych zmian płuca, w tym jego wczesnego stadium i innych nowotworów złośliwych płuca. Wykorzystuje zaawansowany system nawigacyjny uwzględniający ruchy oddechowe, co zwiększa dokładność diagnostyczną i bezpieczeństwo procedury w porównaniu z innymi metodami. Procedura ENB pozwala na wizualizację dróg oddechowych, pobieranie próbek do badań histopatologicznych i genetycznych oraz znakowanie zmian na potrzeby chirurgii lub radioterapii. ENB bazuje na trójwymiarowej mapie, uwzględniającej faktyczną anatomię pacjenta, stworzonej na podstawie obrazów z TK i/lub PET. Nawigowanie bronchoskopem odbywa się w czasie rzeczywistym, zabieg trwa 30–120 min. W celu poprawy dokładności diagnostycznej ENB może być łączona z innymi procedurami: fluoroskopią, stożkową tomografią komputerową lub EBUS/R-EBUS. Przeciwwskazania do wykonania ENB są zbieżne z przeciwwskazaniami dla przezoskrzelowej biopsji płuca i konwencjonalnej bronchoskopii. Złożoność procedury wymaga posiadania dużych umiejętności i doświadczenia od operatora, dlatego wykonywana jest w wyspecjalizowanych ośrodkach przez wysoko wykwalifikowany zespół. Obecnie w Europie certyfikat CE posiadają systemy superDimension – Medtronic (wycofany ze sprzedaży) oraz SPiN Thoracic Navigation System (Olympus).

Jako populację docelową dla procedury ENB wskazano dorosłych pacjentów z podejrzeniem: nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34.0–34.9), wtórnego nowotworu złośliwego płuc (C78.0) oraz nowotworu o niepewnym lub nieznanym charakterze w obrębie układu oddechowego i klatki piersiowej, u których występują przeciwwskazania do wykorzystania standardowych małoinwazyjnych metod (np. TTNA, bronchofiberoskopia), ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z POChP.

Szacunkowa, roczna liczba pacjentów kwalifikujących się do wykonania procedury ENB wynosi ok. 1 350 – 2 160 pacjentów (uwzględniono nowo rozpoznane przypadki raka płuca z ciężką postacią POChP będące, wg KŚOZ, główną grupą docelową dla diagnostycznego zastosowania ENB).

Dowody naukowe

Dotychczasowe dowody naukowe pochodzą z przeglądów systematycznych i badań z randomizacją, i co prawda nie wykazują jednoznacznej przewagi w skuteczności ENB w diagnostyce zmian w płucach w porównaniu z technologiami alternatywnymi, ale wskazują, że ENB jest metodą o zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa.

Ograniczenia przeglądów systematycznych

Do wniosków wynikających z analizy przeglądów systematycznych należy podchodzić z ostrożnością, ze względu na ich ograniczenia, m.in.: niską jakość i retrospektywny charakter badań włączonych do przeglądów, niską liczebność i heterogeniczność populacji w badaniach włączonych do przeglądów, niejednorodność sposobu raportowania danych w publikacjach poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądach, brak spójnego standardu referencyjnego do potwierdzania wyników testów, różne definicje punktów końcowych w badaniach włączanych do przeglądów, możliwość wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z wybiórczego publikowania, a także metaanalizę wyników z badań z randomizacją i badań obserwacyjnych.

Ograniczenia RCT

Wyniki analizowanych RCT należy interpretować z ostrożnością ze względu na występujące ograniczenia, m.in.: jednoośrodkowy charakter części badań, małą liczebność populacji w kilku badaniach, zróżnicowane populacje obejmujące m.in. wyłącznie pacjentów z Azji lub specyficzne kryteria anatomiczne zmian płucnych, brak pełnych danych z publikacji lub ograniczony dostęp do wyników wszystkich punktów końcowych, brak zaślepienia pacjentów i operatorów we wszystkich badaniach (wynikający z charakteru interwencji), brak standaryzacji technik biopsji oraz problemy metodyczne, takie jak brak szczegółowych informacji o sposobie randomizacji i alokacji, zastosowanie randomizacji klastrowej zamiast indywidualnej lub przedwczesne zakończenie badania z powodu problemów rekrutacyjnych.

Problem ekonomiczny

Jest to metoda stosunkowo droga. Koszty generowane są głównie przez zakup sprzętu i oprogramowania.

Aktualnie, ENB jest objęta refundacją tylko w kilku bardzo bogatych krajach – Niemczech, Holandii, USA i Wielkiej Brytanii.

Przewidywana liczba pacjentów otrzymujących ENB w kolejnych latach wariantu podstawowego analizy wynosi: 1. rok: 2 160, 2. rok: 2 248, 3. rok: 2 330. Liczby te są obarczone dużą niepewnością.

Szacunkowe koszty inkrementalne zastosowania nowej metody w latach 2026-2028 wynoszą odpowiednio:

- *wariant minimalny: 1. rok: 5 003 226 zł, 2. rok: 5 199 503 zł, 3. rok: 5 395 781 zł, łącznie: 15 598 510 zł,*
- *wariant maksymalny: 1. rok: 20 895 550 zł, 2. rok: 21 740 705 zł, 3. rok: 22 580 675 zł, łącznie: 65 216 930 zł.*

Główne argumenty decyzji

- *Istnieją alternatywne technologie medyczne dla ENB: bronchofiberoskopia, ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa (EBUS/R-EBUS), ultrasonografia endoskopowa przezprzełykowa (EUS), przezklatkowa biopsja igłowa (TTNB)/przezklatkowa aspiracja igłowa pod kontrolą TK lub USG (TTNA).*
- *W diagnostyce zmian zlokalizowanych w płucu, opłucnej i śródpiersiu ENB charakteryzuje się czułością i swoistością diagnostyczną porównywalną do metod alternatywnych.*
- *Wprowadzenie ocenianego świadczenia do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy.*
- *Procedura ENB jest objęta ubezpieczeniem zdrowotnym tylko w kilku, bogatych krajach: w Niemczech, Holandii, USA i Wielkiej Brytanii. Jest ona również stosowana w innych państwach, przy czym jej rozliczanie odbywa się w ramach standardowych procedur bronchoskopowych, bez odrębnych kodów.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.420.7.2025 „Przezoskrzelowa biopsja z wykorzystaniem elektromagnetycznej nawigacji bronchoskopowej – Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej”; data ukończenia 4.11.2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. *Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.*



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 162/2025 z dnia 12 listopada 2025 roku
w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu
lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe
(ICD-10: C82, C83, C85)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence (acalabrutinibum), tabl. powl., 100 mg, 60 szt., GTIN: 05000456071116, w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku jest produkt leczniczy Calquence (acalabrutinibum), tabletki powlekane 100 mg, 60 sztuk, w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Odpłatność: bezpłatnie, istniejąca grupa limitowa: 1166.1, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – akalabrutynib. Proponowana cena zbytu netto [redacted] Wniosek obejmuje instrument dzielenia ryzyka. Wnioskodawca: AstraZeneca.

Wnioskowane wskazania dla leku Calquence są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi odnoszącymi się do chłoniaka komórek płaszczka (mantle cell lymphoma, MCL) i dotyczą zastosowania leku Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem MCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT) oraz zastosowania leku Calquence w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie MCL.

Wskazanie zarejestrowane, obejmujące zastosowanie Calquence w monoterapii, jest dodatkowo zawężone o brak wcześniejszego leczenia inhibitorem BTK. Tym samym zastosowanie akalabrutynibu w razie nietolerancji/nieakceptowalnej toksyczności stosowanego w tym programie ibrutynibu byłoby leczeniem off-label.

MCL (ICD-10: C85.7) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (non-Hodgkin lymphoma). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych

limfocytów B i nacieka strefę płaszczą wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym, jak i przewlekłym. Choroba ma charakter nawrotowy, a wraz z jej postępem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi 5-6 lat. Pacjenci z progresją choroby po leczeniu BTKi mają złe rokowanie, mediana całkowitego przeżycia wynosi 6-10 miesięcy.

Liczba chorych z rozpoznaniem C85.7 w 2024 r. wyniosła 5 494, a nowych zachorowań 1 640. W oparciu o te dane nie można oszacować populacji docelowej, gdyż rozpoznanie C85.7 może obejmować również inne typy chłoniaka. W ramach programu B.12.FM w 2024 r. BTKi ibrutynib otrzymało 335 chorych, co kosztowało 24 397 536, 39 PLN.

Alternatywną technologią medyczną dla akalabrutynibu w I linii leczenia dla pacjentów niekwalifikujących się do ASCT jest BR, a w II i kolejnych liniach terapii ibrutynib w monoterapii.

Dowody naukowe

Brak jest RCT porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leku akalabrutynib z ibrutynibem w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL w II lub dalszej linii leczenia.

W badaniu ECHO oceniono akalabrutynib w skojarzeniu z BR (AKA+BR) vs placebo z BR (PLC+BR) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT – I linia leczenia. Leczenie AKA+BR vs PLC+BR wiązało się z istotnym statystycznie (IS) dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby lub zgonu (PFS) oraz IS mniejszym o 20% zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu i o 42% zmniejszonym PFS. Po medianie obserwacji wynoszącej zarówno 49,8, jak i 63,0 miesiące nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w przeżyciu całkowitym i ryzyku zgonu pomiędzy analizowanymi grupami. Wykazano, że AKA+BR daje IS większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR) oraz IS mniejsze ryzyko progresji choroby, wystąpienia minimalnej choroby resztkowej (MRD) w fazie podtrzymującej. Nie odnotowano różnic w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz braku MRD w fazie podtrzymującej.

Ze względu na brak badań head to head dokonano porównania pośredniego AKA w monoterapii vs ibrutynib (IBR) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL – II lub dalsza linia terapii, porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC).

W analizie MAIC (Cai 2024) przeprowadzonej przed dopasowaniem populacji wykazano, że stosowanie AKA w monoterapii w porównaniu z IBR w monoterapii w analizowanej populacji wiąże się IS dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby lub zgonu (PFS) oraz przeżyciem całkowitym (OS). Nie wykazano natomiast IS różnic dla powyższych punktów końcowych między

AKA a IBR w analizie po dopasowaniu populacji. Po dopasowaniu populacji nie wykazano IS różnicy między AKA a IBR w PFS i OS. Analiza MAIC wykazała, że stosowanie AKA wiąże się z IS większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Jakość życia oceniono w ramach badania ACE-LY-004 za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, nie uzyskano istotnej różnicy w trakcie leczenia w porównaniu z danymi wyjściowymi.

Zastosowanie AKA+BR vs PLC+BR wiązało się z istotnie niższym ryzykiem związanym z infuzją, istotnie wyższym w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia, biegunki, COVID-19, bólu głowy, wymiotów, krwawienia.

Zastosowanie AKA vs IBR wykazało istotnie niższe ryzyko wystąpienia trombocytopenii i migotania przedsionków w monoterapii, bez różnic w występowaniu pozostałych zdarzeń niepożądanych (Cai 2024, Telford 2019).

Jak wspomniano brak jest bezpośredniego porównania AKA vs IBR. Następnie badanie ECHO dotyczyło chorych ≥ 65 r.ż., brak jest wyników dla populacji 18-64 r.ż.

Wytyczne kliniczne

Rekomendacje NCCN i ESMO z 2025 r. wskazują na możliwość zastosowania akalabrutynibu z BR jako jednego z możliwych schematów leczenia w I linii leczenia pacjentów nie kwalifikujących się do agresywnej terapii MCL (w przypadku NCCN jest to jedna z preferowanych opcji). NCCN 2025 wymienia akalabrutynib również w drugiej i kolejnych liniach leczenia jako jedną z preferowanych opcji.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie schematu AKA+BR w miejsce schematu BR jest [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [REDAKTOWANE] znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Z kolei wyniki analizy minimalizacji kosztów, w wariancie uwzględniającym RSS, wskazują, że koszty terapii lekiem Calquence wyniosły [REDAKTOWANE] od kosztów terapii ibrutynibem.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Uwzględnienie [REDAKTOWANE] dla ibrutynibu skutkuje [REDAKTOWANE] wartości ICUR [REDAKTOWANE] w wariancie z uwzględnieniem RSS. W przypadku CMA odnotowano [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy progowej

Cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe dla porównania AKA vs IBR (CMA) oszacowano w wariancie z RSS na [REDAKTOWANE]

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania AKA+BR vs BR wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą w wariancie z RSS: [REDAKTOWANE] Oszacowana wartość progowa jest [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto z RSS.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w populacji pacjentów w 1 linii leczenia, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Jednakże w przypadku porównania z ibrutynibem w 2+ linii leczenia, nie przedstawiono badania RCT dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem, w związku z czym w tej populacji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wnioskodawca przedstawił oszacowania cen zbytu netto, przy których koszty porównywanych terapii są równe: wynoszą [REDAKTOWANE]

Do głównych ograniczeń przedstawionych analiz należą głównie ograniczenia dostępnych danych klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii oraz ograniczenia związane z dostępnością danych na temat długoterminowych prognoz przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego pacjentów, a także przyjęty 30-letni horyzont czasowy dla analizy CUA, pomimo niekorzystnego rokowania we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy, 7-letni, horyzont czasowy CUA – przyjęcie krótszego horyzontu czasowego wiąże się [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (bez zmiany wnioskowania).

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet oszacował prognozowane wydatki płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Calquence (akalabrutynib) w leczeniu skojarzonym z bendamustyną oraz rytuksymabem (BR) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza (MCL) niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz

w monoterapii, w przypadku leczenia opornego lub nawrotowego MCL w II lub kolejnej linii leczenia, w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji akalabrutynibu w I oraz II+ linii leczenia MCL. Założono, że [REDACTED] pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu auto-HSCT w 1 linii leczenia MCL stosują schemat BR (schemat preferowany w I linii leczenia MCL), a pacjenci z nawrotowym lub opornym MCL stosują ibrutynib.

Liczebność populacji stosującej Calquence w scenariuszu nowym oszacowano odpowiednio na [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Calquence w ramach wnioskowanych wskazań nastąpi [REDACTED] wydatków płatnika o ok. [REDACTED] odpowiednio w I. i II. roku refundacji (z uwzględnieniem RSS) oraz wzrost o ok. 12,4 mln PLN i 43,9 mln PLN w I. i II. roku refundacji (bez uwzględnienia RSS).

W wariancie minimalnym pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z [REDACTED] dla płatnika publicznego zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS, wynoszącymi odpowiednio [REDACTED] PLN w I roku i [REDACTED] PLN w II roku refundacji (wariant z RSS) oraz [REDACTED] w I roku refundacji i [REDACTED] PLN w II roku refundacji (wariant bez RSS).

W wariancie maksymalnym pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z [REDACTED] NFZ w wariancie z RSS: [REDACTED] w I roku i [REDACTED] PLN w II roku refundacji, z kolei w wariancie bez RSS [REDACTED] wyniosą: odpowiednio [REDACTED] PLN w I roku i [REDACTED] PLN w II roku refundacji.

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto jednostkową [REDACTED] [REDACTED] skutkuje [REDACTED] kosztów inkrementalnych [REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowań populacyjnych dotyczących liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego. Wprowadzenie dotychczas nierefundowanej terapii BTKi w pierwszej linii leczenia może bowiem skutkować [REDACTED] stosowania wnioskowanej technologii, niż przyjęto w analizie podstawowej. Uwzględnienie nieliniowego wzrostu wykorzystania technologii (tj. częściowego przejęcia populacji z drugiego roku już w pierwszym roku analizy) skutkowałoby [REDACTED] wydatków inkrementalnych o około

w pierwszym roku oraz o około PLN w drugim roku refundacji.

Rekomendacje refundacyjne

HAS 2025 – dowody na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia w I linii są niepewne.

CDA-AMC 2025 (projekt) - ograniczenie w I linii do chorych >65 lat, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, mogą być rozważani pod kątem leczenia akalabrutynibem w skojarzeniu z BR, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.

PBAC 2025 – rekomendacja pozytywna leczenia w I linii, leczenie bardziej skuteczne u niektórych chorych, ale zwiększone ryzyko infekcji, zbyt wysoka cena.

PBAC 2021 - rekomendacja pozytywna dla II linii leczenia: akalabrutynib to alternatywa dla pacjentów, u których ibrutynib jest przeciwwskazany lub nietolerowany.

Główne argumenty decyzji:

- Dowody na skuteczność i bezpieczeństwo w I linii leczenia są niepewne (mediana OS w badaniu RCT nie osiągnięta, bez IS, gorszy profil bezpieczeństwa).
- W porównaniu MAIC z ibrutynibem w II linii leczenia akalabrutynib wykazał brak przewagi w zakresie OS i PFS.

Uwaga Rady

Lek jest wskazany w wytycznych NCCN 2025 do stosowania w II i następnych liniach leczenia.

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 2025 r. poz. 907), 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: DRe.423.1.6.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)«”; data ukończenia: 30 października 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

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), 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 2025 r., poz. 907)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 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen – Cilag Polska 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 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), 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 2025 r., poz. 907)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 2025 r., poz. 907)²⁾.

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 określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB, Janssen – Cilag Polska 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 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), 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 2025 r., poz. 907)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 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB, Janssen – Cilag Polska sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 163/2025 z dnia 12 listopada 2025 roku
w sprawie oceny leku Akantior (polihexanidum) w ramach programu
lekowego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z zapaleniem
rogówki wywołanego przez Acanthamoeba (ICD-10: H19.2)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Akantior (polihexanidum), krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym, 0,8 mg, 30 poj. jednodawkowych, GTIN: 08027864000580, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zapaleniem rogówki wywołanym przez Acanthamoeba (ICD-10: H19.2)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia jest ocena zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Akantior w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zapaleniem rogówki wywołanym przez Acanthamoeba (ICD-10: H19.2)”. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Akantior zostało wydane przez EMA dnia 22.08.2024 r. we wskazaniu: leczenie zapalenia rogówki wywołanego przez Acanthamoeba u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat. Wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Produkt Akantior uzyskał status leku sierocznego, jednak zawarta w nim substancja czynna, tj. poliheksanid, jest znanym środkiem dezynfekującym. EMA uznała, że poliheksanid nie spełnia kryteriów dla nowej substancji czynnej, ponieważ wchodzi w skład produktów leczniczych dopuszczonych już do obrotu na terenie Unii Europejskiej (zawarty jest jednak w znacznie mniejszym stężeniu i z innym przeznaczeniem terapeutycznym). Zgodnie z ChPL, poliheksanid działa zarówno na aktywną postać Acanthamoeba — trofozoit, jak i jego utajoną postać – cystę. Poliheksanid (PHMB) jest polikationowym polimerem składającym się z jednostek heksametylenu biguanidu i ma dwukierunkowy mechanizm działania, który obejmuje: 1) przerwanie błony komórkowej Acanthamoeba oraz 2) wiązanie z DNA Acanthamoeba i zablokowanie procesu jego replikacji.

Zapalenie rogówki wywołane przez pierwotniaki z gatunku Acanthamoeba (ang. Acanthamoeba keratitis, AK) to choroba rzadka, występująca z częstością od 1 do 4 przypadków na milion osób. Szacowana liczebność populacji chorych

w Polsce wynosi od kilkudziesięciu do około stu pacjentów rocznie. Nieleczona lub nieprawidłowo leczona infekcja AK może prowadzić do konieczności przeszczepu rogówki lub całkowitej utraty wzroku. Przeszczep rogówki ma wysoki wskaźnik niepowodzeń (ok. 78% w ciągu 2 lat po przeszczepie).

Produkt leczniczy Akantior nie podlegał dotychczas ocenie AOTMiT.

Aktualnie nie ma dostępnej alternatywnej metody leczenia wykazującej skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone w badaniach klinicznych.

Uwzględniając przede wszystkim opinie ekspertów oraz wytyczne kliniczne, jako komparator uznano farmakoterapię miejscową, skierowaną na leczenie przyczynowe, tj. eradykację patogenu i wyleczenie AK uzyskane po zastosowaniu chlorheksydyny 0,2 mg/ml w postaci kropli do oczu z lub bez propamidyny w kroplach 1 mg/ml. Terapia ta ma ograniczenia - m.in. brak jednoznacznej standaryzacji postępowania, ograniczona dostępność finansowa (brak refundacji) oraz rynkowa (produkty sprowadzane w drodze importu docelowego) - jednak pozwala na próbę leczenia przyczynowego. Ze względu na trudności z postawieniem prawidłowej diagnozy w początkowym stadium infekcji AK, czego skutkiem może być nieprawidłowa farmakoterapia, jako komparator dodatkowy przyjęto również: brak leczenia.

Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego włączono jedno pierwotne badanie RCT: ODAK – badanie III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo poliheksanidu (0,8 mg/ml) względem terapii skojarzonej poliheksanidem (0,2 mg/ml) i propamidyną (1 mg/ml) u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zapaleniem rogówki wywołanym przez *Acanthamoeba*. Istotnym ograniczeniem jakości bad. ODAK jest zastosowanie w grupie kontrolnej terapii skojarzonej dwulekowej, w której jeden z leków (PHMB 0,02%) jest niedostępny i nie stosowany w Polsce; również EMA w procesie rejestracji zaznaczyła, że grupa kontrolna w badaniu ODAK uwzględnia terapie niezarejestrowane, o niejasnej skuteczności, których schemat dawkowania różni się od stosowanego w praktyce klinicznej. Eksperti ankietowani przez Agencję również nie wskazali preparatu PHMB 0,02% jako aktualnie stosowanej opcji terapeutycznej.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami. W analizie skuteczności wykorzystano porównania pośrednie ocenianej technologii tj. poliheksanidu (0,8 mg/ml) (wyniki pozyskano z bad. RCT ODAK) z dwoma komparatorami. Pierwszym była chlorheksydyna z lub bez (dibromo)propamidyny (porównanie pośrednie oparto na wynikach badania obserwacyjnego Papa 2020). Drugim komparatorem był brak aktywnego leczenia przeciwpętlakowego; wyniki skuteczności poliheksanidu z badania rejestracyjnego porównano z danymi historycznej grupy kontrolnej pacjentów,

którzy nie otrzymali leczenia - wyniki uzyskano w ramach systematycznego przeglądu literatury z lat 1970–1995 (EMA 2024, Papa 2025a).

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że zastosowanie poliheksanidu 0,8 mg/ml u pacjentów z AK wiąże się z istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem wyleczeń bez operacji w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w porównaniu z chlorheksydyną 0,2 mg/ml z lub bez propamidyny - różnica ważona wyniosła [REDACTED] przy zastosowaniu MAIC. Zastosowanie poliheksanidu 0,8 mg/ml u pacjentów z AK wiązało się również z istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem wyleczenia bez operacji w porównaniu z brakiem terapii przeciwpętlakowej. Głównym ograniczeniem analizy jest fakt zastosowania niezakotwiczonych (ang. unanchored) porównań pośrednich, skutkiem czego wyraźna korzyść poliheksanidu 0,8 mg/ml względem komparatorów powinna być interpretowana z ostrożnością. Nie przeprowadzono porównania pośredniego z komparatorami w zakresie bezpieczeństwa.

Wytyczne kliniczne

Analizę wytycznych klinicznych ograniczono do tych, które opublikowano po dacie rejestracji ocenianej technologii, tj. po 22.08.2024 r. Zgodnie z wytycznymi niderlandzkimi FMS 2024 oraz brytyjskimi CoO 2024, w przypadku zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* zaleca się stosowanie farmakoterapii miejscowej; rekomendacje wymieniają stosowanie terapii skojarzonej (biguanid + diamidyna) lub monoterapii (biguanid lub diamina), w tym PHMB 0,08%.

Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania Akantior vs chlorheksydyna 0,02% +/- propamidyna 0,1% wyniósł 416 tys. PLN/QALY [REDACTED]

[REDACTED] Oszacowany ICUR dla porównania Akantior vs brak leczenia przyczynowego wyniósł 267 tys. PLN/QALY [REDACTED]

Oszacowana w oparciu o w/w założenia cena progowa, oszacowana przez wnioskodawcę, wyniosła [REDACTED] dla zestawienia Akantior vs stosowanie chlorheksydyny z propamidyną oraz [REDACTED] dla zestawienia Akantior vs brak leczenia przyczynowego.

Uwzględniając powyżej określony komparator [czyli leczenie aktywne], cena zbytu netto wnioskowanego leku, przy której całkowity koszt leczenia obejmującego stosowanie Akantior równa się kosztowi stosowania terapii obejmującej chlorheksydyna 0,02% +/- propamidyna 0,1% wynosi [REDACTED], bez stosowania żadnych mechanizmów dzielenia ryzyka. W takim scenariuszu,

koszt stosowania wnioskowanego produktu leczniczego wynosi [REDAKTOWANO] i stanowi on około [REDAKTOWANO] całkowitych kosztów leczenia.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków w wariantcie bez RSS o 19,18 mln PLN w I roku i 43,36 mln PLN w II roku refundacji oraz [REDAKTOWANO]

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie negatywne rekomendacje refundacyjne, w których zwrócono uwagę na ograniczone dowody świadczące zarówno o wyższości, jak i nie gorszej skuteczności (ang. non-inferiority) stosowania leku Akantior względem skojarzenia poliheksanidu 0,2 mg/ml + propamidyny 1 mg/ml, a także bardzo niską wiarygodność porównania pośredniego (HAS) oraz wysoki poziom kosztów (NCPE). Ponadto, niemiecka agencja G-BA wskazała na ograniczone dowody, jedynie sugerujące dodatkową korzyść kliniczną, ze względu na istotne ograniczenia porównania pośredniego, m.in. brak danych dotyczących charakterystyki pacjentów w ramieniu komparatora oraz brak wyników porównania w zakresie jakości życia; G-BA klasyfikuje zakres dodatkowej korzyści jako nieokreślony.

Produkt Akantior jest finansowany w dwóch krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Główne argumenty decyzji

- Ograniczona jakość jedyne badania RCT (ODAK);
- Bardzo niska wiarygodność porównań pośrednich z komparatorami;
- Brak efektywności kosztowej i istotne obciążenie płatnika publicznego;
- Negatywne rekomendacje refundacyjne.

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 2025 r. poz. 907), 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: DCh.423.1.1.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Akantior (polihexanid) we wskazaniu: »Leczenie pacjentów chorych na zapalenie rogówki wywołane przez Acanthamoeba (ICD-10: H19.2)«”; data ukończenia: 29 października 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Avanzanite Bioscience Polska sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Avanzanite Bioscience Polska 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 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Avanzanite Bioscience Polska sp. z o.o



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 164/2025 z dnia 12 listopada 2025 roku
w sprawie oceny leku Rystiggo (rozanoliksyzumab) w ramach
programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią
miastonii (ICD-10: G.70.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Rystiggo (rozanolixizumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1 fiol. 2 ml, GTIN: 05413787222780;*
- *Rystiggo (rozanolixizumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05413787222551;*

w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Rystiggo (rozanoliksyzumab) w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)”. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Rystiggo jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Miastenia (ang. myasthenia gravis, łac. myasthenia gravis pseudoparalityca, MG) (ICD-10 G70.0), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholiny (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase – MuSK) lub – rzadziej – białku związanemu z receptorem LDL typu 4 (LRP 4, ang. low density lipoprotein receptor-related protein 4) i innym białkom (Szczeklik 2023).

Okolo 85% pacjentów ma patogenne przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR) - tak zwana miastenia seropozytywna. U okolo 10% polskich pacjentów z seronegatywną uogólnioną miastenią stwierdza się przeciwciała klasy IgG przeciwko MuSK.

Miastenia jest chorobą rzadką. Częstość występowania wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność – 2-4/mln. Występują 2 szczyty zachorowań: do 40 r.ż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60 r.ż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastении z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AchR wśród osób starszych.

Rozanoliksyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które obniża stężenie IgG w surowicy poprzez hamowanie wiązania IgG z FcRn, receptorem, który w warunkach fizjologicznych chroni IgG przed degradacją wewnątrzkomórkową i przywraca IgG z powrotem na powierzchnię komórki. Dzięki temu samemu mechanizmowi rozanoliksyzumab obniża stężenie patogennych autoprzeciwciał IgG związanych z gMG.

Dowody naukowe

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rozanoliksyzumabu (ROZ) w porównaniu do efgartigimodu, rawulizumabu lub rytuksymabu u chorych z uogólnioną miastenią. Porównanie rozanoliksyzumabu z efgartigimodem, rawulizumabem i rytuksymabem przedstawiono na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych – Chen 2023 i Sacca 2023.

W powyższych porównaniach pośrednich wykorzystano dane z RCT MycarinG, w którym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Rystiggo u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK, oceniano w porównaniu z placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (badanie MycarinG/MG0003, publikacja główna Bril 2023). Przedłużoną obserwację chorych biorących udział m.in. w badaniu MycarinG stanowiło badanie OLE (ang. Open-Label Extension).

Zgodnie z wynikami badania MycarinG dla populacji ogólnej, po 43 dniach obserwacji odnotowano istotną statystycznie i klinicznie przewagę rozanoliksyzumabu w dawce 7 mg/kg w porównaniu z placebo w zakresie poprawy oceny czynności dnia codziennego w miastении w skali MG-ADL (pierwszorzędowy punkt końcowy). Łącznie odpowiednio 71,9% i 31,3% pacjentów w grupie otrzymującej rozanoliksyzumab i placebo spełniło kryteria odpowiedzi według MG-ADL (istotnie statystycznie większy odsetek odpowiedzi MG-ADL w grupie ROZ w PLC – poprawa wyniku skali MG-ADL o ≥ 2 punkty).

Istotne statystycznie różnice na korzyść ROZ odnotowano również w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, tj. zmiany oceny nasilenia klinicznych objawów miastении w skali QMG, redukcji wyniku skali MGC oraz dla punktów końcowych oceniających jakość życia (redukcja wyniku skali MG Symptoms PRO

- zmęczenie i osłabienia mięśni, zmęczenie fizyczne oraz osłabienia mięśni opuszkowych).

Zgodnie z wynikami analizy OLE, odpowiedź na leczenie, oceniana jako średnia zmiana wyniku skali MG-ADL od wartości początkowej do uzyskanej w 43. dniu, była stała we wszystkich cyklach 1–6. Obserwowano również stałość efektu w zakresie zmiany wyniku skali QMG oraz redukcja wyniku skali MGC od wartości początkowej do uzyskanej w 43. dniu w kolejnych cyklach.

Ograniczeniem wynikającym z metodyki badania MycarinG jest fakt, że analiza skuteczności opierała się głównie na wynikach skal oceny jakości życia, które w dużej części stanowiły subiektywną ocenę objawów przez pacjentów. Ponadto, należy wskazać, że badanie MycarinG obejmowało jeden 6-tygodniowy cykl terapii rozanoliksyzumabem. Przy czym w przypadku terapii rozanoliksyzumabem, zgodnie z proponowanymi w PL kryteriami wyłączenia, brak skuteczności terapii definiowany jest jako brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL ocenianej w tygodniu po zakończeniu pełnego drugiego i każdego kolejnego cyklu leczenia w porównaniu do wartości z punktu początkowego. Dodatkowo, liczba uczestników z przeciwciałami anty-MuSK w badaniu MycarinG była niska (5 pacjentów w grupie ROZ 7 mg/kg, 8 w grupie placebo), co może stanowić ograniczenie dla wnioskowania o klinicznej istotności wyników uzyskanych w tej podgrupie chorych.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że badanie długoterminowe (uwzględnione w analizie OLE) stanowi próby bez grupy kontrolnej. Ponadto malejąca liczebność populacji oceniana w kolejnych cyklach stanowi ograniczenie w zakresie oceny utrzymania efektu klinicznego ROZ.

- rozanoliksyzumab vs efgartigimod

W ramach metaanalizy sieciowej Sacca 2023 dla porównania rozanoliksyzumabu z efgartigimodem, raportowano brak IS różnic w odniesieniu do zmiany oceny czynności dnia codziennego w miastennii w skali MG-ADL. Przy czym zgodnie z analizą Chen 2023 różnice osiągnęły poziom istotności statystycznej w zakresie większej redukcji wyniku skali MG-ADL na korzyść rozanoliksyzumabu. Brak IS różnic między ROZ i EFG raportowano dla redukcji wyniku w skali QMG i MG-QoL-15r zarówno w przeglądzie Chen 2023 i Sacca 2023.

- rozanoliksyzumab vs rawulizumab

W ramach metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023 dla porównania rozanoliksyzumabu z rawulizumabem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią odnotowano brak istotnych statystycznie różnic dla wyniku w skali MG-ADL, QMG i MG-QoL-15r między ROZ i RAW zarówno w przeglądzie Chen 2023 i Sacca 2023.

- rozanoliksyzumab vs rytuksymab

W ramach metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023 dla porównania rozanoliksyzumabu z rytuksymabem stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią wykazano brak IS różnic w odniesieniu do wyniku skali MG-ADL. Brak IS różnic raportowano również dla redukcji wyniku w skali MGC.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących rozanoliksyzumab z efgartigimodem, rawulizumabem lub rytuksymabem. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa powyższych terapii oparto na wynikach opublikowanych metaanaliz sieciowych (Chen 2023 i Sacca 2023) i analizy MAIC udostępnionej przez wnioskodawcę (wyniki wyłącznie dla porównania z efgartigimodem). Przy czym należy zauważyć, że wyniki raportowane w ramach uwzględnionych porównań pośrednich obarczone są niepewnością. Niepewność ta wynika m.in. z heterogeniczności badań, w tym różnic w zakresie kryteriów włączenia/wykluczenia (np. dane serologiczne, wcześniejsze leczenie), czasu stosowania terapii, okresu obserwacji, definicji punktów końcowych). Dodatkowo, badania te obejmowały niewielką liczbę pacjentów, co również ogranicza wiarygodność porównań.

Kolejnym ograniczeniem jest brak osobnych analiz dla pacjentów z przeciwciałami anty-AChR (porównanie ROZ vs RAW, EFG) i anty-MuSK (porównanie ROZ vs RTX), co uniemożliwia pełną ocenę skuteczności w tych podgrupach. Przy czym, z uwagi na niewielką liczebność chorych z przeciwciałami anty-MuSK we włączonych badaniach klinicznych przeprowadzenie takich porównań jest w znacznym stopniu utrudnione.

Kolejnym ograniczeniem jest brak osobnych analiz dla pacjentów z przeciwciałami anty-AChR (porównanie ROZ vs RAW, EFG) i anty-MuSK (porównanie ROZ vs RTX), co uniemożliwia pełną ocenę skuteczności w tych podgrupach. Przy czym, z uwagi na niewielką liczebność chorych z przeciwciałami anty-MuSK we włączonych badaniach klinicznych przeprowadzenie takich porównań jest w znacznym stopniu utrudnione.

Wytyczne kliniczne

Z odnalezionych wytycznych klinicznych wynika, że schemat leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią obejmuje terapię pirydostygminą w pierwszej linii leczenia oraz glikokortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (m. in. azatiopryną, cyklosporyną, mykofenylem mofetylu, metroteksatem) w ramach drugiej linii. Jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii wytyczne wskazują na możliwość wykorzystania inhibitorów dopełniacza C5 (np. ekulizumab), inhibitorów FcRn (m. in. efgartigimod alfa) oraz terapię zmniejszającą liczbę limfocytów B (np. rytuksymab). Dodatkowo niemieckie wytyczne GNS 2024 wskazują rozanoliksyzumab jako terapię pierwszego wyboru

w przypadku pacjentów z wysoce aktywną chorobą (m. in. u chorych opornych na leczenie) z dodatnimi przeciwciałami anty-AChR oraz anty-MuSK.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rystiggo we wnioskowanym wskazaniu, spowoduje [REDACTED] wydatków z perspektywy płatnika publicznego o ok. 3,95 mln PLN i o ok. 10,42 mln PLN odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz o ok. [REDACTED] PLN i o ok. [REDACTED] PLN odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie z RSS. Składowa kosztu stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Rystiggo wynosi [REDACTED] PLN w I roku i [REDACTED] PLN w II roku w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] PLN w I roku i [REDACTED] PLN w II roku w wariantcie z RSS.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych, 1 rekomendację w trakcie procedowania oraz 1 rekomendację negatywną.

W rekomendacjach pozytywnych CDA 2025, HAS 2024, HAS 2025 oraz G-BA 2024 wskazano, że stosowanie rozanoliksyzumabu zaleca się jedynie w terapii wspomagającej/uzupełniającej w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK). Jednocześnie holenderska agencja w swojej pozytywnej rekomendacji zwróciła uwagę na fakt, iż włączenie ocenianej technologii nie powinno powodować dodatkowych kosztów w porównaniu z kosztami leczenia zilukoplanem, ze względu na ich wzajemną zastępowalność.

Australijska rekomendacja PBAC 2025 zaleca stosowanie ocenianej interwencji w leczeniu uogólnionej miastonii u pacjentów z dodatnim wynikiem AChR. Ponadto, uznano, że nie ma wiarygodnych dowodów sugerujących, że rozanoliksyzumab był lepszy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z trzema innymi terapiami rozważanymi na marcowym posiedzeniu australijskiej agencji w 2025 roku w leczeniu uogólnionej miastonii (zilukoplan, efgartigimod i rawulizumab). Wobec powyższego PBAC zaleciła, żeby te cztery terapie były uznane za nie gorsze od siebie nawzajem oraz odIVIg.

W projekcie negatywnej rekomendacji brytyjskiej (NICE 2024) zwrócono uwagę na niepewne efekty leczenia w dłuższej perspektywie oraz brak możliwości porównania ocenianej technologii z plazmaferezą lub immunoglobulinami.

Główne argumenty decyzji:

- Brak wysokiej jakości badań randomizowanych (dostępne jedynie metaanalizy sieciowe z krótkim okresem obserwacji i istotną poprawą w zakresie subiektywnych punktów dotyczących jakości życia).

- *Brak badań w zakresie specyficznie zdefiniowanej populacji chorych spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego.*
- *Obecność alternatywnych metod leczenia.*
- *Wysoki koszt dla płatnika nawet po uwzględnieniu RSS.*

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 2025 r. poz. 907), 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: DRe.423.1.5.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rystiggo (rozanoliksyzumab) w ramach programu lekowego B.157. »Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)«”; data ukończenia: 30 października 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 (VEDIM Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem VEDIM 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 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: UCB Pharma S.A., VEDIM Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 165/2025 z dnia 12 listopada 2025 roku
w sprawie oceny Capvaxive (szczepionka przeciw pneumokokom)
we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób
dorosłych powyżej 65. roku życia

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Capvaxive, szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana (21-walentna), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka 0,5 ml, 1 amp.-strzyk., GTIN: 00191778024852, we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych powyżej 65. roku życia, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej 255.0 Szczepionki przeciw pneumokokom i wydawanie go za odpłatnością 50%, pod warunkiem obniżenia kosztu do poziomu refundowanego komparatora.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją szczepionki Capvaxive we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych powyżej 65. roku życia. Jest to szczepionka polisacharydowa, skoniugowana (21-walentna). EMA wydała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie szczepionki do obrotu 24 marca 2025 r. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zawężone o populację 65+ względem wskazania rejestracyjnego, które dotyczy uodparniania osób w wieku 18 lat i starszych.

Choroba pneumokokowa to zakażenie wywołane bakterią Streptococcus pneumoniae. Ciężki przebieg zakażenia dotyczy zwłaszcza dzieci w wieku do 2 lat i osób powyżej 65. roku życia. Najgroźniejsza postać kliniczna to inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP) manifestująca się zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych czy posocznicą. Diagnostyka chorób wywoływanych przez pneumokoki jest trudna, a częstość występowania tych chorób jest niedoszacowana.

W Polsce utrzymuje się wysoki poziom zachorowań w populacji starszych osób, z tendencją wzrostu. W populacji osób powyżej 65 r. ż. liczba chorych i nowych przypadków chorób wywołanych przez pneumokoki wynosiła wg danych

z Zintegrowanego Modelu Analitycznego Centrum e-Zdrowia (CeZ): w 2022 roku 1 529 chorych i 1 456 nowych przypadków, w 2023 roku 2 148 chorych i 2 035 nowych przypadków, w 2024 roku 2 649 chorych i 2 531 nowych przypadków, a w 2025 roku 2 198 chorych i 2 075 nowych przypadków.

Najskuteczniejszą formą profilaktyki choroby wywoływanej przez pneumokoki jest uodpornienie z wykorzystaniem szczepionek. Wśród szczepionek na *Streptococcus pneumoniae* w Polsce, poza Capvaxie (PCV21), dostępne są też: Prevenar 13 (PCV13), Pneumovax 23 (PPSV23), Prevenar 20 (dawniej Apexxnar) (PCV20). Refundowana jest tylko szczepionka Prevenar 13 (PCV13), która obejmuje 13 serotypów, m.in. pokrywających 4 z 8 najczęstszych serotypów. Capvaxie (PCV21) obejmuje 21 serotypów (3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B). Analogicznie jak PPSV23, pokrywa 7 z 8 najczęstszych serotypów (wszystkie oprócz 6C). Dodatkowo obejmuje unikalne serotypy 23A, 23B, 24F, 31, 35B, 15A, 15C, 16F. Serotypy znajdujące się w Capvaxie pokrywają obecnie 74% serotypów wywołujących inwazyjną chorobę pneumokokową i 78% serotypów odpowiedzialnych za zgony z powodu IChP u osób dorosłych (KOROUN 2024). Pozostałe 2 szczepionki zawierają mniej serotypów.

Liczba realizowanych recept na szczepionki Prevenar 13 oraz Apexxnar w populacji osób w wieku 65+ wzrosła z 74 456 w 2024 r. do 88 409 w 2025 r. (ok. 19%). Przy utrzymaniu tego tempa wzrostu, liczba zaszczepionych w 2026 r. może wynieść około 105 000 osób. Według szacunku ekspertów, ze szczepionki Capvaxie, po objęciu jej refundacją, skorzystałoby 10-20% z całej populacji >65 r.ż.

Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania RCT dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki PCV21 (Capvaxie) w populacji pacjentów zdrowych, w wieku od 50 lat, wcześniej nie szczepionych (V116-001, STRIDE-3, STRIDE-5, STRIDE-10 oraz badanie STRIDE-7, w którym część wyników dotyczyła tej populacji) lub wcześniej szczepionych (STRIDE-6). Populacji zdrowych dorosłych w wieku ≥ 65 lat (Japończycy) wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom dotyczyły badania STRIDE-9. Porównywano w badaniach szczepionkę PCV21 ze szczepionkami PPSV23, PCV20 i PCV15. Nie odnaleziono badań porównawczych ze szczepionką PCV13 lub schematem szczepienia PCV13+PPSV23, co zgodnie z polskimi wytycznymi i wg analityków Agencji powinno być głównym aktywnym komparatorem dla ocenianej interwencji. Wnioskodawca nie posiada też badań porównujących bezpieczeństwo szczepionki PCV21 względem braku szczepienia.

Dostępne badania oceniały jedynie immunogenność i bezpieczeństwo, a brak jest danych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki PCV21. Ograniczeniem

analizy jest też brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki PCV21. Dostępne dane pochodzą maksymalnie z 6-miesięcznego okresu obserwacji.

Szczepionka PPSV23 stanowiąca komparator w badaniach wnioskodawcy to szczepionka polisacharydowa, różniąca się mechanizmem wywoływania odpowiedzi immunologicznej, dlatego również porównano Capvaxive z inną szczepionką skoniugowaną - PCV20, nierefundowaną. Kryterium non-inferiority spełniono dla wszystkich 12 wspólnych serotypów Capvaxive i PPSV23 w ocenianych badaniach. Kryterium superiority w próbie V116-001 spełniono dla wszystkich 9 serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Tożsame wnioskowanie wynika z oceny wykonanej w badaniach STRIDE-9 i STRIDE-10, z pojedynczymi wyjątkami w przypadku analizy serotypów unikatowych dla Capvaxive (uproszczone obliczenia własne). W próbie STRIDE-3 kryterium non-inferiority spełniono dla wszystkich 10 serotypów wspólnych między szczepionkami Capvaxive i PCV20, a kryterium superiority dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive dla 10 z 11 serotypów (kryteriów nie spełniono w przypadku serotypu 15C).

Wyniki metaanalizy dla porównania Capvaxive vs PPSV23 nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W badaniach V116-001 (faza II) i STRIDE-10 w grupie zaszczepionej Capvaxive zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek AEs związane z podaną szczepionką. W badaniu STRIDE-6 w grupie zaszczepionej Capvaxive w porównaniu do grupy zaszczepionej PPSV23 zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek AEs. W porównaniu z PCV20 (STRIDE-5) w grupie zaszczepionych szczepionką Capvaxive zaobserwowano statystycznie istotnie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. W żadnym z badań nie odnotowano występowania jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z podaną szczepionką. Jeden zgon nastąpił w grupie przyjmującej Capvaxive.

Wytyczne kliniczne

Polski Program Szczepień Ochronnych 2026 zaleca szczepienie przeciw pneumokokom osobom dorosłym powyżej 50. roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem osób od ukończenia 65. roku życia).

Amerykańskie wytyczne ACIP 2024 zalecają szczepienie przeciwko pneumokokom wszystkim dorosłym w wieku ≥ 50 lat. Pacjentom nieszczepionym (lub wcześniej szczepionym PCV7) zaleca się PCV21 (Capvaxive), PCV20 lub PCV15+PPSV23 (co najmniej roczny odstęp między szczepieniami). Szczepienie PCV21 lub PCV20 zaleca się także osobom wcześniej zaszczepionym PPSV23 lub PCV13. Podobne zalecenia zawierają wytyczne kanadyjskie NACI 2024 w odniesieniu do osób w wieku ≥ 65 .

W wytycznych brytyjskich (JCVI 2025) nie odniesiono się do szczepionki PCV21 (nie jest dostępna w Wielkiej Brytanii).

Problem ekonomiczny

Ustalona kategoria refundacyjna oraz poziom odpłatności nie budzą zastrzeżeń. Oprócz utworzenia nowej grupy limitowej, możliwe jest także finansowanie szczepionki Capvaxive w ramach wspólnej grupy limitowej ze szczepionką Prevenar 13 (255.0, szczepionki przeciw pneumokokom).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku uwzględnienia refundacji z 50% odpłatnością produktu leczniczego Capvaxive stosowanie tej szczepionki jest [redacted] w porównaniu do stosowania szczepionki Prevenar 13 z perspektywy NFZ [redacted] w wariantach z RSS i o ok. 5,5 mln zł w wariantach bez RSS) oraz [redacted] z perspektywy wspólnej ([redacted] w wariantach z RSS i o ok. 8,1 mln zł w wariantach bez RSS).

W analizie podstawowej z perspektywy płatnika publicznego, [redacted]

[redacted] natomiast z perspektywy wspólnej wartość współczynnika ICUR dla wnioskowanej technologii względem komparatora wynosi [redacted] 50 471 zł/QALY bez uwzględnienia RSS. Wartości te są niższe od progu opłacalności (244 821 zł/QALY).

W scenariuszu z założeniem umieszczenia szczepionki Capvaxive w wykazie leków dostępnych bezpłatnie dla osób w wieku powyżej 65. roku życia, [redacted]

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę bezpośredniego porównania opartego randomizowanych badaniach klinicznych, w którym wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana w związku z zachodzeniem tych okoliczności cena zbytu netto produktu Capvaxive jest równa CZN jedyne refundowanego komparatora (produktu Prevenar 13) i wynosi [redacted].

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak bezpośredniego lub pośredniego porównania z wybranymi komparatorami. Ponadto zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, szczepionka PCV13 jest stosowana w schemacie sekwencyjnym, dwudawkowym (łącznie ze szczepionką PPSV23), zatem w opinii analityków Agencji, w analizie ekonomicznej należałoby uwzględnić również porównanie z takim schematem szczepienia.

Dodatkowo potencjalnym, nierefundowanym komparatorem (nabywanym z rynku prywatnego) jest również szczepionka Prevenar 20 (dawniej Apexxnar), która wg danych CeZ w osiągnęła w 2025 roku 14,4% udziału w rynku.

Wyniki scenariusza uwzględniającego finansowanie Capvaxive w ramach nowej grupy limitowej () wskazują, że koszty stosowania wnioskowanej terapii są wyższe niż koszt stosowania komparatora niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia lub nieuwzględnienia RSS. Natomiast przy uwzględnieniu finansowania Capvaxive w ramach istniejącej grupy limitowej (255.0), zmiana w wynikach CUA względem scenariusza z nową grupą limitową następuje jedynie z perspektywy NFZ - wnioskowany produkt dominuje nad komparatorem zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS.

Prognozowana przez Wnioskodawcę populacja, w której oceniana technologia będzie wykorzystana została oszacowana na w I roku oraz w II roku. Przy utrzymaniu obecnego tempa wzrostu liczby zaszczepionych osób w populacji 65+ wg danych CeZ (19%), liczba zaszczepionych w 2026 r. może wynieść około 105 000 osób. W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego (NFZ) wyniosą

16,8 mln zł w I roku i 14,8 mln zł w II roku w wariancie bez uwzględnienia RSS, natomiast łączne wydatki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wyniosą w II roku w wariancie z uwzględnieniem RSS.

W przypadku objęcia szczepionki Capvaxive refundacją i umieszczenia w wykazie D2, dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ

40,3 mln zł w I roku i 48,0 mln zł w II roku w wariancie bez uwzględnienia RSS.

W ramach obliczeń własnych AOTMiT przedstawiono wyniki wpływu na budżet oraz finansowanie Capvaxive w ramach istniejącej lub nowej grupy limitowej. W przypadku refundacji w ramach nowej grupy limitowej wydatki wyniosą ok.

bez RSS z perspektywy NFZ. W przypadku refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej wyniosą ok.

[REDAKOWANE]. Wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej w ramach nowej grupy limitowej wyniosą: [REDAKOWANE] z uwzględnieniem RSS oraz [REDAKOWANE] odpowiednio w I i II roku refundacji bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej dla wariantu z istniejącą grupą limitową są tożsame z wynikami dla wariantu z nową grupą limitową.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 rekomendację francuskiej agencji HAS z 2025 roku, której autorzy zalecają stosowanie szczepionki PCV21 w celu czynnego uodpornienia przeciw inwazyjnym zakażeniom i zapaleniu płuc wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u osób od 18. roku życia (w grupie 18-64 lat tylko u osób z grupy ryzyka). Wg HAS szczepionka Capvaxive nie poprawia jakości świadczonych usług medycznych w zakresie czynnego uodporniania przeciw inwazyjnym zakażeniom pneumokokom (poziom ASMR V), ale jest istotna dla całego procesu profilaktyki w ramach obecnej strategii szczepień.

Główne argumenty decyzji:

- Koszty poniesione na profilaktykę ciężkich zakażeń w populacji seniorów są uzasadnione i generują oszczędności wskutek ograniczenia w tej populacji częstotliwości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej.
- Serotypy znajdujące się w Capvaxive, w porównaniu z innymi dostępnymi szczepionkami, pokrywają najwięcej serotypów wywołujących inwazyjną chorobę pneumokokową i odpowiedzialnych za zgony z powodu IChP u osób dorosłych.
- Wnioskowana technologia jest porównywalna w bezpieczeństwie do aktualnie stosowanych szczepionek.
- Ze względu na brak bezpośrednich porównawczych badań skuteczności z aktualnie refundowaną szczepionką oraz brak długoterminowych badań bezpieczeństwa, jednostkowy koszt ocenianej szczepionki nie powinien być wyższy od jednostkowego kosztu Prevenar 13.

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 2025 r. poz. 907), 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: DRe.423.3.1.2025 „Wniosek o objęcie refundacją szczepionki Capvaxive (szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana (21-walentna) we wskazaniu: Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych powyżej 65. roku życia”; data ukończenia: 30 października 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja 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 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 90) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.):

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)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 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. oraz Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. oraz Pfizer Polska 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)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 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. oraz Pfizer Polska Sp. z o.o.)



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 166/2025 z dnia 12 listopada 2025 roku
w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu
lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego
(ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0,
C24.1, C24.8, C24.9)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. à 10 ml, GTIN 05909991220518;*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. à 4 ml, GTIN 05909991220501;*

we wskazaniu: leczenie I linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Opinia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo w skojarzeniu z Yervoy (nivolumab + ipilimumab), we wskazaniu leczenie 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”. Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. hepatocellular carcinoma) to nowotwór złośliwy wywodzący się z hepatocytów. HCC może długo nie powodować żadnych objawów, przez co zwykle diagnozowany jest w rozległym stadium. Znaną przyczyną rozwoju HCC jest zakażenie HBV/HCV, a czynnikami predysponującymi – marskość lub stłuszczenie wątroby o różnej etiologii, wrodzone choroby metaboliczne oraz narażenie na kancerogeny (w tym alkohol, tytoń i aflatoksyny). Częstość występowania HCC zwiększa się wraz z wiekiem, osiągając szczyt ok. 70 r.ż. Mężczyźni chorują 2-4 razy częściej niż kobiety.

Według danych KRN w Polsce każdego roku odnotowuje się ok. 2- 3 tys. nowych zachorowań. Pomimo postępów w leczeniu, rokowanie dla pacjentów z HCC pozostaje niekorzystne. Leczenie w stadiach wczesnym i pośrednim obejmuje ablację, resekcję lub przeszczepienie wątroby, w zaawansowanym – głównie leczenie systemowe. Aktualnie wśród refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego HCC u dorosłych chorych znajduje się skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem (ATE+BEV) oraz sorafenib (SOR).

Dowody naukowe

Wyniki analizy skuteczności klinicznej terapii skojarzonej NIV+IPI w zakresie leczenia 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego HCC u dorosłych pacjentów zostały przedstawione na podstawie: badania randomizowanego z grupą kontrolną – RCT CheckMate 9DW dla porównania z lenwatynibem (LEN, n=275) lub sorafenibem (SOR, n=50) oraz porównania pośredniego ITC (BMS ITC 2025) z atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATE+BEV) z zastosowaniem odpowiednich metod na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań CheckMate 9DW i IMbrave 150. W badaniu CheckMate 9DW wykazano, że leczenie skojarzone NIV+IPI wiązało się z wydłużeniem mediany OS do 23,7 miesięcy (95%CI: 18,8; 29,4) w porównaniu z grupą kontrolną LEN/SOR (20,6 mies.; 95%CI: 17,5; 22,5). Terapia NIV+IPI wskazywała na statystycznie istotnie niższe o 21% ryzyko zgonu w porównaniu do analizowanej grupy LEN/SOR (HR=0,79; 95%CI: 0,65; 0,96, p=0,018; stratyfikowany model Cox'a; wynik dla mediany obserwacji 35,2 mies.). 2-letni OS wyniósł 49% w grupie interwencji NIV+IPI vs 39% w grupie LEN/SOR, a po 36 mies. – 38% vs 24% (odpowiednio OR=1,50 [95%CI: 1,10; 2,03], p=0,01; oraz OR=1,91 [95%CI: 1,36; 2,66], p=0,0002). Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS wg BICR) było punktem eksploracyjnym RCT CheckMate 9DW a jego mediana wyniosła w grupie NIV+IPI – 9,07 mies. a w grupie LEN/SOR – 9,20 mies. (różnica 0,13 mies.). Analiza ORR była głównym drugorzędowym punktem końcowym w RCT CheckMate 9DW. Blisko 4-krotnie częściej odnotowywano osiągnięcie ORR w grupie leczonej NIV+IPI niż w grupie kontrolnej LEN/SOR (OR=3,71; 95%CI: 2,52; 5,47; p<0,0001; odpowiednio 36% vs 13%). Jednak kontrolę choroby (DCR) czy jej stabilizację (SD) zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej LEN/SOR (DCR: 68% w grupie NIV+IPI vs 75% w grupie LEN/SOR oraz SD: odpowiednio 30% vs 60%).

Terapia NIV+IPI wiązała się z odmiennym profilem bezpieczeństwa niż LEN/SOR (częstsze są powikłania immunologiczne, które wymagają doświadczenia w ich rozpoznawaniu i leczeniu). Mimo wyższego odsetka ciężkich AEs/TRAEs, większość powikłań immunologicznych była możliwa do opanowania.

Nie przeprowadzono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI z aktualnie refundowanymi komparatorami, uwzględnione w analizie klinicznej badanie CheckMate 9DW zostało zaprojektowane celem porównania wnioskowanej terapii skojarzonej z LEN lub SOR. Nie odnaleziono danych potwierdzających skuteczność praktyczną wnioskowanego leczenia ani odpowiednich przeglądów systematycznych.

Według wytycznych klinicznych (NCCN 2025, ESMO 2025) preferowane schematy w analizowanym wskazaniu to atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem. Inne zalecane schematy zawierają m.in. niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

Wpływ na budżet

Zgodnie z aktualnym projektem programu lekowego leczenie kabozantynibem w drugiej linii jest także możliwe po uprzednim nieskutecznym leczeniu podwójną immunoterapią (niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem). Wariant analizy wpływu na budżet, w którym struktura leczenia po progresji w ramieniu NIV+IPI jest analogiczna jak w ramieniu ATE+BEV IPI spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariancie z RSS o kilka mln zł w I i II roku leczenia.

Odnaleziono jedną pozytywną warunkowo rekomendację refundacyjną (Kanada). Warunkiem refundacji jest obniżenie kosztów terapii.

Główne argumenty decyzji

- Brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących ocenianą terapię z atezolizumabem + bewacyzumabem.
- W dostępnych wynikach oceny skuteczności brak istotnej klinicznie przewagi ocenianej terapii w zakresie mediany wskaźników przeżycia względem komparatorów.
- Brak poparcia w rekomendacjach refundacyjnych w UE.

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 2025 r. poz. 907), 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: DAS.423.1.8.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo + Yervoy (niwolumab + ipilimumab) we wskazaniu leczenie 1. linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)«”; data ukończenia: 28.10.2025 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 (Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907 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 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 167/2025 z dnia 12 listopada 2025 roku
w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumab) w ramach programu
lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego
(ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0,
C24.1, C24.8, C24.9)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. à 40 ml, GTIN 05909990872459;
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. à 10 ml, GTIN 05909990872442,

we wskazaniu: leczenie I linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Opinia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Yervoy w skojarzeniu z Opdivo (ipilimumab + nivolumab), we wskazaniu leczenie 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”. Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. hepatocellular carcinoma) to nowotwór złośliwy wywodzący się z hepatocytów. HCC może długo nie powodować żadnych objawów, przez co zwykle diagnozowany jest w rozległym stadium. Znaną przyczyną rozwoju HCC jest zakażenie HBV/HCV, a czynnikami predysponującymi – marskość lub stłuszczenie wątroby o różnej etiologii, wrodzone choroby metaboliczne oraz narażenie na kancerogeny (w tym alkohol, tytoń i aflatoksyny). Częstość występowania HCC zwiększa się wraz z wiekiem, osiągając szczyt ok. 70 r.ż. Mężczyźni chorują 2-4 razy częściej niż kobiety.

Według danych KRN w Polsce każdego roku odnotowuje się ok. 2- 3 tys. nowych zachorowań. Pomimo postępów w leczeniu, rokowanie dla pacjentów z HCC pozostaje niekorzystne. Leczenie w stadiach wczesnym i pośrednim obejmuje ablację, resekcję lub przeszczepienie wątroby, w zaawansowanym – głównie leczenie systemowe. Aktualnie wśród refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego HCC u dorosłych chorych znajduje się skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem (ATE+BEV) oraz sorafenib (SOR).

Dowody naukowe

Wyniki analizy skuteczności klinicznej terapii skojarzonej NIV+IPI w zakresie leczenia 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego HCC u dorosłych pacjentów zostały przedstawione na podstawie: badania randomizowanego z grupą kontrolną – RCT CheckMate 9DW dla porównania z lenwatynibem (LEN, n=275) lub sorafenibem (SOR, n=50) oraz porównania pośredniego ITC (BMS ITC 2025) z atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATE+BEV) z zastosowaniem odpowiednich metod na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań CheckMate 9DW i IMbrave 150. W badaniu CheckMate 9DW wykazano, że leczenie skojarzone NIV+IPI wiązało się z wydłużeniem mediany OS do 23,7 miesiący (95%CI: 18,8; 29,4) w porównaniu z grupą kontrolną LEN/SOR (20,6 mies.; 95%CI: 17,5; 22,5). Terapia NIV+IPI wskazywała na statystycznie istotnie niższe o 21% ryzyko zgonu w porównaniu do analizowanej grupy LEN/SOR (HR=0,79; 95%CI: 0,65; 0,96, p=0,018; stratyfikowany model Cox'a; wynik dla mediany obserwacji 35,2 mies.). 2-letni OS wyniósł 49% w grupie interwencji NIV+IPI vs 39% w grupie LEN/SOR, a po 36 mies. – 38% vs 24% (odpowiednio OR=1,50 [95%CI: 1,10; 2,03], p=0,01; oraz OR=1,91 [95%CI: 1,36; 2,66], p=0,0002). Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS wg BICR) było punktem eksploracyjnym RCT CheckMate 9DW a jego mediana wyniosła w grupie NIV+IPI – 9,07 mies. a w grupie LEN/SOR – 9,20 mies. (różnica 0,13 mies.). Analiza ORR była głównym drugorzędowym punktem końcowym w RCT CheckMate 9DW. Blisko 4-krotnie częściej odnotowywano osiągnięcie ORR w grupie leczonej NIV+IPI niż w grupie kontrolnej LEN/SOR (OR=3,71; 95%CI: 2,52; 5,47; p<0,0001; odpowiednio 36% vs 13%). Jednak kontrolę choroby (DCR) czy jej stabilizację (SD) zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej LEN/SOR (DCR: 68% w grupie NIV+IPI vs 75% w grupie LEN/SOR oraz SD: odpowiednio 30% vs 60%).

Terapia NIV+IPI wiązała się z odmiennym profilem bezpieczeństwa niż LEN/SOR (częstsze są powikłania immunologiczne, które wymagają doświadczenia w ich rozpoznawaniu i leczeniu). Mimo wyższego odsetka ciężkich AEs/TRAEs, większość powikłań immunologicznych była możliwa do opanowania.

Nie przeprowadzono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI z aktualnie refundowanymi komparatorami, uwzględnione w analizie klinicznej badanie CheckMate 9DW zostało zaprojektowane celem porównania wnioskowanej terapii skojarzonej z LEN lub SOR. Nie odnaleziono danych potwierdzających skuteczność praktyczną wnioskowanego leczenia ani odpowiednich przeglądów systematycznych.

Według wytycznych klinicznych (NCCN 2025, ESMO 2025) preferowane schematy w analizowanym wskazaniu to atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem. Inne zalecane schematy zawierają m.in. niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

Wpływ na budżet

Zgodnie z aktualnym projektem programu lekowego leczenie kabozantynibem w drugiej linii jest także możliwe po uprzednim nieskutecznym leczeniu podwójną immunoterapią (niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem). Wariant analizy wpływu na budżet, w którym struktura leczenia po progresji w ramieniu NIV+IPI jest analogiczna jak w ramieniu ATE+BEV IPI spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie z RSS o kilka mln zł w I i II roku leczenia.

Odnaleziono jedną pozytywną warunkowo rekomendację refundacyjną (Kanada). Warunkiem refundacji jest obniżenie kosztów terapii.

Główne argumenty decyzji:

- Brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących ocenianą terapię z atezolizumabem + bewacyzumabem.
- W dostępnych wynikach oceny skuteczności brak istotnej klinicznie przewagi ocenianej terapii w zakresie mediany wskaźników przeżycia względem komparatorów.
- Brak poparcia w rekomendacjach refundacyjnych w UE.

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 2025 r. poz. 907), 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: DAS.423.1.8.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo + Yervoy (niwolumab + ipilimumab) we wskazaniu leczenie 1. linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)«”; data ukończenia: 28.10.2025 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 (Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907 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 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 200/2025 z dnia 12 listopada 2025 roku
w sprawie zasadności wprowadzenia zmian zgodnie z projektem
programu lekowego B.27. „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc
u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian zgodnie z projektem programu lekowego B.27. „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”.

Uzasadnienie

Mukowiscydoza (zwłóknienie wielotorbielowate, ang. cystic fibrosis, CF) jest wieloukładową chorobą charakteryzującą się klinicznie przewlekłymi zmianami obturacyjnymi oskrzeli i infekcjami dróg oddechowych oraz zaburzeniami procesów trawienia i ich konsekwencjami. W populacji kaukaskiej należy do najczęstszych schorzeń uwarunkowanych genetycznie, dziedziczonych jako cecha monogenowa, autosomalna recesywna.

Za jej wystąpienie odpowiedzialne są mutacje genu kodującego regulator przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), który zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 7. Obecnie znanych jest ponad 2100 wariantów (mutacji) w genie CFTR, których wpływ na produkcję, stabilność i aktywność kanału CFTR jest zróżnicowany. Zgodnie z sześcioklasowym systemem klasyfikacji, mutacje należące do klas I–III odpowiadają za całkowitą utratę funkcji kanału CFTR, natomiast u zaliczanych do klas IV–VI pewien stopień aktywności białka jest zachowany. Poza wariantami patogennymi, w genie CFTR występują także warianty nie mające znaczenia klinicznego.

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), pismem znak: PLR2.4504.31.2025.2.SGÓ (data wpływu do Agencji: 11.09.2025), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i Radzie Przejrzystości zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.27. „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”.

Poniżej przedstawiono zakres zmian w załączonym wraz ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia proponowanym projekcie programu lekowego:

1. Wprowadzono zmiany redakcyjne w kryteriach kwalifikacji do programu. Na wstępie wprowadzono zapis „W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie następującymi substancjami: tobramycyną, lewofloksacyną, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.”
2. W projekcie programu lekowego, w ramach kryteriów kwalifikacji do leczenia tobramycyną, usunięto zapis lit. c, który dotyczył konieczności wykazania oporności lub nietolerancji kolistyny (np. spadku FEV1/FVC po rozpoczęciu leczenia kolistyną wziewnie lub dodatniego wyniku testu degranulacji bazofilów).
3. W rozdziale dotyczącym czasu leczenia w programie dodano możliwość kontynuowania leczenia do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3.
4. Wprowadzono zmiany edytorskie w zakresie kwalifikacji do programu lekowego, badaniach przy kwalifikacji, monitorowania leczenia i monitorowania programu.
5. Usunięto następujące kryteria wyłączenia z programu: „upośledzenie słuchu (z dużą ostrożnością należy rozważyć stosowanie leku u świadczeniobiorcy przyjmującego inne leki ototoksyczne) – dotyczy tobramycyny; uszkodzenie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy nie mniejsze niż 2mg/dl lub mocznika nie mniejsze niż 40mg/dl); choroby ścięgien związane z podawaniem fluorochinolonów w wywiadzie – dotyczy lewofloksacyny; choroby tkanki łącznej – dotyczy lewofloksacyny; padaczka lub zaburzenia wymagające podawania leków przeciwdrgawkowych – dotyczy lewofloksacyny; zakażenie wirusem HIV lub przewlekłe aktywne zapalenie wątroby wtórne do zapalenia wątroby typu B i/lub C – dotyczy lewofloksacyny; czynniki predysponujące do wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty (dodatni wywiad rodzinny w kierunku tętniaka, wcześniejsze występowania tętniaka lub rozwarstwienia aorty, zespół Marfana, Zespół Ehlersa-Danlosa typu naczyniowego, zapalenia tętnic Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behçeta, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca) – dotyczy lewofloksacyny”, zmodyfikowano kryterium dot. nadwrażliwości na lek, oraz dodano następujące kryteria: „wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia, wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego, brak skuteczności w przypadku leczenia lewofloksacyną rozumiany jako spadek

wskaźników FEV1 i/lub FVC o 10% względem poprzedniego badania lub powyżej 2 zaostrzenia oskrzelowo-płucne wymagające dożylnej antybiotykoterapii od poprzedniej wizyty oraz w przypadku leczenia tobramycyną rozumiany jako spadek wskaźników FEV1 i/lub FVC o 15% względem poprzedniego badania lub powyżej 4 zaostrzenia oskrzelowo-płucne wymagające dożylnej antybiotykoterapii od poprzedniej wizyty” zmiany nie wpływają na proces leczenia w ramach PL.

6. W kryterium wyłączenia „w przypadku terapii lewofloksacyną” odwieszono kryterium dot. okresu ciąży lub karmienia piersią, oraz dodano zapis „zakażenie wirusem HIV lub przewlekłe aktywne zapalenie wątroby wtórne do zapalenia wątroby typu B i/lub C”.

7. W schemacie dawkowania leków w programie usunięto zapis dot. dawkowania lewofloksacyny: „Dawkowanie lewofloksacyny odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w obowiązującej Charakterystyce Produktu Leczniczego.” Ponadto dodano zapis dot. modyfikacji dawkowania: „Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.”

8. Z badań przy kwalifikacji do programu usunięto test degranulacji bazofilów (opcjonalny) oraz badanie spiropetryczne przed i po podaniu kolistyny (2 mln j.m) w celu potwierdzenia nietolerancji leku oraz audiometrię. Dodatkowo rozszerzono kryterium badania klatki piersiowej o TK oraz MRI.

Podsumowując, z analizy wpływu na budżet wynika, że wprowadzenie wspomnianych zmian w programie może zwiększyć populację pacjentów kwalifikowanych do leczenia, co jest konsekwencją zniesienia ograniczenia dotyczącego kolistyny. Szacuje się, iż w pierwszym roku obowiązywania zmiany w programie lekowym, koszt dla NFZ wyniesie około 75 095 zł, a w drugim roku natomiast 79 858 zł.

Główne argumenty decyzji:

- Zmiany ujednolicają kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu lekowego;
- Proponowane zmiany pozwalają na elastyczność w ocenie stanu klinicznego pacjentów oraz doboru leczenia;
- Pozytywne rekomendacje ekspertów klinicznych;
- Wprowadzone zmiany mają charakter redakcyjny, porządkujący oraz standaryzujący.

Uwaga Rady Przejrzystości:

Rada zgodnie ze wskazaniem eksperta uznaje za zasadne usunięcie zapisu o skuteczności leczenia opartego jedynie na spadku parametrów FEV₁/FVC,

ponieważ w mukowiscydozie spadek funkcji płuc nie zawsze świadczy o nieskuteczności terapii.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania nr: DPL.422.2.10.2025 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.27. »Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)«”; data ukończenia: 6 listopada 2025 r.