



DOR.401.14.2025.PP

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 54/2025
w dniu 22 grudnia 2025 roku
w formie wideokonferencji**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:01.

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

1. Robert Bryzek
2. Roman Junik
3. Marcin Kołakowski
4. Marcin Lipowski
5. Tomasz Pasierski
6. Jacek Rubik
7. Zbigniew Siudak
8. Anna Socha-Banasiak
9. Aleksandra Zasada

Członkowie Rady nieobecni podczas rozpoczęcia posiedzenia:

1. Maciej Karaszewski

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Flutixon Nasal (azelastini hydrochloridum + fluticasoni propionas) we wskazaniu: łagodzenie objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Vyloy (zolbetuximab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”.

5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Carvykti (ciltaacabtagene autoleucelu) w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Imfinzi (durvalumabum) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Paediatric Seravit we wskazaniach:
 - deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD),
 - acyduria izowalerianowa.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Trulance (plecanatide) we wskazaniu: zaparcie u pacjentów z dyssynergią dna miednicy.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate) we wskazaniu: niedobór enzymu uridine monophosphate synthase.
10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Pasierski zadeklarował konflikt interesów odnoszący się do leku Imfinzi, w związku z czym Rada podjęła decyzję o wyłączeniu go z głosowania w ramach pkt. 6 porządku obrad.

Anna Socha-Banasiak zadeklarowała konflikt interesów odnoszący się do środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Paediatric Seravit, w związku z czym Rada podjęła decyzję o wyłączeniu jej z głosowania w ramach pkt. 7 porządku obrad.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

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

Ad 2. Analitik Agencji omówił raport dot. leku Flutixon Nasal.

Do posiedzenia, po zadeklarowaniu braku konfliktu interesów, dołączył Maciej Karaszewski.

Projekt stanowiska przygotowali i przedstawili Jacek Rubik i Zbigniew Siudak.

W dyskusji i doprecyzowaniu uchwały udział wzięli: Jacek Rubik, Zbigniew Siudak, Marcin Kołakowski i Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analitik Agencji zaprezentował dane dot. leku Vyloy.

We wstępnej dyskusji Rady uczestniczyli Maciej Karaszewski i Tomasz Pasierski.

Projekt stanowiska Rady przygotowali i przedstawili Zbigniew Siudak i Jacek Rubik.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli: Tomasz Pasierski, Zbigniew Siudak i Jacek Rubik.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Zbigniew Siudak opuścił posiedzenie.

Ad 4. Analitik Agencji zaprezentował dane dot. leku Darzalex.

Rada wysłuchała stanowiska eksperta, który odpowiadał również na pytania. Dodatkowo ekspert przedstawił swoje stanowisko także w zakresie leku Carvykti (pkt. 5. porządku obrad).

Ad 5. Analitik Agencji zaprezentował dane dot. leku Carvykti.

We wstępnej dyskusji Rady udział wzięli Tomasz Pasierski i Marcin Kołakowski.

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów.

Ad 4. cd. Rada powróciła do omawiania leku Darzalex.

Projekt stanowiska Rady przygotowali i przedstawili Roman Junik i Marcin Kołakowski.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli: Tomasz Pasierski, Roman Junik, Maciej Karaszewski i Marcin Kołakowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. cd. Rada powróciła do omawiania leku Carvykti.

We wstępnej dyskusji Rady uczestniczyli Marcin Kołakowski i Tomasz Pasierski.

Projekt stanowiska Rady przygotowali i przedstawili Marcin Kołakowski i Roman Junik.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli Tomasz Pasierski i Marcin Kołakowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analitik Agencji zaprezentował dane dot. leku Imfinzi.

Rada wysłuchała stanowiska eksperta, który również odpowiadał na pytania.

Projekt stanowiska Rady przygotowali i przedstawili Aleksandra Zasada i Robert Bryzek.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli: Tomasz Pasierski, Aleksandra Zasada i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy jednym głosie „wstrzymującym”, z uwagi na zadeklarowany konflikt interesów (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analitik Agencji omówił raport dot. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Paediatric Seravit.

Projekt stanowiska Rady przygotowała i przedstawiła Anna Socha-Banasiak.

Prowadzący doprecyzował treść uchwały, po czym zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy jednym głosie „wstrzymującym”, z uwagi na zadeklarowany konflikt interesów (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analitik Agencji omówił raport dot. leku Trulance.

Projekt stanowiska Rady przygotował Marcin Lipowski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Analitik Agencji omówił raport dot. leku Xuriden.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Marcin Kołakowski, Jacek Rubik i Tomasz Pasierski.

Projekt stanowiska Rady przygotował Maciej Karaszewski.

W formułowaniu ostatecznej wersji uchwały głos zabrali Tomasz Pasierski, Jacek Rubik i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, 1 głosem „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:12.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 188/2025 z dnia 22 grudnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Flutixon Nasal (azelastini hydrochloridum +
fluticasoni propionas) we wskazaniu dot. alergicznego zapalenia
błony śluzowej nosa

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Flutixon Nasal (azelastini hydrochloridum + fluticasoni propionas), aerozol do nosa, zawiesina, (137 mcg + 50 mcg)/dawkę donosową, 1 butelka, GTIN: 05900411013222, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. we wskazaniu: łagodzenie objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problem dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Flutixon Nasal, (azelastini hydrochloridum + fluticasoni propionas), aerozol do nosa, zawiesina, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. we wskazaniu: łagodzenie objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Flutixon Nasal jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Nie zaproponowano mechanizmu dzielenia ryzyka.

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zapalny stan błony śluzowej nosa, objawiający się kichaniem, świądem, zatkaniem i wyciekami z nosa, trwającymi ≥ 1 godz. dziennie przez ≥ 2 dni. Występuje w postaci okresowej (krócej niż 4 dni w tygodniu lub 4 tygodnie) lub przewlekłej (dłużej). Objawy mogą mieć różne nasilenie, od łagodnych do umiarkowanych lub ciężkich, w zależności od wpływu na sen, codzienne czynności i pracę. ANN może być wywołany przez alergenów sezonowe (np. pyłki roślin) lub całoroczne (np. roztocza), a także może występować

w formie miejscowej lub uogólnionej, w zależności od wyników testów skórnych i oznaczeń IgE.

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym) J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa wynosiła w latach 2021–2024 od 108,2 tys. do 144,9 tys. osób, z czego liczba pacjentów w wieku 5–17 lat od 49,2 tys. do 78,3 tys. osób.

Komparatorami dla ocenianej interwencji (Flutixon Nasal), tj. jednoczesnego stosowania donosowego glikokortykosteroidu oraz donosowego leku przeciwhistaminowego, jest podawanie tych leków w politerapii (oddzielne preparaty), tj. azelastyny + mometazonu oraz azelastyny + flutykazonu, a także podawanie produktu złożonego zawierającego olopatadynę i mometazon (Ryaltris®).

Dowody naukowe

W analizie klinicznej wnioskodawcy dla porównania z produktem złożonym olopatadyna/mometazon uwzględniono trzy badania pierwotne, w tym jedno randomizowane badanie kliniczne (Patel 2019) oraz dwa badania obserwacyjne (Fifer 2023, Sousa-Pinto 2025 – MASK-air), a także jeden przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Sousa-Pinto 2025). W badaniu Patel 2019, które dotyczyło osób dorosłych (18–65 lat), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy azelastyną/flutykazonem a olopatadyną/ mometazonem, w zakresie zmiany nasilenia całkowitych objawów nosowych ocenianych skalą TNSS ani objawów ocznych ocenianych skalą TOSS. W badaniach obserwacyjnych wykazano różnice w satysfakcji z leczenia, bez jednoznacznych różnic w skuteczności klinicznej ocenianej wskaźnikami objawowymi.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących produkt złożony azelastyna/flutykazon z terapią skojarzoną azelastyny i flutykazonu stosowanych jako osobne preparaty. Wnioskowanie o porównywalnej skuteczności oparto na dwóch badaniach

, które nie dostarczają danych dotyczących skuteczności klinicznej ani jakości życia. Dodatkowo uwzględniono pięć przeglądów systematycznych z metaanalizami badań RCT (Sousa-Pinto 2024, Zhong 2022, Debbaneh 2019, Feng 2016, Zhang 2025), w których porównywano produkt złożony z monoterapiami azelastyną i flutykazonem oraz z placebo. W metaanalizach Sousa-Pinto 2025, Zhong 2022 i Debbaneh 2019 wykazano statystycznie istotną, ale nieistotną klinicznie przewagę produktu złożonego azelastyna/flutykazon nad azelastyną w zakresie TNSS.

W porównaniu z flutykazonem (furoinianem lub propionianem) efekt dla TNSS w metaanalizach Sousa-Pinto 2025 oraz Debbaneh 2019 był statystycznie istotny, ale nie był klinicznie istotny. Dla objawów ocznych (TOSS) istotność kliniczna nie została osiągnięta w porównaniach z azelastyną

ani z flutykazonem, mimo że w części analiz (Sousa-Pinto 2025) różnice były statystycznie istotne.

W zakresie jakości życia ocenianej kwestionariuszem RQLQ, terapia skojarzona azelastyna/flutykazon wykazała istotną klinicznie poprawę w porównaniu z placebo oraz monoterapią azelastyną lub flutykazonem.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących schemat azelastyna + flutykazon z terapią azelastyna + mometazon w postaci osobnych produktów. Wnioskowanie oparto na pośrednim porównaniu flutykazonu i mometazonu, przeprowadzonym na podstawie trzech metaanaliz sieciowych (Sousa-Pinto 2025, Soe 2023, Li 2024) oraz dziewięciu badań RCT o wysokiej heterogeniczności. Wyniki tych analiz wskazują na porównywalną skuteczność obu glikokortykosteroidów w redukcji objawów nosowych oraz poprawie jakości życia.

Dodatkowo do przeglądu włączono dziewięć jednoramiennych badań obserwacyjnych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których wykazano, że stosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon wiązało się z szybką i istotną redukcją nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa w skali VAS, utrzymującą się niezależnie od fenotypu choroby, wieku pacjentów oraz współistnienia astmy, a także z wysokim odsetkiem pacjentów osiągających dobrą lub częściową kontrolę objawów. Dodatkowo obserwowano poprawę jakości snu, jakości życia i węchu, zmniejszenie zużycia leków przeciwastmatycznych, ograniczenie jednoczesnego stosowania wielu leków oraz redukcję liczby wizyt lekarskich i aptecznych.

Główne ograniczenia analizy klinicznej dotyczą braku badań bezpośrednio porównujących azelastynę/flutykazon z terapiami skojarzonymi w postaci osobnych produktów, ograniczonej jakości metodologicznej dostępnych badań pierwotnych i wtórnych oraz braku badań RCT w populacji 12–18 lat.

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych klinicznych: polskie: ARIA - Polska, światowe: ARIA 2019, EUFOREA 2021, amerykańskie: AAAAI/ACAAI 2020 oraz australijskie i nowozelandzkie: ASCIA 2024.

W czterech – ARIA 2019, EUFOREA 2021, AAAAI/ACAAI 2020 oraz ASCIA 2024 – połączenie donosowego glikokortykosteroidu (ang. Intranasal Corticosteroid, INCS) z donosowym lekiem przeciwhistaminowym (ang. Intranasal Antihistamine, INAH) jest rekomendowane, zwłaszcza u chorych, u których objawy pozostają niekontrolowane, mimo stosowania monoterapii glikokortykosteroidem. Terapia ta cechuje się szybszym początkiem działania, większą skutecznością kliniczną i poprawą jakości życia pacjentów w porównaniu z monoterapią.

Wytyczne ARIA 2019 uznają kombinację flutykazonu z azelastyną (MP-Aze-Flu) za jedną z kluczowych opcji terapeutycznych w ciężkich postaciach AR lub w przypadkach, gdy konieczne jest szybkie złagodzenie objawów. EUFOREA 2021 rozszerza te zalecenia na populację pediatryczną, rekomendując stosowanie terapii łączonej u dzieci powyżej 6. roku życia, gdy monoterapia INCS jest niewystarczająca. Amerykańskie wytyczne AAAAI/ACAAI z 2020 roku formułują podobne zalecenia oparte na wysokiej jakości dowodach, sugerując rozważenie terapii złożonej w umiarkowanych lub ciężkich przypadkach alergicznego (SAR, PAR) i niealergicznego nieżytu nosa, zwłaszcza przy braku odpowiedzi na leczenie pojedynczym preparatem. Z kolei australijsko-nowozelandzkie wytyczne ASCIA z 2024 roku wymieniają kombinację INCS i INAH jako jedną z opcji leczenia pierwszego rzutu, podkreślając jej praktyczne zastosowanie i dobrą tolerancję.

Problem ekonomiczny

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Flutixon Nasal we wnioskowanym wskazaniu wyniosą ok. 4,2 mln zł w I roku refundacji i ok. 10,7 mln zł w II roku refundacji (wnioskodawca nie zaproponował RSS). Z perspektywy wspólnej objęcie refundacją wnioskowanego leku będzie skutkowało oszczędnościami ok. 150 tys. zł i ok. 400 tys. zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie maksymalnym wykazały, że dodatkowe wydatki płatnika z perspektywy NFZ wyniosą ok. [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie minimalnym wykazały, że dodatkowe wydatki płatnika z perspektywy NFZ wyniosą [REDACTED]

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania produktu złożonego Flutixon Nasal. W ocenianym wskazaniu odnaleziono natomiast 4 rekomendacje dotyczące innego leku złożonego Dymista (azelastyna + flutykazon). Dwie z tych rekomendacji były pozytywne (SMC 2014 oraz HAS 2014), a jedna negatywna (CADTH 2015). Natomiast irlandzka agencja NCPE nie wydała rekomendacji dla tego leku, zamieszczając jedynie krótką informację, iż „pełna ocena farmakoekonomiczna nie jest zalecana”.

W rekomendacjach kanadyjskiej oraz francuskiej podkreślono, że korzyść kliniczna ocenianego produktu złożonego (azelastyna + flutykazon) jest niepewna jeśli chodzi o porównanie z aktywnymi komparatorami, natomiast wykazano korzyść w porównaniu z placebo. Dodatkowo pozytywna rekomendacja szkockiej agencji SMC uwzględnia korzyści płynące z Programu Dostępu Pacjenta (PAS), który poprawia opłacalność leku.

Główne argumenty decyzji

- Brak dowodów naukowych wskazujących na przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorami;*
- Brak badań bezpośrednio porównujących azelastynę/flutykazon z terapiami skojarzonymi w postaci osobnych produktów;*
- Niejednoznaczne rekomendacje refundacyjne;*
- Niepewność szacunków populacji docelowej oraz rzeczywistych wydatków płatnika publicznego;*
- Duże prognozowane wydatki płatnika publicznego;*
- Brak mechanizmu dzielenia ryzyka.*

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.423.3.3.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Flutixon Nasal (Azelastini hydrochloridum + Fluticasoni propionas) we wskazaniu: łagodzenie objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające”, data ukończenia: 11.12.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Pharma S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Pharma S.A. 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 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: Adamed Pharma S.A.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 189/2025 z dnia 22 grudnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Vyloy (zolbetuximab) w ramach programu
lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia
żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Vyloy (zolbetuximab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991558932,
- Vyloy (zolbetuximab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991566111,

w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), tak aby docelowy koszt terapii nie przekraczał kosztu terapii innymi lekami immunologicznymi dostępnymi dla ocenianej populacji w ramach programu lekowego B.58.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Vyloy (zolbetuksymab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Oceniana interwencja, zgodnie z proponowanym programem lekowym, ma być stosowana w skojarzeniu z chemioterapią (według schematu FOLFOX lub CAPOX) w I linii leczenia u dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2, definiowanej jako $\geq 75\%$ komórek guza, wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowego CLDN18 (potwierdzone za pomocą zwalidowanego testu), niezależnie od występującej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Vyloy jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Dowody naukowe

Wyniki metaanalizy badań SPOTLIGHT i GLOW wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu (o 23%) w ramieniu zolbetuksymabu (ZOLB+CHT) względem pacjentów otrzymujących PLC+CHT. Mediana OS wyniosła 16,4 mies. w grupie interwencji i 13,7 mies. w grupie kontrolnej. W zakresie analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) raportowano, iż zastosowanie ZOLB+CHT związane było z IS redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 29%. Mediana PFS wyniosła 9,2 mies. i 8,2 mies. odpowiednio dla zolbetuksymabu i grupy kontrolnej.

W odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie, wyniki analizy końcowej dla mediany obserwacji wynoszącej łącznie 32,7 mies. wskazują na istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz niższą szansę progresji w grupie ZOLB+CHT względem osób leczonych PLC+CHT. Nie odnotowano różnic IS dla wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) oraz stabilizacji choroby.

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań RCT porównujących efektywność kliniczną ZOLB+CHT (CAPOX, FOLFOX) względem niwolumabu (NIV+CHT) oraz pembrolizumabu (PEM+CHT) w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo–przełykowego.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych odnaleziono 4 przeglądy systematyczne: Liu 2022, Liang 2023, de Moraes 2024, Zhang 2024. Wykazano, że zastosowanie terapii ZOLB+CHT jest związane ze statystycznie istotną poprawą OS i PFS względem CHT oraz brakiem istotnych różnic pomiędzy niwolumabem/pembrolizumabem + chemioterapią w zakresie powyższych punktów końcowych.

Wyniki oceny efektywności praktycznej dla produktu leczniczego Vyloy, raportowane w ramach badań typu real-world (Shimozaki 2025, Yakuwa 2025, ILUSTRO), raportują wydłużenia mediany PFS oraz uzyskania wysokiego wskaźnika odpowiedzi na leczenie ORR przy braku pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem. W ramach wniosków badania Narita 2025 wskazano, że leczenie ZOLB w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej było terapią dobrze tolerowaną, a zastosowanie odpowiedniego protokołu zarządzania toksycznością żołądkowo-jelitową skutecznie zmniejsza częstość występowania wymiotów/nudności, wpływając na poprawę profilu bezpieczeństwa i tolerancji leku. W badaniu Yamamoto 2025, którego celem była ocena profilu bezpieczeństwa zastosowania terapii ZOLB+CHT wskazuje się, że w populacji pacjentów otrzymujących ZOLB+CHT obserwowano wczesne, przemijające zapalenie błony śluzowej żołądka.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących ZOLB+CHT z NIV+CHT i PEM+CHT. Dodatkowo, w badaniach SPOTLIGHT i GLOW nie raportowano odrębnych wyników dla porównania ZOLB+CHT vs CHT w zależności od poziomu ekspresji CPS, w tym dla pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS < 5, czyli podgrupy, dla której chemioterapia stanowi obecnie podstawową opcję terapeutyczną.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, w grupie ZOLB+CHT istotnie statystycznie częściej względem PLC+CHT rejestrowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, neutropenia i astenia. W zakresie występowania biegunki, obwodowej neuropatii czuciowej, anemii, zmniejszonej liczby neutrofili, zmęczenia, bólu brzucha, nadciśnienia tętniczego, zmniejszonej liczby płytek krwi oraz hypokalemii nie odnotowano IS różnic między analizowanymi interwencjami.

Wytyczne kliniczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opublikowanymi po dacie rejestracji ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu (NCCN v.3.2025 GEJC Poland, NCCN v.3.2025 GC; NCCN v.4.2025 GEJC, ESMO 2024) immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidynie jest preferowaną metodą I linii leczenia systemowego HER2-ujemnego zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1. Zolbetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodną platyny stanowi schemat preferowany w przypadku guzów CLDN18.2-dodatnich. Polska edycja wytycznych NCCN (NCCN v.3.2025 GEJC Poland) nie różni się od wersji amerykańskiej w zaleceniach dotyczących wnioskowanej populacji. Zgodnie z europejskimi zaleceniami ESMO 2024, ZOLB+CHT jest rekomendowanym schematem u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym, nieresekcyjnym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z guzem CLDN18.2-dodatnim (ekspresja $\geq 75\%$) i PD-L1-ujemnym [siła rekomendacji: I, A]. Zolbetuksymab jest potencjalną opcją dla niektórych pacjentów z guzami kładyny-18.2-dodatnimi, HER2-ujemnymi i PD-L1-dodatnimi [siła rekomendacji: I, C]. Zaznaczono, że optymalne leczenie pacjentów PD-L1 dodatnich, CLDN18.2 dodatnich nie jest znane, ponieważ w tym przypadku anty-PD-1 i anty-CLDN 18.2 nie były porównywane.

Problem ekonomiczny

W przypadku uwzględnienia RSS nastąpi wzrost kosztów płatnika o co najmniej kilkanaście milionów złotych.

Rekomendacje refundacyjne

W rekomendacjach pozytywnych HAS 2025, a także pozytywnej warunkowo CDA 2025 wskazano, że stosowanie zolbetuksymabu związane jest

z wydłużeniem przeżycia całkowitego, a także z wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, wykazującym obecność klaudyny 18.2.

Dodatkowo Kanadyjska Agencja CDA podkreśla, że nie ma klinicznego uzasadnienia dla wysokich kosztów terapii i warunkiem pozytywnej decyzji o refundacji jest obniżenie kosztu stosowania leku Vyloy do poziomu nieprzekraczającego kosztu stosowania NIWO + CHT czy PEM + CHT. Z kolei francuska Agencja HAS dodaje, że stosowanie zolbetuksymabu nie ma wpływu na poprawę jakości życia pacjentów w omawianym wskazaniu.

W negatywnej rekomendacji brytyjskiej (NICE 2025) zwrócono uwagę na fakt, iż zolbetuksymab + CHT może być mniej skuteczny niż NIWO+CHT czy PEM + CHT w populacji pacjentów kwalifikujących się do ww. leczenia. Ponadto wskazano, że pomimo ciężkiego przebiegu choroby koszty związane z zastosowaniem ZOL + CHT w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przekraczają założony przez NICE próg wydatków z NHS.

Główne argumenty decyzji

- Wyniki badań klinicznych wskazujące na wydłużenie OS i PFS;
- Zalecenia i wytyczne towarzystw naukowych;
- Niezaspokojona potrzeba medyczna w populacji z ekspresją klaudyny oraz niską ekspresją PD-L1;
- Wysokie koszty leczenia w porównaniu z już refundowanymi komparatorami.

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.423.1.7.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Vyloy (zolbetuksymab) w ramach programu lekowego B.58. »Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)«, data ukończenia: 12 grudnia 2025 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 190/2025 z dnia 22 grudnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum) w ramach
programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka
plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol.15 ml, GTIN: 05413868119596, w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem zlecenia jest wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto produktu leczniczego Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol.15 ml, GTIN: 05413868119596, w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

Interwencja obejmuje stosowanie leku Darzalex (daratumumab) w postaci roztworu do wstrzykiwań (1800 mg (120 mg/ml); 1 fiol. 15 ml) w schemacie z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) w terapii dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym (ang. multiple myeloma, MM), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation, ASCT) oraz spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Darzalex (daratumumab) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Daratumumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k, które łączy się z białkiem CD38, prezentowanym między innymi na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego. Hamuje wzrost komórek nowotworowych z ekspresją CD38 i za pośrednictwem układu immunologicznego powoduje

ich śmierć. Może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności komórkowej i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38

Szpiczak plazmocytowy, nazywany także szpiczakiem mnogim (ang. multiple myeloma / plasma cell myeloma, MM), jest wieloetapową chorobą nowotworową wywodzącą się z komórek plazmatycznych. W wyniku choroby dochodzi do niekontrolowanego rozrostu plazmacytów produkujących monoklonalną immunoglobulinę lub jej fragmenty, co prowadzi do uszkodzeń narządów. MM rozwija się w wyniku transformacji nowotworowej pojedynczej komórki plazmatycznej, co prowadzi do jej nadmiernej proliferacji i klonalnej ekspansji. Czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego gruczolki chłonnej, a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi zwykle 20–30 lat. Najbardziej typową manifestacją kliniczną MM są bóle kostne dotykające nawet 80% chorych w czasie rozpoznania, wywołane przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości. Przyczyna choroby pozostaje niejasna.

Zgodnie z danymi NFZ w 2024 r. w Polsce było 12 tys. pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10:C90.0). Według danych NFZ, w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego” (ICD-10 C90.0), w 2024 roku w programie leczonych było 3 984 pacjentów z czego 3 213 pacjentów otrzymywało daratumumab podawany podskórnym, jest to liczba stosujących daratumumab zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia.

AOTMiT nie oceniała wcześniej daratumumabu w w/w wskazaniu.

Alternatywne technologie medyczne:

Obecnie jedyną opcją terapeutyczną dostępną w ramach programu lekowego B.54 dla pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT jest schemat DRd (daratumumab, lenalidomid i deksametazon).

Wybór schematów: DRd i VRd jako komparatory należy uznać za zasadny.

Dowody naukowe

W badaniu CEPHEUS pierwszorzędowym punktem końcowym subpopulacji TIE (transplant ineligible) była negatywizacja choroby resztkowej na poziomie 10^{-5} . Schemat DVRd w porównaniu z trójkowym schematem VRd u pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia jego prawdopodobieństwa. OS i PFS były drugorzędowymi punktami końcowymi. Wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby o 49% w grupie pacjentów leczonych schematem DVRd, w porównaniu z VRd [HR=0,51 (0,35; 0,75)].

Badanie jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, bólu) oraz w wynikach kwestionariusza EORTC QLQ-MY20 (w zakresie występowania objawów specyficznych dla MM) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu CEPHEUS, w populacji pacjentów nie kwalifikujących się do ASCT nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstotliwości raportowania zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AE), w tym 3.–4. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events, SAE) oraz AE 5. stopnia uznanych/nie uznanych za związane z COVID-19.

Wśród zdarzeń niepożądanych raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia, istotne statystycznie różnice na niekorzyść DVRd stwierdzono w częstotliwości występowania neutropenii, trombocytopenii (3-4 stopień), hipokaliemii, COVID-19.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Odnalezione komunikaty dla daratumumabu na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA dotyczyły głównie występowania ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, w tym śmiertelnego. Zaobserwowane czynniki ryzyka reaktywacji HBV obejmują: wcześniejsze przebycie ASCT, równoczesne i/lub wcześniejsze linie terapii immunosupresyjnej oraz pobyt lub emigracja z regionów o wysokiej częstotliwości występowania HBV.

Wytyczne kliniczne:

- NCCN 2025 i EHA-EMN 2025: terapia pierwszego wyboru wśród pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT;
- polskie wytyczne PGSz 2025: odwołując się do wyników badania CEPHEUS wskazują, że stosowanie przeciwciał monoklonalnych w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem u chorych, którzy nie kwalifikują się do ASCT może w niedalekiej przyszłości zmienić standard postępowania terapeutycznego.

Schemat ten rekomendowany jest jako opcja pierwszego wyboru w ramach wytycznych PGSz 2025, NCCN 2025 oraz EHA-EMN 2025.

Problem ekonomiczny

Stosowanie schematu DVRd w miejsce VRd oraz w miejsce DRd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS dla porównania DVRd vs VRd wyniósł [REDACTED], a dla porównania DVRd vs DRd [REDACTED] (wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji).

W wariancie z uwzględnieniem RSS finansowanie ze środków publicznych daratumumabu w schemacie DVRd będzie wiązało się ze wzrostem wydatków

płatnika publicznego (koszty inkrementalne), w 1. roku o [REDAKTOWANE], a w 2. roku o [REDAKTOWANE].

Rekomendacje refundacyjne

HAS 2025: rekomendacja pozytywna, zwraca uwagę na przewagę ocenianej interwencji nad schematem VRd w badaniu CEPHEUS oraz wykazanie zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu pośrednim schematu DVRd i DRd. Jednocześnie, korzyść kliniczną (SMR) oceniono jako niską oraz wskazano brak klinicznej wartości dodanej (ASMR).

IQWiG 2025: stwierdza, że dodatkowa korzyść dla wnioskowanego wskazania nie została udowodniona, podobnie jak HAS zwraca uwagę na fakt włączenia do badania CEPHEUS pacjentów kwalifikujących się do ASCT, u których decyzja o leczeniu została odroczone oraz poddaje wątpliwość prawidłowość stwierdzenia kwalifikacji pacjentów do ASCT, jako że zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi nie jest właściwe określanie kwalifikacji do ASCT u pacjentów wyłącznie na podstawie kryterium wieku.

Istnieją 3 oceny w toku: G-BA, NICE oraz CDA-AMC.

Darzalex, w ocenianym schemacie DVRd, we wskazaniu zgodnym z przedmiotem oceny jest finansowany w 4 krajach - Austrii, Holandii, Luksemburgu i Niemczech.

Główne argumenty decyzji

- Wyniki badań naukowych;
- Wytyczne kliniczne;
- Duże wydatki płatnika, niezadowalający 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: DPL.423.1.4.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego B.54. »Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)«, data ukończenia: 10 grudzień 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 191/2025 z dnia 22 grudnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Carvykti (ciltacabtagene autoleucel) w ramach
programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka
plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Carvykti (ciltacabtagene autoleucel), dyspersja do infuzji, $3,2 \times 10^6$ - $1,0 \times 10^8$ komórek, 1 worek, GTIN: 05413868121568, w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka przez wyznaczenie CAP oraz wprowadzenie dodatkowych mechanizmów, takich jak ustanowienie zwrotu ceny leku w przypadku niezadowolających wyników klinicznych.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Postępowanie dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Carvykti, ciltacabtagene autoleucel we wskazaniu B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: 90.0).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Carvykti, ciltacabtagene autoleucel jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Szpiczak plazmocytowy (ang. plasma cell myeloma, PCM), szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma, MM) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytoów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe. Etiologia choroby jest nieznana. Szpiczak plazmocytowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5–6/100 000, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020), w Polsce stwierdza się

ponad 1500 nowych zachorowań na MM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana.

Zgodnie z danymi NFZ, w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” leczonych było 2 416 pacjentów w 2023 roku oraz 3 984 pacjentów w 2024 roku.

Klinicznie najbardziej typową prezentację MM stanowią bóle kostne, które są obecne u około 70% chorych w momencie rozpoznania. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji ogólnej). Wśród powikłań szpiczaka mnogiego, można wyróżnić niewydolność nerek, która dotyczy około 20% nowo rozpoznanych pacjentów i około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby. Polineuropatia występuje u około 13% chorych w okresie rozpoznania MM oraz u około 81% pacjentów z nawrotową lub oporną postacią choroby. Do częstych powikłań należą również powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zagrażająca życiu zatorowość płucna. Częstymi powikłaniami MM są również powikłania kostne oraz hiperkalcemia. Hiperkalcemia diagnozowana jest u ok. 20–40% osób chorujących na szpiczaka mnogiego. Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. W większości przypadków choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby wynosi 5–7 lat.

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (MM, ang. multiple myeloma) są:

schematy stosowane w ramach programu lekowego B.54:

- DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon),
- EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon),
- IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon),
- Kd (karfilzomib + deksametazon) oraz

schematy refundowane w ramach katalogu chemioterapii:

- PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),
- Pd (pomalidomid, deksametazon),
- PCd (pomalidomid, cyklfosfamid, deksametazon).

Dowody naukowe

Pierwotne badanie otwarte, III fazy z randomizacją - CARTITUDE-4 porównujące cilta-cel z jednym ze schematów wybranych przez lekarza spośród schematów PVd oraz DPd. Populacja badania CARTITUDE-4 obejmuje pacjentów leczonych w 2.–4. linii leczenia, a więc populację szerszą niż docelowa obejmująca

pacjentów leczonych w 2 i 3. linii. Jednocześnie należy zaznaczyć, że pacjenci leczeni w 2. i 3. linii badania CARTITUDE-4 stanowili większość, tj. 73% wszystkich pacjentów, a dodatkowo przeprowadzone analizy warstwowe dla OS i PFS wykazały brak interakcji pomiędzy grupami pacjentów leczonymi w poszczególnych liniach leczenia. Ponadto w grupie kontrolnej badania dla cilta-cel pacjenci stosowali zgodnie z decyzją lekarza schemat PVd (13%) i nierefundowany obecnie w Polsce schemat DPd (87%), przy czym należy zauważyć, że analiza warstwowa wykazała brak statystycznie istotnej interakcji pomiędzy podgrupami pacjentów otrzymujących poszczególne schematy leczenia w grupie kontrolnej.

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących cilta-cel z pozostałymi komparatorami, w związku z tym przedstawiono wyniki 5 porównań pośrednich z dostosowaniem, w ramach których skorygowano różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów w porównywanych badaniach.

Wyniki badania CARTITUDE-4 dla porównania cilta-cel vs PVd/DPd wskazują, że:

- stosowanie terapii CAR-T cilta-cel spowodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby o 71% w stosunku do leczenia PVd/DPd. Wynik jest istotny statystycznie. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej niespełna 34 miesiące mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie stosującej cilta-cel nie została osiągnięta, natomiast w grupie przyjmującej PVd/DPd wyniosła ona 11,8 miesiąca. Analiza w warstwach dla podgrup wyodrębnionych ze względu na liczbę wcześniej stosowanych linii leczenia wskazuje na spójność wyników względem analizy dla populacji ITT;
- stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu z PVd/DPd wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej niespełna 34 miesiące w grupie cilta-cel ryzyko zgonu było niższe o 45% w porównaniu z grupą PVd/DPd. Analiza w warstwach dla podgrup wyodrębnionych ze względu na liczbę wcześniej stosowanych linii leczenia wskazuje, że ryzyko zgonu jest mniejsze w grupie cilta-cel w porównaniu z grupą PVd/DPd, przy czym dla pacjentów leczonych wcześniej 1. oraz 2. liniami leczenia wynik jest nieistotny statystycznie, natomiast dla pacjentów leczonych wcześniej 3 liniami wynik jest istotny statystycznie;
- stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu z terapią PVd/DPd istotnie statystycznie zwiększyło prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz całkowitej „rygorystycznej” odpowiedzi (sCR). Na terapię cilta-cel odpowiedziało 85% pacjentów, podczas gdy na terapię PVd/DPd – 67%. Całkowitą „rygorystyczną” odpowiedź uzyskało odpowiednio 69% pacjentów leczonych terapią cilta-cel i 18% chorych leczonych terapią PVd/DPd. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej około 34 miesiące,

mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie stosującej cilta-cel nie została osiągnięta, a w grupie leczonej terapią PVd/DPd wyniosła niespełna 19 miesięcy;

- stosowanie cilta-cel w porównaniu do DPd/PVd wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa otrzymania wyniku, który jest poniżej progu minimalnej choroby resztkowej na poziomie 10^{-5} oraz 10^{-6} w populacji ITT. Wykazano także istotną statystycznie przewagę terapii cilta-cel nad DPd/PVd w zakresie negatywizacji choroby resztkowej (MRD) w populacji pacjentów, u których możliwa była ocena tego punktu końcowego. Uzyskane wyniki poniżej progu minimalnej choroby resztkowej wiążą się z poprawą wyników leczenia pacjentów.*
- stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu do PVd/DPd wiązało się z istotną statystycznie przewagą w zakresie średniej poprawy względem wartości wyjściowych w globalnej ocenie stanu zdrowia oraz w obszarach funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego, ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ-C30. Ponadto, w domenach objawowych tego kwestionariusza stosowanie terapii cilta-cel, w porównaniu z PVd/DPd, istotnie statystycznie zmniejszyło nasilenie zmęczenia i bólu. Stosowanie terapii cilta-cel, w porównaniu z PVd/DPd, istotnie statystycznie wydłużyło czas do pogorszenia nasilenia objawów oceniany za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz MySIm-Q.*

Wyniki porównań z dostosowaniem wykazały istotną statystycznie poprawę w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby przy stosowaniu terapii cilta-cel w porównaniu ze wszystkimi komparatorami, tj. schematem EloPd, IsaPd, DVd, Kd i Pd. Zastosowanie cilta-cel wiązało się z redukcją ryzyka progresji choroby o około 62%–80% względem komparatorów.

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano, że terapia cilta-cel w porównaniu ze schematami EloPd, IsaPd, DVd, Kd i Pd przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu wynoszącej od 52% (porównanie z EloPd) do 69% (porównanie z Pd).

Wyniki porównań pośrednich z dostosowaniem wykazały, iż terapia cilta-cel w stosunku do leczenia EloPd i IsaPd przyczyniła się do istotnego statystycznie zwiększenia szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym co najmniej całkowitej oraz co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie. Terapia cilta-cel w stosunku do leczenia Pd przyczyniła się do istotnego statystycznie zwiększenia szansy na uzyskanie ogólnej odpowiedzi na leczenie i co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Terapia cilta-cel spośród analizowanych schematów zapewniała największą poprawę jakości życia w zakresie globalnego stanu zdrowia (EORTC QLQ-C30) względem wartości wyjściowej.

Odnosząc się do kwestii bezpieczeństwa farmakoterapii to w badaniu CARTITUDE-4 nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią cilta-cel i PVd/DPd odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia i 3–4. stopnia (TEAE; ang. treatment-emergent adverse events), TEAE 3–4. stopnia, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE, ang. treatment-related Adverse Events) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. Serious adverse events), w tym 3–4 stopnia.

W badaniu wykazano, że stosowanie terapii cilta-cel w porównaniu z PVd/DPd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), takich jak zaburzenia układu nerwowego, zespół uwalniania cytokin, porażenie nerwu twarzowego, biegunka oraz zaburzenia układu immunologicznego. Należy jednak podkreślić, że wspomniane zdarzenia odnotowano jedynie u kilku procent pacjentów otrzymujących terapię cilta-cel.

W grupie pacjentów otrzymujących terapię cilta-cel u 76% chorych odnotowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (CRS; ang. Cytokine Release Syndrome), typowego dla tego rodzaju leczenia. W przeważającej większości przypadków nasilenie było łagodne, natomiast CRS w stopniu ≥ 3 stwierdzono jedynie u 1% pacjentów.

U odpowiednio 20% i 5% pacjentów leczonych terapią cilta-cel odnotowano występowanie innych zdarzeń niepożądanych specyficznych dla terapii CAR-T (TEAE), tj. neurotoksyczności oraz zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS; ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), wraz z objawami towarzyszącymi. Podobnie jak w przypadku CRS, neurotoksyczność oraz ICANS występowały głównie w łagodnym stopniu; zdarzenia o nasileniu ≥ 3 stwierdzono odpowiednio u 3% i $<1\%$ pacjentów.

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono wytyczne polskie PGSz 2025, amerykańskie NCCN 2025, europejskie EHA 2025. Polskie wytyczne PGSz 2025 wskazują, że w populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których wystąpił nawrót i są oporni na lenalidomid, najskuteczniejszą terapią jest cilta-cel. Ponadto wytyczne NCCN 2025 oraz EHA 2025 również rekomendują zastosowanie cilta-cel w ocenianej populacji pacjentów.

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką analizy kosztów-użyteczności w 40-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnym.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zidentyfikowano 7 terapii będących komparatorami dla CILTA:

- refundowane od 2. linii: DVd, Kd, PVd, PCd, Pd;
- refundowane od 3. linii: EloPd, IsaPd.

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie modelu wnioskodawcy stosowanie CLITA w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł dla porównania w wariancie z RSS:

- CLITA vs PVd: [] zł/QALY;
- CLITA vs Kd: [] zł/QALY;
- CLITA vs DVd: [] zł/QALY;
- CLITA vs IsaPd: [] zł/QALY;
- CLITA vs PCd: [] zł/QALY;
- CLITA vs Pd: [] zł/QALY;
- CLITA vs EloPd: [] zł/QALY.

Analizę wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie modelu wnioskodawcy w przypadku wprowadzenia finansowania leku cilta-cel we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą w wariancie z RSS [] mln zł i [] mln zł odpowiednio w 1. i 2. roku.

Wielkość populacji docelowej pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po jej objęciu refundacją, jest trudna do oszacowania i w opinii ekspertów klinicznych wyniesie od 40 do nawet 250 chorych.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje: 2 pozytywne HAS 2025, IQWiG 2025 oraz 1 pozytywną warunkową CDA-AMC 2024 wskazującą na konieczność obniżenia ceny i reglamentacji terapii do wyspecjalizowanych ośrodków, a także 1 ocenę wstrzymaną NICE 2023.

Główne argumenty decyzji

- Wykazana w badaniu klinicznym wyższość wnioskowanej terapii nad obecnie refundowanymi technologiami;
- Rekomendacje kliniczne;
- Bardzo wysoka cena leku i brak propozycji zadowalających mechanizmów podziału ryzyka;
- Wysoka niepewność co do szacowanej wielkości populacji.

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: DPL.423.1.7.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Carvykti (cytlakabtagen autoleucel) w ramach programu lekowego B.54. »Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)«”, data ukończenia: 10 grudzień 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie eksperta i przedstawiciela pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 192/2025 z dnia 22 grudnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Imfinzi (durvalumabum) w ramach programu
lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz
międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05000456031493, w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, w leczeniu dorosłych chorych na operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu oraz brakiem mutacji w genie EGFR lub rearanżacji genu ALK, w ramach programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45).

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T. Technologia w przedmiotowym wskazaniu uzyskała rejestrację EMA 31.03.2025 r. oraz FDA 15.08.2024 r.

Rak płuca to nowotwór pochodzący z komórek nabłonkowych wyściełających drogi oddechowe. Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków raka płuca. Główną metodą leczenia NDRP we wczesnych stadiach nowotworu jest resekcja mięszu płucnego (stopień I, II i wybrane przypadki w stopniu IIIA), ale do zabiegu kwalifikuje się jedynie

około 15–20% ogółu chorych. Odsetek 5-letnich przeżyć ogółem w przypadku NDRP wynosi 15-20%, a po doszczętnej resekcji – 55%.

Rak płuca jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w 2023 r. wyniosła ponad 21 tys., a liczba zgonów ponad 22 tys.

Jako komparatory dla wnioskowanej interwencji przyjęto pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym. Jako dodatkowy komparator wskazano chemioterapię neoadjuwantową opartą na związkach platyny. W ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniu obejmującym przedmiotową populację pacjentów, finansowane ze środków publicznych są: karboplatyna, cisplatyna, pemetreksed, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, topotekan p.o. i topotekan inj., winkrystyna oraz winorelbina. Ponadto, w docelowej populacji pacjentów możliwy do zastosowania jest również niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, który jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Dowody naukowe

Przeprowadzono pośrednie porównanie skuteczności durwalumabu (badanie AEGEAN) z pembrolizumabem (badanie KEYNOTE-671) w leczeniu okołooperacyjnym NDRP. W analizie podstawowej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy durwalumabem a pembrolizumabem w żadnym z ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej (przeżycie wolne od zdarzeń – EFS, przeżycie całkowite – OS, odpowiedź patologiczna – pCR, większa odpowiedź patologiczna – MPR, doszczętna resekcja guza – R0). Wyniki analiz charakteryzują się dużą niepewnością, a wnioskowanie o równorzędności terapeutycznej jest ograniczone. Wyniki EFS oraz OS dla durwalumabu były niedojrzałe. Na dzień zakończenia prac nad Analizą Weryfikacyjną nie opublikowano wyników końcowych badania AEGEAN dla pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. EFS). Dane dla OS dostępne były ze wstępnej analizy śródkresowej.

Estymator punktowy dla EFS ($HR = 1,05$; 95% CI: 0,76; 1,45) wskazuje na możliwą przewagę pembrolizumabu nad durwalumabem. Należy jednak zwrócić uwagę na różnice w medianie czasu do osiągnięcia zdarzenia. Dolne granice przedziałów ufności w badaniu AEGEAN wyniosły 42,3 oraz 20,6 miesiąca odpowiednio dla durwalumabu oraz chemioterapii adjuwantowej (mediany nie zostały osiągnięte). Tymczasem w badaniu KEYNOTE-671 było to 31,5 miesiąca

dla pembrolizumabu (mediany nie osiągnięto) oraz 14,6 miesiąca (mediana: 18,4; UCI = 26,6) dla neo-ChT.

Estymator punktowy dla OS (HR = 1,24; 95% CI: 0,87; 1,76) może wskazywać na przewagę pembrolizumabu. W badaniu AEGEAN w zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnej statystycznie przewagi durwalumabu perioperacyjnego (skojarzonego z neo-ChT) nad neoadjuwantową chemioterapią (HR = 0,89; 95% CI: 0,70; 1,14), jednakże w badaniu KEYNOTE-671 przewaga pembrolizumabu perioperacyjnego (z neo-ChT) nad chemioterapią neoadjuwantową była istotna statystycznie (HR = 0,72; 95% CI: 0,56; 0,93).

Estymator punktów dla całkowitej odpowiedzi patologicznej w analizie podstawowej (pCR; RD = -1,20; 95% CI: -7,30; 4,90) może wskazywać na nieznaczną przewagę pembrolizumabu nad durwalumabem. W przeprowadzonych analizach wrażliwości wyniki mogą wskazywać na większą przewagę pembrolizumabu nad durwalumabem – w porównaniu populacji mITT z podgrupą bez rearanżacji ALK różnica była istotna statystycznie (RD = -10,96; 95% CI: -20,97; -0,96); w porównaniu z podgrupą bez mutacji EGFR nie wykazano istotnej różnicy (RD = -9,16; 95% CI: -18,9; 0,57), jednak przedział ufności znajdował się na granicy istotności.

Wynik w zakresie większej odpowiedzi patologicznej może wskazywać na przewagę durwalumabu nad pembrolizumabem (RD = 1,81; 95% CI: -6,21; 9,82).

Estymator punktowy dla 'doszczętnej resekcji guza' może wskazywać na przewagę pembrolizumabu nad durwalumabem (RD = -0,03; 95% CI: -0,1; 0,04). Wynik w badaniu AEGEAN nie był istotny statystycznie (RD = 0,04; 95% CI: -0,01; 0,09), jednakże w badaniu KEYNOTE-671 wykazano istotną statystycznie przewagę perioperacyjnego pembrolizumabu (z neo-ChT) nad chemioterapią neoadjuwantową.

Durwalumab charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa porównywalnym do pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym NDRP. Nie wykazano istotnych różnic w częstości poważnych zdarzeń niepożądanych.

Wytyczne kliniczne

Wytyczne ESMO 2025 oraz NCCN 2025 wymieniają durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie durwalumab w leczeniu adjuwantowym u pacjentów bez mutacji EGFR i ALK jako jedną z opcji terapii. W wytycznych PTOK 2025 nie uwzględniono terapii z zastosowaniem ocenianej technologii.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości koszty inkrementalne związane ze stosowaniem wnioskowanej interwencji wahają się od [] w wariancie z RSS. W wariancie z RSS

największy wpływ na wyniki miało [REDAKTOWANE]

Zgodnie z oszacowaniami własnymi Agencji, uwzględniającymi w obu ramionach dwulekowe schematy z cisplatyną (zgodnie z wytycznymi PTOK; za badaniem KEYNOTE-671) [REDAKTOWANE], koszt inkrementalny wynosi ok. [REDAKTOWANE] PLN w wariancie z RSS oraz ok. [REDAKTOWANE] PLN w wariancie bez RSS.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej.

Zgodnie z oszacowaniami własnymi Agencji, uwzględniającymi w obu ramionach dwulekowe schematy z cisplatyną (zgodnie z wytycznymi PTOK; za badaniem KEYNOTE-671) oraz [REDAKTOWANE], prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkową (NICE 2025), 1 rekomendację negatywną (HIS 2024), 2 negatywne decyzje w sprawie wczesnego dostępu do leczenia (HAS 2024 i HAS 2025) oraz 2 trwające oceny (CDA-AMC 2025 i G-BA/IQWiG 2025). Ponadto, AWTTC wykluczyło technologię z oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.

Główne argumenty decyzji

- *Badania kliniczne niskiej jakości wskazujące na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii z komparatorem;*
- *Dostępne są skuteczne terapie alternatywne w ocenianym wskazaniu;*
- *Tylko jedna warunkowo pozytywna rekomendacja refundacyjna (NICE 2025);*
- *Nieudokumentowany korzystny wpływ na budżet płatnika publicznego.*

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: OTAD.423.2.2.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: w leczeniu okołooperacyjnym w ramach programu lekowego B.6. »Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)«, data ukończenia: 10.12.2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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 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: AstraZeneca AB.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB, 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 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 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: AstraZeneca AB, MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 193/2025 z dnia 22 grudnia 2025 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Paediatric
Seravit we wskazaniach: VLCAD, acyduria izowalerianowa

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Paediatric Seravit, (proszek), we wskazaniach:

- *deficyt dehydrogenazy bardzo długotańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD),*
- *acyduria izowalerianowa.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Opinia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu Paediatric Seravit we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy bardzo długotańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD) oraz acyduria izowalerianowa (IVA). Paediatric Seravit był przedmiotem oceny Agencji w 2022 r. i otrzymał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (SRP nr 6/2022 z dnia 3 stycznia 2022 r.) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji (REK nr 6/2022 z dnia 18 stycznia 2022 r.) w zakresie wydania zgód na refundację we wskazaniu VLCAD. Preparat nie był wcześniej oceniany we wskazaniu: acyduria izowalerianowa (IVA).

VLCAD należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych). Objawy mogą pojawiać się we wczesnym okresie niemowlęcym, w późnym okresie niemowlęcym lub dzieciństwie. U pacjentów mogą wystąpić: hipoglikemia hipoketotyczna, dysfunkcja wątroby, kardiomiopatia, dysfunkcja wątroby bez kardiomiopatii. Objawy zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych ujawniają się w okresach zwiększonego katabolizmu (infekcja, gorączka, stres) oraz niedostatecznego dopływu energii (wymioty, wysiłek fizyczny, nagła operacja). Szacuje się,

iz częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok. 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń.

IVA jest acydurią organiczną, dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się niedoborem dehydrogenazy izowalerylo-CoA i dużą zmiennością kliniczną. Może ujawnić się w niemowlęctwie ostrymi objawami, takimi jak wymioty, słaby przyrost masy ciała, drgawki, letarg, charakterystyczny zapach „spoconych stóp”, ostre zapalenie trzustki, łagodne do ciężkiego opóźnienie rozwoju lub w okresie dzieciństwa kwasicą metaboliczną (wywołaną przez długotrwałe głodzenie, zwiększoną podaż bogatobiałkowych pokarmów czy infekcje). Leczenie ww. chorób metabolicznych polega na wprowadzeniu konkretnych modyfikacji dietetycznych.

Dowody naukowe

Wg wytycznych odnoszących się do zaburzeń metabolizmu kwasów tłuszczowych (polskie Zalecenia dietetyczne z 2020 r., brytyjskie BIMDG 2020, światowe SERN i GMDI 2019) należy w deficycie VLCAD u niemowląt stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT). Natomiast u starszych dzieci rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych tłuszczów, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej). W przypadku deficytu translokazy karnitynoacylokarnitynowej (CACT), konieczne jest przestrzeganie zakazu dłuższego przebywania na czczo (głodówki) oraz wprowadzenie diety o niskiej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, uzupełnionej MCT. W wytycznych wskazano, iż aby uniknąć deficytów niezbędnych kwasów tłuszczowych u dzieci ograniczających spożycie LCT i suplementujących MCT wskazane jest przyjmowanie środków spożywczych zawierających kwas arachidonowy (ARA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA). W przypadku gdy suplementacja DHA jest niezbędna, zalecane dawki dla dzieci wynoszą 60 mg/dzień lub 100 mg/dzień w zależności od wieku.

W wytycznych odnoszących się do acydurii izowaleryanowej (międzynarodowe Thimm 2025 i europejskie EIMD) nie przedstawiono bezpośrednich zaleceń dla stosowania ocenianego preparatu. W trakcie terapii IVA zalecane jest ograniczenie podaży białka w diecie i suplementacja za pomocą l-karnityny, a w cięższych przypadkach suplementacja z pomocą L-glicyny. Leczenie powinno być dostosowywane indywidualnie w zależności od aktualnego stanu pacjenta. Podczas leczenia należy monitorować stężenie aminokwasów i karnityny w osoczu.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z obliczeniami prognozowane roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Paediatric Seravit w ramach importu docelowego wyniosą ok. 50 tys. zł (min. 20 tys. zł; max. 100 tys. zł.).

Główne argumenty decyzji

- *brak dowodów naukowych oraz rekomendacji wskazujących na uzasadnienie stosowania ocenianego preparatu w omawianych wskazaniach;*
- *dostępne na rynku inne preparaty mogące stanowić wsparcie żywieniowe w tej grupie pacjentów.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 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) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr: OTAD.4211.1.2025 (Aneks do opracowania nr: OT.4211.14.2022) „Paediatric Seravit we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD) oraz acyduria izowalerianowa”, data ukończenia: 18.12.2025 r.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 194/2025 z dnia 22 grudnia 2025 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Trulance
(plecanatide) we wskazaniu: zaparcie u pacjentów z dyssynergią
dna miednicy**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Trulance (plecanatide), tabletki 3 mg, we wskazaniu: zaparcie u pacjentów z dyssynergią dna miednicy.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia jest ocena zasadności refundacji produktu leczniczego Trulance we wskazaniu „zaparcie u pacjentów z dyssynergią dna miednicy” w ramach importu docelowego. Produkt Trulance został dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych (2017 r.) oraz w Kanadzie (2019 r.) w dwóch wskazaniach: zespół jelita drażliwego z zaparciami (IBS-C, ang. Irritable Bowel Syndrome with Constipation) oraz przewlekłe zaparcia idiopatyczne (CIC, ang. Chronic Idiopathic Constipation). Wnioskowany produkt nie posiada dopuszczenia do obrotu w Europie.

Substancją czynną produktu leczniczego Trulance jest plekanatyd, który zaliczany jest do leków prosekrecyjnych - działając jako agonista cykazy guanylanowej-C wywołuje zwiększenie ilości płynu jelitowego i przyspieszenie jego pasażu.

Dyssynergia mięśni dna miednicy (ang. pelvic floor dyssynergy, PFD) to czynnościowe zaburzenie defekacji spowodowane nieprawidłową relaksacją lub paradoksalnym skurczem mięśni: łonowo odbytniczego i zewnętrznego zwieracza odbytu, które w efekcie uniemożliwia całkowite wydalenie stolca. Etiologia PFD nie jest w pełni poznana. Wskazuje się, że defekacja dyssynergiczna wynika z niezdolności do skoordynowania mięśni brzucha, odbytnicy oraz mięśni dna miednicy, niezbędnej do efektywnego wypróżnienia (WGO 2017). W przypadku defekacji dyssynergicznej metody leczenia zaparć obejmują trening defekacyjny (biofeedback), czopki glicerynowe, wlewki doodbytnicze oraz psychoterapię. Leczenie farmakologiczne nie przynosi zadowalających efektów terapeutycznych (Mulak 2018).

Eksperci ankietowani przez Agencję wskazali, że oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia ocenianą technologią jest obarczone znaczną niepewnością, wynikającą z braku danych epidemiologicznych, rzadkiego rozpoznawania dyssynergii mięśni dna miednicy w praktyce klinicznej oraz częstego samoleczenia zaparć przez pacjentów.

Zarówno produkt leczniczy Trulance, jak i substancja czynna plekanatyd nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Dowody naukowe

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Trulance w leczeniu zaparć u pacjentów z dyssynergią mięśni dna miednicy. Odnaleziono natomiast badania skuteczności i bezpieczeństwa plekanatydu w zarejestrowanych wskazaniach, tj. IBS-C, CIC. Należy zauważyć, że w badaniach dla CIC stosowano kryteria wykluczające, obejmujące populację stanowiącą przedmiot niniejszej oceny, tj. pacjentów z PFD. W związku z tym możliwość ekstrapolacji wyników tych badań na analizowaną grupę pacjentów jest ograniczona, a przedstawione w nich dane nie mogą być uznane za adekwatne dla rozpatrywanego wskazania.

Nie odnaleziono schematów dawkowania dla pacjentów z zaparciami wynikającymi z dyssynergii mięśni dna miednicy.

Nie odnaleziono polskich rekomendacji dotyczących leczenia zaparć związanych z PFD. W wytycznych zagranicznych wskazuje się, że pierwszym wyborem w leczeniu pacjentów z PFD jest terapia biofeedback, natomiast farmakoterapia pełni jedynie rolę wspomagającą (WGO 2025, ESNM 2019, ACG 2021, ASCRS 2024). Żadne z analizowanych wytycznych praktyki klinicznej nie wskazują plekanatydu jako opcji terapeutycznej w leczeniu zaparć związanych z PFD.

Problem ekonomiczny

Wg informacji MZ, dotychczas nie wydano pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy produktu leczniczego Trulance (plecanatide); nie otrzymano również wniosków o finansowanie ocenianej technologii medycznej. W analizowanym wskazaniu w ramach importu docelowego nie sprowadzano również innych produktów leczniczych ani środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż).

Biorąc pod uwagę przede wszystkim brak danych epidemiologicznych oraz brak danych sprawozdawczo- rozliczeniowych NFZ (brak precyzyjnej klasyfikacji PFD w ramach ICD-10) nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie populacji, u której zastosowany będzie oceniany produkt leczniczy.

Uwzględniając dawkowanie produktu Trulance we wskazaniach IBS-C i CIC oszacowano, że miesięczny koszt płatnika publicznego w przypadku wydawania zgody na jego refundację wyniesie 934,92 PLN na jednego pacjenta.

Główne argumenty decyzji

- *Brak jakichkolwiek dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu;*
- *Brak rekomendacji towarzystw naukowych;*
- *Brak możliwości oszacowania populacji docelowej;*
- *Niemożliwy do oszacowania wpływ na wydatki płatnika publicznego.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 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) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: DOWM.4211.1.2025 „Trulance (plecanatide) we wskazaniu: zaparcie u pacjentów z dyssynergią dna miednicy”, Data ukończenia: 16.12.2025 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 195/2025 z dnia 22 grudnia 2025 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Xuriden
(uridine triacetate) we wskazaniu: niedobór enzymu uridine
monophosphate synthase

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Xuriden (uridine triacetate), granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 2 g, we wskazaniu: niedobór enzymu uridine monophosphate synthase.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wniosku o refundację dla indywidualnego pacjenta pediatrycznego w wieku 12 lat, na zasadzie importu docelowego, w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r. poz. 907).

Trioctan urydyny został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy dla wskazania leczenie dziedzicznej acydurii orotowej na terenie państw Europejskiego Obszaru Gospodarczego, na podstawie Decyzji Wykonawczej Komisji z dnia 28.06.2024 r., natomiast nie posiada dopuszczenia do obrotu wydanego przez EMA. Produkt leczniczy Xuriden posiada dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych wydane przez FDA 9 kwietnia 2015 r. we wskazaniu dziedzicznej acydurii orotowej, co jest tożsame z niedoborem enzymu uridine monophosphate synthase.

Dziedziczna acyduria orotowa jest rzadkim schorzeniem, a częstość jej występowania wśród dzieci i niemowląt jest mniejsza niż 1/1 000 000. Dotychczas w literaturze opisano około 20 osób HOA.

Obecnie stosowanym lekiem w leczeniu acydurii orotowej typu I i II jest Xuriden (trioctan urydyny). Jednocześnie suplementowane są preparaty krwiotwórcze, a leczenie może być prowadzone przez całe życie pacjenta (Fonteh 2018, Skrzypczyk 2019). Rokowanie dla pacjenta z acydurią orotową typu I, II lub III jest dobre, jeśli niedobór UMPS zostanie wykryty wcześniej i zostanie rozpoczęte leczenie. Możliwe jest wtedy osiągnięcie prawidłowego rozwoju psychomotorycznego, natomiast późne wykrycie zaburzenia może uniemożliwić

odwrócenie deficytów neurologicznych oraz prowadzić do śpiączki, drgawek lub śmierci (Fonteh 2018).

Dowody naukowe

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostały wyniki jednoramiennego, otwartego badania rejestracyjnego fazy III (NCT02110147). Celem omawianego badania było wykazanie efektu podtrzymującego trioctanu urydyny jako terapii zastępczej urydyną u czterech pacjentów pediatrycznych z HOA. 4 pacjentów w wieku od 3 do 19 lat cierpiących na dziedziczną acydurią orotową leczono produktem Xuriden (uridine triacetate). Przez 42 dni pacjenci otrzymywali trioctan urydyny w dawce początkowej 60 mg/kg raz dziennie. Wszyscy badani kontynuowali przyjmowanie produktu leczniczego Xuriden przez co najmniej 24 miesiące w dawkach do 120 mg/kg raz dziennie. Dla trzech pacjentów, u których zmieniono leczenie z doustnej urydyny na doustny trioctan urydyny, głównym punktem końcowym badania była stabilizacja wskaźników hematologicznych. Po sześciu tygodniach leczenia u trzech pacjentów odnotowano stabilizację wskaźników hematologicznych, natomiast u jednego pacjenta nie uzyskano oczekiwanej poprawy. Po 24 miesiącach terapii u jednego z pacjentów nie uzyskano oczekiwanych rezultatów, co było spowodowane zdiagnozowanym zespołem Cohena z towarzyszącą neutropenią, który został zdiagnozowany po ukończeniu badania. Wskaźniki hematologiczne u trzech pacjentów pozostały zasadniczo niezmiennione. Na początku badań waga i wzrost wszystkich trzech pacjentów znajdowały się na dolnej granicy normy dla wieku lub poniżej niej. Po 24 miesiącach leczenia parametry wzrostu każdego pacjenta pozostały zasadniczo niezmiennione.

Dane pochodzące z dostępnych opisów przypadków, pomimo niskiej jakości metodologicznej, wskazują na spójny efekt terapeutyczny urydyny u pacjentów z dziedziczną acydurią orotową. Leczenie prowadziło do szybkiej i utrzymującej się stabilizacji wskaźników hematologicznych, zmniejszenia poziomu wydalania kwasu orotowego w moczu oraz ogólnej poprawy stanu klinicznego pacjentów, w tym rozwoju psychoruchowego i funkcji układu odpornościowego. Terapia urydyną ma charakter substytucyjny i była na ogół dobrze tolerowana, a zgłaszane działania niepożądane występowały rzadko, głównie u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby.

Zidentyfikowano źródła opisujące postępowanie w analizowanym wskazaniu opracowane przez dwie organizacje: NORD (ang. National Organization for Rare Disorders) oraz BIMDG (ang. British Inherited Metabolic Diseases Group). Oba źródła wskazują, że w leczeniu niedoboru enzymu syntazy monofosforanu urydyny stosuje się trioctan urydyny.

Problem ekonomiczny

Jedno opakowanie produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate), granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 g, wynosi \$26 131,27 brutto + marża apteki za opakowanie po 30 saszetek, tj. ok. 95 703,16 PLN. Zgodnie z dawkowaniem zarejestrowanym przez FDA (od 60 mg/kg m.c. do 120 mg/kg m.c.; maksymalnie 8 g na dobę) przyjęto, że miesięczna terapia dla jednego pacjenta zostanie pokryta za pomocą 1–3 opakowań produktu leczniczego Xuriden (1 opakowanie 30 saszetek po 2g), w zależności od wagi, w związku z czym szacowany miesięczny koszt płatnika publicznego wyniesie od ok. 105 tys. zł do ok. 316 tys. zł. Roczny koszt na jednego pacjenta wyniesie od ok. 1,4 mln zł do ok 3,9 mln zł w pierwszym roku terapii oraz do ok. 5,2 mln zł w kolejnych latach.

Główne argumenty decyzji

- dowody niskiej jakości wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii;
- słabe rekomendacje kliniczne;
- niezwykle wysoki jednostkowy koszt terapii.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 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) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: DOWM.4211.2.2025 „Xuriden (uridine triacetate) we wskazaniu: niedobór enzymu uridine monophosphate synthase”, data ukończenia: 16.12.2025 r.