



**PODSUMOWANIE WYNIKÓW DLA
TECHNOLOGII LEKOWYCH ZAKWALIFIKOWANYCH
DO OCENY W RAMACH OPRACOWANIA WYKAZU
TECHNOLOGII LEKOWYCH O WYSOKIM
POZIOMIE INNOWACYJNOŚCI**

Warszawa, 14 marca 2025 r.

SPIS TREŚCI

1.	Adzynma (rADAMTS13)	3
2.	Agamree (wamorolon)	4
3.	Akantior (poliheksanid)	5
4.	Altuvoc (efanezoktokog alfa)	7
5.	Casgevy BT (exagamglogen autotemcel)	8
6.	Casgevy SCD (exagamglogen autotemcel)	10
7.	Cejemly (sugemalimab)	11
8.	Elahere (mirwetuksymab sorawtanzyny)	12
9.	Filspari (sparsentan)	13
10.	Iqirvo (elafibranor)	15
11.	Krazati (adagrazyb)	16
12.	Loqtorzi NPC (toripalimab)	17
13.	Loqtorzi OSCC (toripalimab)	18
14.	Ordspono DLBCL (odronextamab)	19
15.	Ordspono FL (odronextamab)	21
16.	Rezzayo (octan rezafunginy)	22
17.	Rystiggo (rozanoliksyzumab)	23
18.	Spexotras HGG (trametynib)	25
19.	Spexotras LGG (trametynib)	26
20.	Vyloy (zolbetuksymab)	27
21.	Zynyz (retifanimab)	30

1. ADZYNMA (RADAMTS13)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - plazmafereza, przetoczenie osocza, przetoczenie czynników krzepnięcia.
- Za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto plazmaferezę wraz z podaniem FFP.

2) Siła interwencji (TAK-755 vs SoC)

- Skuteczność:
 - brak możliwości wnioskowania w zakresie wpływu interwencji na jakość życia;
 - ostre epizody TTP:
 - kohorta profilaktyczna: 0 w grupie TAK-755 i 1 w grupie SoC;
 - kohorta na żądanie: 1 epizod leczony TAK-755 (czas do ustąpienia: 3,0 dni);
 - podostre epizody TTP: 1 w grupie TAK-755 i 2 w grupie SoC w kohorcie profilaktycznej;
 - częstość występowania klinicznych objawów TTP była ogólnie niższa (z wyjątkiem dysfunkcji nerek) w przypadku stosowania TAK-755 w porównaniu do SoC w 1. i 2. okresie badania – statystycznie istotną różnicę stwierdzono jedynie w przypadku objawu małopłytkowości.
- Bezpieczeństwo:
 - TAK-755 vs SoC (okres 1. i 2. badania):
 - brak TEAE prowadzącego do zgonu;
 - ciężkie TEAE: 2% vs 15%;
 - TEAE: 83% vs 92%;
 - ADRs TAK-755: ból głowy (29%), nudności (14%), uczucie gorąca (5%), nadciśnienie tętnicze (5%), świąd (4%) i senność (4%).
 - Częstość występowania dysfunkcji nerek była nieznacznie wyższa w przypadku pacjentów stosujących TAK-755 w porównaniu do grupy SoC. Ze względu na krótki czas trwania badania nie można jednoznacznie ocenić wpływu TAK-755 na zjawisko nefrotoksyczności u osób z cTTP.

3) Jakość dowodów naukowych (badanie TAK-755-281102)

- Badanie RCT III fazy typu *cross-over*, z jednoramienną kontynuacją; ogólne ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2: pewne zastrzeżenia (2 z 5 domen).
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - badanie otwartej próby;

- badanie typu cross-over bez okresu wash-out między stosowanymi interwencjami;
- krótki czas trwania badania (każdy z okresów leczenia trwał 6 mies. – łącznie 18 mies.);
- nieliczna populacja w badaniu (46 pacjentów w kohorcie profilaktycznej i 5 w kohorcie leczenia na żądanie);
- brak szczegółowych wyników dotyczących oceny jakości życia;
- wysoki odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne odstępstwa od protokołu (60%).

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: ok. 10.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 70 (20–120).

2. AGAMREE (WAMOROLON)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne: terapia glikokortykosteroidami, terapia w przypadku występowania konkretnych mutacji (np. ataluren), leczenie objawowe, postępowanie rehabilitacyjne, suplementowanie witaminy D.
- Aktualnie refundowana opcja terapeutyczna w Polsce to ataluren, dostępny w ramach programu lekowego dla subpopulacji pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne’a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny.
- W warunkach polskich za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii przyjęto prednizon, który jest zalecany przez wytyczne kliniczne w leczeniu DMD pomimo, że nie jest on zarejestrowany w tym wskazaniu.

2) Siła interwencji (wamorolon) na podstawie badania VB15-004

- Skuteczność:
 - w głównym badaniu rejestracyjnym punkty końcowe obejmowały testy sprawności pacjentów;
 - stosowanie wamorolonu (w dawce 6 mg/kg), w porównaniu z placebo, doprowadziło do poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie TTSTAND, 6MWT i NSAA w 24. tygodniu (uznano w badaniu za istotne klinicznie);
 - nie przeprowadzono testów statystycznych dla punktów końcowych porównujących skuteczność wamorolonu i prednizonu (na podstawie uzyskanych danych liczbowych dla szybkości TTSTAND i dystansu 6MWT można przypuszczać, że prednizon wykazuje większą skuteczność w porównaniu do wamorolonu).
- Bezpieczeństwo:

- najczęstsze TEAEs uznane za związane z lekiem to: objawy cushingoidalne, przyrost masy ciała, ból brzucha, wymioty i drażliwość;
- ogólny profil bezpieczeństwa wamorolonu jest podobny do profilu prednizonu (występowanie cech cushingoidalnych zaobserwowano z podobną częstością w grupie wamorolonu 6 mg/kg oraz prednizonu);
- brak zgonów w badaniu;
- częstość występowania SAEs w badaniu była niska i żaden z nich nie został uznany za związany z badanym lekiem.

3) Jakość dowodów naukowych badania VB15-004

- Badanie II fazy.
- Ocena jakości badania wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration: pewne zastrzeżenia.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - krótki okres obserwacji w badaniu;
 - brak możliwości porównania wamorolonu i prednizonu;
 - brak punktów końcowych odnoszących się bezpośrednio do jakości życia;
 - brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia czy wyleczenia.

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 30 (20–40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Szacowana docelowa populacja w skali roku (i w okresie stabilnym): 710 (390–1040; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

3. **AKANTIOR (POLIHEKSANID)**

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Obecnie w Polsce, wg. Obwieszczenia MZ, brak jest refundowanych opcji zalecanych przez wytyczne kliniczne w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba*.
- Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją w ramach importu docelowego propamidyny – substancji czynnej zalecanej przez wytyczne na równi z ocenianą technologią.
- Inne substancje zalecane przez wytyczne dostępne w Polsce:
 - Chlorheksydyna – substancja czynna zalecana przez wytyczne na równi z ocenianą technologią dostępna jako wyrób medyczny w postaci kropli 0,02%.
 - Inne dostępne substancje (nierefundowane w ocenianym wskazaniu): substancje przeciwbakteryjne (antybiotyki, fluorochinolony), glikokortykosteroidy, leki z grupy NLPZ.

- Możliwość wykonania refundowanych leków recepturowych o działaniu odkażającym (azotan srebra).

2) Siła interwencji

Study 043/SI (poliheksanid 0,08%+placebo vs. poliheksanid 0,02%+propamidyna 0,1%)

- Skuteczność:
 - Wyleczenie: wyniki CRR podobne w obu grupach (85% vs 89%), $p=0,544$; mediana czasu do wyleczenia dłuższa w ramieniu interwencji (140 vs 114 dni), $p=0,044$.
 - Drugorzędowe punkty końcowe (jakość życia, zmiany BCVA, uszkodzenia rogówki): wyniki były podobne między grupami, nie uzyskano różnicy wyników istotnej statystycznie.
 - Jakość życia: w obu grupach badania zaobserwowano poprawę wyników w zakresie VAS (ok. 18 vs 19 pkt.) i VFQ-25 (ok. 24 pkt. w obu grupach) od punktu wyjściowego do wizyty kończącej badanie. Zmiany te były istotne statystycznie w obrębie danego ramienia ($p<0,0001$). Różnice wyników między grupą interwencji i komparatora nieistotne statystycznie.
- Bezpieczeństwo:
 - Częstość występowania AEs wśród pacjentów w badaniu 043/SI była zbliżona pomiędzy grupami i wyniosła ok. 45%.
 - Najczęstsze AEs obejmowały: ból oka, przekrwienie oka, zwiększone łzawienie i podrażnienie oka.
 - Łącznie 13 AEs sklasyfikowano jako ciężkie (5,8% vs. 7,7%). Cztery spośród tych zdarzeń zostały dodatkowo zaklasyfikowane jako poważne według kryteriów CIOMS: perforacja rogówki, przeszczep rogówki oraz pogorszenie widzenia.
 - Nie zaobserwowano żadnych zgonów związanych z podawaniem leku Akantior.

Lim 2008 (poliheksanid 0,02% vs. chlorheksydyna 0,02%)

- Mimo, iż leczenie chlorheksydyną wykazało liczbowo lepsze wyniki we wszystkich ocenianych wskaźnikach w porównaniu do poliheksanidu, różnice wyników nie były statystycznie istotne.

3) Jakość dowodów naukowych

- Badanie rejestracyjne Study 043/SI – RCT III fazy; ogólne ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2: pewne zastrzeżenia (2 z 5 domen).
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - Poliheksanid (oceniana substancja czynna) w różnym stężeniu (0,08% vs. 0,02%) był częścią schematu leczenia zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora.
 - Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.

- Fakt, że ok. 75% pacjentów w przebiegu badania stosowało dodatkowo inne leki okulistyczne.
- 4) Wielkość populacji docelowej
 - Nowe przypadki rocznie: 60 (40–80).

4. ALTUVOCT (EFANEZOKTOKOG ALFA)

- 1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - czynniki VIII osoczopochodne i rekombinowane oraz emicizumab dostępne w ramach programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” oraz dodatkowo dla dzieci w ramach programu lekowego B.15.
- 2) Siła interwencji
 - Skuteczność (badanie XTEND-1):
 - Zmiany zaobserwowane w wynikach kwestionariuszy jakości życia były niewielkie i choć różnice wyników były istotne statystycznie, nieznane jest ich znaczenie kliniczne.
 - Średni ABR w grupie stosującej cotygodniową profilaktykę z użyciem efanezoktokogu alfa wyniósł 0,71 w 52. tygodniu badania.
 - Porównanie wewnątrzsobnicze ABR w trakcie profilaktyki produktem leczniczym Altuvoct z profilaktyką czynnikiem VIII przed włączeniem do badania wykazało statystycznie istotne zmniejszenie tego wskaźnika (zmniejszenie ABR o 77%, $p < 0,0001$).
 - Ogółem podano 375 wstrzyknięć efanezoktokogu alfa w celu leczenia 362 epizodów krwawienia. Większość wstrzyknięć oceniono jako dające doskonałą lub dobrą odpowiedź (brak komparatora w badaniu uniemożliwia wiarygodną interpretację tych wyników).
 - Skuteczność (XTEND-Kids):
 - Brak oceny jakości życia.
 - Pozostałe wyniki zbieżne z wynikami badania dotyczącego dorosłych i młodzieży (XTEND-1).
 - Bezpieczeństwo (wyniki z badań XTEND-1, XTEND-Kids i XTEND-ed):
 - Częstość występowania TEAEs w badaniach XTEND-1 i XTEND-Kids była zbliżona (ok. 85%).
 - Najczęściej zgłaszane TESAes: artropatia, choroba zwyrodnieniowa stawów, zakażenie urządzenia do dostępu naczyniowego, złamanie kości udowej.
 - Najczęściej występujące ADRs: ból głowy, ból stawów, ból kończyn, gorączka.

- 2 przypadki zdarzeń naczyniowych (zakrzepica oraz udar) – uznane kolejno za związany oraz niezwiązany z badanym lekiem.
- Nie zaobserwowano żadnych zgonów związanych z podawaniem leku Altuvect.

3) Jakość dowodów naukowych (badanie XTEND-1)

- Jakość badania rejestracyjnego XTEND-1 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8/8 pkt.
- Główne ograniczenia badania:
 - badanie jednoramienne;
 - krótki okres obserwacji w badaniu (czas trwania leczenia wyniósł 52 tygodnie);
 - niepewność dotycząca optymalnego sposobu prowadzenia wcześniejszej profilaktyki;
 - wysoki odsetek poważnych odstępstw od protokołu (ok. 29%);
 - do badania włączono jedynie pacjentów z ciężką postacią hemofilii A – nieznanym wpływem interwencji na pacjentów z umiarkowaną postacią choroby;
 - ograniczone dane dotyczące wyników leczenia na żądanie (26 pacjentów leczonych przez 26 tygodni).

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 4 (3–5).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 300 (240–360).

5. CASGEVY BT (EXAGAMGLOGEN AUTOTEMCEL)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - W Polsce we wskazaniu: w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA), refundacji nie podlega żadna substancja czynna. Inną niż farmakologiczna, dostępną w Polsce metodą leczenia β -talasemii jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.
 - W dwóch odnalezionych dokumentach (UKTS 2023 i TIF 2021) rekomendowaną metodą leczenia β -talasemii zależnej od przetoczeń są regularne przetoczenia krwinek czerwonych. Możliwe jest również zastosowanie leków, tj. betibeglogen autotemcel, luspatercept czy eksagamglogen autotemcel. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż luspatercept jest wskazany do stosowania jedynie u dorosłych, a betibeglogen autotemcel wśród pacjentów, u których nie występuje genotyp β^0/β^0 . Ponadto oczekuje się długoterminowych danych

dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii genowych w leczeniu TDT.

2) Siła interwencji

- Skuteczność:
 - Niezależność od transfuzji przez 12 miesięcy (TI12) osiągnęło 39 z 42 (92,9%) uczestników pierwszorzędowej analizy skuteczności (PES) po infuzji eksagamglogenu autotemcelu.
 - Zarówno dorośli jak i młodzież, którym podano exa-cel, zgłosili trwałą i znaczącą klinicznie poprawę jakości życia. Poprawa obserwowana była w domenach dotyczących fizyczności, emocjonalności oraz w domenie o ogólnym stanie zdrowia. Według odnalezionej publikacji wyniki te wskazują na szerokie korzyści kliniczne exa-cel u pacjentów z TDT.
 - Wszyscy uczestnicy PES, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy, pozostali niezależni od transfuzji przez cały dalszy okres obserwacji; średni czas trwania niezależności od transfuzji wynosił 23,6 (SD: 7,8) miesiąca, w zakresie od 13,5 do 48,1 miesiąca.
 - Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli TI12 (n=39), mieli prawidłowe (28/39 pacjentów [71,8%]) lub zbliżone do prawidłowego (11/39 pacjentów [28,2%]) średnie ważone stężenia hemoglobiny całkowitej.
- Bezpieczeństwo:
 - U wszystkich 48 (100,0%) pacjentów z TDT wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane po infuzji exa-cel.
 - U większości pacjentów (45 [98,3%]) wystąpiło co najmniej 1 AE uznane za prawdopodobnie związane lub związane z busulfanem, a u mniejszej liczby pacjentów (13 [27,1%]) wystąpiło co najmniej 1 AE uznane za prawdopodobnie związane lub związane z exa-cel.
 - AEs stopnia 3 lub wyższego wystąpiły łącznie u 41 (85,4%) uczestników, w tym u 40 (83,3%) uczestników ze zdarzeniem uznanym za prawdopodobnie związane lub powiązane z busulfanem i u 8 (16,7%) uczestników ze zdarzeniem uznanym za prawdopodobnie związane lub powiązane z exa-cel.
 - Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 17 (35,4%) uczestników, w tym u 9 (18,8%) uczestników SAEs uznano za prawdopodobnie związane lub powiązane z busulfanem, a u 2 (4,2%) uczestników SAEs uznano za prawdopodobnie związane lub powiązane z exa-cel.

3) Jakość dowodów naukowych

- Jednoramienne badanie I/II/III fazy, ocenione na 6/8 punktów, zgodnie z narzędziem NICE.
- Głównymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne z nieliczną populacją (<100) oraz krótkim okresem obserwacji pacjentów. Dodatkowo populacja pacjentów była wysoce

wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

4) Wielkość populacji docelowej

- Szacowana populacja w pierwszym roku: 40 osób; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek.

6. CASGEVY SCD (EXAGAMGLOGEN AUTOTEMCEL)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- W przypadku pacjentów z SCD ze wskazaniem do HSCT, którzy nie posiadają spokrewnionego dawcy, dopasowanego pod względem HLA, ASH zaleca zastosowanie transplantacji od alternatywnych dawców w kontekście badań klinicznych (niska pewność dowodów). Wg zaleceń NIH u dorosłych i dzieci z SCD i VOC należy szybko rozpocząć leczenie opioidami podawanymi pozajelitowo (w uśmierzaniu bólu). Dodatkowo wykorzystuje się doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jako środki uzupełniające leczenie przeciwbólowe.
- W Polsce, we wskazaniu: w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości sierpowatokrwinkowej u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne, refundacji podlega hydroksymocznik (w ramach chemioterapii).

2) Siła interwencji

- Skuteczność:
 - Zaobserwowano klinicznie istotną poprawę we wszystkich ocenianych miarach wyników zgłaszanych przez dorosłych pacjentów, chorujących na SCD (ze wstępnych danych dot. QoL).
 - 96,6% (95% CI: 82,2; 99,9) populacji PES nie doświadczyło żadnych ciężkich VOC przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy po infuzji exa-celu.
 - Wszyscy pacjenci populacji PES (n=29; 100%; 95% CI: 88,1, 100,0) byli wolni od hospitalizacji z powodu ciężkich VOC przez co najmniej 12 miesięcy po infuzji exa-celu.
 - U wszystkich 29 (100%) pacjentów populacji PES HbF utrzymywała się na poziomie $\geq 20\%$ Hb przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy.
- Bezpieczeństwo:
 - 30,2% doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, które zostało uznane za prawdopodobnie związane lub związane z ocenianym lekiem (data odcięcia danych: 16.04.2023 r.).
 - Jeden pacjent doświadczył SAE – norowirusowego zapalenia żołądka i jelit. Zdarzenie to zostało uznane za niezwiązane z żadnym z leków (data odcięcia danych: 16.04.2023 r.).

- U żadnego chorego po 24. miesiącu nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z powikłaniami SCD, powstawaniem złośliwych zmian nowotworowych z nowymi lub pogarszającymi się zaburzeniami hematologicznymi.

3) Jakość dowodów naukowych

- Jakość głównego badania rejestracyjnego CTX001-121 oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono je na 6/8 punktów.
- Głównymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki badania są: badanie jednoramienne, mała liczebność próby, istotna utrata pacjentów w trakcie badania oraz krótki horyzont czasowy obserwacji.

4) Wielkość populacji docelowej

- Szacowana populacja w pierwszym roku: 70 (60–80; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

7. CEJEMLY (SUGEMALIMAB)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny, cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny, cisplatyna, paklitaksel, karboplatyna oraz pemetreksed (z pewnymi ograniczeniami).
- Jako najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii wskazano substancje dostępne w ramach programu lekowego, które charakteryzują się zbliżonym mechanizmem działania i stosowane są w ocenianym wskazaniu, tzn. pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab oraz niwolumab.

1) Siła interwencji

- Skuteczność (sugemalimab+ ChT vs placebo+ ChT):
 - Mediana przeżycia całkowitego: 25,4 miesiące (95% CI: 20,1; NR) vs. 16,9 miesiące (95% CI: 12,8; 20,7); HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,84; p=0,0008).
 - Mediana przeżycia wolnego od progresji: 9 miesiące (95% CI: 7,4; 10,8) vs. 4,9 miesiące (95% CI: 4,8; 5,1); HR = 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60; p<0,0001).
 - Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi [%]: 63,4 (95% CI: 57,9; 68,7) vs. 40,3 (95% CI: 32,6; 48,3); różnica 23,2 (95% CI: 13,9; 32,5); p<0,0001
 - Czas trwania odpowiedzi: 9,92 miesiące (95% CI: 8,57; 13,24) vs. 4,44 (95% CI: 3,52; 6,08).
- Bezpieczeństwo (sugemalimab+ ChT vs placebo+ ChT):

- Zidentyfikowano przypadki ciężkich reakcji immunologicznych, w tym zapalenie wątroby, zapalenie płuc i zaburzenia endokrynologiczne. Ważne jest zatem, aby pacjenci byli monitorowani pod kątem potencjalnych reakcji autoimmunologicznych, które mogą być związane z terapią.
- TEAEs: >99% vs 99%
- TEAEs stopnia 3-5: 65% vs 62%
- Jakiegokolwiek ciężkie TRAEs: 24% vs 20%.

2) Jakość dowodów naukowych

- Ogólne ryzyko błędu dla badania GEMSTONE-302 określono jako posiadające pewne zastrzeżenia.
- Zidentyfikowano ograniczenia w zakresie pomiaru punktu końcowego oraz selekcji raportowanego wyniku, wynikające z uczestniczenia sponsora badania w gromadzeniu, analizie oraz interpretacji danych oraz braku udostępnienia niezależnej, zewnętrznej oceny wyników.

3) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 4 250 (1 215 – 7 300)
- Liczba osób leczonych rocznie: 4 650 (2 000 – 7 300)
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 930 (370 – 1 500) osób.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

8. ELAHERE (MIRWETUKSYMAB SORAWTANZYNY)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna, topotekan, gemcytabina, docetaksel, etopozyd, bewacyzumab (w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej oraz w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej).

2) Siła interwencji (mirwetuksymab sorawtanzyiny / paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna albo topotekan)

- Skuteczność:
 - Przeżycie całkowite (OS): mediana OS [miesiące]: w ramieniu interwencji: 16,46; w ramieniu komparatora: 13,34 (HR = 0,67 [95% CI: 0,531; 0,857]; p = 0,0011).

- Jakość życia: różnice w wynikach dotyczące zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w 8. lub 9. tygodniu w skali związanej z objawami ze strony jamy brzusznej/objawami żołądkowo-jelitowymi (ang. abdominal/GI) EORTC QLQ-OV28 pomiędzy ramionami badania nie były istotne statystycznie.
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): mediana PFS [miesiące]: w ramieniu interwencji: 5,62; w ramieniu komparatora: 3,98 (HR= 0,65 [95% CI: 0,521; 0,808]; p<0,001).
- Odsetek uczestników z obiektywną odpowiedzią ocenioną przez badacza był wyższy w ramieniu interwencji (42,3%; 95%CI: 35,8; 49,0) niż w ramieniu komparatora (15,9%; 95% CI: 11,4; 21,4) (p<0,0001).
- Czas trwania odpowiedzi: mediana DoR [miesiące]: w ramieniu interwencji: 6,77; w ramieniu komparatora: 4,47 (HR = 0,62; 95% CI: 0,40; 0,97).
- Bezpieczeństwo:
 - TEAE prowadzące do zgonu w obu ramionach badania wyniosły 2%; SAE (interwencja vs. komparator): 24% vs. 33%.
 - Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które wystąpiły w głównym badaniu rejestracyjnym z większą częstością u pacjentek leczonych ocenianą w niniejszym raporcie interwencją niż w ramieniu porównawczym (>10 p.p.) obejmowały: biegunkę (29% vs. 17%), ból brzucha (30% vs. 15%) niewyraźne widzenie (41% vs. 2%), keratopatię (32% vs. 0), suchość oczu (28% vs. 2%).
 - Najczęstsze TEAE ≥ 3. stopnia, które wystąpiły z większą częstością u pacjentek leczonych ocenianą technologią niż w grupie przyjmującej ChT (>10 p.p.) dotyczyły zaburzeń oczu.

3) Jakość dowodów naukowych

- Randomizowane badanie III fazy, ogólne ryzyko błędu systematycznego zgodnie z narzędziem RoB 2.0: niskie.
- Do głównych ograniczeń badania należą: przeżycie całkowite jako drugorzędowy punkt końcowy oraz otwarty charakter badania.

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 330 (290–370; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 100 (90–110; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 200 (180–220; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.
- Szacowana populacja w okresie stabilnym: 200 (180–220; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

9. FILSPARI (SPARSENTAN)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - Blokady układu RAAS [inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokery receptora angiotensynowego (ARB)] – nierefundowane i niezarejestrowane w ocenianym wskazaniu.
 - Glikokortykosteroidy (metyloprednizolon, prednizon) – nierefundowane w ocenianym wskazaniu.
 - MMF (mykofenolan mofetylu) – nierekomendowany w populacji innej niż chińska, jednocześnie jedyna opcja refundowana przez NFZ w ocenianym wskazaniu.
- Za najbardziej odpowiedni komparator w warunkach polskich dla ocenianej technologii analitycy Agencji przyjęli: losartan potasowy.

2) Siła interwencji (**sparsentan** / irbesartan)

- Skuteczność:
 - W badaniu wykazano istotny statystycznie wpływ leczenia na zmniejszenie białkomoczu w czasie w porównaniu do irbesartanu.
 - Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania dla wskaźnika zmiany eGFR mierzonego nachyleniem krzywej (slope) od tygodnia 6. do 110. była istotna statystycznie.
 - W badaniu nie oceniano wpływu leczenia na jakość życia pacjentów.
- Bezpieczeństwo:
 - Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane w badaniu PROTECT w grupie leczonej sparsentanem vs. irbesartanem obejmowały: COVID-19 (26% vs. 23%), hiperkaliemia (16% vs. 13%), obrzęk obwodowy (15% vs. 12%), zawroty głowy (15% vs. 6%), ból głowy (13% vs. 13%), hipotensja (13% vs. 4%) oraz nadciśnienie (11% vs. 14%).
 - TESAes związane z przewlekłą chorobą nerek zostały zareportowane u 3% pacjentów w obu ramionach badania. U 4 pacjentów (2%) w ramieniu interwencji i 1 pacjenta (<1%) w ramieniu komparatora zareportowano TESAes związane z ostrym uszkodzeniem nerek.
 - TEAEs prowadzące do dyskontynuacji leczenia: 10% w grupie sparsentanu (ostre uszkodzenie nerki, CKD i wzrost AlAT) vs. 9% w grupie irbesartanu (zaburzenie czynności nerek).

3) Jakość dowodów naukowych

- Dwuramienne badanie III fazy PROTECT, oceniono wg narzędzia RoB, 2 a ryzyko błędu systematycznego w badaniu określono jako wysokie z uwagi na brakujące dane o wynikach.
- Do głównych ograniczeń badania należy: krótki okres obserwacji (brak informacji nt. długoterminowych skutków i bezpieczeństwa zastosowanej interwencji),

istotna utrata pacjentów w trakcie badania, brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie kwalifikujące się do leczenia ocenianą technologią: 130 (100-160).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 3 350 osobo-lat.

10. IQIRVO (ELAFIBRANOR)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - kwas ursodeoksycholowy (UDCA).
- Za najbardziej odpowiedni komparator w warunkach polskich dla ocenianej technologii przyjęto fenofibrat (off-label).

2) Siła interwencji (**elafibranor** / placebo)

- Skuteczność:
 - Przeżycie całkowite nie zostało oceniane w badaniu jako punkt końcowy. Zgony zostały odnotowane w ramach oceny bezpieczeństwa. W grupie otrzymującej elafibranor odnotowano dwa zgony. W ramieniu placebo nie odnotowano zgonów.
 - Kwestionariusze dotyczące zmęczenia i jakości życia albo nie wykazały klinicznie istotnej różnicy, albo kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie było oczywiste.
 - Niektóre wyniki (wynik w skali WI-NRS oraz skali 5-D *Itch Score*, trwała poprawa, pogorszenie świądu) wskazywały na pogorszenie świądu w wyniku leczenia elafibranorem.
 - Odpowiedź w zakresie cholestazy zaobserwowano u większego odsetka pacjentów w ramieniu elafibranoru niż w ramieniu porównawczym (50,9% vs 3,8%; $p < 0,001$).
 - Normalizacja poziomu fosfatazy alkalicznej w 52. tygodniu wystąpiła u 14,8% pacjentów w grupie elafibranoru i u 0% pacjentów w grupie placebo ($p = 0,002$).
 - Biomarkery związane ze stanem zapalnym (haptoglobulina i fibrynogen) lub odpowiedzią immunologiczną (IgM i IgG) nie wykazały istotnych klinicznie zmian. Również w przypadku nieinwazyjnych biomarkerów zwłóknienia wątroby nie wykazano znaczących różnic. Dodatkowa analiza parametrów związanych z lipidami oraz parametrów związanych z kwasami żółciowymi nie wykazała żadnego klinicznie istotnego wpływu.
- Bezpieczeństwo:

- Ciężkie TEAEs prowadzące do zgonu w ramieniu interwencji i komparatora odpowiednio: 1,9% i brak; TESAEs: 10,2% i 13,2%.
- Najczęstsze TEAEs:
 - w ramieniu interwencji: COVID-19, świąd (często związany z samą chorobą PBC), nieprawidłowy przyrost masy ciała oraz zakażenia układu moczowego, wymioty, biegunka i nudności.
 - w ramieniu komparatora: COVID-19, świąd, nieprawidłowy przyrost masy ciała oraz zakażenia układu moczowego, ból pleców, zmęczenie i ból głowy.

3) Jakość dowodów naukowych

- Randomizowane badanie III fazy, ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 oceniono jako niskie.
- Do głównych ograniczeń badania należy zastosowanie placebo jako komparatora, krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu, niewielka liczba pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA oraz fakt, że przeżycie całkowite nie zostało uwzględnione w badaniu jako punkt końcowy. Zgony zostały odnotowane w ramach oceny bezpieczeństwa.

4) Wielkość populacji docelowej

- Szacowana populacja w pierwszym roku: 1 450 (1 230–1 600) osobo-lat.

11. KRAZATI (ADAGRAZYB)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - sotorasib,
 - docetaksel,
 - pemetreksed.
- Za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto sotorasib.

2) Siła interwencji (adagrazyb)

- Skuteczność:
 - Mediana OS wyniosła 12,6 miesiąca (47,4% pacjentów ocenizowanych, a 52,6% zmarło).
 - Mediana PFS w niezależnej ocenie wyniosła 6 miesięcy.
 - Całkowitą odpowiedź (CR) odnotowano u 1 pacjenta (0,9%), a częściową odpowiedź (PR) odnotowano u 47 pacjentów (40,5%).
 - Mediana DOR wyniosła 8,5 miesiąca w niezależnej ocenie.
- Bezpieczeństwo:

- TEAEs prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia: 82,8%;
- TEAEs prowadzące do zgonu: 17,2%;
- SAEs: 62,1%, SAEs prowadzące do zgonu: 17,2%;
- Najczęstsze TEAEs: nudności (70,7%), biegunka (62,9%), zmęczenie (40,5%), zaburzenia wątrobowe (31,0%).

3) Jakość dowodów naukowych

- Jednoramienne badanie II fazy, ocenione na 7/8 pkt. wg narzędzia NICE.
- Do głównych ograniczeń badania należy: brak grupy kontrolnej (badanie jednoramienne), krótki horyzont czasowy badania.

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 1850 (1000-2700; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osób.
- Liczba osób leczonych rocznie: 1095 (300-1890; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osób.

12. LOQTORZI NPC (TORIPALIMAB)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - gemcytabina,
 - cisplatyna.
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto gemcytabinę i cisplatynę.

2) Siła interwencji (toripalimab z gemcytabiną i cisplatyną vs. placebo z gemcytabiną i cisplatyną)

- Skuteczność:
 - Mediana OS: niedojrzała w grupie interwencji vs. 33,7 miesiąca w grupie komparatora,
 - 1-roczny odsetek OS: 90,9 % vs. 87,1%,
 - 2-letni odsetek OS: 78,0% vs. 65,1%,
 - 3-letni odsetek OS: 64,5% vs. 49,2%,
 - Mediana PFS: 21,4 miesiąca vs. 8,2 miesiąca,
 - Wskaźnik ORR: 78,8% vs. 67,1%,
 - Mediana DOR: 10,0 miesiąca vs. 5,7 miesiąca.
- Bezpieczeństwo (badania JUPITER-02 i JUPITER-06):

- Najczęstsze TRAEs: cytopenie, nudności, wymioty, zmęczenie, zmniejszony apetyt, wysypka i nieprawidłowości w testach czynności wątroby,
- TRAEs ≥ 3 . stopnia: 45,4% vs. 38,7%,
- irAEs: 33,5%,
- Zgony: 6,7% vs. 6,0%,

Dla badania JUPITER-02:

- TEAEs prowadzące do zgonu: 3,4% vs. 2,1%,
- TEAEs prowadzące do przerwania leczenia: 11,6% vs. 4,9%,
- SAEs związane z leczeniem: 38,4% vs. 36,4%.

3) Jakość dowodów naukowych

- Dwuramienne badanie III fazy JUPITER-02, ogólne ryzyko błędu: niskie wg narzędzia Cochrane RoB2.
- Do głównych ograniczeń badania należy: krótki horyzont czasowy oraz populacja badania – w całości rasy azjatyckiej.

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 35 (30–40).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 20 (20-20) osobo-lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 50 (50–50) osobo-lat.
- Szacowana populacja w trzecim roku (i w okresie stabilnym): 70 (60-80) osobo-lat.

13. LOQTORZI OSCC (TORIPALIMAB)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - cisplatyna
 - oksaliplatyna
 - paklitaksel
 - fluorouracyl
 - kapecytabina
 - niwolumab
 - ipilimumab
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto: niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodną platyny (cisplatyna/ oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracyl/ kapecytabina).

2) Siła interwencji (toripalimab + cisplatyna z paklitakselem vs. placebo + cisplatyna z paklitakselem)

- Skuteczność:
 - Mediana OS wyniosła 17,7 miesiąca w grupie toripalimabu z CHT vs. 12,9 miesiąca w grupie placebo z CHT
 - Mediana PFS: 5,7 miesiąca vs. 5,5 miesiąca
 - Wskaźnik ORR: 69,3% vs. 52,1%
 - Mediana DOR: 5,6 miesiąca vs. 4,2 miesiąca
 - TTR: 1,4 miesiąca vs. 1,4 miesiąca
 - DCR: 89,1 % vs. 82,1 %
- Bezpieczeństwo (terapia toripalimabem w skojarzeniu z chemioterapią, badania JUPITER-02 i -06):
 - Najczęstsze TRAE: cytopenie, nudności, wymioty, zmęczenie, zmniejszony apetyt, wysypka i nieprawidłowości w testach czynności wątroby,
 - TRAE ≥ 3 . stopnia: 45,4% vs. 38,7%
 - irAE: 33,5%
 - Zgony: 6,7% vs. 6,0%

Dla badania JUPITER-06:

- TEAE prowadzące do zgonu: 8,6% vs. 8,2%
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 14,0% vs. 8,2%;
- SAE związane z leczeniem: 15,6% vs. 5,8%.

3) Jakość dowodów naukowych:

- Dwuramienne badanie III fazy JUPITER-06, ogólne ryzyko błędu: niskie wg narzędzia Cochrane RoB2.
- Do głównych ograniczeń badania należy: krótki horyzont czasowy oraz populacja badania – w całości rasy azjatyckiej.

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 920 (650–1190).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 310 (270–350) osobo-lat.
- Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 620 (540–690) osobo-lat.

14. ORDSPONO DLBCL (ODRONEXTAMAB)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:

- polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem, glofitamab, lonkastuksymab tezyryny, epkorytamab, aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel oraz chemioterapia (m.in. cisplatyna i karboplatyna).
- Za najbardziej odpowiednie komparatory w warunkach polskich dla ocenianej technologii przyjęto terapię z wykorzystaniem glofitamabu i leczenie epkorytamabem.

2) Siła interwencji

- Skuteczność (cała kohorta DLBCL):
 - Mediana OS: 9,2 miesiąca, szacowany OS w 24 miesiącu 30,7%; mediana PFS: 4,4 miesiąca.
 - Brak dowodów dotyczących wpływu interwencji na jakość życia.
 - ORR: 52%; CR: ok. 31%.
 - Mediana DOR: 10,5 miesiąca; wysoki odsetek pacjentów ocenianych: 40%.
 - Wyniki w zakresie ORR i CR zbliżone pomiędzy badaniem rejestracyjnym Study 1625 i badaniem wspierającym Study 1333 (pacjenci po leczeniu CAR-T).
- Bezpieczeństwo:
 - Częstość występowania jakichkolwiek TEAEs była zbliżona między schematami dawkowania (0,7/4/20/160 mg vs 1/20/160 mg).
 - Ciężkie TEAEs występujące w całej kohorcie DLBCL obejmowały najczęściej zaburzenia układu odpornościowego i stany towarzyszące, w tym CRS oraz zakażenia i zarażenia (zapalenie płuc oraz infekcje COVID-19).
 - Odnotowano łącznie 30 zgonów (ok. 14%), powiązanych z TEAEs, w całej kohorcie DLBCL. Wśród przyczyn zgonów najczęściej wymieniano: infekcje COVID-19, zapalenie płuc oraz sepsę.

3) Jakość dowodów naukowych (Study 1625)

- Jednoramienne badanie II fazy, ocenione na 8/8 pkt. wg narzędzia NICE.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - fakt, że jest ono jednoramienne;
 - brak danych dotyczących jakości życia;
 - drugi schemat dawkowania (0,7/4/20/160 mg) został wprowadzony do badania dopiero po wystąpieniu CRS ≥ 3 stopnia u 9% pacjentów z B-NHL, którzy byli leczeni wg schematu 1/20/160 mg;
 - protokół badania był wielokrotnie zmieniany, a ostateczny plan analizy statystycznej (ang. statistical analysis plan, SAP) został opracowany

ok. 3 miesiące po rozpoczęciu włączania pacjentów do badania z użyciem zaktualizowanego schematu eskalacji dawki (0,7/4/20/160 mg).

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 80 (60-100).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 40 (30-50) osobo-lat.
- Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 80 (60-110) osobo-lat.

15. ORDSPONO FL (ODRONEXTAMAB)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują m.in. przeciwciała bispecyficzne (mosunetuzumab), inhibitor EZH2 (tazemetostat) inhibitor BTK (zanubrutynib) leczenie konsolidujące (auto-HSCT, allo-HSCT), CAR-T, rytuksymab w monoterapii i w skojarzeniu (z bendamustyną lub lenalidomidem).
- Aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w Polsce to obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną oraz mosunetuzumab dostępne w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, a także opcje dostępne w ramach chemioterapii (m.in. bendamustyna, lenalidomid, rytuksymab).
- Za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto terapię Lunsumio (mosunetuzumab), o mechanizmie działania podobnym do Ordspono.

2) Siła interwencji (odronextamab)

- Skuteczność na podstawie badania 1625:
 - mediana OS nie została osiągnięta, szacowany OS w 24 miesiącu wyniósł ok. 70%, a odsetek zgonów wyniósł ok. 30%.
 - mediana PFS dla całej kohorty wyniosła 20,7 miesiąca;
 - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
 - w ocenie ICR ORR wyniósł ok. 80% – osiągnięto zatem założony w hipotezie wynik, CR wyniósł natomiast ok. 73%.
- Bezpieczeństwo na podstawie badań 1625 i 1333:
 - brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Ordspono;
 - w całej kohorcie FL TEAEs obserwowano u wszystkich badanych, TEAEs stopnia ≥ 3 . wystąpiły łącznie u ok. 86% pacjentów, a ciężkie TEAEs odnotowano u 66%;
 - najczęściej zgłaszane TEAEs w całej puli zbiorczej FL dotyczyły infekcji i zakażeń (ok. 78%);

- TEAEs stopnia ≥ 3 . najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (ok. 41%) oraz zaburzeń krwi i układu limfatycznego (ok. 40%);
- w zbiorczej puli danych dla FL u 13% pacjentów wystąpiły TEAEs prowadzące do śmierci i najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (ok. 11%);
- najczęściej zgłaszanym TEAE był zespół uwalniania cytokin (58%).

3) Jakość dowodów naukowych badania 1625

- Jednoramienne badanie II fazy, ocenione na 8/8 pkt. wg narzędzia NICE.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - fakt, że jest ono jednoramienne;
 - brak danych dotyczących jakości życia;
 - drugi schemat dawkowania (0,7/4/20/80 mg) został wprowadzony do badania dopiero po wystąpieniu CRS ≥ 3 stopnia u 9% pacjentów z B-NHL, którzy byli leczeni wg schematu 1/20/80 mg;
 - protokół badania był wielokrotnie zmieniany, a ostateczny plan analizy statystycznej (ang. statistical analysis plan, SAP) został opracowany ok. 3 miesiące po rozpoczęciu włączania pacjentów do badania z użyciem zaktualizowanego schematu eskalacji dawki (0,7/4/20/80 mg);
 - z badania wykluczono pacjentów z FL w stopniu 3b, czyli agresywniejszą postacią chłoniaka grudekowego.

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 180 (wartość zaokrąglona).
- Liczba osób leczonych w pierwszym roku: 90 (wartość zaokrąglona).

Liczba osób leczonych w drugim roku: 270 (wartość zaokrąglona).

16. REZZAYO (OCTAN REZAFUNGINY)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- W Polsce finansowane są następujące opcje terapeutyczne w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych (ICD 10: B53):
 - w refundacji aptecznej: flukonazol, itrakonazol, worykonazol;
 - w ramach programu lekowego: brak.
 - w ramach chemioterapii: worykonazol.

2) Siła interwencji

- Skuteczność (rezafungina/ kaspofungina):
 - W badaniu założono margines dla hipotezy non-inferiority wynoszący $<20\%$. Według EPAR Rezzayo, wybrany margines uznano za zbyt szeroki.
 - Ogólny odsetek śmiertelności z jakiegokolwiek powodu (ACM) wyniósł w ramieniu interwencji 23,7%, a w ramieniu komparatora (kaspofungina)

21,3%. Różnica między ramionami wyniosła 2,4 (95% CI: -9,7; 14,4) punktu procentowego.

- W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii rezafunginą na jakość życia pacjentów.
- Różnica między ramionami w zakresie globalnego wyleczenia wyniosła w populacji mITT -1,5 (95% CI: -15,4; 12,5) p.p., a w populacji PP -1,1 (95%CI: -15,4; 13,2) p.p. Zgodnie z założeniami przedstawionymi w EPAR Rezzayo w badaniu ReSTORE wykazano równoważność ocenianej interwencji w stosunku do komparatora.
- Różnice wyleczenia pomiędzy ramionami interwencji i komparatora w kolejnych punktach czasowych wynosiły od -2,6 do 3,8 p.p.
- Odsetki pacjentów, u których osiągnięto eradykację były zbliżone w obu ramionach badania ReSTORE – różnica między grupą interwencji i grupą komparatora wyniosła od -0,5 do 7,1 p.p.
- Bezpieczeństwo (rezafungina/ kaspofungina):
 - Więcej przypadków TEAEs występowało w grupie pacjentów przyjmujących rezafunginę w porównaniu do kaspofunginy (odpowiednio 91,4% oraz 83,1%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 55,0% pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz u 48,8% pacjentów przyjmujących kaspofunginę. Częstość występowania SAE skutkujących zgonem była podobna w badanych grupach leczenia w ramach poszczególnych badań i danych zbiorczych.
 - W odniesieniu do postawionej hipotezy non-inferiority profil bezpieczeństwa rezafunginy jest podobny do profilu bezpieczeństwa kaspofunginy.

3) Jakość dowodów naukowych

- Randomizowane badanie III fazy, ogólne ryzyko błędu systematycznego niskie zgodnie z narzędziem RoB 2.0.
- Głównymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki badania są: hipoteza non-inferiority, brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia.

4) Wielkość populacji docelowej

Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 3 310 osób.

17. RYSTIGGO (ROZANOLIKSYZUMAB)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce w ocenianym wskazaniu: pirydostygmina, glikokortykosteroidy (prednizon lub prednizolon), azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosamid, rytukasymab, mykofenylan mofetylu, metrotekstat, takrolimus, rawulizumab, inhibitory FcRn (m.in. efgartigimod alfa). Ponadto dożylna immunoglobulina (IVIg), wymiana osocza (PLEX) oraz tymektomia.

- Za najbardziej odpowiednie komparatory dla leku Rystiggo w warunkach polskich uznano: efgartigimod alfa, rawulizumab oraz rytuksymab. Według szczegółowych kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, z terapii efgartigimodem alfa oraz rawulizumabem mogą skorzystać pacjenci z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Dla grupy pacjentów z ujemnym wynikiem przeciwciał anty-AChR jako komparator przyjęto rytuksymab.

2) Siła interwencji (RLZ $\approx$ 7 mg/kg, RLZ $\approx$ 10 mg/kg vs placebo)

- Skuteczność:
 - Istotna statystycznie poprawa w wynikach skal MG-ADL, MG-C oraz QMG w obu grupach RLZ ($\approx$ 7 mg/kg i $\approx$ 10 mg/kg) w porównaniu do placebo.
 - Brak istotnych różnic w wynikach skuteczności RLZ między uczestnikami przyjmującymi różne leki standardowej terapii gMG.
 - Wszyscy pacjenci, którzy potrzebowali leków ratunkowych, otrzymali immunoglobuliny (IVIg) – 1 pacjent z grupy RLZ $\approx$ 7 mg/kg, 2 pacjentów w grupie RLZ $\approx$ 10mg/kg oraz 4 w grupie placebo.
- Bezpieczeństwo:
 - Więcej TEAEs wystąpiło w grupach RLZ niż w grupie placebo.
 - Liczba ciężkich TEAEs, które wystąpiły w grupie RLZ $\approx$ 10mg/kg była znacząco wyższa niż w grupie $\approx$ 7mg/kg (szczególnie zdarzeń związanych z miastenią i kryzysem miastenicznym oraz TEAEs związanych z infekcjami).
 - Cztery z pięciu zgonów odnotowanych łącznie w badaniach było związanych z infekcjami, przy czym żaden nie został uznany za związany z leczeniem. Trzy z czterech przypadków zakażeń wystąpiły u pacjentów w grupie RLZ $\approx$ 10 mg/kg.

3) Jakość dowodów naukowych (badanie MG0003)

- Ryzyko błędu systematycznego wg. narzędzia Cochrane RoB 2 oceniono jako niskie we wszystkich 5 domenach.
- Do głównych ograniczeń badania należą:
 - krótki czas trwania badania (6 tyg. leczenie oraz 8 tyg. obserwacja) – niepewny efekt leczenia w dłuższej perspektywie;
 - niski odsetek pacjentów ze statusem anty-MuSK+ włączonych do badania (10%) – ograniczone wnioskowanie w tej grupie;
 - fakt, że analiza skuteczności opierała się głównie na wynikach skal oceny jakości życia, które w dużej części stanowiły subiektywną ocenę objawów przez pacjenta;
 - populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych, których obejmuje wskazanie rejestracyjne.

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: ok. 590.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 2 180 (1240-3110).

18. SPEXOTRAS HGG (TRAMETYNIB)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: temozolomid.
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto: temozolomid.
- Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 28,58, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,17.

2) Siła interwencji (trametynib+dabrafenib):

- Skuteczność:
 - Mediana OS niedojrzała: 65,9% pacjentów zostało ocenianych, a 14 (34,1%) pacjentów zmarło (w momencie analizy pierwotnej).
 - Znaczna różnica pomiędzy medianą PFS w ocenie badacza (24,0 miesiąca) i w niezależnej ocenie (9,0 miesięcy).
 - Całkowitą odpowiedź (CR) odnotowano u 14 pacjentów (34,1%), a częściową odpowiedź (PR) u 9 pacjentów (22,0%).
 - Mediana DOR wyniosła 27,4 (95%CI:9,2; NA) miesiąca w niezależnej ocenie.
- Bezpieczeństwo:
 - AE prowadzące do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia: 63,4%.
 - SAE: 61%, SAE prowadzące do zgonu: 7,3%.
 - Najczęstsze SAE: ból głowy i gorączka (7,3% każde), pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego i wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (4,9% każde).

3) Jakość dowodów naukowych

- Jednoramienne badanie II fazy, ocenione na 6/8 pkt. wg skali NICE.
- Do głównych ograniczeń badania należy: brak komparatora/ brak grupy kontrolnej, nieliczna populacja, krótki horyzont czasowy badania, znacząca utrata pacjentów z badania (20 z 41 pacjentów zakończyło badanie w jego trakcie).

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 2 (2–2).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 6 (6–6) osobo-lat.

- Szacowana populacja w drugim roku: 16 (11-18) osobo-lat i w trzecim roku (i w okresie stabilnym): 17 (11–23) osobo-lat.

19. SPEXOTRAS LGG (TRAMETYNIB)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: karboplatyna i winkrystyna.

2) Siła interwencji (dabrafenib+trametynib vs. karboplatyna+winkrystyna):

- Skuteczność:
 - Niedojrzałe dane dotyczące OS. W ramieniu interwencji nie odnotowano żadnych zgonów.
 - Średnia wartość T-score, w kwestionariuszu badającym ogólne zdrowie wzrosła o ponad 2 pkt w porównaniu do wartości wyjściowej, co świadczy o poprawie ogólnego stanu zdrowia. Średnia wartość T-score, w kwestionariuszu badającym poziom odczuwanego bólu zmalała o niecały 1 pkt w porównaniu do wartości początkowej, co świadczy o słabszym odczuwaniu bólu.
 - Wystąpiła istotna statystycznie różnica pomiędzy medianą PFS ramienia interwencji (24,9 miesiąca) i komparatora (7,2 miesiąca), na korzyść dabrafenibu i trametynibu. Należy jednak zwrócić uwagę, że wysoka liczba pacjentów została oceniana.
 - CR potwierdzono u 2 pacjentów (2,7%) w ramieniu interwencji i u 1 pacjenta (2,7%) w ramieniu komparatora.
 - ORR ramieniu interwencji wyniósł 54,8%, a w ramieniu komparatora 16,2%.
 - Mediana DOR wyniosła 30,0 miesięcy w ramieniu D+T oraz 19,4 miesiąca w ramieniu C+V.
 - 9 pacjentów zostało przeniesionych z ramienia komparatora do ramienia interwencji w trakcie trwania badania.
- Bezpieczeństwo:
 - Zdarzenia niepożądane ogółem i te powyżej 3. stopnia występowały częściej w ramieniu C+V.
 - Odsetek AE prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia w ramieniu D+T jest wysoki, odsetek AE prowadzących do dyskontynuacji leczenia jest niski (<5%).
 - Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (11%), zwiększona aktywność aminotransferaz (6%) i zwiększenie masy ciała (5%).

3) Jakość dowodów naukowych

- Dwuramienne badanie II fazy, ocena ogólnego ryzyka błędu systematycznego: posiada pewne zastrzeżenia wg narzędzia Cochrane RoB 2 (z uwagi na ryzyko błędu

związanego z efektem przywiązania do interwencji oraz ryzyka błędu przy pomiarze punktu końcowego).

- Głównymi ograniczeniami jest przeprowadzenie badania metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 18,9 miesiąca; w analizie końcowej: 39,0 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długoterminowych skutków interwencji.

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 9 (8–10).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 6 osobo-lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 18 osobo-lat, w trzecim roku 30 (27-30) osobo-lat, a w czwartym roku (i w okresie stabilnym): 34 (27–41) osobo-lat.

20. VYLOY (ZOLBETUKSYMAB)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce we wskazaniu: nowotwór złośliwy żołądka (C16.0 – C16.9):
 - DCF (docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl);
 - ECF (epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl);
 - ECX (epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina);
 - EOX (epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina);
 - CPT-11 + FU/LV (irynotekan + folinian wapniowy + fluorouracyl);
 - XP (kapecytabina + cisplatyna);
 - FUP (fluorouracyl + cisplatyna);
 - ELF (folinian wapniowy + etopozyd + fluorouracyl);
 - CAPOX (kapecytabina + oksaliplatyna);
 - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) w skojarzeniu z oksaliplatyną oraz niwolumabem;
 - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) w skojarzeniu z oksaliplatyną lub cisplatyną oraz pembrolizumabem.
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto chemioterapię opartą na pochodnych fluoropirymidyny i platyny.

2) Siła interwencji

- Skuteczność:

Badanie SPOTLIGHT (zolbetuksymab+mFOLFOX6 / placebo+mFOLFOX6)

- Stratyfikowany HR związany z OS był równy 0,784 (95% CI: 0,644; 0,954). HR <1 wskazuje na przewagę interwencji jako związanej z dłuższym przeżyciem całkowitym niż w przypadku komparatora.
- Wskaźnik zgodności w zakresie wypełniania instrumentów PRO był podobny w obu ramionach leczenia.
- Wynik HR związany z PFS osiągnął istotność statystyczną i wyniósł 0,734 (95% CI: 0,591; 0,910).
- Wyniki ORR i DoR oparte są na niepotwierdzonych odpowiedziach i nie wskazują na występowanie znaczących różnic między ramionami leczenia.

Badanie GLOW (zolbetuksymab+CAPOX / placebo+CAPOX)

- Stratyfikowany HR związany z OS był równy 0,763 (95% CI: 0,622; 0,936).
- Wskaźnik zgodności w zakresie wypełniania instrumentów PRO był podobny w obu ramionach leczenia.
- Wynik HR związany z PFS osiągnął istotność statystyczną i wyniósł 0,689 (95% CI: 0,552; 0,860).
- Podobnie jak ORR, wyniki DoR również oparte są na niepotwierdzonych odpowiedziach. Dodatkowo wyniki nie wskazują na występowanie znaczących różnic między ramionami leczenia.
- Bezpieczeństwo:
 - Zgodnie z analizą zintegrowaną, odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) był wyższy w ramieniu interwencji (99,2%).
 - Zarówno odsetek ciężkich TEAEs (interwencja: 46,0% vs komparator 46,5%) oraz tych prowadzących do śmierci (interwencja: 9,2% vs komparator 10,6%) był wyższy w ramieniu komparatora.

3) Jakość dowodów naukowych

Badanie SPOTLIGHT

- Zgłoszono 21 incydentów odślepiania w obu badaniach. Jednak żaden z przypadkowych incydentów odślepiania nie spowodował ujawnienia przydziału uczestnika do leczenia.
- Przypadki zastosowania dawki nasycającej (800 mg/m²) zamiast dawki podtrzymującej (600 mg/m²) zolbetuksymabu.
- Przypadki podawania mFOLFOX6 w odstępie krótszym niż 12 dni.
- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Badanie wciąż trwa (wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji nie są dojrzałe).

Badanie GLOW

- Zgłoszono 21 incydentów odślepiania w obu badaniach. Jednak żaden z przypadkowych incydentów odślepiania nie spowodował ujawnienia przydziału uczestnika do leczenia.
- Zidentyfikowano odstępstwa od protokołu, które dotyczyły niewłaściwego leczenia lub nieprawidłowych dawek (w szczególności kapecytabiny).
- Zarejestrowano przypadki używania nieprawidłowego materiału infuzyjnego do podawania zolbetuksymabu/placebo.
- Większość pacjentów była rasy azjatyckiej (62,7%).
- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Badanie wciąż trwa (wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji nie są dojrzałe).

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 4 250 (2 320–6 170; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Według wyników z badania SPOTLIGHT

- Liczba osób leczonych rocznie: 2 125 (1 160–3 085; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 3 560 (1 940–5 160; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 1 070 (580–1 550; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 3 070 (1 670–4 450; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.

Według wyników z badania GLOW

- Liczba osób leczonych rocznie: 2 125 (1 160–3 085; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 2 310 (1 260–3 350; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 1 070 (580–1 550; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 2 300 (1 250–3 350; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.

21. ZYNYZ (RETIFANLIMAB)

1) Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu: awelumab oraz chemioterapia (m.in. cisplatyna, cyklofosfamid). Awelumab jest dostępny w ramach programu lekowego jedynie dla pacjentów z przerzutowym MCC.
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii, dla pacjentów z przerzutowym MCC, w warunkach polskich, przyjęto produkt leczniczy Bavencio (awelumab). Dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym MCC za najbardziej odpowiedni komparator przyjęto chemioterapię.

2) Siła interwencji

- Skuteczność (zaawansowany MCC vs. przerzutowy MCC):
 - Dane dla OS wysoce cenzurowane i niedojrzałe, nie osiągnięto mediany dla OS w żadnej z badanych grup. Wskaźniki przeżycia całkowitego większe w grupie z zaawansowanym MCC niż w przerzutowym MCC.
 - Analiza jakości życia na podstawie EQ-5D-5L oraz FACT-M wykazała względnie stabilne wyniki w okresie leczenia dla obu badanych grup.
 - ORR w badanych grupach: ok. 54% (kolejno 60% vs. 52,7%); mediana DOR dla obu grup łącznie: ok. 25 miesięcy.
 - Dane dla PFS wysoce cenzurowane; mediana PFS w grupie zaawansowanego MCC nie została osiągnięta, natomiast w grupie przerzutowego MCC wyniosła 11,2 miesiąca.
- Bezpieczeństwo (grupa MCC):
 - TEAEs odnotowano u ok. 90% pacjentów; najczęściej: zmęczenie, świąd, biegunka, bóle stawów.
 - SAEs odnotowano u ok. 26% pacjentów; najczęściej: zmęczenie, COVID-19, infekcje układu moczowego, zapalenie płuc, migotanie przedsionków oraz bóle kości.
 - 3 zgony uznano za związane z podawanym lekiem; wśród przyczyn wymieniono: zapalenie naczyń limfatycznych spowodowane nowotworem złośliwym, progresję MCC i CLL oraz hiperprogresję guza.

3) Jakość dowodów naukowych (badanie POD1UM-201)

- Jakość badania oceniono wg narzędzia NICE na 6/8 punktów.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - fakt, że jest ono jednoramienne;
 - wysoko cenzurowane i niedojrzałe dane dla OS;
 - niewielka liczba pacjentów w grupie z miejscowo zaawansowanym MCC (N=10).

4) Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 15 (10–20).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 10 (5–10).
- Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 35 (20–50).