

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

Warszawa, 10 marca 2026 r.

SPIIS TREŚCI

1.	Augtyro (repotrektytib)	3
2.	Augtyro (repotrektytib)	4
3.	Rytelo (imetelstat)	6
4.	Lynozytic (linwoseltamab)	8
5.	Vyjuvek (beremagene geperpavec)	9
6.	Tivdak (tisotumab wedotyny)	11
7.	Datroway (datopotamab derukstekan)	12
8.	Duvyzat (giwinostat)	14
9.	Ziihera (zanidatamab)	16
10.	Sephience (sepiapteryna)	17
11.	Maapliv (roztwór aminokwasów)	19
12.	Emcitate (tyratrykol)	21
13.	Tryngolza (olezarsen)	22
14.	Ekterly (sebetralstat)	24
15.	Ogsiveo (nirogacestat)	25
16.	Voranigo (worasydenib)	27
17.	Korjuny (katumaksomab)	29
18.	Welireg (belzutyfan)	30
19.	Zemcelpro (dorocubiceł/nienamnożone komórki CD34-)	32
20.	Itovebi (inawolisyb)	34
21.	Aucatyzi (obekabtagen autoleucel)	35
22.	Romvimza (wimseltynib)	37
23.	Ezmekly (mirdametynib)	38

1. AUGTYRO (REPOTREKTYNIB)

Wskazanie: w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu obejmują: inhibitory kinazy tyrozynowej (tj. entrektynib i kryzotynib) oraz chemioterapię.

Należy zaznaczyć, że populacja chorych w ocenianym wskazaniu obejmuje również pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI), a zatem jest ona szersza niż populacja pacjentów leczonych entrektynibem i kryzotynibem. Obecnie w Polsce, w leczeniu pacjentów po uprzedniej terapii TKI, można zastosować jedynie chemioterapię.

2. Siła interwencji

Na podstawie badania TRIDENT-1 (ROS1+ NDRP)

a) Skuteczność

- nieleczeni uprzednio TKI vs leczeni uprzednio TKI – data odcięcia danych: 19.12.2022 r.
 - Mediana przeżycia całkowitego (OS): nie oszacowano vs. 25,1 miesiąca.
 - Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): 35,7 miesiąca vs. 9 miesiąca.
- wyniki skal kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i QLQ-LC13 były w większości stabilne w kolejnych cyklach leczenia, zarówno u pacjentów leczonych wcześniej TKI, jaki i u chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni.
- nieleczeni uprzednio TKI vs leczeni uprzednio TKI – data odcięcia danych: 15.10.2023 r.
 - Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): 76,9% vs. 42,1%.
 - Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): 33,6 miesiąca vs. 9,7 miesiąca.
 - Mediana czasu do odpowiedzi (TTR): 1,8 miesiąca w obu grupach.
 - Wewnątrzczaszkowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (IC-ORR): 85,7% vs. 38,5%.
 - Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR): 92,9% vs. 74,4%.

b) Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) wystąpiły u 99,5% pacjentów.
- Najczęściej zgłaszane TEAEs obejmowały zawroty głowy (62,9%), zaburzenia smaku (51,5%), zaparcia (40,3%), anemię (38,4%) i parestezje (35,1%).
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) zgłoszono u ok. 95% chorych, a ok. 8% pacjentów miało SAEs związane z leczeniem.
- TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 6,8% pacjentów.

3. Jakość dowodów naukowych

badanie TRIDENT-1

- Jakość badania oceniono wg narzędzia NICE na 7/8 punktów. Punkty odjęto w domenie odnoszącej się do rekrutacji pacjentów, która nie odbywała się w sposób konsekutywny.
- Główne ograniczenia badania:
 - brak grupy kontrolnej (badanie jednoramienne);
 - niedojrzałe dane dotyczące OS;
 - istnieje ryzyko, że radioterapia wpłynęła na wyniki skuteczności u pacjentów z przerzutami do mózgu – dopuszczono krótki odstęp czasu między radioterapią a leczeniem repotrekty nibem (min. 14 dni);
 - globalny protokół badania był zmodyfikowany łącznie 12 razy (część ze zmian była wprowadzana już w trakcie trwania badania);
 - mediana wieku populacji w badaniu (56 lat) była niższa niż mediana zachorowań na NDRP (ok. 70 lat).

4. Wielkość populacji docelowej

- Prognozowana wielkość populacji docelowej w I. roku (2026 r.): 370 (350 – 390) osobo - lat.
- Prognozowana wielkość populacji docelowej w II. roku (2027 r.): 370 (350 – 400) osobo-lat.

2. **AUGTYRO (REPOTREKTYNIB)**

Wskazanie: w monoterapii, w leczeniu pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanymi guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu NTRK i którzy otrzymywali wcześniej inhibitor NTRK lub nie otrzymywali wcześniej inhibitora NTRK, a opcje leczenia, które nie są ukierunkowane na NTRK, zapewniają ograniczone korzyści kliniczne lub zostały wyczerpane.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu obejmują inhibitory kinazy tyrozynowej (tj. entrekty nib i larotrekty nib).

Należy jednak zaznaczyć, że populacja chorych w ocenianym wskazaniu obejmuje również pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI), a zatem jest ona szersza niż populacja pacjentów leczonych ww. komparatorami (entrekty nibem i larotrekty nibem). Ponadto, zgodnie z zapisami programu lekowego, larotrekty nib może być stosowany u pacjentów niezależnie od wieku, w przeciwieństwie do entrekty nibu, który – podobnie jak repotrekty nib – jest przeznaczony dla osób od 12. roku życia.

W kolejnej linii leczenia (po uprzedniej terapii TKI), zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną, komparatorem dla ocenianej technologii w Polsce byłaby chemioterapia.

2. Siła interwencji

na podstawie badania TRIDENT-1 oraz badania CARE (guzy łone NTRK+)

TRIDENT-1

a) Skuteczność

- Wyniki skal kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 były w większości stabilne w kolejnych cyklach leczenia, zarówno u pacjentów leczonych wcześniej TKI, jaki i u chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni.
- nieleczeni uprzednio TKI vs. leczeni uprzednio TKI:
 - Przeżycie całkowite (OS): bd vs. 19,1 miesiąca.
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS): bd vs. 7,4 miesiąca.
 - Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): 58,8% vs. 47,8%.
 - Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): NE vs. 9,8 miesiąca.
 - Mediana czasu do odpowiedzi (TTR): 1,8 vs. 1,9 miesiąca.
 - Wewnątrzczaszkowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (IC-ORR): 66,7% w obu kohortach.
 - Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR): 100% vs. 66,7%.

b) Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) wystąpiły u 99,3% pacjentów.
- Najczęściej zgłaszane TEAEs obejmowały zawroty głowy (62,5%), zaburzenia smaku (56,3%), zaparcia (41%), anemię (41%) i parestezje (35,4%).
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) zgłoszono u 96,5% chorych, a 12,5% pacjentów miało SAEs związane z leczeniem.
- TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 5,6% pacjentów.

CARE

a) Skuteczność (nieleczeni uprzednio TKI vs. leczeni uprzednio TKI):

- Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): 60% vs. 25%.
- Wewnątrzczaszkowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (IC-ORR): 66,7% vs. 33,3%.

b) Bezpieczeństwo:

- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) wystąpiły u 100% pacjentów.

- Najczęściej zgłaszane TEAEs obejmowały anemię (47,4%), zmęczenie (36,8%), wzrost masy ciała (31,6%), ból głowy (26,3%), zaparcia (26,3%).
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) zgłoszono u 89,5% chorych, a 10,5% pacjentów miało SAEs związane z leczeniem.
- TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 15,8% pacjentów.

3. Jakość dowodów naukowych

badanie TRIDENT-1

- Jakość badania oceniono wg narzędzia NICE na 7/8 punktów. Punkty odjęto w domenie odnoszącej się do rekrutacji pacjentów, która nie odbywała się w sposób konsekwentny.
- Główne ograniczenia badania:
 - brak grupy kontrolnej (badanie jednoramienne);
 - brak danych dotyczących OS i PFS w kohorcie pacjentów nieleczonych uprzednio TKI;
 - istnieje ryzyko, że radioterapia wpłynęła na wyniki skuteczności u pacjentów z przerzutami do mózgu – dopuszczono krótki odstęp czasu między radioterapią a leczeniem repotrektynibem (min. 14 dni);
 - globalny protokół badania był zmodyfikowany łącznie 12 razy (część ze zmian była wprowadzana już w trakcie trwania badania).

4. Wielkość populacji docelowej

- Szacowana wielkość populacji docelowej w skali roku: ok. 6 (4 – 8) osób.

3. **RYTELO (IMETELSTAT)**

Wskazanie: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowolająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują m.in. luspatercept, imetelstat, decytabinę lub lenalidomid, ESA (epoetyna i darbepoetyna) w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)/lenalidomidem.
- Aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w Polsce to luspatercept dostępny w ramach programu lekowego B.142. Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1), a także opcje dostępne w ramach chemioterapii (m.in. busulfan, darbepoetyna alfa, epoetyna alfa) oraz danazol w refundacji aptecznej.

2. Siła interwencji (imetełstat vs placebo) na podstawie badania MDS3001

- Skuteczność:
 - przeżycie całkowite: mediana OS – 40,4 mies. vs nie osiągnięto; szacowany OS po 12 mies. – 92,4% vs 94,7%, po 36 mies. – 62,6% vs 66,7%;
 - jakość życia: brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmęczenia (FACIT-Fatigue; HR: 1,34; 95% CI: 0,82; 2,20) i wyższy wynik EQ-5D-5L w cyklu 30. w grupie imetełstatu;
 - przeżycie wolne od progresji (PFS): mediana nieosiągnięta w obu grupach; szacowane PFS po 12 mies. – zbliżone w obu ramionach;
 - niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (RBC TI): istotnie statystyczna różnica ($p < 0,001$) pomiędzy odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli 8-tyg. RBC TI w grupie imetełstatu i w grupie placebo (39,8% vs 15,0%); mediana czasu trwania RBC TI większa w grupie imetełstatu niż placebo (51,6 tyg. vs 13,3 tyg.) (różnica istotna statystycznie);
 - istotnie statystyczna różnica ($p < 0,001$) pomiędzy odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli 24-tyg. RBC TI w grupie imetełstatu i w grupie placebo (28,0% vs 3,3%);
 - istotnie statystyczna różnica ($p < 0,001$) dla wskaźnika poprawy hematologiczno-erytroidalnej (HI-E) między ramionami imetełstatu i placebo (42,4% vs 13,3%).
- Bezpieczeństwo:
 - TEAEs stopnia 3/4. i SAEs występowały częściej w ramieniu imetełstatu (90,7% i 32,2%) niż placebo (47,5% i 22,0%);
 - najczęściej zgłaszane TEAEs w grupie imetełstatu to małopłytkowość (75,4% vs 10,2%), neutropenia (73,7% vs 6,8%) i niedokrwistość (20,3% vs 10,2%);
 - zmniejszenie dawki lub opóźnienie cyklu z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano częściej u pacjentów w ramieniu imetełstatu (70,3%) niż placebo (23,7%);
 - wyniki badania wskazują na gorszy ogólny profil bezpieczeństwa imetełstatu niż placebo.

3. Jakość dowodów naukowych

badanie MDS3001

- Badanie III fazy.
- Ocena jakości badania wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration: niskie ryzyko (5/5).
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - krótki okres obserwacji w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła ok. 19,5 miesięcy);

- OS i PFS były drugorzędowymi punktami końcowymi;
- niepewność związana z interpretacją jakości życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L – brak danych pozwalających ocenić poprawę od punktu wyjściowego, brak informacji o istotności statystycznej w porównaniu z placebo.
- pierwszorzędowy punkt końcowy jest trudny do zinterpretowania i potencjalnie stronniczy (grupa imetelstatu miała więcej czasu na osiągnięcie niezależności od transfuzji).

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 290 (wartość zaokrąglona);
- Liczba osób leczonych w pierwszym roku (2026): 1290 (wartość zaokrąglona);
- Liczba osób leczonych w drugim roku (2027): 1280 (wartość zaokrąglona).

4. **LYNOZYFIC (LINWOSELTAMAB)**

Wskazanie: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują m.in. terapię z wykorzystaniem przeciwciał bispecyficznych (teklistamab, elranatamab, talkwetamab) czy CAR-T (idekabtagen wikleucel, ciltakabtagen autoleucel).
- W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu (i stanowiące komparatory dla leku Lynozyfic) obejmują chemioterapię oraz 7 schematów terapeutycznych (skojarzenia) i 3 przeciwciała bispecyficzne w monoterapii, dostępne w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”.

2. Siła interwencji

na podstawie badania LINKER-MM1 – wszyscy pacjenci otrzymujący interwencję w dawce 200 mg w fazie 1 i 2

a) Skuteczność:

- przeżycie całkowite: mediana OS – 31,4 mies.; szacowany OS po 12 mies. – 75,3%;
- jakość życia: ogólna średnia LS poprawy (>104 tygodnie) była klinicznie znacząca dla bólu (-10,2) i miała nominalne znaczenie statystyczne dla GHS/QoL (7,0), PF (4,5), zmęczenia (-7,4) i EQ-5D-3L VAS (8,0); kohorta 2: brak informacji o istotności statystycznej; zaobserwowane średnie zmiany w stosunku do punktu wyjściowego w badanych skalach, zgodnie z informacją zawartą w EPAR mogą świadczyć o

poprawie (dodatnia zmiana w skalach GHS/QoL i PF oraz ujemna w skalach zmęczenia, bólu, DS i TSE);

- przeżycie wolne od progresji: mediana PFS – nie osiągnięta; szacowany PFS po 12 mies. – 70,0%, po 24 mies. – 55,0%;
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): 70,9%;
- czas trwania odpowiedzi: mediana DOR – 29,4 mies.; szacowany DOR po 12 mies. – 80,9%, po 24 mies. 61,0%;
- ujemny wskaźnik minimalnej choroby resztkowej (MRD): 41,4%.

b) Bezpieczeństwo:

- TEAEs stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 84,6% pacjentów;
- SAEs zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 73,5% pacjentów;
- TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 12,0% badanych;
- najczęściej zgłaszane TEAEs to: CRS (46,2%), niedokrwistość (38,5%) oraz kaszel (35,9%).

3. Jakość dowodów naukowych

- Badanie I/II fazy.
- Badanie jednoramienne.
- Ocena jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych: 7/8 pkt.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - brak komparatora;
 - krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła ok. 14,1 miesiąca w kohorcie 2 i 14,3 miesiąca dla wszystkich pacjentów z dawką 200 mg);
 - OS i PFS były drugorzędowymi punktami końcowymi;
 - niepewność związana z interpretacją jakości życia – ograniczone wyniki;
 - niejednorodność populacji włączonej do badania między kohortami.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 80 (wartość zaokrąglona);
- Szacowana populacja w pierwszym roku (2026): 50;
- Szacowana populacja w drugim roku (2027): 130.

5. **VYJUEK (BEREMAGENE GEPERPAVEC)**

Wskazanie: do stosowania w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce obejmują jedynie leczenie objawowe, m.in. opatrunki specjalistyczne.

Biorąc pod uwagę powyższe, aktualnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia, która mogłaby stanowić alternatywę dla technologii ocenianej.

2. Siła interwencji

Na podstawie badania B-VEC-03 (B-VEC vs placebo).

a) Skuteczność (B-VEC vs placebo)

- Jakość życia:
 - pacjenci ≥ 6 lat (wg skali VAS): obserwowane zmiany w dolegliwościach bólowych były korzystne, jednak przy stosunkowo niewielkiej wielkości efektu; różnice średnich obliczonych metodą LS pomiędzy B-VEC a placebo dla wyników zmiany nasilenia bólu rany względem wartości wyjściowej były istotne statystycznie w 22. tyg., a nie osiągnęły istotności w tyg. 24. i 26.;
 - pacjenci < 6 lat (wg skali FLACC-R): nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy B-VEC a placebo.
- Całkowite wygojenie się rany:
 - po 6 miesiącach: 67,4% vs 21,6% ($p=0,002$);
 - po 3 miesiącach: 70,6% vs 19,7% ($p<0,001$).
- Trwałość odpowiedzi: 49,7% vs 7,1% ($p=0,002$).

b) Bezpieczeństwo

- Jakiegolwiek AE odnotowano u ok. 63% pacjentów; najczęściej zaburzenia skórne (świąd, rumień, wysypka, SCC).
- SAE odnotowano u 7% pacjentów.
- Nie odnotowano AE prowadzących do przerwania leczenia ani zgonów.

3. Jakość dowodów naukowych

Badanie B-VEC-03.

- Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie (wg narzędzia RoB dla badań RCT).
- Główne ograniczenia badania:

- nieliczna populacja (31 pacjentów);
- krótki okres obserwacji – brak danych dotyczących długotrwałej skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia;
- niepewność dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii u pacjentów poniżej 1 r.ż. (do badania rejestracyjnego nie włączono żadnego takiego pacjenta).

4. Wielkość populacji docelowej

- Prognozowana wielkość populacji docelowej w I. roku (2026 r.): 80 (70 – 100).
- Prognozowana wielkość populacji docelowej w II. roku (2027 r.): 90 (70 – 100).

6. **TIVDAK (TISOTUMAB WEDOTYNY)**

Wskazanie: w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których podczas wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Dla pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których choroba postępuje mimo wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego, dostępne opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone, a rokowania pozostają niekorzystne. Skuteczność dotychczasowych terapii w tej fazie choroby jest niska, co podkreśla potrzebę nowych, lepszych metod leczenia.

W Polsce, dla ocenianego wskazania, finansowane ze środków publicznych leczenie aktualnie obejmuje wybraną chemioterapię oraz immunoterapię.

2. Siła interwencji

a) Skuteczność

- Badanie innovaTV 301: randomizowane, międzynarodowe, fazy 3, porównujące tisotumab wedotyny z chemioterapią (topotekan, winorelbina, gemcytabina, iryrotekan lub pemetreksed) u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy po wcześniejszym leczeniu.
- Liczba pacjentek: 502 (253 w grupie tisotumab wedotyny, 249 w grupie chemioterapii).
- Główne wyniki (tisotumab wedotyny vs. chemioterapia):
 - Mediana całkowitego przeżycia (OS): 11,7 miesiąca vs. 9,2 miesiąca.
 - Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): 4,2 miesiąca vs. 2,9 miesiąca.
 - Potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR): 17,8% vs. 5,2% (iloraz szans 4,0; $p < 0,0001$).
 - Ryzyko zgonu: o 21% niższe w grupie tisotumabu wedotyny ($HR=0,79$; $p=0,0280$).
 - Ryzyko progresji choroby lub zgonu: o 33% niższe w grupie tisotumabu wedotyny ($HR=0,67$; $p < 0,001$).

- Jakość życia (QLQ-C30) – średnia zmiana po 5. cyklu: -1,1 vs. -5,0; odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę ≥ 10 pkt: 13,9% vs 3,4%.

b) Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u 98,4% pacjentek leczonych tisotumabem wedotyny i u 99,2% leczonych chemioterapią.
- AEs ≥ 3 . stopnia: 52,0% (tisotumab wedotyny) vs. 62,3% (chemioterapia).
- Najczęstsze AEs w grupie tisotumabu wedotyny: nudności (33,2%), zapalenie spojówek (31,2%), neuropatia obwodowa (28,4%), krwawienia (42,0%), anemia (23,2%).
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 14,8% (tisotumab wedotyny) vs. 3,8% (chemioterapia).
- Zdarzenia okulistyczne (np. zapalenie spojówek, zapalenie rogówki) były częstsze w grupie tisotumabu wedotyny, ale najczęściej łagodne do umiarkowanych i ustępowały po modyfikacji dawki oraz leczeniu wspomagającym.
- Zdarzenia neuropatyczne były głównie łagodne (stopień 1-2), monitorowane zgodnie z protokołem.
- Zdarzenia krwotoczne były głównie łagodne (np. krwawienia z nosa) i nie prowadziły do przerwania leczenia.

3. Jakość dowodów naukowych

Wg narzędzia RoB 2.0, ocena badania innovaTV 301 wskazuje na pewne zastrzeżenia dla pierwszorzędnego punktu końcowego (OS) – randomizacja była adekwatna, a otwarty charakter badania nie wpłynął istotnie na ocenę OS, ponieważ jest to obiektywny i wiarygodnie rejestrowany punkt końcowy. Nie podano jednak metody alokacji pacjentów co może budzić wątpliwości. W przypadku pozostałych punktów końcowych, tj. PFS i ORR, ryzyko błędu jest większe, ponieważ wyniki były oceniane wyłącznie przez badacza, bez centralnej, zaślepionej weryfikacji, co generuje potencjalne ryzyko stronniczości. Dla PFS i ORR ryzyko również oceniono jako „posiadające pewne zastrzeżenia”.

4. Wielkość populacji docelowej

Nowe przypadki rocznie: 2 410 (2 280–2 530; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja do leczenia ocenianą technologią: 460 (180–730; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

7. **DATROWAY (DATOPOTAMAB DERUKSTEKAN)**

Wskazanie: w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR) i niewykazującym ekspresji HER2, u których stosowano leczenie hormonalne i co najmniej jedną linię chemioterapii w związku z zaawansowaną chorobą.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: cyklofosfamid (refundacja apteczna), trastuzumab derukstekan oraz sacytuzumab gowitekan (w ramach programu lekowego) oraz kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna, epirubicyna, fluorouracyl, gemcytabina, metotreksat, paklitaksel, winorelbina, nab-paklitaksel (w ramach katalogu chemioterapii).

Zarówno trastuzumab derukstekan, jak i sacytuzumab gowitekan, podobnie jak oceniana technologia są koniugatami przeciwciało-lek i mogą być stosowane w części przedmiotowej populacji pacjentów. Niezaspokojona potrzeba medyczna dotyczy głównie pacjentów z HER2- [IHC 0] rakiem piersi, u których stosowano leczenie hormonalne i jedną linię chemioterapii w związku z zaawansowaną chorobą (tj. III linia leczenia), u których niemożliwe będzie zastosowanie obu refundowanych aktualnie koniugatów przeciwciało-lek.

2. Siła interwencji

Na podstawie badania TROPION-Breast01 (datopotamab derukstekanu / chemioterapia wybrana przez badacza tj. kapecytabina, gemcytabina, erybulina lub winorelbina).

a) Skuteczność

- Przeżycie całkowite (OS): mediana OS [miesiące]: w ramieniu interwencji: 18,6; w ramieniu komparatora: 18,3 (HR = 1,01 [95% CI: 0,83; 1,22]; p = 0,9445).
- Jakość życia: mediany czasu do pogorszenia stanu w zakresie: funkcjonowania fizycznego, odczuwania bólu oraz skali GHS/QoL były dłuższe w przypadku stosowania Dato-DXd w porównaniu do chemioterapii.
- Przeżycie wolne od progresji (PFS): mediana PFS [miesiące]: w ramieniu interwencji: 6,9; w ramieniu komparatora: 4,9 (HR = 0,63 [95% CI: 0,52; 0,76]; p < 0,0001).
- Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był statystycznie istotnie wyższy w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem komparatora (36,44% vs 22,89%; OR= 1,95, 95% CI: 1,41; 2,71).

b) Bezpieczeństwo

- TEAE prowadzące do zgonu zareportowano u 1 pacjenta w ramieniu Dato-DXd oraz u 3 pacjentów w ramieniu chemioterapii.
- Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 17,2% pacjentów w ramieniu interwencji oraz u 19,1% pacjentów w ramieniu komparatora.
- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które wystąpiły z większą częstością u pacjentów leczonych ocenianą w niniejszym raporcie technologią niż w ramieniu porównawczym (≥ 10 p.p.) obejmowały: mdłości (57% vs. 27%), zapalenie jamy ustnej (53% vs. 14%), łysienie (38% vs. 23%), zaparcia (35% vs. 17%), wymioty (22% vs. 12%) i suchość oczu (27% vs. 13%).

3. Jakość dowodów naukowych

Badanie TROPION-Breast01 i TROPION-PanTumor01

- TROPION-Breast01 (główne badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania datopotamabu derukstekanu (w dawce 6 mg/kg mc.) u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR) i niewykazującym ekspresji HER2, którzy nie kwalifikują się do terapii hormonalnej według oceny badacza oraz byli wcześniej leczeni 1-2 liniami chemioterapii w przypadku nowotworu nieoperacyjnego/przerzutowego.
- TROPION-PanTumor01 (badanie wspierające) – wieloośrodkowe, otwarte badanie I fazy oceniające bezpieczeństwo i tolerancję datopotamabu derukstekanu u pacjentów z guzami litymi.
- Ogólne ryzyko błędu systematycznego w głównym badaniu rejestracyjnym TROPION-Breast01 oceniono jako niskie.
- 4. Wielkość populacji docelowej
 - Prognozowana wielkość populacji docelowej w I. roku (2026 r.): 5 811 (95% CI: 5 135; 6 486).
 - Prognozowana wielkość populacji docelowej w II. roku (2027 r.): 6 143 (95% CI: 5 380; 6 906).

8. DUVYZAT (GIWINOSTAT)

Wskazanie: w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a (ang. Duchenne muscular dystrophy, DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują m.in. kortykosteroidy (prednizon, deflazakort, wamorolon), **giwinostat**, leczenie objawowe oraz leki mające na celu wytwarzanie dystrofiny.
- Aktualnie brak substancji leczniczych refundowanych w Polsce w leczeniu Dystrofii mięśniowej Duchenne’a.
- Giwinostat jest podawany pacjentom równocześnie przyjmującym kortykosteroidy.

2. Siła interwencji (giwinostat vs. placebo) na podstawie badania EPIDYS po 18 miesiącach leczenia

a) Skuteczność:

- jakość życia: brak istotnej statystycznie różnicy w wynikach w skali PODCI (LSMD: 2,96 pkt.; $p = 0,1824$), w obu ramionach zaobserwowano pogorszenie, które było większe w ramieniu placebo (giwinostat -4,5 pkt. vs. placebo -7,9 pkt.);
- zmiana w teście 4SC: średnia GLS wyniosła odpowiednio 1,27 s dla giwinostatu i 1,48 s dla placebo (średni współczynnik GLS = 0,86; $p = 0,0345$) – różnica istotna statystycznie;

- zmiana w teście TTR: średnia LS wyniosła odpowiednio 9,33 i 12,61 s dla giwinostatu i placebo – brak istotnej statystycznie różnicy (LSMD = -3,28 s na korzyść giwinostatu; $p = 0,3044$);
 - zmiana w teście 6MWT: średnia zmiana LS wyniosła odpowiednio -38,43 m dla giwinostatu i -48,38 m dla placebo – brak istotnej statystycznie różnicy (LSMD = 9,96 m; $p = 0,3723$);
 - zmiana wyniku NSAA: średnia zmiana LS wyniosła -2,66 pkt. w ramieniu giwinostatu vs. -4,58 pkt. w ramieniu placebo – różnica nominalnie istotna statystycznie (LSMD = 1,91 pkt. na korzyść giwinostatu; $p = 0,0209$) (opublikowana minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 2,32 pkt.); współczynnik skumulowanych niepowodzeń wyników NSAA (giwinostat/placebo) wyniósł 0,61 ($p = 0,0202$);
 - zmiana wyniku HHM w zakresie wyprostu kolana: średnia zmiana LS dla giwinostatu i placebo wyniosła odpowiednio -0,32 i -0,50 N/kg – brak istotnej statystycznie różnicy (LSMD = 0,19; $p = 0,0902$);
 - zmiana wyniku HHM w zakresie zgięcia łokcia: średnia zmiana LS dla giwinostatu i placebo wyniosła odpowiednio -0,10 i -0,19 N/kg – brak istotnej statystycznie różnicy (LSMD = 0,09; $p = 0,1818$);
 - zmiana wyniku VL FF (kohorta MR): średnia zmiana LS dla giwinostatu i placebo wyniosła odpowiednio 7,63 i 10,56 – różnica nominalnie istotna statystycznie (LSMD = -2,92; $p = 0,0354$);
 - zmiana w teście 10MWR: – średnia zmiana dla giwinostatu i placebo wyniosła odpowiednio 0,87 i 2,81 s – różnica nominalnie istotna statystycznie (LSMD: -2,35 s, wartość $p = 0,0140$);
 - w badaniu 51 (OLE), u pacjentów otrzymujących giwinostat zaobserwowano opóźnienie progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną pod względem wszystkich trzech ocenianych punktów końcowych. Dane te sugerują, że dodanie giwinostatu do standardowej terapii kortykosteroidami może opóźnić utratę zdolności do wstawiania z podłogi o średnio 2,0 lata (HR = 0,66; $p = 0,028$), zdolności 4SC o 3,3 roku (HR = 0,39; $p < 0,001$) oraz zdolności do chodzenia o 2,9 roku (HR = 0,42; $p = 0,004$).
- b) Bezpieczeństwo:
- SAEs występowały częściej w ramieniu giwinostatu niż placebo (6,8% vs. 3,3%);
 - najczęściej zgłaszane TEAEs w grupie giwinostatu to biegunka (36% vs. 18%), zmniejszenie liczby płytek krwi lub trombocytopenia (32% vs. 0%) oraz wymioty (29% vs. 13,1%);
 - TRAEs obserwowano prawie 2,5 razy częściej w ramieniu interwencji niż placebo (69% vs. 28%);
 - najczęściej zgłaszane TRAEs w grupie giwinostatu to zmniejszona liczba płytek krwi lub trombocytopenia (31% vs. 0%), podwyższone stężenie trójglicerydów we krwi lub hipertriglicerydemia (22% vs. 7%) oraz biegunka (21% vs. 3%);

- zdarzenia niepożądane doprowadziły do zmniejszenia dawki leku u 36% pacjentów otrzymujących giwinostat i u 2% otrzymujący placebo;
- wyniki badania wskazują na gorszy ogólny profil bezpieczeństwa giwinostatu niż placebo.

3. Jakość dowodów naukowych

badanie EPIDYS

- Badanie III fazy.
- Ocena jakości badania wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration: pewne zastrzeżenia (4/5).
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - krótki okres obserwacji w badaniu (oceny dokonano po 18 miesiącach);
 - brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia czy wyleczenia;
 - wykluczenie z badania pacjentów poniżej 6 roku życia oraz nieleczonych kortykosteroidami;
 - przeprowadzenie badania wyłącznie na pacjentach chodzących, co utrudnia wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów nieambulatoryjnych.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 30 (wartość zaokrąglona).
- Szacowana docelowa populacja w skali roku: 310 (wartość zaokrąglona).

9. **ZIIHERA (ZANIDATAMAB)**

Wskazanie: w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2 dodatnim (IHC 3+) rakiem dróg żółciowych (RDŻ), u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Rak dróg żółciowych (BTC) z nadekspresją HER2 (IHC 3+) to nowotwór o bardzo złym rokowaniu, wysokiej śmiertelności i ograniczonych możliwościach terapeutycznych. W Polsce w drugiej i kolejnych liniach leczenia standardem pozostaje chemioterapia FOLFOX. Terapie celowane na HER2 (m.in. trastuzumab derukstekan) są rekomendowane w wytycznych międzynarodowych (ESMO, NCCN), jednak w omawianym wskazaniu pozostają na etapie badań klinicznych lub stosowane są off-label. W zagranicznych dokumentach wytycznych wskazywano również na schemat FOLFIRI oraz 5-FU+/- irynotekan

2. Siła interwencji

- a) Skuteczność (na podstawie jednoramiennego badania rejestracyjnego HERIZON-BTC-01 (faza IIb, N=62, IHC 3+))

- Potwierdzony wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (cORR): 51,6% (95% CI: 38,6; 64,5).
- Odpowiedź całkowita (CR): 4,8%.
- Odpowiedź częściowa (PR): 46,8%.
- Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR): 14,9 miesiąca (95% CI: 7,4; 24,0).
- Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS): 18,1 miesiąca (95% CI: 12,2; 22,9).
- Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): 5,5 miesiąca (dla całej kohorty IHC 2+/3+).
- Skuteczność terapii oceniana w badaniu HERIZON-BTC-01 oraz w badaniu rzeczywistej praktyki (Smolenschi 2025) jest porównywalna, szczególnie u pacjentów z ekspresją HER2 IHC 3+, choć w RWE obserwuje się nieco niższy odsetek odpowiedzi częściowych (40%). OS w RWE przedstawiono jako szacowane przeżycie roczne [79,1% (95% CI: 53,2; 91,6)], co utrudnia bezpośrednie porównanie mediany. PFS było zbliżone, przy czym w grupie IHC3+ osiągnięto wyraźnie lepszy wynik (8 miesięcy) niż w grupie IHC 2+ (1,4 miesiąca; $p=0,02$), co potwierdza większą skuteczność terapii u pacjentów z wyższą ekspresją HER2.

b) Bezpieczeństwo (na podstawie dwóch badań klinicznych, N=233)

- Najczęstsze działania niepożądane ($\geq 10\%$ pacjentów), niezależnie od stopnia nasilenia:
 - biegunka (48,5%),
 - zmęczenie (26,2%),
 - niedokrwistość (21,9%),
 - wysypka (21,5%),
 - reakcje związane z wlewem (30,5%).
- Zdarzenia wymagające szczególnego monitorowania: biegunka, zaburzenia czynności lewej komory serca, zapalenie płuc, reakcje związane z wlewem.
- W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) nie odnotowano działań niepożądanych stopnia 3/4 ani kardiotoxyczności.

3. Jakość dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne było badaniem jednoramiennym, bez komparatora, z niewielką liczebnością próby. Spełnia większość kryteriów NICE, ale ogranicza je brak danych o konsekwentnej rekrutacji i analizach podgrupowych. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na drugorzędowy charakter kluczowych punktów końcowych (OS, PFS) oraz fragmentaryczne dane dotyczące jakości życia.

4. Wielkość populacji docelowej

Szacuje się, że w Polsce liczba dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim BTC, u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego, wyniesie ok. 200 osób rocznie (100 – 350).

10. **SEPIENCE (SEPIAPTERYNA)**

Wskazanie: w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci z fenylketonurią (PKU).

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Fenylketonuria (PKU) to rzadka, poważna choroba metaboliczna prowadząca do nieodwracalnych zaburzeń neurologicznych, jeśli nie jest odpowiednio leczona. W Polsce dostępność nowoczesnych terapii farmakologicznych (sapropteryna – sprowadzana w ramach importu docelowego, pegwaliaza) jest bardzo ograniczona – obecnie refundowane są jedynie środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

2. Siła interwencji

a) Skuteczność

badanie rejestracyjne PTC923-MD-003-PKU (III faza, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo):

- U pacjentów z odpowiedzią na leczenie ($\geq 30\%$ redukcji Phe w fazie otwartej), średnia redukcja stężenia fenylalaniny po 6 tygodniach wyniosła $-410,07 \mu\text{mol/L}$ w grupie sepiapteryny vs $-16,19 \mu\text{mol/L}$ w grupie placebo (różnica: $-395,87 \mu\text{mol/L}$; $p < 0,0001$).
- $84,1\%$ pacjentów z wyjściowym Phe $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ osiągnęło poziom $< 360 \mu\text{mol/L}$ (vs. $9,3\%$ w grupie placebo).
- $92,9\%$ pacjentów z wyjściowym Phe $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ osiągnęło poziom $< 600 \mu\text{mol/L}$ (vs. 30% w grupie placebo).

badanie PKU-301 (III fazy, randomizowane, porównawcze z sapropteryną):

- Sepiapteryna w dawce 60 mg/kg/dzień wykazała większą redukcję Phe niż sapropteryna 20 mg/kg/dzień ($-355,5 \mu\text{mol/L}$ vs. $-174,4 \mu\text{mol/L}$; $p < 0,0001$).
- $89,7\%$ pacjentów przyjmujących sepiapterynę z wyjściowym Phe $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ osiągnęło poziom $< 600 \mu\text{mol/L}$ (vs. $51,3\%$ w grupie sapropteryny).

badanie PKU-002 (II fazy, randomizowane, porównawcze z sapropteryną):

- Sepiapteryna w dawce 60 mg/kg/dzień wykazała większą redukcję Phe niż sapropteryna 20 mg/kg/dzień ($-210,1 \mu\text{mol/L}$ vs $-90,8 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,0098$).
- W niższej dawce (20 mg/kg/dzień) sepiapteryna nie różniła się istotnie od sapropteryny.

badanie PTC923-MD-004-PKU (III fazy, długoterminowe, otwarte):

- Po 26 tygodniach leczenia średnie spożycie Phe w diecie wzrosło z $27,6$ do $62,5 \text{ mg/kg/dobę}$ przy utrzymaniu docelowych poziomów Phe we krwi ($< 360 \mu\text{mol/L}$).

b) Bezpieczeństwo

- Najczęstsze działania niepożądane (na podstawie zbiorczej analizy 222 pacjentów): infekcje górnych dróg oddechowych ($20,8\%$), bóle głowy ($14,9\%$), biegunka ($13,1\%$), ból brzucha ($4,2\%$), odbarwienie stolca ($4,2\%$).
- Większość działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany i ustępowała samoistnie.

- Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem ani zgonów.
- Profil bezpieczeństwa był porównywalny we wszystkich grupach wiekowych, w tym u dzieci <2 lat.

3. Jakość dowodów naukowych

Główne dowody pochodzą z randomizowanego badania III fazy z niskim ryzykiem błędu systematycznego. Ograniczeniem jest selekcja do fazy randomizowanej wyłącznie pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz krótki czas obserwacji (6 tygodni). Brakuje danych dotyczących długoterminowej skuteczności i wpływu na jakość życia.

4. Wielkość populacji docelowej

Szacuje się, że w Polsce populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia sepiapteryną wynosi ok. 23 osoby w pierwszym roku (zakres: 18 – 28), z przewidywanym wzrostem do ok. 29 osób w drugim roku. Rocznie diagnozowanych może być 6 – 7 nowych przypadków PKU z hiperfenyloalaninemią. Ze względu na nieuleczalny charakter choroby, oceniana technologia będzie przyjmowana długotrwale. W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

11. **MAAPLIV (ROZTWÓR AMINOKWASÓW)**

Wskazanie: w leczeniu choroby syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease, MSUD) manifestującej się ostrym epizodem dekompensacji u pacjentów od urodzenia, którzy nie kwalifikują się do doustnego i dojelitowego stosowania preparatów niezawierających aminokwasów rozgałęzionych (ang. branched-chain amino acid, BCAA).

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz dostępne aktualnie w Polsce obejmują głównie postępowanie dietetyczne, w tym włączenie specjalistycznych mieszanek białkozastępczych niezawierających BCAA, podawanych doustnie, dojelitowo lub dożylnie. Refundacja preparatów do stosowania doustnego/dojelitowego odbywa się w ramach importu docelowego, a mieszanki wolne od BCAA, podawane drogą dożylną, są przygotowywanych indywidualnie w aptekach szpitalnych.

Biorąc pod uwagę powyższe, komparatorem dla produktu leczniczego Maapliv są mieszaniny wolne od BCAA przygotowywane dla indywidualnych pacjentów w aptekach szpitalnych.

2. Siła interwencji

badania: Servais 2013, De Lonlay 2021, Alili 2022 oraz Sanchez-Pintos 2022

a) Skuteczność:

Servais 2013 (grupa P (dożylnie) vs. grupa E (doustnie/dojelitowo)):

- normalizacja poziomu leucyny w osoczu (<381 $\mu\text{mol/L}$) po 4 dniach od rozpoczęcia dożylnego podawania mieszanki wolnej od BCAA w obu grupach;
- średni czas hospitalizacji: 4 vs. 4,5 dnia;

De Lonlay 2021 (doustnie/dojelitowo vs. dożylnie):

- średnie zmniejszenie stężenia leucyny: 548,5 $\mu\text{mol/L}$ (69,3%) vs. 657,2 $\mu\text{mol/L}$ (71,3%);
- średni czas hospitalizacji: 6,6 vs. 5,4 dnia;

Alili 2022 (dożylnie):

- normalizacja poziomu leucyny ($<380 \mu\text{mol/L}$) – liczba epizodów dekompensacji: 85/102 (83,3%);
- mediana poziomu leucyny po normalizacji: 221 $\mu\text{mol/L}$;
- średni czas hospitalizacji: 5,8 dnia.

Sanchez-Pintos 2022 (dożylnie):

- normalizacja poziomu leucyny ($<380 \mu\text{mol/L}$) – wszyscy pacjenci (N=5);
- ustąpienie klinicznych objawów dekompensacji metabolicznej – wszyscy pacjenci;
- czas trwania hospitalizacji: 13 – 65 dni.

b) Bezpieczeństwo:

- w żadnym z badań nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych bezpośrednio związanych z dożylną podażą roztworu wolnego od BCAA;
- w badaniu Alili 2022 – 7 zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z podawanym roztworem u 4 pacjentów w 6 epizodach dekompensacji; dwa przerwania wlewu leku, w tym jeden zgon niezwiązany z podawanym preparatem wolnym od BCAA.

3. Jakość dowodów naukowych

- Wiarygodność badań włączonych do przeglądu oceniono wg narzędzia NICE na:
 - 3/8 punktów – Servais (2013);
 - 4/8 punktów – Sanchez-Pintos (2022);
 - 5/8 punktów – De Lonlay (2021);
 - 7/8 punktów – Alili (2022).
- Do głównych ograniczeń badań należy:
 - obserwacyjny charakter, w tym 3 badania prowadzono retrospektywnie;
 - brak komparatora;
 - nieliczna populacja pacjentów (<60) – w dwóch badaniach liczba chorych nie przekraczała 5 osób;
 - brak oceny punktów końcowych istotnych klinicznie, tj. wpływu na śmiertelność oraz na jakość życia chorych;
 - ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 1 (1 – 2);

- Szacowana populacja w pierwszym roku: 10.

12. EMCITATE (TYRATRYKOL)

Wskazanie: w leczeniu tyreotoksykozy obwodowej u pacjentów z wrodzonym niedoborem transportera monokarboksyłanu 8 (MCT8) (zespół Allana-Herndona-Dudleya).

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują przede wszystkim terapię z wykorzystaniem analogów T3 – tyratrykolu oraz kwasu dijonotyropropanowego.

Aktualnie w Polsce, wg Obwieszczenia MZ, we wskazaniu: zespół Allana-Herndona-Dudleya, brak jest jakichkolwiek refundowanych opcji terapeutycznych.

Oceniana technologia była przedmiotem oceny Agencji w ramach zbadania zasadności wydawania zgód na refundację ocenianego produktu leczniczego – dwukrotnie (w 2024 i 2025 r.) uzyskała ona pozytywną rekomendację Prezesa Agencji.

2. Siła interwencji

Na podstawie badania Triac Trial I.

a) Skuteczność

- Wpływ tyratrykolu na poziom T3 i innych hormonów tarczycy (T4, fT4, rT3 i TSH) po 12 mies. leczenia:
 - istotne statystycznie obniżenie poziomu T3 (redukcja o 3,15 nmol/l; $p < 0,0001$);
 - istotne statystycznie obniżenie poziomów TSH, fT4, T4, rT3 ($p < 0,0001$) – konsekwencje kliniczne spadków ich stężenia nie zostały jednak w pełni wyjaśnione.
- Wpływ tyratrykolu na kliniczne parametry zależne od niedoboru MCT8 po 12 mies. leczenia:
 - istotna statystycznie zmiana w zakresie: wzrostu wskaźnika Z (masa ciała w stosunku do wieku), obniżenia częstości akcji serca oraz skurczowego ciśnienia krwi;
 - pomimo zaobserwowanego spadku częstości akcji serca oraz ciśnienia tętniczego, wartości te utrzymywały się powyżej normy;
 - odsetek pacjentów z niedowagą pozostał prawie niezmienny (26 pacjentów z niedowagą na początku badania i 25 pacjentów z niedowagą w 12. miesiącu).

b) Bezpieczeństwo

- Jakiegokolwiek AE odnotowano u 93% pacjentów (większość sklasyfikowana jako łagodna).
- Poważne AE wystąpiły u 39% pacjentów (najczęściej dotyczyły infekcji, uznano je za niezwiązane z leczeniem).

- 1 zgon (2%) w wyniku posocznicy płucnej.
- Wg. ChPL Emcitate najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem to: nadpotliwość, biegunka, drażliwość, lęk i koszmary – zdarzenia te występują zwykle na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki i przeważnie ustępują w ciągu kilku dni.

3. Jakość dowodów naukowych

Badanie Triac Trial I.

- Jakość badania oceniono wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 5/7 pkt. Punkty odjęto ze względu na brak informacji na temat konsekwentnego sposobu rekrutacji pacjentów oraz za brak analiz w podgrupach.
- Główne ograniczenia badania:
 - Badanie jednoramienne – brak komparatora.
 - W badaniu nie oceniano punktów końcowych istotnych klinicznie, tj. wpływu na śmiertelność oraz jakość życia.
 - Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (12 miesięcy) – krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

4. Wielkość populacji docelowej

- Prognozowana wielkość populacji docelowej w I. roku (2026 r.): 10.
- Prognozowana wielkość populacji docelowej w II. roku (2026 r.): 11.

13. TRYNGOLZA (OLEZARSEN)

Wskazanie: do stosowania jako uzupełnienie diety u pacjentów dorosłych w leczeniu genetycznie potwierdzonego zespołu rodzinnej chylomikronemii (ang. *familial chylomicronemia syndrome*, FCS).

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Według wytycznych klinicznych, postępowanie w FCS obejmuje przede wszystkim rygorystyczną dietę niskotłuszczową oraz całkowitą rezygnację z alkoholu. Dodatkowo jako opcja terapeutyczna wskazany został lek Waylivra, przy czym nie jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce.
- W leczeniu pacjentów z zespołem rodzinnej chylomikronemii dostępne są refundowane leki stosowane w terapii hipertriglicerydemii (statyny oraz fibraty), jednak nie posiadają one literalnego wskazania do stosowania w FCS. Co istotne, ich skuteczność w tej jednostce chorobowej jest ograniczona.
- Biorąc pod uwagę powyższe, obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna terapia dedykowana leczeniu chorych z FCS, która mogłaby stanowić realną alternatywę dla ocenianej technologii.

2. Siła interwencji

a) Skuteczność

- jakość życia: wykazano, że większość pacjentów z FCS po terapii olezarsenem odczuła istotną poprawę w zakresie objawów związanych z chorobą i jakości życia (w tym zmniejszenie bólu brzucha, zmęczenia oraz ograniczeń społecznych i dietetycznych);
- do 6. miesiąca odnotowano większy spadek stężenia triglicerydów w grupie otrzymującej olezarsen w porównaniu z placebo, a różnica była istotna statystycznie (różnica: -43,5 punktu procentowego; 95% CI: -69,1; -17,9; $p < 0,001$);
- różnica w średniej procentowej zmianie stężenia apoC-III, apoB-48 oraz non-HDL-C od wartości wyjściowej do 6. miesiąca wyniosła odpowiednio -73,7 (95% CI: -94,6; -52,8), -84,0 (95% CI: -137,0; -31,0) oraz -24,2 (95% CI: 40,5; -7,9) punktu procentowego dla grupy interwencji względem placebo; dla wszystkich wyników osiągnięto istotność statystyczną;
- rezultaty utrzymywały się w czasie i spadki obserwowano również w 12. miesiącu leczenia;
- po 6 miesiącach leczenia, odsetek uczestników z redukcją stężenia triglicerydów na czczo o $\geq 40\%$ wyniósł 40,9% (9 osób) w grupie olezarsenu, w porównaniu do 4,3% (1 osoba) w grupie placebo ($p = 0,0183$);
- do 53. tygodnia badania w grupie placebo wystąpiło 11 epizodów ostrego zapalenia trzustki, natomiast w każdej z grup olezarsenu – po jednym epizodzie (współczynnik ryzyka dla grup olezarsenu względem placebo: 0,12; 95% CI: 0,02; 0,66).

b) Bezpieczeństwo

- jakiegokolwiek AE odnotowano u ok. 88% pacjentów (najczęściej: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, COVID-19, ból brzucha, nudności, wymioty);
- SAE wystąpiły u 16,7% pacjentów; nie odnotowano zgonów;
- przerwanie leczenia z powodu AE dotyczyło 10,6% przypadków.

3. Jakość dowodów naukowych

- Ryzyko błędu systematycznego oceniono (wg narzędzia RoB dla badań RCT) na niskie.
- Główne ograniczenia badania:
 - nieliczna populacja;
 - brak zastosowania aktywnego komparatora;
 - do oceny jakości życia nie zastosowanego zwalidowanego narzędzia;
 - krótki okres obserwacji – brak danych dotyczących długotrwałej skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.

4. Wielkość populacji docelowej

- Wielkość populacji docelowej została oszacowana na 37 – 38 osób. Ze względu na ultraradki charakter choroby, oczekuje się utrzymania podobnej liczby przypadków w kolejnych latach.
- Należy zaznaczyć, że przedstawione oszacowanie obejmuje również osoby poniżej 18. roku życia, podczas gdy lek jest wskazany wyłącznie dla dorosłych pacjentów. W konsekwencji rzeczywista populacja docelowa będzie mniejsza, a powyższe wyliczenia należy uznać za przeszacowane i stanowiące wariant maksymalny.

14. EKTERLY (SEBETRALSTAT)

Wskazanie: objawowe leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą, charakteryzującą się nawracającymi, samoistnymi napadami obrzęku skóry, tkanek podskórnych, błon śluzowych oraz tkanek podśluzówkowych. Nielezione napady HAE mogą prowadzić do znacznego pogorszenia jakości życia oraz stanowić zagrożenie życia, zwłaszcza w przypadku obrzęku krtani.

Wytyczne kliniczne rekomendują leczenie doraźne (ang. *on-demand*) każdego napadu HAE, kładąc nacisk na jak najszybsze wdrożenie terapii. Aktualnie w Polsce, pacjenci z HAE mają dostęp do leków stosowanych doraźnie (ikatybant, konestat alfa oraz osoczipochodny inhibitor C1-esterazy), jak również do profilaktyki długoterminowej w przypadku chorych z nawracającymi napadami o ciężkim przebiegu (lanadelumab i berotralstat dostępne w ramach programu lekowego). Wśród finansowanych w Polsce opcji leczenia doraźnego, jedynie ikatybant jest dostępny w postaci ampułkostrzykawki, umożliwiając samodzielne podanie podskórne przez pacjenta. Sebetralstat (SEB) jest natomiast pierwszym produktem leczniczym stosowanym w doraźnym leczeniu napadów HAE podawanym drogą doustną.

2. Siła interwencji

na podstawie wyników badania z randomizacją KONFIDENT (SEB 300 i 600 mg vs PLC) oraz otwartej fazy przedłużonej KONFIDENT-S (SEB 600 mg)

a) Skuteczność

- Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów wg skali PGI-C – badanie KONFIDENT: dla SEB 300 mg i 600 mg oraz PLC: odpowiednio 1,61, 1,79 i 6,72 godz.; IS różnice na korzyść SEB w obu dawkach vs PLC; Badanie KONFIDENT-S, dla SEB 600 mg: 1,68 godz.;
- Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów wg skali PGI-S – badanie KONFIDENT: dla SEB 300 mg i 600 mg oraz PLC: odpowiednio 9,27, 7,75 i nie osiągnięto (NE); IS różnice na korzyść SEB w obu dawkach vs PLC; Badanie KONFIDENT-S, dla SEB 600 mg: 6,57 godz.;
- Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów wg skali PGI-S – badanie KONFIDENT: dla SEB 300 mg i 600 mg oraz PLC: odpowiednio NE, 24 godz. i NE; IS

różnice na korzyść SEB w obu dawkach vs PLC; Badanie KONFIDENT-S, dla SEB 600 mg: 21,02 godz.

- Całkowite ustąpienie napadu w ciągu 24 godz. odpowiednio dla SEB 300 mg i 600 mg oraz PLC: 42,5%, 49,5% i 27,4% napadów.

b) Bezpieczeństwo

- Badanie KONFIDENT i badanie wspierające 2 fazy (analiza łączna): zbliżona częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w grupach SEB 300 mg, SEB 600 mg i PLC (odpowiednio 19,8%, 18,5% i 17,4%), większość o charakterze łagodnym lub umiarkowanym; brak ciężkich TEAEs związanych z leczeniem, brak zgonów;
- Badanie KONFIDENT-S: TEAEs – 56%, TEAEs związane z leczeniem – 9,5%, brak ciężkich TEAEs związanych z leczeniem, 1 poważne TEAE związane z leczeniem (biegunka).

3. Jakość dowodów naukowych

- Badanie KONFIDENT: ogólne ryzyko błędu systematycznego wg RoB 2.0 The Cochrane Collaboration: pewne zastrzeżenia. Badanie KONFIDENT-S: 7/8 pkt. wg skali NICE dla badań jednoramiennych;
- Główne ograniczenia badania KONFIDENT: badanie kontrolowane placebo – brak wyników dla bezpośredniego porównania sebetralstatu z aktywnym komparatorem, niska liczebność próby (110 pacjentów włączonych do analizy), część badanych (22%) stosowała profilaktykę napadów HAE, co potencjalnie mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki, ocena efektów leczenia na podstawie subiektywnej oceny poprawy raportowanej przez pacjenta.

4. Wielkość populacji docelowej

- Średnia roczna liczba nowych przypadków HAE: 5 osób (zakres: 1–8);
- Liczba osób leczonych w pierwszym roku refundacji (2026): 455 pacjentów (zakres: 450–460);
- Liczba osób leczonych w drugim roku refundacji (2027): 460 pacjentów (zakres: 450–470).

15. **OGSIVEO (NIROGACESTAT)**

Wskazanie: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują nirogacestat, inhibitory kinaz tyrozynowych (sorafenib, imatynib i pazopanib), chemioterapię (metotreksat i/lub winorelbina/winblastyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna i/lub dakarbazyna), NLPZ i terapię hormonalną.

- Aktualnie w Polsce w leczeniu guzów desmoidalnych refundowana jest tylko chemioterapia.

2. Siła interwencji (nirogacestat vs placebo) na podstawie badania DeFi

a) Skuteczność:

- jakość życia (PROs) – dla wszystkich analizowanych domen różnice wyników osiągnęły istotność statystyczną w cyklu 10.:
 - skala objawów guza desmoidalnego (DTSS): LSMD -1,567; $p < 0,001$;
 - skala wpływu guza desmoidalnego (DTIS): LSMD -0,706; $p < 0,001$;
 - średni wynik intensywności bólu wg. skali skróconego kwestionariusza bólu (BPI-SF API): LSMD: -1,342; $p < 0,001$;
 - EORTC QLQ-C30 ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL): LSMD: 11,401; $p = 0,006$;
 - EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego: LSMD: 14,368; $p < 0,001$;
 - EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania społecznego: LSMD: 18,884; $p < 0,001$;
- przeżycie wolne od progresji: mediana PFS – nie osiągnięto vs 15,1 mies. – różnica istotna statystycznie ($HR = 0,29$, $p < 0,001$); szacowany PFS po 12 mies. – 84,7% vs 52,8%, po 24 mies. – 76,4% vs 44,0%;
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): 41% vs 8% – różnica istotna statystycznie ($p < 0,001$);
- wskaźnik kontroli choroby (DCR): 91% vs 85% – brak istotnej statystycznie różnicy ($p = 0,218$);
- czas trwania odpowiedzi: mediana DOR i wskaźnik po 12 mies. – nie osiągnięto w obu grupach;
- Faza OLE – szacowany PFS po 36 i 48 mies. – 78,8%; ORR po 36 mies. 44,3%, po 48 mies. 45,7%.

b) Bezpieczeństwo

- TEAEs stopnia ≥ 3 . i SAEs występowały częściej w ramieniu nirogacestatu (55% i 20%) niż placebo (17% i 11%);
- odnotowano jeden przypadek TEAEs prowadzącego do śmierci (w ramieniu placebo);
- najczęściej zgłaszane TEAEs w grupie nirogacestatu to biegunka (84% vs 35%), mdłości (54% vs 39%) i zmęczenie (51% vs 36%);
- zmniejszenie dawki z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano częściej u pacjentów w ramieniu nirogacestatu (42%) niż placebo (0%);

- u 75% kobiet w wieku rozrodczym, w ramieniu nirogacestatu, wystąpiła toksyczność jajników.

3. Jakość dowodów naukowych

badanie DeFi

- Badanie III fazy.
- Ocena jakości badania wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration: niskie ryzyko (5/5).
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji: 19 mies. vs 11 mies.), a dane pochodzące z fazy OLE są ograniczone;
 - brak punktu końcowego odnoszącego się do przeżycia, a dane dotyczące PFS są niedojrzałe.
 - wyniki dotyczące jakości życia analizowano przy zastosowaniu różnicy średnich obliczonej metodą najmniejszych kwadratów.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 30.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 30.
- Szacowana populacja w drugim roku: 60.

16. **VORANIGO (WORASYDENIB)**

Wskazanie: w monoterapii, w leczeniu gwiaździaka lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Glejak jest nowotworem o niekorzystnym rokowaniu. Aktualne opcje leczenia pacjentów z gwiaździakiem i skąpodrzewiakiem stopnia 2., z obecnością mutacji IDH ograniczają się do leczenia chirurgicznego a następnie zastosowania radio- i chemioterapii. W przypadku niektórych pacjentów po resekcji guza możliwe jest pozostawanie w obserwacji, bez natychmiastowego wdrażania leczenia.

Obecnie brak jest dostępnych innych terapii celowanych, których zastosowanie mogłoby opóźnić progresję choroby a tym samym wpłynąć na poprawę rokowania w tej grupie chorych. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, komparatorem dla ocenianej technologii jest aktywna obserwacja.

2. Siła interwencji

na podstawie badania INDIGO (worasydenib vs placebo)

b) Skuteczność (mediana okresu obserwacji: 20,1 mies.):

- PFS: mediana nie została osiągnięta vs 11,4 mies.; HR=0,35 (95% CI: 0,25; 0,49), $p<0,0001$; prawdopodobieństwo braku zdarzenia (progresji choroby lub zgonu) po 24 mies.: 58,8% vs 26,2%;
- OS: odnotowano jeden zgon w grupie worasydenibu;
- wykazano korzyści w zakresie wydłużenia czasu do wdrożenia kolejnej interwencji (TTNI): mediana nie została osiągnięta vs 20,1 miesiąca; HR=0,25 (95% CI: 0,16; 0,40), $p<0,0001$;
- zaobserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych (wskaźnik napadów padaczkowych na pacjenta/rok: 18,2 vs 51,2; RR=0,36 (95% CI: 0,14; 0,89), $p=0,026$;
- zaobserwowano istotne zmniejszenie tempa wzrostu guza (TGR): $-1,3\%$ vs $+14,4\%$; różnica= $15,9\%$ (95% CI: 12,6; 19,3);
- jakość życia wg skali FACT-Br była oceniana wysoko na początku badania i była zbliżona w obu grupach. Utrzymała się na wysokim poziomie do końca trwania badania.

c) Bezpieczeństwo:

- SAEs występowały częściej w ramieniu worasydenibu niż placebo (6,6% vs 4,9%);
- najczęściej zgłaszane TEAEs w grupie worasydenib to podwyższony poziom ALT (38,9% vs 14,7%), zmęczenie (32,3% vs 31,9%) oraz podwyższony poziom AST (28,7% vs 8,0%);
- TRAEs obserwowano częściej w ramieniu interwencji niż placebo (65,3% vs 58,3%);
- najczęściej zgłaszane TRAEs w grupie worasydenib to podwyższony poziom ALT (36,5% vs 11,0%), podwyższony poziom AST (24,6% vs 5,5%) oraz zmęczenie (21,0% vs 17,8%);
- zdarzenia niepożądane prowadziły do zmniejszenia dawki leku u 10,8% pacjentów otrzymujących worasydenib i u 3,1% otrzymujących placebo;
- dodatkowo na podstawie innych źródeł zidentyfikowano obawy dotyczące rakotwórczości stosowania worasydenibu.

3. Jakość dowodów naukowych

badanie INDIGO

- Ocena jakości badania wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration: pewne zastrzeżenia;
- Główne ograniczenia badania:
 - istotna utrata pacjentów z badania;
 - krótki okres obserwacji w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 20,1 miesiąca);
 - brak możliwości wnioskowania o wpływie leczenia worasydenibem na przeżycie całkowite; w 20-miesięcznym okresie obserwacji zaobserwowano 1 zgon;

- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności;
- bezpieczeństwo terapii wymaga potwierdzenia w długoterminowych obserwacjach;
- brak danych dotyczących leczenia worasydenibem dla młodzieży w wieku 12-21 lat.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 210 (wartość zaokrąglona);
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 210;
- Szacowana populacja w drugim roku: 420.

17. **KORJUNY (KATUMAKSOMAB)**

Wskazanie: dootrzewnowe leczenie wodobrzusza nowotworowego u osób dorosłych z rakami EpCAM-pozytywnymi, które nie kwalifikują się do dalszego ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Wodobrzusze nowotworowe jest nadmiernym gromadzeniem się płynu w jamie otrzewnej u pacjentów z chorobą nowotworową i występuje w przebiegu różnych typów nowotworów. Stanowi objaw zaawansowanego, najczęściej terminalnego stadium choroby nowotworowej. Charakteryzuje się złym rokowaniem – jedynie około 11% pacjentów przeżywa ponad 6 miesięcy.

Możliwości leczenia są ograniczone a celem leczenia jest łagodzenie objawów i poprawa jakości życia pacjentów. Wytyczne kliniczne wskazują na brak interwencji o udowodnionym wpływie na przeżycie całkowite, w związku z czym postępowanie terapeutyczne ogranicza się do leczenia paliatywnego. Standardowe postępowanie obejmuje paracentezę (usunięcie nagromadzonego płynu z jamy brzusznej poprzez nakłucie), która jest finansowana w Polsce w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych.

2. Siła interwencji

na podstawie badania IP-REM-AC-01

- a) Skuteczność (katumaksomab z paracentezą vs paracenteza):
- wydłużenie czasu przeżycia bez punkcji lub zgonu (PuFS); mediana czasu odpowiednio: 46 vs 11 dni; HR=0,254 (95% CI: 0,185; 0,350), $p<0,0001$;
 - wydłużenie czasu do kolejnej punkcji; mediana czasu odpowiednio: 77 vs 13 dni; HR=0,169 (95% CI: 0,114; 0,251), $p<0,0001$;
 - wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia wg skali wg skali EORTC QLQ-C30; mediana czasu odpowiednio 47-49 vs 19-26 dni; dla wszystkich domen: $p<0,001$;
 - brak korzyści w zakresie przeżycia całkowitego; mediana czasu odpowiednio: 72 vs 68 dni; HR=0,718 (95% CI: 0,495; 1,041).

b) Bezpieczeństwo – na podstawie wyników badań z randomizacją IP-REM-AC-01, CASIMAS oraz zintegrowanej populacji dla bezpieczeństwa (ISS2):

- ISS2 łącznie: Jakiegokolwiek AE wystąpiło niemal u wszystkich leczonych, SAEs u 49% pacjentów, SAEs związane z leczeniem u 19% (w badaniu rejestracyjnym u 58%) pacjentów. Najczęściej raportowane AE obejmowały zaburzenia żołądka i jelit (m.in. ból brzucha: 54%, nudności: 53%, wymioty: 47%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ogółem: 86%, gorączka: 65%). Zgon nastąpił u 23% (w badaniu rejestracyjnym u 45%) leczonych;
- ISS2 (infuzja 3-godz. vs 6-godz.): różnice w częstości AE dotyczyły m.in. SAEs związanych z leczeniem (25% vs 14%), AE prowadzących do przerwania leczenia (22% vs 11%), biegunki (29% vs 16%), anemii (31% vs 18%), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (47% vs 28%), zaburzeń naczyniowych (33% vs 18%).
- CASIMAS (infuzja 3-godz.): premedykacja prednizolonem w dawce 25 mg nie wpływa na redukcję częstości występowania AE związanych z leczeniem.

3. Jakość dowodów naukowych

badanie IP-REM-AC-01:

- Ogólne ryzyko błędu systematycznego wg RoB 2.0 The Cochrane Collaboration: wysokie;
- Główne ograniczenia badania:
 - kilkakrotne wykonanie paracentezy w grupie otrzymującej katumaksomab vs jednorazowe w grupie kontrolnej;
 - złożony pierwszorzędowy punkt końcowy: czas do punkcji terapeutycznej lub zgonu; pomimo prób standaryzacji wskazań do punkcji, decyzja o konieczności jej wykonania stwarza potencjalne ryzyko niepewności wyników;
 - brak zaślepienia;
 - heterogeniczność kliniczna populacji badanej (m.in. rodzaj nowotworu, historia leczenia).

4. Wielkość populacji docelowej

- Liczba osób leczonych w pierwszym roku refundacji (2026): 1 580 pacjentów (zakres: 1 300 – 1 850);
- Liczba osób leczonych w drugim roku refundacji (2027): 1 640 pacjentów (zakres: 1 350 – 1 930).

18. **WELIREG (BELZUTYFAN)**

Wskazanie: w monoterapii w leczeniu zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po dwóch lub więcej liniach leczenia zawierających inhibitor PD-(L)1 i co najmniej dwie terapie ukierunkowane na naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. VEGF).

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują m.in. belzutyfan, inhibitory VEGF (bewacyzumab), inhibitory VEGF-TKI (kabozantynib, aksytynib, lenwatynib, pazopanib, sunitynib, tiwozanib), skojarzenie inhibitor PD-(L)1+inhibitor CTLA-4 (niwolumab+ipilimumab), skojarzenie inhibitor VEGF-TKI + inhibitor PD-(L)1 oraz inhibitor mTOR (ewerolimus).

Aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w Polsce dla pacjentów z przedmiotowego wskazania to kabozantynib (w ramach PL B.10) oraz ewerolimus (katalog chemioterapii C.91.a). Należy podkreślić, iż oba leki są refundowane w III. linii terapii. Obecnie, dla pacjentów w kolejnych liniach dostępna jest jedynie chemioterapia.

2. Siła interwencji

Na podstawie badania LITESPARK-005 (belzutyfan vs ewerolimus)

a) Skuteczność

- Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS): 21,8 miesiąca vs 18,1 miesiąca; HR=0,94 (95%CI: 0,74; 1,21), p=0,32554.
- Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS): 4,6 miesiąca vs 5,4 miesiąca; HR=0,73 (95%CI: 0,57; 0,94); p=0,00713.
- Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): 24,1% vs 3,3%.
- Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): nie osiągnięto vs 17,2 miesiąca.
- Czas do odpowiedzi (TTR): 3,7 miesiąca vs 3 miesiące.
- Jakość życia: różnice w wynikach kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 oraz FKS-DRS w stosunku do wartości wyjściowych nie osiągnęły kryteriów, które pozwoliłyby uznać je za istotne klinicznie.

b) Bezpieczeństwo

- Brak różnic między grupami w zakresie TRAE, TRAE $\geq 3^\circ$ oraz SAE związanych z leczeniem – odpowiednio ok. 89%, 39% i 13% w każdej z grup.
- Terapia belzutyfanem wiązała się z mniejszą liczbą TEAE prowadzących do trwałego przerwania leczenia (5,9% vs 14,7% w grupie ewerolimus) oraz SAE prowadzących do trwałego przerwania leczenia (4,3% vs 8,3%).
- Najczęściej występujące TRAE w grupie interwencji (vs komparator): anemia (71,8% vs 34,2%), zmęczenie (21,2% vs 16,7%) i hipoksja (11,8% vs 0%).
- Zgony spowodowane TEAE występowały nieco częściej w grupie komparatora (5,3% vs 3,5%), przy czym jeden zgon w grupie belzutyfanu uznano za związany z badanym lekiem (zespół niewydolności wielonarządowej).

3. Jakość dowodów naukowych

badanie LITESPARK-005

- Ogólne ryzyko błędu systematycznego wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration: pewne zastrzeżenia. Pewne zastrzeżenia zidentyfikowano w domenie odnoszącej się do ryzyka błędu wynikającego z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji).
- Główne ograniczenia badania:
 - o Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji (PRO: jakość życia).
 - o Zarówno przedstawiona analiza jakości życia jak i analiza bezpieczeństwa opiera się na danych całej populacji badania LITESPARK-005 (n=732), podczas gdy populacja docelowa, tj. pacjenci po dwóch lub więcej liniach leczenia zawierających inhibitor PD-(L)1 i co najmniej dwóch terapiach ukierunkowanych na VEGF, stanowiła jedynie jej część (n=369).

4. Wielkość populacji docelowej

- Prognozowana wielkość populacji docelowej: 150 (140–160).

19. **ZEMCELPRO (DOROCUBICEL/NIENAMNOŻONE KOMÓRKI CD34-)**

Wskazanie: w leczeniu dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy wymagają allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują terapię z wykorzystaniem omidubicelu, który aktualnie w Polsce nie podlega finansowaniu ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe, obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia, która mogłaby stanowić alternatywę dla technologii ocenianej.

2. Siła interwencji

- Skuteczność na podstawie badań 002 oraz 004 (Pivotal FAS, N=25)
 - o Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) po 12 vs. 24 mies. od przeszczepienia: 66% vs. 51%.
 - o Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) po 12 vs. 24 mies. od przeszczepienia: 53% vs. 45%.

- Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od GvHD i nawrotu choroby (GRFS) po 12 mies. od przeszczepienia: 29%.
- Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od przewlekłej GvHD i nawrotu choroby (CRFS) po 12 vs. 24 mies. od przeszczepienia: 45% vs. 30%.
- Mediana czasu do przyjęcia się przeszczepu neutrofili: 20 dni (zakres: 10–39).
- Odsetek pacjentów, u których przeszczep neutrofili przyjął się do dnia 42.: 84%.
- Mediana czasu do przyjęcia się przeszczepu płytek krwi: 40 dni (zakres: 29–175).
- Odsetek pacjentów, u których przeszczep płytek krwi przyjął się do dnia 100.: 79%.
- Śmiertelność niezwiązana z nawrotem (NRM): częstość skumulowana po 12 i 24 mies. od przeszczepienia – 21%.
- Bezpieczeństwo (na podstawie badań 001, 002, 003, 004 oraz 007; N=116)
 - AE o stopniu ≥ 3 odnotowano łącznie u ok. 99% pacjentów.
 - Do najczęstszych AE należały: neutropenia (65%), trombocytopenia (64%), leukopenia (63%), limfopenia (61%) oraz anemia (57%).
 - SAE wystąpiły u ok. 53% chorych.
 - ADR odnotowano u ok. 89% pacjentów, z czego 49% uznano za zagrażające życiu, a 8% zakończyło się zgonem.
 - Ostra GvHD wystąpiła u 66% pacjentów, a przewlekła u ok. 15% chorych.

3. Jakość dowodów naukowych

- Wiarygodność jednoramiennych badań włączonych do analizy skuteczności oceniono z wykorzystaniem skali NICE
 - Badanie 002: 6/8; Badanie 004: 7/8.

Punkty odjęto za brak informacji czy rekrutacja do badania odbywała się w sposób konsekwentny, a w przypadku badania 002 – ponadto za fakt, że badanie było przeprowadzone w jednym ośrodku.
- Główne ograniczenia badań:
 - Badania jednoramienne – brak komparatora.
 - Nieliczna populacja pacjentów w badaniach – analiza główna obejmowała 25 pacjentów, z czego lek podano 24.
 - Krótki czas obserwacji – mediana 13,3 miesiąca w analizie skuteczności.
 - Niedojrzałe dane dotyczące OS, PFS i NRM.
 - Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów.

4. Wielkość populacji docelowej

- Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 5.

- Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 5.

20. ITOVEBI (INAWOLISYB)

Wskazanie: w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego (ER dodatnim) i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym), oraz mutacją PIK3CA, w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu: hormonoterapia (w refundacji aptecznej), fulwestrant (w ramach chemioterapii) oraz inhibitory CDK 6/4 (abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy, palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz inhibitory szlaku PI3K/AKT/mTOR (alpelisyb, kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem (w ramach programu lekowego B.9.FM.).

Dostępne w ramach programu lekowego alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem (dla populacji kobiet po menopauzie) oraz kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem (dla populacji kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym) są ukierunkowane na szlak sygnałowy PI3K/AKT, podobnie jak inawolisyb.

2. Siła interwencji

na podstawie badania INAVO120 (Inavo + Palbo + Fulv vs Pbo + Palbo + Fulv)

a) Skuteczność

- Mediana OS: 34,0 mies. vs 27,0 mies.; HR=0,67 (95%CI: 0,48; 0,94), p=0,0190.
- Mediana PFS: 15,0 mies. vs 7,3 mies.; HR=0,43 (95%CI: 0,32; 0,59), p<0,0001.
- Jakość życia: nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wynikach zgłaszanych przez pacjentów między grupami badawczymi w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz BPI-DF.
- Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): 62,7% vs 28,0%; p<0,0001.
- Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): 19,2 mies. vs 11,1 mies.; HR=0,60 (95%CI: 0,37; 0,97).
- Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR): 81,4% vs 51,8%; p<0,0001.

b) Bezpieczeństwo

- Terapia Inavo + Palbo + Fulv w porównaniu do grupy kontrolnej wiązała się z większą liczbą AE 3.– 4. stopnia (88% vs 82%), AE prowadzących do trwałego przerwania leczenia (7% vs 1%) oraz SAE (24% vs 11%).
- Odnotowano większą częstość zgonów z powodu AE w grupie inawolisylu w porównaniu z placebo (4% vs 1%).
- AE o największej różnicy punktów procentowych między grupami, które występowały częściej w grupie interwencji: hiperglikemia, biegunka, zapalenie jamy ustnej, spadek masy ciała, zmniejszony apetyt.

3. Jakość dowodów naukowych (badanie INAVO120)

- Ogólne ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia Risk of Bias Tool 2.0: niskie.
- Główne ograniczenia badania:
 - Przeżycie całkowite (OS) jest drugorzędowym punktem końcowym.
 - Znaczny udział w badaniu stanowią grupy o pochodzeniu etnicznym słabo reprezentowanym w warunkach polskich (ok. 40% próby stanowili Azjaci).
 - Niepewność co do wyników OS w populacji powyżej 65 r.ż.
 - Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2 wymagających leczenia ogólnoustrojowego – pacjentów tych wykluczano z badania.

4. Wielkość populacji docelowej

- Prognozowana wielkość populacji docelowej w I. roku: 110 (90–120; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Prognozowana wielkość populacji docelowej w II. roku: 120 (100–140; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

21. **AUCATYZL (OBEKABTAGEN AUTOLEUCEL)**

Wskazanie: do stosowania u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL).

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują m.in. blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny, CAR-T (breksukabtagen autoleucel), allo-HSCT, TKI (m.in.: dazatynib, imatynib, ponatynib) czy chemioterapię.
- W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu obejmują chemioterapię oraz 4 substancje dostępne w ramach programu lekowego B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0).

- Za komparatory dla ocenianej technologii w warunkach polskich uznano breksukabtagen autoleucel, blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny, ponatynib oraz chemioterapię.

2. Siła interwencji (na podstawie badania FELIX)

- Skuteczność (pacjenci po iniekcji z kohorty IIA):
 - przeżycie całkowite: mediana OS – 14,2 mies.; szacowany OS po 6 mies. – 57,4%;
 - jakość życia: poprawa średnich wyników VAS w porównaniu do wyniku wyjściowego (średnie wyniki w skali VAS wyniosły odpowiednio: 64,74; 66,57; 77,87 i 80,06 punkcie wyjściowym, w 28. dniu, w 6. miesiącu i w 12. miesiącu);
 - przeżycie wolne od zdarzeń: mediana EFS – 9,0 mies.; szacowany PFS po 6 mies. – 59,2%;
 - ogólny wskaźnik remisji (ORR): 77%; wskaźnik całkowitej remisji (CRR): 55,3%;
 - czas trwania remisji: mediana DOR – 14,1 mies.; szacowany DOR po 6 mies. – 75,0%;
 - czas trwania całkowitej remisji: mediana DOCR – 12,0 mies.;
 - ujemny wskaźnik minimalnej choroby resztkowej (MRD): 88,9%.
- Bezpieczeństwo (wszyscy pacjenci po iniekcji):
 - TEAEs stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 81,9% pacjentów;
 - SAEs zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 65,4% pacjentów;
 - TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 13,4% badanych;
 - najczęściej zgłaszane TEAEs to: CRS (68,5%), gorączka (29,1%) oraz mdłości (26,0%);
 - najczęściej zgłaszane TEAEs stopnia ≥ 3 . to: gorączka neutropeniczna (23,6%), niedokrwistość (20,5%) i neutropenia (20,5%).

3. Jakość dowodów naukowych

- Badanie Ib/II fazy.
- Badanie jednoramienne.
- Ocena jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych: 7/8 pkt.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - brak komparatora;
 - krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 20,3 miesiąca dla kohorty IIA);
 - nieliczna populacja (<100 w kohorcie IIA; bardzo mała populacja w kohorcie B i C);
 - OS i EFS były drugorzędowymi punktami końcowymi;

- ograniczona możliwość zinterpretowania danych dotyczących jakości życia – wyniki PROs oceniano wyłącznie u pacjentów z CR lub CRi.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 30.
- Szacowana docelowa populacja w skali roku: 11.

22. **ROMVIMZA (WIMSELTYNIB)**

Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z objawowym guzem olbrzymiokomórkowym pochewki ścięgna (ang. tenosynovial giant cell tumour, TGCT) związanym z klinicznie istotnym pogorszeniem funkcjonowania fizycznego, u których wyczerpano opcje leczenia chirurgicznego lub spowodowałyby one nieakceptowalne powikłania lub niepełnosprawność.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne obejmują peksydartynib, imatynib, nilotynib oraz wimsełtynib.

Aktualnie w Polsce, w przedmiotowym wskazaniu, żadna z powyższych technologii nie jest refundowana – w praktyce klinicznej możliwe jest jedynie zastosowanie radioterapii.

2. Siła interwencji

Na podstawie badania MOTION (wimsełtynib vs placebo)

a) Skuteczność

- jakość życia (oceniana w 25. tygodniu): w zakresie skali wizualno-analogowej EQ-VAS, funkcjonowania fizycznego (ang. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function, PROMIS-PF), oceny sztywności stawów oraz bólu (ang. Brief Pain Inventory, BPI) odnotowano istotnie statystyczną poprawę w ramieniu wimsełtynibu w porównaniu z placebo;
- ORR wg RECIST v1.1 (oceniany w 25. tygodniu): 40% vs 0% ($p < 0,0001$);
- CR: 5% vs 0%;
- PR: 35% vs 0%;
- SD: 51% vs 82%;
- zakres ruchomości stawu (ang. range of motion, ROM) (oceniany w 25. tygodniu): istotnie statystyczna poprawa w ramieniu wimsełtynibu w porównaniu z placebo;
- CR wg RECIST v1.1 (oceniany w otwartej fazie badania w 97. tygodniu): wimsełtynib – 23%.

b) Bezpieczeństwo

- TEAE stopnia 3./4. związane z leczeniem: 30% vs 3%;
- SAE: 7% vs 3%;
- TEAE prowadzące do modyfikacji dawki: 57% vs 5%;
- nie odnotowano TEAE prowadzących do zgonu;

- najczęściej występujące TEAE uznane za związane z wimseltynibem: obrzęk okołoooczodołowy (43%), obrzęk twarzy (30%), zmęczenie (33%), świąd (27%) i astenia (25%).

3. Jakość dowodów naukowych

- Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie (wg narzędzia RoB dla badań RCT).
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - Krótki okres trwania badania – wnioskowanie dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii jest ograniczone.
 - Populacja badania charakteryzowała się wysoką heterogenicznością, wynikającą z włączenia zarówno pacjentów z postacią zlokalizowaną choroby, jak i chorych z bardziej agresywną postacią rozlaną.
 - W badaniu stratyfikację przeprowadzono w oparciu o lokalizację guza oraz regionu geograficznego, nie uwzględniono natomiast kategorii wielkości guza, co przy wysoce heterogenicznej populacji mogło mieć wpływ na wiarygodność wyników.
 - Widoczne, łatwe do rozpoznania zdarzenia niepożądane występujące na skórze (obrzęki, wysypka) mogły naruszać zaślepienie badania, co z kolei mogło wpłynąć na raportowane wyniki dotyczące jakości życia.

4. Wielkość populacji docelowej

- Szacowana populacja w pierwszym roku: 120 (100 – 140).
- Szacowana populacja w drugim roku: 130 (110 – 150).

23. **EZMEKLY (MIRDAMETYNIB)**

Wskazanie: w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu obejmują jedynie selumetynib. W ramach programu lekowego B.155. jest on wskazany do leczenia nerwiakowłókniaków splotowatych u pacjentów pomiędzy 3. a 18. r.ż. Oceniana technologia obejmuje natomiast szerszą populację pacjentów (dzieci od 2. r.ż. i dorosłych).

Ponadto należy wskazać, że selumetynib jest obecnie dostępny wyłącznie w postaci kapsułek, które zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego należy połykać w całości (bez żucia, rozpuszczania ani otwierania). W konsekwencji postać farmaceutyczna produktu może ograniczać możliwość stosowania leku u młodszych dzieci, które nie są w stanie bezpiecznie połykać kapsułek, ze względu na ryzyko zadławienia.

2. Siła interwencji

Na podstawie badania ReNeu (pacjenci pediatryczni vs dorośli)

a) Skuteczność

- Jakość życia: w obu badanych kohortach wyniki wykazywały istotną statystycznie poprawę zarówno w zakresie kwestionariusza PedsQL, jak i skali NRS-11 oraz PII.
- Mediana PFS: nie osiągnięto w żadnej kohorcie.
- Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): 51,8% vs 41,8%.
- Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): nie osiągnięto w żadnej kohorcie.
- Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR): 7,9 vs 7,8 miesiąca.

b) Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) o stopniu ≥ 3 odnotowano u ok. 40% pacjentów pediatrycznych i ok. 35% dorosłych.
- Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 14% pacjentów pediatrycznych i 16% dorosłych.
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) o stopniu ≥ 3 odnotowano u ok. 24% pacjentów pediatrycznych i ok. 15% dorosłych.
- Do najczęstszych TEAEs należały (pacjenci pediatryczni vs dorośli): trądzikopodobne zapalenie skóry (ok. 43% vs 83%), biegunka (36% vs 45%), zanokcica (31% vs 3%), nudności (22% vs 41%).
- Odnotowano jeden przypadek śmierci dorosłego pacjenta chorego na COVID-19. Przez badacza uznany za niezwiązany z terapią.

3. Jakość dowodów naukowych

- Ogólna ocena jakości badania według skali NICE dla badań jednoramiennych wyniosła 7/8 punktów.
- Główne ograniczenia badania:
 - Badanie jednoramienne II fazy – brak komparatora.
 - Nieliczna populacja pacjentów (poniżej 60 chorych w każdej kohorcie).
 - Brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności.
 - Brak danych długoterminowych uniemożliwia pełną charakterystykę efektów leczenia w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych, tj. PROs, PFS i DOR.
 - Nie wykazano jednoznacznej korelacji pomiędzy zmianami w zakresie PROs, a redukcją objętości docelowego PN, co generuje niepewność co do związku obserwowanej poprawy jakości życia z rzeczywistym efektem leczenia.

4. Wielkość populacji docelowej

- Prognozowana wielkość populacji docelowej w I. roku: 520 (450 – 580) osób.
- Prognozowana wielkość populacji docelowej w II. roku: 540 (480 – 600) osób.