



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Welireg (belzutyfan)

we wskazaniu:

**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)**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.18

Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (tj.: Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (tj.: Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ADR	zdarzenie niepożądane związane z przyjmowanym lekiem (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
BICR	ang. <i>blinded independent central review</i>
ccRCC	jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. <i>clear cell Renal Cell Carcinoma</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PD-1	receptor śmierci zaprogramowanej-1 (ang. <i>programmed death-1</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PRO	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF-TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI) działający na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)
VEGFR	receptor dla naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>vascular endothelial growth factor receptor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	4
Podsumowanie.....	6
1. Przedmiot analizy.....	7
1.1. Informacje podstawowe.....	7
1.2. Szczegółowe warunki stosowania	8
1.2.1. Przeciwwskazania	8
1.2.2. Diagnostyka	8
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	8
1.2.2.2. Monitorowanie	8
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy	8
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	9
2.1. Problem zdrowotny	9
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	10
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	10
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	10
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	11
3. Wielkość populacji docelowej.....	12
3.1. Szacowanie wielkości populacji.....	12
3.1.1. Opis metodyki	12
3.1.2. Wyniki oszacowań.....	12
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	12
4. Dowody naukowe.....	13
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
4.2. Opis badań	14
4.2.1. Opis komparatora.....	15
4.2.2. Opis punktów końcowych	15
4.3. Kryteria populacji docelowej	15
4.4. Ocena jakości badań.....	16
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	16
5. Ocena siły interwencji	17
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	17
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	19
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	20
5.4. Podsumowanie siły interwencji	21
6. Ocena wpływu na budżet.....	22
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	22

6.1.1.	Założenia	22
6.1.2.	Wyniki	23
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	24
6.2.1.	Założenia	24
6.2.2.	Wyniki	24
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	24
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	26
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet.....	26
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	28
8.	Źródła	30
9.	Załączniki	32
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	32
9.2.	Strategia wyszukiwania	33
9.3.	Diagram selekcji publikacji	35
9.4.	Kryteria populacji docelowej	36
9.5.	Ocena jakości badań.....	37
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA	38
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA	39

Podsumowanie

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)

- 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.
 - Jakość życia: różnice w wynikach kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 oraz FKSI-DRS w stosunku do wartości wyjściowych nie osiągnęły kryteriów, które pozwoliłyby uznać je za istotne klinicznie.
 - 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.
- 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:
 - Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji (PRO: jakość życia).
 - 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

- Szacowana roczna populacja: 150 (140–160).

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Welireg, 40 mg tabletki powlekane. Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg belzutyfanu 30 tabl. GTIN: brak 90 tabl. GTIN: 00191778024418
Substancja czynna	belzutyfan
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Welireg jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu zaawansowanego jasnowłokowego 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. <i>vascular endothelial growth factor</i> , VEGF). Kod ICD10: C64 Kod ICD11: 2C90.0 & XH46F1
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Welireg jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu choroby von Hippel-Lindau u dorosłych pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu związanego z tą chorobą, miejscowego raka nerkowokomórkowego, naczynek krwionośnych zarodkowych ośrodkowego układu nerwowego lub nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u których zabiegi miejscowe są nieodpowiednie.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Welireg to 120 mg (trzy tabletki 40 mg) podawana raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Belzutyfan jest inhibitorem czynnika transkrypcyjnego indukowanego niedotlenieniem 2 alfa (ang. <i>hypoxia-inducible factor 2 alpha</i> , HIF-2α). Przy prawidłowych stężeniach tlenu HIF-2α jest celem degradacji przez białko VHL (von Hippel-Lindau). Zaburzenie funkcji białka VHL prowadzi do akumulacji HIF-2α. W konsekwencji HIF-2α przemieszcza się do jądra i reguluje geny odpowiedzialne za ekspresję, związane z proliferacją komórek, angiogenezą i wzrostem guza. Belzutyfan wiąże się z HIF-2α i w warunkach niedotlenienia lub zaburzenia funkcji białka VHL blokuje interakcje HIF-2α-HIF-1β, co prowadzi do ograniczonej transkrypcji i ekspresji genów docelowych HIF-2α (odpowiedzialnych za angiogenezę, proliferację komórek i adaptację do hipoksji).
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX74
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, lek Welireg jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update report</i> , PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	12 lutego 2025; 30 tabl. EU/1/24/1893/001; 90 tabl. EU/1/24/1893/002
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia

Źródło: ChPL Welireg https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/welireg-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 21.11.2025]; EPAR Welireg https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/welireg-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 21.11.2025].

Belzutyfan należy do przedstawicieli klasy inhibitorów czynnika indukowanego przez hipoksję (HIF-2α). Wykazuje on mechanizm działania odmienny od aktualnie refundowanych w Polsce terapii w zaawansowanym jasnowłokowym raku nerkowokomórkowym.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Komentarz analityków

Belzutyfanu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia belzutyfanem. Belzutyfan może powodować uszkodzenia zarodka i płodu, w tym utratę płodu u ludzi.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, zaleca się kobietom, aby nie karmiły piersią podczas leczenia belzutyfanem i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz EPAR Welireg, w opinii analityków Agencji, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia belzutyfanem powinna obejmować:

- morfologię krwi;
- oznaczenie wysycenia krwi tlenem (pulsoksymetria);
- elektrokardiogram (EKG);
- pomiar ciśnienia tętniczego krwi;
- oznaczenie poziomu bilirubiny i aminotransferazy asparaginianowej;
- badanie TK lub MR mózgu;
- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.

1.2.2.2. Monitorowanie

- Należy monitorować pacjentów pod kątem niedokrwistości przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia belzutyfanem.
- Należy monitorować pacjentów pod kątem nasycenia krwi tętniczej tlenem przy użyciu pulsoksymetru przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia belzutyfanem.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia belzutyfanem i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki ze względu na potencjalne ryzyko dla płodu.

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Welireg (belzutyfan) jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania 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).

Oceniana technologia opiera się na hamowaniu szlaku HIF-2 α . Belzutyfan wiąże się z czynnikiem transkrypcyjnym HIF-2 α i w warunkach niedotlenienia lub zaburzenia funkcji białka VHL blokuje interakcje HIF-2 α z HIF-1 β , co prowadzi do ograniczonej transkrypcji i ekspresji genów docelowych HIF-2 α odpowiedzialnych za angiogenezę, proliferację komórek i adaptację do hipoksji.

Belzutyfan wykazuje mechanizm działania odmienny od aktualnie refundowanych w Polsce terapii w zaawansowanym jasnokomórkowym raku nerkowokomórkowym.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny

Jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy³

ICD-10: C64

ICD-11: 2C90.0 & XH46F1

Rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*, RCC) to najczęstszy nowotwór złośliwy nerki, stanowiący 85–90% przypadków raka nerki u dorosłych. Wywodzi się z nabłonka kanalików nerkowych i może mieć różne podtypy:

- rak jasnokomórkowy (70–80%);
- rak brodawkowaty (10–15%);
- rak chromofobowy (ok. 5%);
- rzadziej: rak z cewek zbiorczych, sarkomatoidalny.

Ponad 90% przypadków jasnokomórkowego RCC wykazuje somatyczne mutacje lub epigenetyczne wyciszenie genu VHL (von Hippel-Lindau), prowadzące do dysfunkcji kodowanego białka. W warunkach fizjologicznych VHL warunkuje degradację HIF-2 α . Utrata funkcjonalnego VHL skutkuje stabilizacją i akumulacją jądrową HIF-2 α , co z kolei inicjuje ekspresję genów związanych z proliferacją, angiogenezą i progresją nowotworu. Gen VHL nie występuje w innych nowotworach nerki niż jasnokomórkowy RCC.

Rak nerkowokomórkowy występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet; średni wiek w chwili rozpoznania to ok. 60 lat. Wczesne wykrycie choroby jest trudne, może ona długo przebiegać bezobjawowo. Do najczęstszych objawów należą: krwimocz (zwykle okresowy, bez bólu, czasami cylindryczne skrzepy będące odlewami światła moczowodu), utrata masy ciała, osłabienie. Klasyczna triada objawów (krwimocz, guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej), wskazująca na bardzo duże zaawansowanie choroby, obecnie występuje rzadko (<5% chorych). 40–60% guzów nerki wykrywa się przypadkowo podczas badań obrazowych wykonanych w innym celu. U 25–30% pacjentów choroba rozpoznawana jest w stadium przerzutowym⁴.

W Polsce, w latach 2013–2022 rak nerki był przyczyną średnio 2,5 tys. zgonów rocznie, z czego 62% zgonów stwierdzono u mężczyzn (ok. 1,5 tys.). Oznacza to, że w wyniku tej choroby zmarł jeden na 12 tys. mężczyzn (surowy współczynnik umieralności: 8,32/100 tys.) i jedna na 21 tys. kobiet (surowy współczynnik umieralności: 4,74/100 tys.)⁵.

W przypadku postaci zaawansowanej RCC opcje leczenia to: paliatywne leczenie chirurgiczne, ablacja mikrofalowa lub energią o częstotliwości radiowej, embolizacja tętnicy nerkowej (zabieg przygotowujący do nefrektomii lub zabieg paliatywny) oraz leczenie systemowe. Klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna u zdecydowanej większości chorych – rokowanie poprawiają inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych, inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR, przeciwciała monoklonalne anty-CTLA-4, przeciwciała monoklonalne anty-VEGF oraz inhibitory PD-1.

³ EPAR Welireg.

⁴ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.10>. [dostęp: 24.11.2025].

⁵ <https://onkologia.pacjent.gov.pl/pl/kompendium-chorob-nowotworowych/nerka/epidemiologia> [dostęp: 24.11.2025].

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.11.2025 r., a aktualizację przeprowadzono 4.02.2026 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. zaawansowanym jasnokomórkowym raku nerkowokomórkowym. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Dokument PTOK 2022 został opublikowany przed datą dopuszczenia produktu leczniczego Welireg na terenie Unii Europejskiej. Wytyczne NCCN 2026 oraz ESMO 2025 uwzględniają ocenianą technologię w schematach leczenia pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym raku nerkowokomórkowym. W trzeciej i kolejnych liniach leczenia belzutyfan jest jedną z zalecanych opcji leczenia.

Według polskich wytycznych PTOK, chorzy po leczeniu sekwencyjnym inhibitorami wielokinazowymi oraz immunoterapii (niwolumab lub niwolumab + ipilimumab) powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (odpowiednio: II,B lub IV,B). Jako inną opcję terapeutyczną wymienia się, w zależności od wcześniej zastosowanych schematów leczenia, ewerolimus (IV,C). Dodatkowo wytyczne wskazują, iż decyzja dotycząca zastosowania czwartej lub kolejnych linii leczenia powinna być podejmowana indywidualnie (IV,C).

Wytyczne ESMO zalecają **belzutyfan** (kategoria I,B) po zastosowaniu w dwóch wcześniejszych liniach PD-1 i VEGFR. Jako inne opcje wytyczne wymieniają sekwencyjną terapię VEGFR TKI [kategoria III,B] oraz, gdy inne terapie nie są dostępne, ewerolimus (kategoria II,C).

W raku jasnokomórkowym, po otrzymaniu immunoterapii we wcześniejszych liniach, wytyczne NCCN nie wskazują żadnej technologii lekowej jako preferowanej. W wytycznych zaleca się aksytynib, **belzutyfan**, kabozantynib, ewerolimus/lenwatynib, tiwosanib (wszystkie z kategorią 2A), z zastrzeżeniem, że **belzutyfan** stanowi opcję dla pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie ukierunkowane na PD-1 lub PD-L1 oraz VEGF. Jako przydatne w pewnych okolicznościach wytyczne wymieniają: ewerolimus, ipilimumab + niwolumab, lenwatynib, pazopanib, sunitynib (wszystkie z kategorią 2A), aksytynib + pembrolizumab (kategoria 2B), bewacyzumab (kategoria 2B), kabozantynib + niwolumab (kategoria 2B) oraz lenwatynib + pembrolizumab (kategoria 2B).

Wnioski

Według wytycznych klinicznych zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu kolejnych linii jasnokomórkowego RCC obejmują m.in. **belzutyfan**, kabozantynib oraz ewerolimus. Zarówno dokument ESMO jak i NCCN podkreślają, że belzutyfan stanowi opcję dla pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie ukierunkowane na PD-1 lub PD-L1 oraz VEGF.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Welireg i substancja czynna belzutyfan nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT w analizowanym wskazaniu.

Welireg uzyskał w grudniu 2025 r. pozytywną rekomendację Prezesa Agencji dla refundacji w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z chorobą Von Hippel-Lindau (ICD-10: Q85.8).

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: każda terapia anty-VEGF, która nie była podana wcześniej;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:

- **belzutyfan**;
- inhibitor VEGF: bewacyzumab;
- inhibitor VEGF-TKI: kabozantynib, aksytynib, lenwatynib, pazopanib, sunitynib, tiwozanib;
- inhibitor PD-(L)1 + inhibitor CTLA-4 (niwolumab + ipilimumab);
- inhibitor VEGF-TKI + inhibitor PD-(L)1;
- inhibitor mTOR: ewerolimus;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: ewerolimus.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025⁶ we wskazaniu: 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) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego B.10.: Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64) – kabozantynib;
- w ramach chemioterapii: C.91.a – ewerolimus.

Komentarz analityków

Należy zaznaczyć, iż wyżej wymienione technologie lekowe są dostępne jedynie dla części populacji objętej przedmiotowym wskazaniem – tylko w III linii terapii.

Dodatkowo, w ramach chemioterapii we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej (C64), refundowane są:

- karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, topotekan, winkrystyna, winorelbina;
- denosumab (zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym);
- gemcytabina (w przypadku nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym).

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy stanowi ok 70–80% przypadków raka nerkowokomórkowego. Ponad 90% przypadków jasnokomórkowego RCC wykazuje somatyczne mutacje lub epigenetyczne wyciszenie genu VHL, który koduje białko warunkujące degradację HIF-2 α , co w konsekwencji prowadzi do inicjacji ekspresji genów związanych z proliferacją, angiogenezą i progresją nowotworu. Belzutyfan, będąc inhibitorem HIF-2 α blokuje opisany mechanizm wzrostu guza.

Według wytycznych klinicznych, zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu III i kolejnych linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego obejmują belzutyfan, inhibitory VEGF-TKI (kabozantynib i aksytynib), inhibitor mTOR (ewerolimus), a w wybranych sytuacjach klinicznych terapię skojarzoną inhibitorów VEGF-TKI z inhibitorami PD-(L)1. Zarówno dokument ESMO 2025 jak i NCCN 2026 podkreślają, że belzutyfan stanowi opcję dla pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie ukierunkowane na PD-1 lub PD-L1 oraz VEGF.

Produkt leczniczy Welireg i substancja czynna belzutyfan nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT w analizowanym wskazaniu.

Zaawansowany jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy w Polsce pozostaje wyzwaniem klinicznym. Według aktualnego obwieszczenia MZ (z dnia 18.12.2025 r.) w III linii terapii po zastosowaniu we wcześniejszych liniach niwolumabu (PD-1) możliwe jest leczenie ewerolimusem lub kabozantynibem. W konsekwencji, dla pacjentów w kolejnych liniach leczenia (>3 linii leczenia) belzutyfan, poza standardową chemioterapią, stanowiłby potencjalnie jedyną dostępną opcję terapeutyczną.

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 4.02.2026 r.].

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji oszacowano na podstawie raportu AOTMiT „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu rak nerki w ramach III oraz III i kolejnej linii leczenia (ICD-10 C64)”⁷ – opracowanie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

W raporcie liczebność populacji oparto na opinii eksperta, prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, który wskazał, iż liczebność populacji w ocenianym wskazaniu (rak nerki w ramach III i kolejnej linii leczenia) wynosi około 200 chorych rocznie.

Dodatkowo, uwzględniono odsetek jaki stanowi jasnokomórkowy rak nerki (70–80% przypadków).

Biorąc pod uwagę powyższe dane szacuje się, że roczna liczba pacjentów, kwalifikujących się do leczenia ocenianą technologią, wynosi orientacyjnie ok. 150 (zakres: 140–160).

3.1.2. Wyniki oszacowań

Szacowana roczna populacja: 150 (140–160).

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Populacja chorych na jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego, u których nastąpiła progresja po co najmniej dwóch liniach leczenia została oszacowana na 150 (140–160) osób rocznie.

Lek stosowany jest do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 4,6 miesiąca, w związku z czym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

W analizie przyjęto założenie, iż wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia otrzymują ocenianą technologię, co może nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej oraz zwiększa ryzyko przeszacowania wyników – przedstawione oszacowanie stanowi wariant maksymalny.

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/264/RPT/ot.422.89.2019_ot.422.97.2019_cabometyx_rdtl_bip.pdf [dostęp: 09.01.2026].

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Welireg we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu zaawansowanego jasnomórkowego RCC 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 VEGF, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 24 listopada 2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z zaawansowanym jasnomórkowym RCC, u których nastąpiła progresja choroby po dwóch lub więcej liniach leczenia zawierających inhibitor PD-(L)1 i co najmniej dwie terapie ukierunkowane na VEGF	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	belzutyfan	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

Do analizy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją porównujące belzutyfan z ewerolimusem (Choueiri 2024⁸). Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
LITESPARK-005 (NCT04195750) <i>Choueiri 2024, Powles 2025</i> Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Merck Sharp & Dohme LLC	Badanie: • III fazy; • randomizowane; • otwarte; • wieloośrodkowe. Hipoteza: <i>superiority</i>. • Belzutyfan wykazuje przewagę nad ewerolimusem w zakresie PFS oraz OS; • Belzutyfan zwiększa ORR (kluczowy punkt drugorzędowy), w porównaniu z ewerolimusem. Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji: • 1. analiza śródkresowa (ang. <i>interim analysis 1, IA1</i>) – 13,5 mies.; • 2. analiza śródkresowa (ang. <i>interim analysis 2, IA2</i>) – 17,8 mies.; • analiza końcowa (ang. <i>final analysis, FA</i>) – 19,6 mies.	Do badania włączono 746 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym jasnokomórkowym RCC, który ulegał progresji pomimo zastosowania leczenia skojarzonego lub sekwencyjnego inhibitorami punktu kontrolnego PD-(L)1 oraz terapii ukierunkowanych na receptor VEGF. Spośród włączonych uczestników, 369 pacjentów otrzymało dwie lub więcej linie leczenia zawierające inhibitor PD-(L)1 i co najmniej dwie terapie ukierunkowane na VEGF. Charakterystyka pacjentów: • mediana wieku: 63 lata (zakres: 33–82); • płeć: 79% mężczyzn i 21% kobiet; • rasa biała: 78%; • wynik w skali ECOG: ◦ 0: 42%; ◦ 1: 56%; • wcześniejsze linie leczenia: ◦ 2 linie: 17%; ◦ 3 linie: 81%; ◦ 4 linie: 2%. Liczba pacjentów (łącznie 369): • belzutyfan: 187; • ewerolimus: 182.	Interwencja: belzutyfan. Podawany doustnie, raz dziennie, w dawce 120 mg. Komparator: ewerolimus. Podawany doustnie, raz dziennie, w dawce 10 mg.	Pierwszorzędowy: • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>); • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival, PFS</i>). Pozostałe (wybrane): • wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patients reported outcomes, PROs</i>) na podstawie kwestionariuszy: EORTC-QLQ-C30^a (ogólny stan zdrowia – pozycje 29 i 30; funkcjonowanie fizyczne – pozycje od 1 do 5) i skali FKSI-DRS^b (pozycje od 1 do 9); • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate, ORR</i>); • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response, DOR</i>); • czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response, TTR</i>). • występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse events, AEs</i>), w tym zdarzeń prowadzących do trwałego przerwania leczenia.

^a EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (wersja podstawowa, 30 pytań) (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30*)

^b FKSI-DRS – Indeks Objawów Choroby w Raku Nerki (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index – Disease Related Symptoms*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Welireg, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04195750> [dostęp: 25.11.2025].

⁸ Choueiri T.K. et al., *Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma*, N Engl J Med 2024;391:710-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2313906.

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano ewerolimus. Lek ten jest aktualnie refundowany w Polsce dla części populacji objętej ocenianym wskazaniem: wyłącznie w ramach III linii leczenia.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie rejestracyjne LITESPARK-005:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny – **pierwszorzędowy punkt końcowy**.
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby, ocenianej przez BICR wg kryteriów RECIST v1.1, lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**.
- Jakości życia:
 - zmiana od wartości wyjściowej w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30: ogólny stan zdrowia – pozycje 29 i 30;
 - zmiana od wartości wyjściowej w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne – pozycje od 1 do 5.
Odpowiedzi uczestników były oceniane w 7-punktowej skali w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz w 4-punktowej skali w przypadku oceny funkcjonowania fizycznego, a następnie sumowane. Zsumowane wyniki surowe poddano standaryzacji za pomocą transformacji liniowej, tak aby ich wartości mieściły się w przedziale od 0 do 100. Wyższa punktacja oznaczała lepszy wynik.
 - zmiana od wartości wyjściowej w skali FKS-DRS (pozycje od 1 do 9).
Każda pozycja była oceniana w 5-punktowej skali – łączny wynik wynosił od 0 do 36, przy czym wyższa punktacja oznaczała lepszy wynik leczenia.
- Wyleczenia:
 - Brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) zdefiniowany jako odsetek uczestników badania z potwierdzoną całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub częściową (ang. *partial response*, PR) odpowiedzią na leczenie, oceniany przez BICR wg kryteriów RECIST v1.1;
 - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) zdefiniowany jako czas od pierwszej daty obiektywnej odpowiedzi (zarówno CR, jak i PR) do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub śmierci (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej), oceniany przez BICR wg kryteriów RECIST v1.1;
 - czas do uzyskania odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia w badaniu do pierwszego udokumentowania obiektywnej odpowiedzi (zarówno CR, jak i PR), oceniany przez BICR wg kryteriów RECIST v1.1.
- Bezpieczeństwa:
 - występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs), w tym zdarzeń prowadzących do trwałego przerwania leczenia.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Welireg przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie

Populacja w badaniu klinicznym obejmowała dorosłych chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego jasnokomórkowego RCC z chorobą mierzalną i udokumentowaną progresją po wcześniejszym leczeniu obejmującym inhibitor PD-(L)1 oraz inhibitor VEGF, przy limicie maksymalnie trzech linii terapii oraz dodatkowymi wymaganiami dotyczącymi stanu sprawności i chorób towarzyszących. W ChPL populacja docelowa została określona jako dorośli pacjenci z zaawansowanym jasnokomórkowym RCC po dwóch lub więcej liniach leczenia zawierających inhibitor PD-(L)1 oraz co najmniej dwie terapie anty-VEGF, bez wymogu choroby mierzalnej oraz bez ograniczeń co do stanu sprawności. Kryteria wykluczające w badaniu takie jak występowanie przerzutów do OUN, chorób sercowo-naczyniowych czy niewyrównanego nadciśnienia nie zostały ujęte w ChPL,

Podsumowując, kryteria kwalifikacji i wykluczenia zostały opisane szerzej w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego Welireg.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badania rejestracyjnego włączonego do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia Risk of bias Tool 2.0.

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego LITESPARK-005 przedstawiono w załączniku 9.5.

Wnioski

Spośród pięciu domen jedną, tj. ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji, oceniono jako „posiadające pewne zastrzeżenia”. Wynika to z faktu iż ze względu na otwarty projekt badania, wyniki dotyczące oceny jakości życia raportowane przez pacjentów obarczone są potencjalnym ryzykiem stronniczości. W pozostałych domenach ryzyko oceniono jako niskie. Podsumowując, ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu LITESPARK-005, oceniane z zastosowaniem narzędzia RoB 2.0, zostało określone jako niosące pewne zastrzeżenia.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- LITESPARK-005 (badanie rejestracyjne) – wielośrodkowe, badanie RCT III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania belzutyfanu w porównaniu z ewerolimusem u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym jasnokomórkowym RCC, który uległ progresji pomimo zastosowania leczenia skojarzonego lub sekwencyjnego inhibitorami punktu kontrolnego PD-(L)1 oraz terapii ukierunkowanych na receptor VEGF.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano innych badań z randomizacją, natomiast odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- publikacja *Choueiri 2024*, opisująca wyniki badania rejestracyjnego LITESPARK-005;
- publikacja *Powles 2025*, opisująca wyniki dotyczące jakości życia zgłaszane przez pacjentów w badaniu LITESPARK-005;
- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Ryzyko błędu systematycznego dla badania rejestracyjnego LITESPARK-005 oceniono (wg narzędzia RoB dla badań z randomizacją) jako niosące pewne zastrzeżenia.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności leczenia technologią Welireg wykonano w oparciu o wyniki otwartego badania rejestracyjnego III fazy – LITESPARK-005.

Poniżej (Tabela 4) przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Tabela 4. Zestawienie wybranych wyników skuteczności belzutyfanu na podstawie badania rejestracyjnego LITESPARK-005 – rak nerkowokomórkowy, III i kolejne linie leczenia

Parametr	Belzutyfan (N=187)	Ewerolimus (N=182)	Belzutyfan vs Ewerolimus HR (95%CI); p
Przeżycie całkowite (OS*)			
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)	0,94 (0,74; 1,21); p=0,32554
Przeżycie wolne od progresji (PFS**)			
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)	0,73 (0,57; 0,94); p=0,00713
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR**)			
ORR [%], (95% CI)	24,1 (18,1; 30,8)	3,3 (1,2; 7,0)	p<0,00001
CR [%]	2,7	0	
PR [%]	21,4	6	
Czas trwania odpowiedzi (DOR)			
Mediana DOR [miesiące] (95% CI)	NR (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)	
Czas do odpowiedzi (TTR)			
Mediana TTR [miesiące] (min; max)	3,7 (1,7; 16,6)	3,0 (1,8; 5,4)	

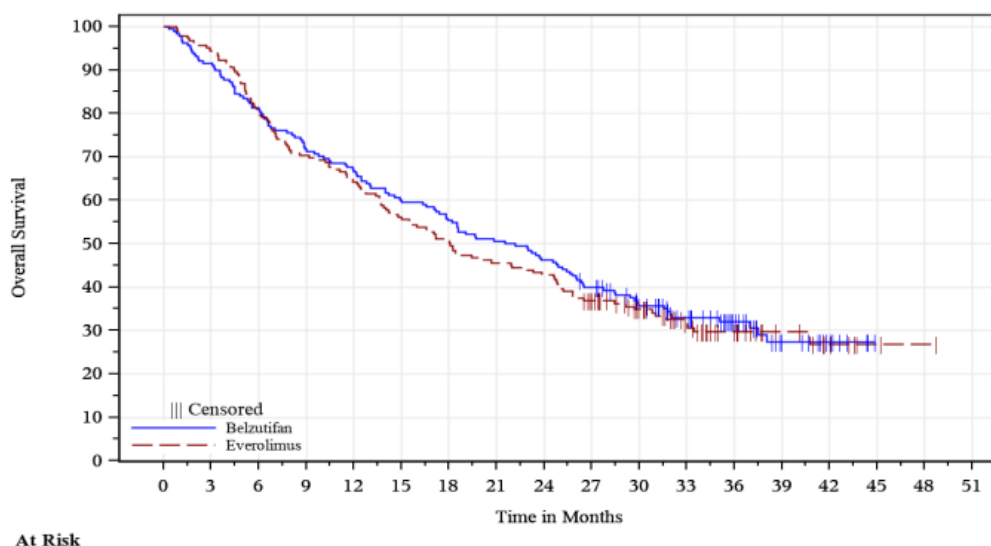
DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

*DCO: 15.04.2024 r.

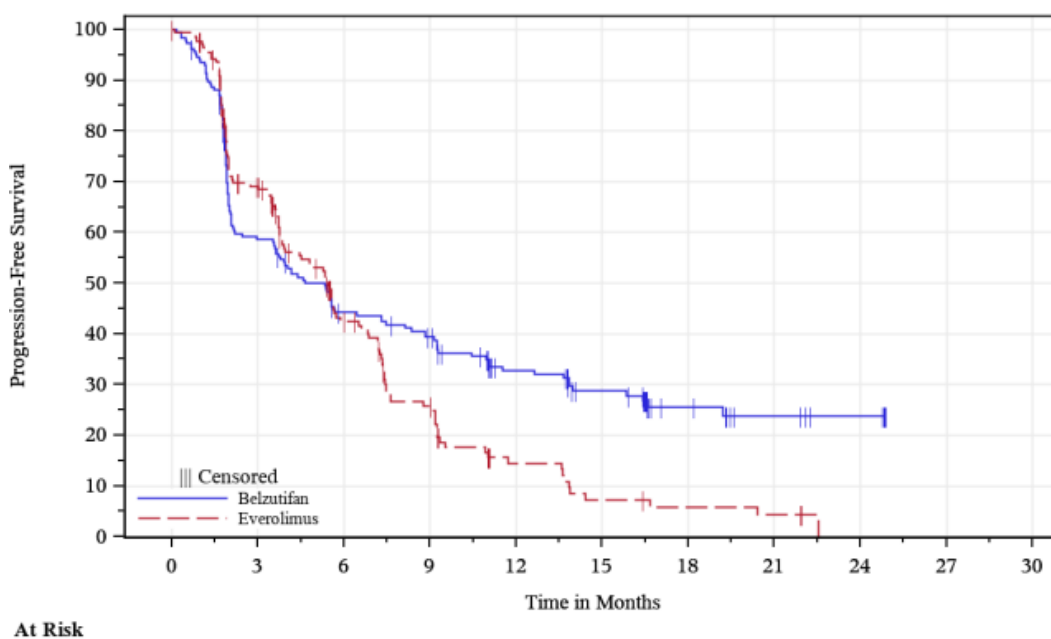
**DCO: 01.11.2022 r.;

+ oznacza utrzymującą się odpowiedź

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Welireg https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/welireg-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 97-104.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS na podstawie oceny BICR dla populacji ITT z ≥ 2 wcześniejszymi terapiami ukierunkowanymi na VEGF (DCO: 15.04.2024 r.)



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS na podstawie oceny BICR dla populacji ITT z ≥ 2 wcześniejszymi terapiami ukierunkowanymi na VEGF (DCO: 01.11.2022 r.)

Analizy PRO opierają się na populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania LITESPARK-005, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku oraz dla których dostępna jest co najmniej jedna ocena PRO (n=720). Dla daty odcięcia danych 13.06.2023 r. (2. analiza śródkresowa, IA2) wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs) na podstawie średniej zmiany od wartości wyjściowej w skali kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia) wykazały, że nie odnotowano istotnego klinicznie pogorszenia

w żadnej z grup terapeutycznych. Zmiana wyniku FKS-DRS (skali służącej do oceny objawów związanych z chorobą u pacjentów z rakiem nerki) od wartości wyjściowej do 17. tygodnia była numerycznie korzystniejsza dla belzutyfanu w porównaniu z ewerolimusem, jednak różnice nie osiągnęły kryteriów, które pozwoliłyby uznać je za istotne klinicznie.

Komentarz analityków

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz komparatora. Wyniki związane z terapią kabozantynibem uzyskano z AWA Cabometyx (OT.4331.47.2020)⁹ oraz ChPL Cabometyx¹⁰

Tabela 5. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia belzutyfanem i kabozantynibem na podstawie badań klinicznych przedstawionych w ChPL Welireg (LITESPARK-005) i ChPL Cabometyx (METEOR)

	Belzutyfan	Kabozantynib
Okres obserwacji (mediana)	OS: 19,6 mies. PFS: 17,8 mies.	OS: 18,8 mies. PFS: 11,5 mies.
Punkt końcowy	N=187	N=330
OS – mediana [mies.], (95% CI)	21,8 (17,4; 25,8)	21,4
PFS – mediana [mies.], (95% CI)	4,6 (3,5; 7,3)	7,4 (6,6; 9,1)
ORR [%], (95% CI)	24 (18; 31)	24 (19; 29)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Przedstawione powyżej dane mogą sugerować gorsze wyniki ocenianej technologii względem kabozantynibu w zakresie PFS i zbliżone w zakresie OS i ORR. Należy jednak zwrócić uwagę na bardzo dużą niepewność wnioskowania związaną z ograniczeniami powyższego zestawienia wyników, takimi jak różny czas obserwacji oraz różne kryteria włączenia do badań, a co za tym idzie znaczną heterogeniczność populacji. Kryterium włączenia do badania METEOR stanowił zaawansowany rak nerkowokomórkowy, po uprzednim leczeniu co najmniej jednym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej VEGF (TKI VEGFR), a więc populacja nie jest w pełni zgodna z ocenianym wskazaniem.

W leczeniu kolejnych linii (> III) jedyną aktualnie dostępną opcją terapeutyczną dla pacjentów w Polsce pozostaje chemioterapia. Z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących skuteczności klinicznej w tej podgrupie pacjentów odstąpiono od prezentacji zestawienia wyników.

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Poniżej (Tabela 6) przedstawiono i omówiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania technologii Welireg na podstawie wyników badania LITESPARK-005. Populacja analizy bezpieczeństwa obejmuje wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego, w tym pacjentów po tylko jednej wcześniejszej terapii ukierunkowanej na VEGF – w konsekwencji populacja ta jest szersza niż populacja określona w ocenianym wskazaniu

Tabela 6. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa belzutyfanu w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym na podstawie badania rejestracyjnego LITESPARK-005 (DCO: 13.06.2023)

Parametr	Belzutyfan, N=372	Ewerolimus, N=360
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	99,2%	99,2%
TEAEs stopnia ≥3	61,8%	62,5%
TEAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	5,9%	14,7%
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	42,2%	38,1%
Zgony z powodu TEAEs	3,5%	5,3%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	89%	89,4%
SAEs związane z leczeniem	13,2%	13,1%

⁹ AWA Cabometyx https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/299/AWA/299_OT.4331.47.2020_Cabometyx_RCC_BIP.pdf [dostęp: 08.01.2026].

¹⁰ChPL Cabometyx https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 09.01.2026].

Parametr	Belzutyfan, N=372	Ewerolimus, N=360
SAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	4,3%	8,3%
TRAEs stopnia ≥ 3	38,7%	39,4%
Zgony z powodu TRAEs	0,3%	0,6%
Najczęściej zgłaszane TEAEs		
Anemia	82,8%	56,7%
Zmęczenie	31,5%	25,3%
Nudności	18,0%	11,4%
Zaparcia	16,7%	8,1%
Obrzęk obwodowy	16,1%	16,9%

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*); TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-Related Adverse Event*); SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Welireg https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/welireg-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 151-153.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹¹, na dzień 26.11.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Welireg.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹² na dzień 26.11.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Welireg. Zidentyfikowano 521 przypadków działań niepożądanych, z czego 246 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 47 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (228);
- zaburzeń w badaniach diagnostycznych (130);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (107);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (103).

W bazie EudraVigilance¹³ do dnia 26.11.2025 r. odnotowano 248 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem belzutyfanu i dotyczyły one:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (93);
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (86);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (78).

W bazie VigiAccess¹⁴ prowadzonej przez WHO, do dnia 26.11.2025 r. odnotowano 696 przypadków działań niepożądanych leku Welireg. Najczęściej dotyczyły one:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (264);
- zaburzeń w badaniach diagnostycznych (149);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (133);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (128);
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (121).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- W badaniu nie przeprowadzono stratyfikacji wg linii leczenia (2L vs 3L vs 4L). Należy jednak zwrócić uwagę, że liczba pacjentów po poszczególnych liniach leczenia pozostała podobna w ramieniu interwencji i komparatora, odpowiednio: I linia: 12,3% vs 14%, II linia: 42% vs 44,6%; III linia: 45,2% vs 40,3%; IV linia: 0,5% vs 1,1%.

¹¹ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 26.11.2025].

¹² <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 26.11.2025].

¹³ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 26.11.2025].

¹⁴ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 26.11.2025].

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji (PRO: jakość życia). Nie zastosowano żadnych korekt dla wielokrotnych testów w analizach PRO, a zatem wyniki mają charakter wyłącznie opisowy.
- Istotne odstępstwa od protokołu odnotowano u 280 pacjentów (37,5%), głównie w zakresie raportowania bezpieczeństwa i nie uznano ich za istotne klinicznie.
- 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).

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

Główne dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego Welireg pochodzą z randomizowanego badania rejestracyjnego LITESPARK-005 fazy III, w którym porównywano monoterapię belzutyfanem z ewerolimusem.

Dla daty odcięcia danych 15.04.2024 r. mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów leczonych belzutyfanem wyniosła 21,8 miesiąca, a w grupie leczzonej ewerolimusem 18,1 miesiąca. Należy zaznaczyć, iż różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W analizie przeżycia wolnego od progresji zaobserwowano przecinanie się krzywych Kaplana - Meiera. Mediana PFS w grupie leczzonej belzutyfanem była niższa niż w grupie leczzonej ewerolimusem (odpowiednio 4,6 vs 5,4 miesiąca). Pomimo tego, HR wynoszący 0,73 (95% CI: 0,57; 0,94; p=0,007) wskazuje na globalną redukcję ryzyka progresji lub zgonu.

W zakresie oceny jakości życia stwierdzono, że w zakresie zmiany wyników kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i FKS-DRS od wartości wyjściowej, zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora, nie osiągnięto kryteriów, które pozwoliłyby uznać je za istotne klinicznie.

Analiza wyników wykazała, że wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) był znacząco wyższy w grupie belzutyfanu (24,1%) w porównaniu do grupy ewerolimusu (3,3%). Różnica między grupami była istotna statystycznie (p<0,00001).

Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (DOR) w grupie belzutyfanu (zakres: 1,9+ do 23,1+ miesięcy), natomiast w grupie ewerolimusu wyniosła ona 17,2 miesiące (zakres: 3,8 do 17,2). Mediana czasu do odpowiedzi (TTR) wyniosła 3,7 miesiąca (95% CI: 1,7; 16,6) w porównaniu z 3,0 miesiąca (95% CI: 1,8; 5,4) odpowiednio dla belzutyfanu i ewerolimusu.

Podsumowanie bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa opisano dla wszystkich pacjentów z RCC, niezależnie od linii terapii (N=732). Nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy belzutyfanem a ewerolimusem w zakresie TRAE (ok 89% w każdej z grup), TRAE $\geq 3^\circ$ (ok. 39%), SAE związanych z leczeniem (ok. 13%) i liczby zgonów związanych z TRAEs (0,3% vs 0,6%).

Niedokrwistość i hipoksja zostały zidentyfikowane jako najważniejsze działania niepożądane belzutyfanu, będące przedmiotem szczególnego zainteresowania. Wystąpiły one u odpowiednio 71,8% i 11,8% pacjentów w grupie interwencji oraz u 32,4% i 0% chorych w grupie komparatora.

Terapia belzutyfanem wiązała się z mniejszą liczbą TEAEs prowadzących do trwałego przerwania leczenia (5,9% vs 14,7% w grupie ewerolimusu) oraz SAE prowadzących do trwałego przerwania leczenia (4,3% vs 8,3%).

Zgony spowodowane TEAE występowały nieco częściej w grupie komparatora (5,3% vs 3,5%), przy czym jeden zgon w ramieniu belzutyfanu uznano za związany z badanym lekiem (zespół niewydolności wielonarządowej).

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Do oszacowania kosztów wykorzystano dawkowanie przedstawione w ChPL Welireg: „Zalecana dawka produktu leczniczego Welireg to 120 mg (trzy tabletki 40 mg) podawana raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia (...) do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności”.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Welireg, nie uwzględniono kosztów dodatkowych. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID, tj. 28.11.2025 r., dane o cenie leku Welireg były dostępne [redacted]
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 07.01.2026 r., wynoszącego 1 EUR za 4,2105 zł (Tabela nr 003/A/NBP/2026 z dnia 2026-01-07).
- Do oszacowania kosztów komparatora z badania rejestracyjnego (ewerolimus) wykorzystano dawkowanie przedstawione w ChPL Everolimus Stada¹⁵: „Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania toksyczności”.
- Koszty ewerolimusu obliczono w oparciu o cenę podaną w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 08.01.2026 r.¹⁶. Do obliczeń przyjęto cenę hurtową brutto za 1 opakowanie Everolimus Stada 10 mg á 30 tabletek (jednomiesięczna terapia). Przyjęta cena komparatora jest najniższą dla ewerolimusu spośród wszystkich dostępnych opakowań 10 mg á 30 tabletek dla kodu ICD 10: C.64 wg Obwieszczenia.
- Dodatkowo, oszacowano koszty kabozantynibu, jako drugiej możliwej do zastosowania opcji terapeutycznej w warunkach polskich. Do oszacowania jego kosztów wykorzystano dawkowanie przedstawione w ChPL Cabometyx¹⁷: „Zalecana dawka produktu Cabometyx w RCC (...) wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności
- Koszty kabozantynibu obliczono w oparciu o dane ze strony IkarPro¹⁸, wyszukując najniższą cenę realną z ostatnich 12 miesięcy dla opakowania 60 mg, 30 tabletek.
- Przyjęto, że jeden rok ma 365 dni.
- Oszacowano koszty roczne interwencji oraz komparatorów. Dodatkowo, dla belzutyfanu oszacowano koszt w oczekiwanym czasie PFS (mediana wyniosła w badaniu rejestracyjnym 4,6 miesiąca).

Tabela 7. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
belzutyfan		
Średni kurs NBP za 1 EUR [zł]	4,2119	https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
Dawka zalecana na podanie [mg]	120	ChPL Welireg
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Welireg
Czas trwania cyklu [dni]	1	ChPL Welireg
Cena za mg [zł]	[redacted]	Baza EURIPID

¹⁵ <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 12.01.2026].

¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 08.01.2026]

¹⁷ https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 09.01.2026].

¹⁸ <https://ikarpro.pl/pl/#/> [dostęp: 08.01.2026].

Założenie	Wartość	Źródło
ewerolimus		
Dawka zalecana na podanie [mg]	10	ChPL Everolimus Stada
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Everolimus Stada
Czas trwania cyklu [dni]	1	ChPL Everolimus Stada
Cena za mg [zł]	16,03	Obwieszczenie MZ
kabozantynib		
Dawka zalecana na podanie [mg]	60	ChPL CABOMETYX
Liczba podań w cyklu 1.	1	ChPL CABOMETYX
Czas trwania cyklu [dni]	1	ChPL CABOMETYX
Cena za mg [zł]	6,72	IKARpro

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.1.2. Wyniki

Tabela 8. Oszacowanie rocznych kosztów terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji i komparatorów

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [zł]	Koszt rocznej terapii [zł]
1	2	3	4	5=2x3x4	6	7=5x6
belzutyfan	120	1	365	43 800	■	■
ewerolimus	10	1	365	3 650	16,03	58 509
kabozantynib	60	1	365	21 900	6,72	147 168

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 9. Oszacowanie różnicy rocznych kosztów interwencji i komparatorów

Wariant	belzutyfan [zł]	ewerolimus [zł]	Różnica [zł] belzutyfan vs ewerolimus	kabozantynib [zł]	Różnica [zł] belzutyfan vs kabozantynib
Minimalny (-20% ceny)	■	58 509	■	147 168	■
Średni	■	58 509	■	147 168	■
Maksymalny (+20% ceny)	■	58 509	■	147 168	■

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Roczny koszt terapii ewerolimusem wyniósł ok. 60 tys. zł, a kabozantynibem – ok. 150 tys. zł. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją (belzutyfan) a ewerolimusem wyniosła ok. ■. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją (belzutyfan) a kabozantynibem wyniosła natomiast ok. ■.

Tabela 10. Oszacowanie kosztów terapii ocenianą technologią z uwzględnieniem PFS (na podstawie badania LITESPARK-005)

PFS	PFS [miesiące]	Liczba cykli w całej terapii [dni]	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Cena za 1 mg [zł]	Koszt terapii do progresji choroby [zł]
1	2	3	4	5	6	7=3*4*6
mediana	4,6	138	120	1	■	■

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w I. roku.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 11. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	150	min	140
		max	160
I. rok			
Koszt leku	■■■■■	min	■■■■■
		max	■■■■■

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego [zł]

Wariant	I. rok
minimalny	■■■■■
podstawowy	■■■■■
maksymalny	■■■■■

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Prognozowany wzrost wydatków ze środków Funduszu Medycznego wyniósł ok. ■■■■■ zł w pierwszym roku.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Weliregu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego jasnomórkowego 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) przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 02.12.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Welireg, belzutifan w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;

- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Do przeglądu systematycznego włączono dwie analizy (CADTH 2025 i Ding 20225). Dodatkowo w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedną analizę z Niemiec (IQWiG).

Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG, 2025 Niemcy Link	Populacja: Dorośli z zaawansowanym (IV stopień) jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym, 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). Typ analizy: analiza kosztów terapii. Horyzont czasowy: 12 miesięcy. Źródła danych: • Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung, GKV</i>). • Dane z badań klinicznych oraz rejestrów (niem. <i>Zentrums für Krebsregisterdaten</i>) dla porównywanych interwencji. • Dane z niemieckiej bazy leków – <i>Lauer-Taxe</i>.	Komparatory oceniane w analizie: • aksytynib; • kabozantynib; • ewerolimus; • lenwatynib w połączeniu z ewerolimusem; • sunitynib. Uwagi: Wyniki przedstawiono jedynie dla komparatorów w warunkach polskich (tj. kabozantynib i ewerolimus).	Koszt roczny terapii na pacjenta: • belzutyfan – 204 564,74 €; • ewerolimus – 4 878,23 €; • kabozantynib – 56 591,06 €. Szacowana liczba pacjentów: 66–942. Komentarze do analizy: • Roczne koszty terapii obejmują wyłącznie koszty leków – nie uwzględniono kosztów dodatkowych. • Oszacowania wielkości populacji docelowej obarczone są niepewnością metodologiczną (zaniżone w przypadku dolnej granicy i niepewne w przypadku górnej granicy).
Canada's Drug Agency CDA-AMC 2025 Kanada Link	Populacja: Dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię systemową (cała populacja badania LITESPARK-005). Typ analizy: analiza kosztów użyteczności, (model typu „<i>partitioned survival model</i>”) z trzema stanami zdrowia: brak progresji, progresja, śmierć. Perspektywa: kanadyjski płatnik usług zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych. Horyzont czasowy: dożywni (38 lat). Źródła danych: • Badanie LITESPARK-005 porównujące belzutyfan z ewerolimusem. Próg „gotowości to zapłaty”: 50 000 CAD/QALY.	Komparatory oceniane w analizie: • aksytynib; • ewerolimus. Uwagi: Wyniki przedstawiono jedynie dla komparatora w warunkach polskich (tj. ewerolimus).	Wyniki: • ICER=731 313 CAD/QALY; • koszt inkrementalny: 214 542 CAD; • inkrementalne QALY: 0,29. Komentarze do analizy: • Miesiąc terapii liczono jako 28 dni. • Analiza wnioskodawcy przewiduje korzyść w zakresie przeżycia w porównaniu z ewerolimusem ale w badaniu klinicznym nie zaobserwowano IS różnicy w wynikach OS. • Eksperci kliniczni wskazali, że osłabienie działania belzutyfanu w czasie jest prawdopodobne i zwrócili uwagę na brak dowodów potwierdzających długoterminową skuteczność leku.
Ding 2025 Link	Populacja: Dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC, u których nastąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu inhibitorami PD-1 lub PD-L1 i/lub terapią celowaną przeciwko VEGF (co najmniej 1 linia leczenia). Typ analizy: analiza efektywności kosztów, (model typu „<i>partitioned survival model</i>”)	Komparatory oceniane w analizie: • ewerolimus. Uwagi: Wyniki przedstawiono jedynie dla danych dotyczących USA.	Koszt roczny terapii na pacjenta: • belzutyfan: 796 227,28 USD; • ewerolimus: 682 483,47 USD. QALY: • belzutyfan: 2,28; • ewerolimus: 1,86. Inkrementalne: • koszt: 113 743,81 USD;

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	z trzema stanami zdrowia: brak progresji, progresja, śmierć . <u>Perspektywa:</u> amerykański płatnik. <u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni. <u>Dyskontowanie:</u> 3%. <u>Próg „gotowości to zapłaty”:</u> 150 000 USD/QALY.		- QALY: 0,42. ICER: 270 864,46 USD/QALY. Komentarze do analizy: - Miesiąc terapii liczono jako 28 dni. - Belzutyfan byłby opłacalny w USA, gdyby jego cena pozostała poniżej 5 524 USD/mg (w analizach cena 6 531 USD/mg).

CAD – dolar kanadyjski

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W niemieckiej analizie wykonanej przez IQWiG przedstawiono porównanie rocznych kosztów leczenia belzutyfanem, ewerolimusem i kabozantynibem. Przy przyjętych przez firmę założeniach, roczny koszt leczenia technologią Welireg w ocenianym wskazaniu był wyższy od kosztu leczenia ewerolimusem oraz kabozantynibem i wyniósł odpowiednio: 204 564 € (ok. 870 tys. zł) vs 4 878 € (ok. 20 tys. zł) vs 56 591 € (ok. 240 tys. zł).

Według analizy ekonomicznej zawartej w raporcie kanadyjskiej agencji ds. leków, koszt inkrementalny terapii belzutyfanem w porównaniu do terapii ewerolimusem wynosi 214 542 CAD (ok. 560 tys. zł) przy inkrementalnym QALY=0,29, co daje ICER o wartości 731 313 CAD/QALY (ok. 1,9 mln zł/QALY), przewyższając tym samym próg gotowości do płacenia (ang. *willingness-to-pay threshold*). Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do inkrementalnej korzyści belzutyfanu względem ewerolimusu w zakresie przeżycia całkowitego, biorąc pod uwagę brak uzyskania istotnych statystycznie różnic dla tego wskaźnika w badaniu rejestracyjnym technologii Welireg.

Analiza dla warunków amerykańskich (Ding 2025) wykazała, że technologia Welireg nie jest kosztowo-efektywna. ICER oszacowany dla porównania belzutyfanu z ewerolimusem wyniósł 270 864 USD/QALY (ok. 980 tys. zł/QALY), przewyższając próg gotowości do płacenia.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Założono, iż wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię.
- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.
- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Brak uwzględnienia efektów zdrowotnych – nie uwzględniono korzyści klinicznych, które mogą wpływać na inne koszty systemowe.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany roczny koszt terapii na jednego pacjenta z wykorzystaniem ocenianej technologii wyniósł ok. [REDAKTOWANO] zł. Roczny koszt terapii komparatorem z badania rejestracyjnego, tj. ewerolimusem wyniósł ok. 60 tys. zł. Różnica w rocznych kosztach terapii wyniosła około [REDAKTOWANO]. Ponadto oszacowano koszty terapii kabozantynibem, jako drugiej możliwej do zastosowania opcji terapeutycznej w warunkach polskich. Roczny koszt terapii kabozantynibem wyniósł około 150 tys. zł, co oznacza, że jest on [REDAKTOWANO] zł w porównaniu z oszacowanym rocznym kosztem terapii ocenianą interwencją.

Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego wskazują, że prognozowany wzrost wydatków wyniesie ok. [REDAKTOWANO] zł w pierwszym roku w przypadku podjęcia decyzji o refundacji belzutyfanu.

Należy podkreślić, że, brakuje danych na temat odsetka pacjentów, którzy ostatecznie skorzystają z leczenia belzutyfanem w III. jak i kolejnych linii leczenia, co wiąże się z niepewnością przeprowadzonych prognoz budżetowych. Analizy nie uwzględniały również ewentualnych mechanizmów dzielenia ryzyka (RSS), które mogłyby wpłynąć na rzeczywiste koszty po stronie płatnika.

W ramach przeglądu opublikowanych analiz HTA odnaleziono dokumenty, w których porównywano belzutyfan do innych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu leków, w tym do komparatorów dostępnych w Polsce (ewerolimusu i kabozantynibu). Wyniki dwóch analiz (Ding 2025 i CDA-AMC 2025) potwierdziły, że terapia

belzutyfanem nie jest efektywna kosztowo, przekraczając próg gotowości do płacenia (ang. *willingness-to-pay threshold*) zarówno w warunkach amerykańskich jak i kanadyjskich.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Welireg (belzutyfan) w monoterapii w leczeniu zaawansowanego jasnowokomórkowego 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) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.12.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Welireg i belzutyfan. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne, jedną informację o odstąpieniu od oceny oraz jedną informację o trwającej ocenie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2025 Link	Wcześniej leczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy.	zawieszona	Wnioskodawca poinformował, że nie zamierza (w tej chwili) przedkładać dowodów do niniejszej oceny. W związku z tym NICE podjęło decyzję o zawieszeniu oceny.
Canada's Drug Agency (cda-amc) Kanada 2025 Link	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po zastosowaniu PD-1 lub PD-L1 oraz inhibitora kinazy tyrozynowej czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF-TKI).	pozytywna warunkowa	Welireg powinien być refundowany wyłącznie w przypadku, gdy jest przepisywany przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu zaawansowanego RCC oraz gdy koszt Weliregu zostanie obniżony. <u>Uzasadnienie decyzji:</u> • Dowody z badań klinicznych wykazały, że Welireg opóźniał postęp choroby i przedłużał odpowiedź guza w porównaniu z ewerolimusem. • Welireg spełnia potrzeby pacjentów, ponieważ poprawia kontrolę choroby i może utrzymać jakość życia związaną ze zdrowiem, opóźnia postęp choroby i oferuje dodatkową opcję leczenia w porównaniu z ewerolimusem. • Welireg nie stanowi dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej przy publicznej cenie katalogowej. W związku z tym konieczna jest obniżka ceny (o co najmniej 74% do 82%). • Rzeczywisty wpływ na budżet jest niepewny i będzie zależał od wykorzystania Weliregu w trzeciej lub czwartej linii terapii.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2025 Link	Leczenie w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnowokomórkowym rakiem nerki, u których doszło do progresji choroby po co najmniej dwóch liniach leczenia obejmujących inhibitor PD-(L)1 i co najmniej dwie terapie ukierunkowane na VEGF.	pozytywna	Na posiedzeniu w dniu 18 września 2025 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), uzupełniając załącznik XII o substancję czynną belzutyfan. <u>Zakres zastosowania decyzji:</u> zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem. <u>Dodatkowa korzyść w porównaniu z odpowiednią terapią alternatywną:</u> • ewerolimus – belzutyfan wykazał niewielką dodatkową korzyść kliniczną;

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			• aksytynib, kabozantynib, lenwatynib w połączeniu z ewerolimusem lub sunitynib – dodatkowa korzyść nie została udowodniona.
Zorginstituut Nederland (ZIN) Holandia 2025 Link	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnowomórkowym rakiem nerki, który postępuje po dwóch lub więcej liniach terapii obejmujących inhibitor PD-(L) 1 i co najmniej dwie terapie ukierunkowane na VEGF.	w trakcie	Welireg znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>). W blokadzie umieszczane są tylko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym. Lek ten oczekuje na dalsze analizy porównujące z obecnym standardem opieki, biorąc po uwagę zaproponowaną cenę w odniesieniu do aktualnie dostępnych terapii.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W pozytywnej warunkowo rekomendacji kanadyjskiej oraz pozytywnej rekomendacji niemieckiej zwraca się głównie uwagę na niewielkie dodatkowe korzyści kliniczne leczenia belzutyfanem w porównaniu z monoterapią ewerolimusem oraz na wysoką cenę leku.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Choueiri 2024** Choueiri T, Powles T, Peltola K, et al. Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England journal of medicine. 391. 710-721. doi: 10.1056/NEJMoa2313906. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2313906> [dostęp 24.11.2025 r.].
- NCT04195750** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04195750> [dostęp: 25.11.2025].
- Powles 2025** Powles T, Choueiri TK, Albiges L, et al. Health-related quality of life with belzutifan versus everolimus for advanced renal cell carcinoma (LITESPARK-005): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2025 Apr;26(4):491-502. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00032-4. Epub 2025 Mar 17. PMID: 40112850; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40112850/> [dostęp 24.11.2025 r.].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CDA-AMC 2025** Canada's Drug Agency (CDA-AMC) 2025, Kanada, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0386_Welireg_FINAL_Rec.pdf [dostęp 02.12.2025 r.].
- ESMO 2025 v1.1** European Society for Medical Oncology (ESMO) 2025, Europa, <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-renal-cell-carcinoma/advanced-and-metastatic-disease/systemic-treatment-for-advanced-and-metastatic-ccrc> [dostęp: 21.11.2025 r.].
- G-Ba 2025** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025, Niemcy, <https://www.g-ba.de/beschluesse/7440/> [dostęp: 02.12.2025 r.].
- NCCN v 1.2026** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2026, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf [dostęp 21.11.2025 r.].
- NICE 2025** National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2025, Wielka Brytania <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11086> [dostęp 02.12.2025 r.].
- PTOK 2022** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2022, Polska, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_07_1_Zalecenia_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_nerkowokomorkowym_20220527.pdf [dostęp: 04.12.2025r.].
- ZIN 2025** Zorginstituut Nederland (ZIN) 2025, Holandia, <https://www.zorginstituutnederland.nl/wie-wij-zijn/organisatie> [dostęp 02.12.2025 r.].

Pozostałe publikacje

- AOTMIT OT.422.89.2019 OT.422.97.2019** https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/264/RPT/ot.422.89.2019_ot.422.97.2019_cabometyx_rdtl_bip.pdf [dostęp: 09.01.2026].
- AWA Cabometyx** Analiza weryfikacyjna Cabometyx w ramach programu lekowego: leczenie raka nerki (ICD-10 C64), https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/299/AWA/299_OT.4331.47.2020_Cabometyx_RCC_BIP.pdf [dostęp: 08.01.2026].
- ChPL Cabometyx** ChPL Cabometyx https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 09.01.2026].
- ChPL Welireg** Charakterystyka Produktu Leczniczego Welireg, data ostatniej aktualizacji 27.02.2025 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/welireg-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 21.11.2025].
- ChPL Everolimus Stada** <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 12.01.2026].
- CDA-AMC 2025** Belzutifan (Welireg): Indication: For the treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma following a programmed death receptor-1 or programmed death-ligand 1 inhibitor and a vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor: Reimbursement Recommendation [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2025 Jul. Report No.: PC0386. PMID: 40857376.
- Ding 2025** Ding B, Yao H, Tao T et al. Cost-effectiveness analysis of belzutifan versus everolimus for previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma in the United States and China. Ther Adv Med Oncol. 2025 Oct 2;17:17588359251379708. doi: 10.1177/17588359251379708. PMID: 41049582; PMCID: PMC12491818.
- EPAR Welireg** European Public Assessment Report Welireg, EPAR Welireg https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/welireg-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 21.11.2025].
- EudraVigilance** EudraVigilance Database, <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 26.11.2025].
- FDA** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 26.11.2025].
- IKARpro** Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem https://ikarpro.pl/pl/baza/#/drugProgrammes/pricesWholesale?group_id=ceny&id=ch&locale=pl&method=show&search_type=advanced&tryb%5B%5D=subst&obw_id_arg=81&szukane%5B%5D=Cabozantinibum [dostęp: 08.01.2026].
- IQWiG 2025** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025, Niemcy https://www.iqwig.de/download/a25-45_belzutifan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp 02.12.2025 r.].
- Medycyna Praktyczna** Medycyna Praktyczna, 2025, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.10> [dostęp: 24.11.2025].

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 4.02.2026 r.].
Onkologia MZ	Ministerstwo Zdrowia, Kompendium chorób nowotworowych, Nowotwór nerki, Epidemiologia, https://onkologia.pacjent.gov.pl/pl/kompendium-chorob-nowotworowych/nerka/epidemiologia [dostęp: 24.11.2025].
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6 [dostęp: 26.11.2025].
WHO, VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 26.11.2025].

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: jasnomórkowy rak nerki (kolejne linie terapii)

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2022 (Polska) Link	Leczenie trzeciej linii chorych na jasnomórkowego RCC - Leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u chorych na uogólnionego raka jasnomórkowego nerki w dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do leczenia systemowego (III, A). - Decyzja dotycząca zastosowania czwartej lub kolejnych linii leczenia powinna być podejmowana indywidualnie (IV, C). - Chorzy na uogólnionego raka jasnomórkowego nerki po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii niwolumab (I, B). - Chorzy na uogólnionego raka jasnomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (II, B). - U chorych na uogólnionego raka jasnomórkowego nerki po leczeniu inhibitorem wielokinazowym oraz ewerolimusem w leczeniu trzeciej linii można zastosować sorafenib (I, B), kabozantynib (IV, B) lub niwolumab (IV, B). - Chorzy na uogólnionego raka jasnomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie inhibitorem wielokinazowym powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (IV, B). - Chorzy na uogólnionego raka jasnomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie kabozantynibem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C). - Chorzy na uogólnionego jasnomórkowego raka nerki po sekwencyjnym leczeniu z użyciem skojarzenia inhibitora wielokinazowego i immunoterapii, a następnie kabozantynibu powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C). Jakość dowodów naukowych: I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją. II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego). III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych. IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów. Kategorie rekomendacji: A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej. B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej. C – Wskazania określone indywidualnie.
European Society For Medical Oncology ESMO 2025 v.1.1 (Europa) Link	Management of Advanced and Metastatic Disease: Further-line (≥3) Treatment for clear-cell RCC - Sequencing VEGFR TKI therapy [III, B] or belzutifan [I, B] can be recommended. - Belzutifan [ESMO-MCBS v2.0 score: 1] should be considered instead of everolimus in heavily pretreated patients (after PD-1- and VEGFR-targeted therapy) [I, B; FDA approved for patients with advanced RCC following a PD-1 or PD-L1 inhibitor and a VEGF-TKI; EMA approved for patients with unresectable, locally advanced or metastatic RCC that progressed following two or more lines of therapy that included a PD-(L)1 inhibitor and at least two VEGF-targeted therapies]. - Everolimus remains an option for patients who have received PD-1- and VEGFR-targeted therapy [II, C], but other approaches are preferable. Everolimus should be considered when other approaches (belzutifan, other VEGFR TKIs) are not available. - The use of further PD-(L)1-targeted therapy after progression on first-line PD-1-targeted therapy is not recommended [I, D]. Levels of evidence: I – evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity; II – small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity; III – prospective cohort studies; IV – retrospective cohort studies or case-control studies; V – studies without control group, case reports, expert opinions. Grades of recommendation: A – strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended; B – strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended; C – insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional;

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<i>D – moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended;</i> <i>E – strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.</i>
National Comprehensive Cancer Network NCCN v. 1.2026 (USA) Link	<i>The NCCN Kidney Cancer Panel recently stratified the subsequent therapies for ccRCC based on whether the patients have received any prior IO (immuno-oncology) therapy. The recommended options are now further categorized into "IO therapy naïve" and "prior IO therapy."</i> <u>Subsequent therapy for clear cell histology (in alphabetical order by category) <u>Prior IO Therapy:</u></u> <u>Preferred:</u> • None <u>Other Recommended:</u> • Axitinib [cat. 2A] • Belzutifan [cat. 2A] • Cabozantinib [cat. 2A] • Everolimus/Lenvatinib [cat. 2A] • Tivozanib [cat. 2A] <u>Useful in Certain Circumstances:</u> • Everolimus • Ipilimumab + Nivolumab • Lenvatinib • Pazopanib • Sunitinib • Axitinib + Pembrolizumab [cat. 2B] • Bevacizumab [cat. 2B] • Cabozantinib + Nivolumab [cat. 2B] • Lenvatinib + Pembrolizumab [cat. 2B] <i>The Panel included belzutifan as a category 2A, other recommended regimen for patients who had prior IO therapy, particularly those who received PD-1/L1 and VEGF inhibitors. For patients who are IO therapy naïve, belzutifan is a category 2B, useful in certain circumstances subsequent therapy option for patients with ccRCC.</i> Levels of evidence: <i>Category 1 - Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 2A - Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 2B - Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but, <85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 3 Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</i>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 16. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Welireg w bazie Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (24.11.2025 r.)
#1	belzutifan	52
#2	Welireg	2
#3	#1 OR #2	53
#4	"renal cell carcinoma" OR "RCC" OR "renal carcinomas"	3 823
#5	#3 AND #4	49

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Welireg w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (24.11.2025 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 340 020

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (24.11.2025 r.)
#2	belzutifan	203
#3	Welireg	204
#4	#2 OR #3	204
#5	"renal cell carcinoma" OR "RCC" OR "renal carcinomas"	62 090
#6	#1 AND #4 AND #5	40

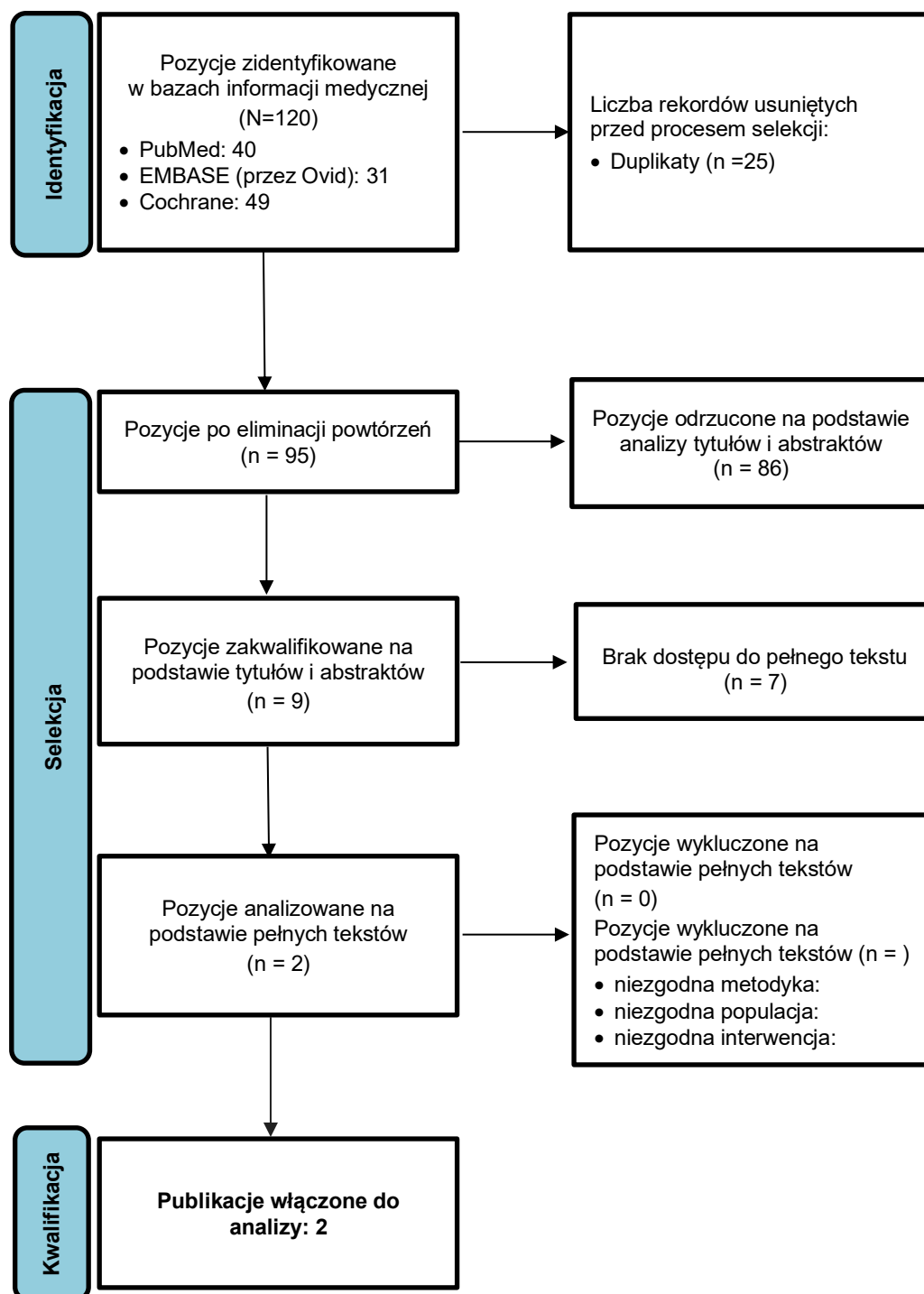
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Welireg w bazie Embase via Ovid

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (24.11.2025 r.)
#1	"random*".af.	2 858 488
#2	randomized controlled trial.af.	1 443 591
#3	controlled clinical trial.af.	502 320
#4	placebo.af.	649 451
#5	clinical trials.af.	1 149 547
#6	(Welireg OR belzutifan).af.	612
#7	(renal cell carcinoma OR RCC OR renal carcinomas).af.	103 999
#8	(immune checkpoint OR PD-L1 OR PD 1 OR PD L1 OR PD-1).af	181 886
#9	(anti-angiogenic OR VEGF OR vascular endothelial growth factor).af	183 432
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 943 250
#11	#6 AND #7 AND #8 AND #9 AND #10	31

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji



9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 19. Kluczowe kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Welireg

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy jasnomórkowy rak nerki (RCC).	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy WELIREG jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu zaawansowanego jasnomórkowego raka nerkowokomórkowego (...).”
Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, oceniona przez lokalnego badacza/ośrodek radiologiczny.	Brak odniesienia w ChPL.
Radiologiczna progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia ogólnoustrojowego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego RCC z zastosowaniem zarówno inhibitora punktu kontrolnego PD-1/PD-L1, jak i inhibitora kinazy tyrozynowej receptora VEGF – stosowanych sekwencyjnie lub w skojarzeniu.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy WELIREG jest wskazany (...) 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).”
Nie więcej niż 3 wcześniejsze schematy leczenia ogólnoustrojowego z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego RCC.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy WELIREG jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu zaawansowanego jasnomórkowego 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).”
Wiek ≥ 18 lat, hemoglobina ≥ 10 g/dl oraz wynik w skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy WELIREG jest wskazany (...) u dorosłych pacjentów (...).” 4.2 Dawkowanie i sposób podawania „Niedokrwistość – hemoglobina < 8 g/dl (...) wskazana transfuzja): - wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów do $\leq$ stopnia 2.; - wznović leczenie tą samą lub zmniejszoną dawką (zmniejszyć o 40 mg); rozważyć zakończenie leczenia w zależności od stopnia nasilenia i utrzymywania się niedokrwistości.” Brak odniesienia w ChPL do oczekiwanego wyniku w skali Karnofsky'ego przy kwalifikacji do leczenia.
Uczestniczka płci żeńskiej może wziąć udział w badaniu, jeśli nie jest w ciąży, nie karmi piersią oraz spełnia co najmniej jeden z poniższych warunków: - nie jest kobietą w wieku rozrodczym; - jest kobietą w wieku rozrodczym i wyraża zgodę na przestrzeganie zaleceń dotyczących antykoncepcji przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 30 dni po ostatniej dawce interwencji badanej w ramieniu belzutyfanu i przez co najmniej 8 tygodni po ostatniej dawce interwencji badanej w ramieniu ewerolimusu.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację „Belzutyfanu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia belzutyfanem.” „Brak danych dotyczących obecności belzutyfanu lub jego metabolitów w mleku ludzkim, ich wpływu na dziecko karmione piersią lub wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, zaleca się kobietom, aby nie karmiły piersią podczas leczenia belzutyfanem i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.”
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Występowanie któregokolwiek z poniższych: - hipoksja definiowana jako saturacja tlenowa $< 92\%$ w spoczynku (pomiar pulsoksymetrem); - konieczność okresowego stosowania tlenoterapii uzupełniającej; - konieczność przewlekłej tlenoterapii uzupełniającej.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania „Niedotlenienie: - stopień 3. bez objawów (zmniejszona saturacja tlenem w spoczynku, (np. odczyt pulsoksymetru $< 88\%$ (...)): - możliwość kontynuacji lub wstrzymania leczenia do czasu ustąpienia objawów do $\leq$ stopnia 2; - wznović leczenie zmniejszoną dawką (zmniejszyć o 40 mg) lub zakończyć leczenie w zależności od nasilenia i utrzymywania się niedotlenienia; - stopień 3. z objawami (zmniejszona saturacja tlenem w spoczynku, (np. odczyt pulsoksymetru $< 88\%$ (...)): - wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów do $\leq$ stopnia 2;

Badanie rejestracyjne	ChPL
	- o wznowić leczenie zmniejszoną dawką (zmniejszyć o 40 mg) lub zakończyć leczenie w zależności od nasilenia i utrzymywania się niedotlenienia; • stopień 4. (zagrożające życiu upośledzenie czynności dróg oddechowych; wymagana pilna interwencja (np. tracheotomia lub intubacja)); - o zakończyć leczenie.”
Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Uwaga: Pacjenci z uprzednio leczonymi przerzutami do mózgu mogli uczestniczyć w badaniu, pod warunkiem że byli radiologicznie stabilni (tj. bez cech progresji) przez co najmniej 4 tygodnie (28 dni).	Brak odniesienia w ChPL.
Klinicznie istotna choroba sercowa, w tym niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od pierwszego dnia podania leku badanego lub zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV według klasyfikacji <i>New York Heart Association</i> .	Brak odniesienia w ChPL.
Niewyrównane nadciśnienie tętnicze definiowane jako skurczowe ciśnienie krwi ≥ 150 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 90 mm Hg.	Brak odniesienia w ChPL.
Umiarkowana do ciężkiej niewydolność wątroby (klasa B lub C wg Child–Pugh).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania „Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi (bilirubina całkowita $\leq$ górna granica normy (GGN) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $>$ GGN lub bilirubina całkowita > 1 do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) lub umiarkowanymi (bilirubina całkowita w zakresie $> 1,5 \times$ GGN i $\leq 3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT lub stopień B wg klasyfikacji Child–Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem belzutyfanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.”
Stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów lub induktorów cytochromu CYP3A4, których nie można odstawić na czas trwania badania.	4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji „Badania <i>in vitro</i> i badania farmakogenomiczne wskazują, że belzutyfan jest metabolizowany przez UGT2B17 i przez CYP2C19, oraz że belzutyfan indukuje CYP3A4 w sposób zależny od stężenia.”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Welireg, ChPL Welireg, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04195750?term=NCT04195750&rank=1> [dostęp: 25.11.2025].

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Welireg (data ostatniego wyszukiwania: 02.12.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 995 521
#2	belzutifan OR Welireg	208
#3	#1 AND #2	9

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

