



Rekomendacja nr 197/2025

z dnia 17 grudnia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Welireg (belzutyfan) w ramach programu lekowego
„Leczenie pacjentów z chorobą Von Hippel-Lindau (ICD-10: Q85.8)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Welireg (belzutyfan) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą Von Hippel-Lindau (ICD-10: Q85.8)”, bezpłatnie dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej **pod warunkiem** obniżenia kosztów refundacji leczenia produktem leczniczym Welireg (belzutyfan) ponoszonych w ramach proponowanego programu lekowego do poziomu odpowiadającego dotychczasowym wydatkom płatnika ponoszonym na finansowanie w ramach importu docelowego i Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL), w tym znaczne pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) poprzez dodanie dodatkowych elementów pozwalających na znaczne obniżenie kosztu leku, a także gwarantujących zwrot kosztów poniesionych przez płatnika w przypadku braku skuteczności leczenia.

Uzasadnienie

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z potwierdzoną chorobą von Hippel-Lindau (VHL), z co najmniej jedną wymagającą leczenia zmianą nowotworową związaną z VHL, spośród: miejscowego raka nerkowokomórkowego, naczynek krwionośnych zarodkowych ośrodkowego układu nerwowego lub nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u których leczenie miejscowe zostało uznane za nieodpowiednie. Zgodnie z zapisami proponowanego programu, leczenie może być zastosowane u pacjentów bez wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego zmiany będącej podstawą kwalifikacji do terapii belzutyfanem. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym.

Obecnie w analizowanym wskazaniu brak jest alternatywnej opcji terapeutycznej finansowanej ze środków publicznych. Komparatorem dla ocenianej interwencji jest aktywny nadzór, uwzględniający szereg świadczeń stosowanych u pacjentów z VHL, w tym wizyty u specjalistów (okulista, audiolog, onkolog) oraz badania obrazowe (MR, USG i TK jamy brzusznej, MR OUN). W Polsce istnieje świadczenie gwarantowane przeznaczone dla pacjentów z VHL „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL)” obejmujące poradnictwo, badania genetyczne, nadzór i badania diagnostyczne.

Zarówno oceniana interwencja jak i aktywny nadzór są zalecane przez międzynarodowe wytyczne kliniczne oraz przez ekspertów.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badania porównującego belzutyfan z wybranym komparatorem (aktywny nadzór, AS). Wnioskowanie opiera się na porównaniu z zastosowaniem techniki *propensity score matching* oraz naiwnym porównaniu wyników dwóch niezależnych badań jednoramiennych: LITESPARK-004 oraz VHL-NHS.

W populacji pacjentów z VHL i obecnością raka nerkowokomórkowego (ang. RCC, renal cell carcinoma), z innymi manifestacjami lub bez, leczonych belzutyfanem w badaniu LITESPARK-004, odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) wyniósł 70%, w tym odpowiedź całkowitą (CR) osiągnięto u 11% chorych. Dla porównania, w grupie objętej AS (VHL-NHS) ORR wyniósł 2%, a CR nie zaobserwowano u żadnego pacjenta w okresie obserwacji. U 20% pacjentów z grupy AS odnotowano progresję choroby (PD) – czego nie raportowano u żadnego z pacjentów leczonych belzutyfanem (BLZ).

W badaniu LITESPARK-004 mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów leczonych BLZ nie została osiągnięta w ciągu 5-letniego okresu obserwacji, w badaniu VHL-NHS u pacjentów objętych aktywnym nadzorem mediana PFS wyniosła ok. 33 miesiące w 10-letnim okresie obserwacji.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną wnioskowana interwencja jest nieefektywna kosztowo względem aktywnego nadzoru. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego, związanych z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w ramach programu lekowego. Należy zwrócić uwagę na koszty finansowania ocenianej interwencji ponoszone przez płatnika publicznego w ramach importu docelowego i RDTL.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, istotne ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, szacowane znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego oraz warunkowo pozytywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne jedynie po spełnieniu warunków ujętych w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Welireg (belzutyfan), tabletki powlekane, 40 mg, 90 szt., GTIN: 00191778024418, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

ICD-10: Q85.8 Inne fakomatozy niesklasyfikowane gdzie indziej (w tym: Zespół: Peutza-Jeghersa; Zespół: Sturge'a-Webera(-Dimitriego); Zespół: von Hippela-Lindaua)

Choroba von Hippel-Lindau (VHL) jest rzadkim zespołem dziedzicznym spowodowanym mutacjami germinalnymi genu supresorowego nowotworów, który jest przekazywany w sposób autosomalny dominujący. Zaburzenie to występuje u około jednego na 36 000 żywych urodzeń. Rozwój nowotworów wynika z inaktywacji lub utraty pozostałego allelu typu dzikiego w podatnej komórce.

Osoby dotknięte chorobą są narażone przez całe życie na ryzyko rozwoju nowotworów i torbieli w kilku narządach, w tym w nerkach, mózgu i rdzeniu kręgowym, trzustce i siatkówce. Nowotwory mogą być łagodne (niezłośliwe) lub złośliwe i mogą pojawić się po raz pierwszy w młodym wieku dorosłym; jednak objawy choroby VHL mogą występować przez całe życie, a penetracja jest prawie całkowita w wieku 70 lat. Nowotwory często występują jednocześnie w wielu narządach w postaci wieloogniskowej, a chorzy są narażeni na ryzyko rozwoju nawracających nowotworów przez całe życie. Średni wiek rozpoznania nowotworu VHL wynosi 26 lat (zakres: od 1 do 70 lat). Chociaż rzadko zdarza się, aby u jednego pacjenta występowały wszystkie manifestacje VHL, często współistnieje więcej niż jeden typ nowotworu.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w analizowanym wskazaniu brak jest alternatywnej opcji terapeutycznej finansowanej ze środków publicznych. Komparatorem dla ocenianej interwencji jest aktywny nadzór, uwzględniający szereg świadczeń stosowanych u pacjentów z VHL, w tym wizyty u specjalistów (okulista, audiolog, onkolog) oraz badania obrazowe (MR, USG i TK jamy brzusznej, MR OUN). Obecnie w Polsce istnieje również świadczenie gwarantowane przeznaczone dla pacjentów z VHL „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL)” obejmujące poradnictwo, badania genetyczne, nadzór i badania diagnostyczne.

Zarówno oceniana interwencja jak i aktywny nadzór są zalecane przez międzynarodowe wytyczne kliniczne oraz przez ekspertów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Belzutyfan jest inhibitorem czynnika transkrypcyjnego indukowanego niedotlenieniem 2 alfa (ang. HIF-2 α , hypoxia-inducible factor 2 alpha). Przy prawidłowych stężeniach tlenu HIF-2 α jest celem degradacji przez białko VHL. Zaburzenie funkcji białka VHL prowadzi do akumulacji HIF-2 α . W konsekwencji HIF-2 α przemieszcza się do jądra i reguluje geny odpowiedzialne za ekspresję, związane z proliferacją komórek, angiogenezą i wzrostem guza. Belzutyfan wiąże się z HIF-2 α i w warunkach niedotlenienia lub zaburzenia funkcji białka VHL blokuje interakcje HIF-2 α -HIF-1 β , co prowadzi do ograniczonej transkrypcji i ekspresji genów docelowych HIF-2 α .

Belzutyfan 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 (ang. RCC, renal cell carcinoma), naczynek krwionośnych zarodkowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (ang. CNS, central nervous system) lub nowotworów neuroendokrynnych trzustki (ang. pNET, pancreatic neuroendocrine tumours), u których zabiegi miejscowe są nieodpowiednie.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

LITESPARK-004 – badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania belzutyfanu u dorosłych pacjentów z nowotworami związanymi z chorobą VHL (publikacja główna Jonasch 2021 oraz 8 publikacji dodatkowych);

VHL Natural History Study – retrospektywne badanie dotyczące naturalnego przebiegu choroby VHL i związanych z nią guzów nerki (RCC) dostarczające danych na temat skuteczności komparatora (aktywny nadzór);

10 retrospektywnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo belzutyfanu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej: Alsadoun 2025, Amaral 2025, Chidharla 2023, Demers 2023, Iliopoulos 2023, Jamshidi 2024, Thomsen 2024, Zamarud 2023, Stephenson 2025 i Winer 2025

5 przeglądów systematycznych uwzględniających ocenianą interwencję: Jamshidi 2024, Jonasch 2024, Palavani 2024, Pumford 2024 i Valdes 2024.

Zestawienie wyników – belzutyfanu vs aktywny nadzór (AS)

Wyniki pochodzą z porównania wykorzystującego m.in. technikę *propensity score matching* uwzględniającego dane z badania LITESPARK-004 (dla belzutyfanu) i badania VHL Natural History Study (VHL-NHS, dla komparatora – aktywnego nadzoru). Wyniki po dostosowaniu *propensity score* są dostępne dla odsetka odpowiedzi obiektywnej (ORR) oraz czasu do leczenia chirurgicznego (TTS). Dla pozostałych punktów końcowych zestawiono jedynie wyniki z dwóch ww. badań (porównanie naiwne).

Odpowiedź na leczenie

W populacji pacjentów z VHL i obecnością RCC (z innymi manifestacjami lub bez), leczonych belzutyfanem w badaniu LITESPARK-004, ORR wyniósł 70%, w tym CR osiągnięto u 11% chorych. Dla porównania, w grupie objętej AS (VHL-NHS) ORR wyniósł 2%, a CR nie zaobserwowano u żadnego pacjenta w okresie obserwacji. Wartość ORR [95%CI] po dostosowaniu *propensity score* wyniosła 63,9% [51,9; 76,0] dla BLZ i 1,5% [0,0; 3,3] dla AS. U 20% pacjentów z grupy AS odnotowano PD – czego nie raportowano u żadnego z pacjentów leczonych belzutyfanem.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu LITESPARK-004 mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów leczonych BLZ nie została osiągnięta w ciągu 5-letniego okresu obserwacji, w badaniu VHL-NHS u pacjentów objętych

aktywnym nadzorem mediana PFS wyniosła ok. 33 miesiące w 10-letnim okresie obserwacji. Prawdopodobieństwo braku progresji po 24 mies. wyniosło 96% w grupie BLZ i 69% w grupie AS.

Skuteczność leczenia BLZ utrzymywała się również w dłuższym horyzoncie czasowym – po 48 mies. (najdłuższy dostępny punkt czasowy) odsetek pacjentów bez progresji wynosił 81%. Dla grupy objętej jedynie AS nie raportowano danych z 48. mies., natomiast po 24 mies. odsetek pacjentów bez progresji był niższy (69%) niż w grupie BLZ po dwukrotnie dłuższym okresie obserwacji (81%). Dodatkowo, dane z 60. i 72. mies. wskazują na dalszy spadek prawdopodobieństwa PFS w grupie AS – odpowiednio do 37% i 32%.

Zmiana wielkości guza

W badaniu LITESPARK-004 wykazano, że terapia BLZ prowadzi do regresji wielkości guzów nerki, co potwierdza ujemna wartość mediany rocznego wskaźnika zmiany rozmiaru guza: -3,0 [-5,0; -1,2] mm/rok. Dla porównania, w grupie pacjentów objętych AS (badanie VHL-NHS) mediana tego wskaźnika wyniosła 1,6 [0,7; 2,4] mm/rok, co wskazuje na stopniowy wzrost guzów u osób nieleczonych. W grupie tej powiększenie zmiany odnotowano w przypadku 91% obserwowanych guzów.

Leczenie miejscowe

W badaniu LITESPARK-004 w okresie obserwacji wynoszącym ok. 50 mies. interwencję chirurgiczną z powodu RCC przeprowadzono u 21% pacjentów otrzymujących BLZ. Choć dla grupy AS (VHL-NHS) nie były dostępne dane obejmujące dokładnie ten sam okres obserwacji, analiza czasu do 1. operacji wskazuje, że przy zbliżonej długości follow-up (44,4 mies.) zabiegowi poddano 50% pacjentów, a po 60 mies. odsetek ten wzrósł do 57%.

Wśród pacjentów leczonych BLZ mediana czasu do 1. interwencji chirurgicznej nie została osiągnięta przy medianie obserwacji wynoszącej 49,9 mies., podczas gdy w grupie AS wyniosła ona 44,4 mies. [35,7; 51,1]. W tekście publikacji Chavarriaga 2025 podano wyższą wartość TTS dla kohorty z badania VHL-HNS, tj. 51,3 mies. [43,8-NR].

Skuteczność praktyczna

Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność belzutyfanu w leczeniu nowotworów związanych z VHL.

Wskaźnik odpowiedzi dla RCC wynosił 72-73%, co stanowi skuteczność porównywalną z wynikami badania klinicznego. W przypadku naczyńiaków OUN odsetek ten mieścił się w przedziale 47-89%, wskazując na co najmniej równą, a miejscami wyższą skuteczność niż w badaniu klinicznym.

W przypadku pNET związanych z VHL wyniki dwóch badań RWD były rozbieżne – w jednym odpowiedź odnotowano u 71% pacjentów, natomiast w drugim, obejmującym niewielką próbę, odpowiedź uzyskano u 18% chorych. Przyczyną tej rozbieżności mogą być czynniki losowe wynikające z małej liczebności próby. Po uśrednieniu wyników obu badań RWD wskaźnik ORR wynosi 56%, co stanowi wartość liczbowo niższą niż ta obserwowana w badaniu klinicznym (90%).

Opracowania wtórne

Wszystkie przeglądy systematyczne (n=5) otrzymały krytycznie niską ocenę w skali AMSTAR II. Tylko jeden z włączonych przeglądów systematycznych zawierał metaanalizę badań (Palavani 2024). Metaanaliza ta obejmowała badania RWD (łącznie 103 pacjentów), gdzie odnotowano PR i CR u kolejno 75% i 1% pacjentów leczonych belzutyfanem. SD raportowano u 31%, natomiast wskaźnik PD wyniósł 2%. Skumulowana częstość wybranych AE – anemii i zmęczenia wyniosła odpowiednio 81% i 79%.

Bezpieczeństwo

W badaniu LITESPARK-004 zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem oraz AEs związane z leczeniem, wystąpiły u wszystkich pacjentów (100%). AEs stopnia 3–5 odnotowano u 49%, natomiast SAE (poważne zdarzenia niepożądane) zgłoszono u 33% osób. Żadne z AEa stopnia 4. ani 5., w tym AEs

prowadzące do zgonu, nie zostały ocenione przez badaczy jako związane z leczeniem. U 10 pacjentów (23%) konieczne było dostosowanie dawkowania belzutyfanu z powodu AEs.

Najczęściej raportowanymi AE związanymi z leczeniem były: niedokrwistość (89%), zmęczenie (64%), zawroty głowy (25%), nudności (25%), bóle głowy i duszność (po 18%), bóle mięśni (13%) oraz zwiększenie aktywności ALT (12%). Wśród najczęściej raportowanych AE związanych z leczeniem stopnia 3-5 raportowano niedokrwistość (12%), zmęczenie (5%) oraz zmiany pęcherzowe, hipoksja i zakażenie układu moczowego (po 2%).

W badaniach skuteczności praktycznej profil bezpieczeństwa belzutyfanu pozostawał zgodny z danymi z badania klinicznego. Najczęściej raportowane AEs obejmowały: niedokrwistość (57-100%), zmęczenie (29-100%) oraz zawroty głowy (14-100%). U części pacjentów (8-60%) AEs wymagały dostosowania dawki belzutyfanu. W badaniach uwzględniających raportowanie SAE, nie odnotowano takich zdarzeń. Wśród AEs stopnia 3-5 zidentyfikowano pojedyncze przypadki zdarzeń zakwalifikowanych jako ≥ 3 . stopnia w badaniu Amaral 2025, obejmujące zmęczenie, niedotlenienie oraz wysięk osierdziowy (n = 1 dla każdego z tych zdarzeń).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badania porównującego belzutyfan z wybranym komparatorem (aktywny nadzór). Wnioskowanie opiera się na porównaniu z zastosowaniem techniki *propensity score matching* oraz naiwnym porównaniu wyników dwóch niezależnych badań jednoramiennych: LITESPARK-004 oraz VHL-NHS. Takie zestawienie nie pozwala na formalne, statystyczne porównanie wyników.

Wyniki po dostosowaniu *propensity score* były dostępne jedynie dla odsetka odpowiedzi obiektywnej (ORR) oraz czasu do leczenia chirurgicznego (TTS), natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych porównanie miało charakter porównania naiwnego (bez dostosowania);

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej.

Propozycja instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS). Wnioskodawca zobowiązał się do

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy

Stosowanie leku Welireg w miejsce aktywnego nadzoru jest. Oszacowany ICUR dla porównania Welireg vs aktywny nadzór wyniósł. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto w wariancie z RSS wynosi (oszacowanie względem progu 244 821 PLN/QALY).

Ograniczenia

Ograniczeniem przedstawionej analizy są pewne rozbieżności w zakresie definicji populacji (występujących nowotworów, zasadności leczenia miejscowego) pomiędzy badaniem LITESPARK-004 a uzgodnionym programem lekowym, co wpływa na niepewność w zakresie tego, czy otrzymane wyniki w pełni odnoszą się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Należy zwrócić również uwagę na ograniczenia danych wejściowych do modelu dotyczących efektów zdrowotnych, wynikające z braku badań bezpośrednio porównujących belzutyfan z wybranym komparatorem (aktywny nadzór) i oparcia analizy na wynikach porównania pośredniego (MAIC).

Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana cena zbytu netto ocenianej technologii wynosi [REDAKTOWANO] w wariantcie z RSS (względem aktywnego nadzoru).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczebność populacji docelowej, która rozpocznie leczenie w kolejnych latach horyzontu analizy wyniesie [REDAKTOWANO] w 2026 r., [REDAKTOWANO] w 2027 r. i [REDAKTOWANO] 2028 r. (przy założeniu chorobowości VHL 1 na 46 900 oraz [REDAKTOWANO]). W scenariuszu nowym w analizie podstawowej liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię wynosi [REDAKTOWANO] w I roku, [REDAKTOWANO] w II roku oraz [REDAKTOWANO] w III roku.

Wariant maksymalny analizy zakłada wyższą chorobowość VHL niż w wariantcie podstawowym (1 na 36 000), co się przekłada na [REDAKTOWANO] rozpoczynających leczenie w I roku refundacji. Wariant minimalny analizy zakłada [REDAKTOWANO].

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Welireg (belzutyfan) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 34,8 mln PLN (min. [REDAKTOWANO]; maks. [REDAKTOWANO]) w I roku refundacji;
 - ok. 52,9 mln PLN (min. [REDAKTOWANO]; maks. [REDAKTOWANO]) w II roku refundacji;
 - ok. 54,3 mln PLN (min. [REDAKTOWANO]; maks. [REDAKTOWANO]) w III roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:
 - ok. [REDAKTOWANO] (min. [REDAKTOWANO]; maks. [REDAKTOWANO]) w I roku refundacji;
 - ok. [REDAKTOWANO] (min. [REDAKTOWANO]; maks. [REDAKTOWANO]) w II roku refundacji;
 - ok. [REDAKTOWANO] (min. [REDAKTOWANO]; maks. [REDAKTOWANO]) w III roku refundacji.

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie płatnik publiczny ponosi koszty finansowania ocenianej interwencji w ramach RDTL, a do lipca 2025 roku były ponoszone koszty finansowania w ramach importu docelowego. Koszt finansowania ocenianej interwencji w ramach importu docelowego u 23 pacjentów w 2025 roku (okres od stycznia do lipca) wyniósł ok. 12,2 mln PLN. Łącznie w okresie od stycznia 2023 do lipca 2025 roku lek zrefundowano w ramach importu docelowego u 26 pacjentów za łączną kwotę 25,0 mln PLN. Natomiast w lipcu i sierpniu 2025 r. lek finansowany był w ramach RDTL u 3 pacjentów za łączną kwotę 284,7 tys. PLN.

W scenariuszu nowym oszacowane przez wnioskodawcę wydatki płatnika publicznego ponoszone na finansowanie w ramach programu lekowego (koszt wnioskowanego leku) w wariantcie z RSS wynoszą [REDAKTOWANO] w I roku refundacji oraz [REDAKTOWANO] w II roku refundacji, [REDAKTOWANO] w III roku refundacji.

Proponowane we wniosku refundacyjnym warunki finansowe [REDAKTOWANO]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą braku wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie populacji docelowej w warunkach polskich. Oszacowania zostały przeprowadzone w oparciu o zagraniczne dane epidemiologiczne oraz opinie ekspertów, co w dużym stopniu wpływa na niepewność dotyczącą przedstawionych wyników.

Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki przedstawionych analiz, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający. Sugeruje się znaczne pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka poprzez dodanie dodatkowych elementów pozwalających na znaczne obniżenie kosztu leku, a także gwarantujących zwrot kosztów poniesionych przez płatnika w przypadku braku skuteczności leczenia.

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag do zapisów programu lekowego przedstawionych w Stanowisku wydanym przez Radę Przejrzystości.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- wytyczne postępowania u pacjentów z VHL: międzynarodowe UpToDate 2025 i Daniels 2023 (VHL Alliance), duńskie Binderup 2022;
- wytyczne dotyczące leczenia pNET związanym z VHL: międzynarodowe Laks 2022 (VHL Alliance) oraz amerykańskie National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pNET 2025;
- wytyczne dotyczące leczenia naczyneków zarodkowych OUN / siatkówki związanych z VHL: amerykańskie Daniels 2024, VHL Alliance/ International Society of Ocular Oncology oraz NCCN CNS 2025;
- Wytyczne dotyczące leczenia RCC związanego z VHL: amerykańskie NCCN RCC 2025, europejskie European Society For Medical Oncology (ESMO) 2024 i European Association of Urology (EAU) 2025.

Wytyczne dotyczące terapii vHL zalecają stosowanie belzutyfanu w leczeniu nowotworów związanych z vHL. Belzutyfan stanowi opcję alternatywną dla aktywnego nadzoru. Stosowanie belzutyfanu jest zalecane lub sugerowane u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne: francuską Haute Autorité de Santé (HAS) 2025, australijską Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2024, szkocką Scottish Medicines Consortium (SMC) 2023, dwie rekomendacje warunkowo pozytywne: kanadyjską Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2023 i angielską National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2024, a także niemiecką rekomendację Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) 2025 wskazującą na brak udowodnienia dodatkowych korzyści zdrowotnych. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną w ocenianej populacji; obserwowaną poprawę skuteczności (w porównaniu z aktywnym nadzorem) obciążoną niepewnością (brak badań porównawczych z technologią alternatywną); niepewność oszacowania efektywności kosztowej ze względu na ograniczone dane kliniczne. W dokumencie G-BA 2025 wskazano na brak udowodnienia dodatkowych korzyści zdrowotnych ze względu na brak odpowiednich danych do oceny korzyści.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Welireg (belzutyfan) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w sześciu krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) – w Austrii, Francji, Grecji, Liechtensteinie, Niemczech i Szwajcarii. W pięciu z tych krajów [REDAKTOWANE] finansowanie leku Welireg jest ograniczone [REDAKTOWANE]. Z informacji przekazanych przez wnioskodawcę wynika, że [REDAKTOWANE].

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23 września 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1833.2025.13.KKL) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Welireg (belzutyfan) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą Von Hippel-Lindau (ICD-10: Q85.8)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 181/2025 z dnia 15 grudnia 2025 r.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 181/2025 z dnia 15 grudnia 2025 roku w sprawie oceny leku Welireg (belzutyfan) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą Von Hippel-Lindau (ICD-10: Q85.8)”
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Welireg (belzutyfan) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą Von Hippel-Lindau (ICD-10: Q85.8)”. Analiza weryfikacyjna DAS.423.1.10.2025. Data ukończenia: 5.12.2025.