



Rekomendacja nr 1/2026

z dnia 2 stycznia 2026 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vyloy (zolbetuksymab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Vyloy (zolbetuksymab) w programie lekowym B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Uzasadnienie

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie zolbetuksymabu w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, wykazującym obecność kładyny 18.2 (CLDN18.2)

Obecnie w analizowanym wskazaniu, w programie lekowym B.58, finansowane są: niwolumab (NIV, populacja z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5) oraz pembrolizumab (PEM, populacja z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10). Dodatkowo, od 1 stycznia 2026 r., finansowany jest tislelizumab (w populacji dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$).

Wyżej wymienione terapie są zalecane w aktualnych, polskich oraz międzynarodowych wytycznych postępowania medycznego (NCCN 2025, ESMO 2024).

W ramach analizy klinicznej, odnaleziono dwa badania z randomizacją bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo zolbetuksymabu (ZOLB) i chemioterapii według schematu FOLFOX lub CAPOX (CHT), względem samej chemioterapii (CHT), w których wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie, przy równocześnie gorszym profilu bezpieczeństwa (TRAEs ogółem, TRAEs stopnia ≥ 3 , ciężkich zdarzeń niepożądanych). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ZOLB z pozostałymi refundowanymi komparatorami, tj. niwolumabem i pembrolizumabem.

Wnioskowanie opiera się dodatkowo na wynikach analiz pośrednich (metaanaliza sieciowa), na podstawie których

[Redacted text block]

Należy zauważyć, że wyniki porównania pośredniego przedstawiono jedynie dla parametrów względnych, a wnioskowanie na ich podstawie jest niepełne i charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną wnioskowana interwencja jest droższa i skuteczniejsza od aktualnie stosowanych terapii. Ponadto, wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego, związanych z refundacją produktu leczniczego Vyloy (zolbetuksymab).

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, dostępność innych opcji leczenia w przypadku populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ lub wynikiem ≥ 5 wg skali CPS, brak zaspokojonej potrzeby terapeutycznej w populacji bez ekspresji PD-L1, ograniczenia analizy klinicznej (w tym wyników analizy podgrup) i ekonomicznej (brak efektywności kosztowej) szacowane obciążenie budżetu płatnika publicznego, wytyczne kliniczne oraz Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie ocenianej technologii uznaje się za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Vyloy (zolbetuximab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991558932 – cena zbytu netto – [REDACTED],
- Vyloy (zolbetuximab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991566111 – cena zbytu netto – [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (B.58), w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Rak żołądka (ICD-10: C16) i połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C16.0) są nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego. Najczęściej występującym (ok. 90%-95% rozpoznań) typem histologicznym jest gruczolakorak (rak gruczolowy żołądka).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2023 roku liczba zachorowań na raka żołądka w Polsce wynosiła 4 896 przypadków, przy czym około 3 tys. u mężczyzn i 2 tys. u kobiet. Łącznie w 2023 roku z powodu raka żołądka w Polsce zmarło 4 591 pacjentów.

Klaudyna 18.2 stanowi marker tkankowy w raku żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego. Jego ekspresja jest obserwowana zarówno w guzach HER2-dodatnich, jak i HER2-ujemnych oraz ulega nadekspresji u około 40% gruczolakoraków żołądka/połączenia przełykowo-żołądkowego. W dostępnej literaturze odsetek pacjentów CLDN18.2-dodatnich (ekspresja $\geq 75\%$) waha się od 24% do 44%.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano:

- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU lub kapecytabinie) i pochodnej platyny (oksalipatynie) według schematu FOLFOX lub CAPOX (dalej NIV+CHT) – populacja z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 ;
- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę (dalej PEM+CHT) – populacja z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 ;
- chemioterapia standardowa (CHT) wg schematów FOLFOX lub CAPOX – w populacji niekwalifikującej się do leczenia NIV i PEM.

Wybór komparatora uznano za właściwy, przy czym nie uwzględniono wszystkich refundowanych opcji chemioterapii możliwych do zastosowania w analizowanej populacji.

Jednocześnie należy wskazać, iż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, od 1 stycznia 2026 r. refundowane jest leczenie tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny (cisplatyna+5-fluorouracyl lub schemat CAPOX) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$. Tislelizumab nie został uwzględniony jako komparator w ocenianym problemie decyzyjnym.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zolbetuksymab (ZOLB) to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczce ścisłego połączenia kładyny 18.2 (CLDN18.2).

Produkt leczniczy Vyloy, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Uwzględniono dwa badania kliniczne (SPOTLIGHT i GLOW), w których oceniono stosowanie zolbetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidyny i pochodne platyny (FOLFOX/CAPOX) w porównaniu z chemioterapią podawaną z placebo (PLC+CHT). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ZOLB względem pozostałych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego uwzględniając badania skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów (badania: Checkmate 649 dla NIV+CHT oraz KEYNOTE-859 dla PEM+CHT).

Do analizy klinicznej włączono ponadto 4 opracowania wtórne o umiarkowanej (1), niskiej (2) lub krytycznie niskiej (1) jakości wg AMSTAR II.

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach Wnioskodawcy.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie

Zgodnie z metaanalizą wyników badań SPOTLIGHT i GLOW stwierdzono istotne statystycznie różnice (HR – hazard ryzyka, OR – iloraz szans) na korzyść ZOLB+CHT vs CHT w zakresie:

- przeżycia całkowitego – HR=0,77 (95%CrI: 0,67; 0,89);
- przeżycia wolnego od progresji choroby – HR=0,71 (95%CrI: 0,61; 0,83);
- wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie – OR=1,94 (95%CrI: 1,06; 3,54);
- wystąpienia progresji choroby – OR=0,58 (95%CrI: 0,35; 0,94).

Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych przez wnioskodawcę porównaniach pośrednich (metaanaliza sieciowa z zastosowaniem metod bayesowskich)

Przeprowadzone oszacowania dodatkowe w podgrupach z CPS>5 dla NIV+CHT oraz CPS>10 dla PEM+CHT, w których

Opracowania wtórne

Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej były spójne z wynikami analiz wnioskodawcy.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z metaanalizą wyników badań SPOTLIGHT i GLOW stwierdzono istotne statystycznie różnice (OR – iloraz szans) na niekorzyść ZOLB+CHT vs CHT w zakresie występowania:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem – [REDACTED]
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 – OR=1,83 (95%CrI: 1,42; 2,37);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – OR=1,46 (95%CrI: 1,09; 1,96);
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – OR=2,91 (95%CrI: 1,86; 4,55)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim w populacji ITT wykazano istotne statystycznie różnice między ZOLB+CHT a NIV+CHT w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem ([REDACTED]) – nie wykazano różnic w porównaniu vs PEM+CHT. W przypadku analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji istotnie statystycznie częściej obserwowano: nudności, wymioty, zmniejszony apetyt; istotnie statystycznie rzadziej: biegunkę, zaparcia, zmęczenie, zwiększenie aktywności aminotransferazy, ból brzucha, zmniejszoną liczbę płytek krwi.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z alternatywnymi technologiami refundowanym. Wnioskowanie bazuje na porównaniu pośrednim, w ramach którego nie badano różnic w parametrach bezwzględnych dla głównych punktów końcowych. Stwierdzono istotną heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, w tym: różnice w definicjach punktów końcowych, analizowanych populacjach (ekspresja PD-L1, status HER2, pochodzenie etniczne, lokalizacja nowotworu), analizowanie chemioterapii FOLFOX/CAPOX w sposób wspólny pomimo obserwowanych różnic.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS). [REDACTED]

[REDACTED]

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 z uwzględnieniem RSS. Przyjęto dożywotni (15-letni) horyzont czasowy analizy oraz współczynnik korygujący wyniki zdrowotne wynoszący 1,2.

Oszacowany przez wnioskodawcę ICUR wyniósł odpowiednio [REDACTED] PLN/QALY dla porównania ZOLB+CHT vs CHT, [REDACTED] PLN/QALY dla porównania ZOLB+CHT vs NIV+CHT oraz [REDACTED] PLN/QALY dla porównania ZOLB+CHT vs PEM+CHT.

Dla przedstawionych współczynników ICUR progowe ceny zbytu netto wynoszą od [REDACTED] do 1 055,99 PLN dla prezentacji leku 100 mg, 1 fiol. oraz od [REDACTED] do 3 167,96 PLN dla prezentacji leku 300 mg, 1 fiol., (ceny oszacowane względem progu 244 821 PLN/QALY), w zależności od porównania. Oszacowane wartości są [REDACTED] od proponowanych cen z RSS.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są: ekstrapolacja długoterminowa, przyjęty współczynnik korygujący wyniki zdrowotne nieumocowany w polskich wytycznych HTA (odpowiednie progi i wartości mnożnika określono dla warunków refundacyjnych w Wielkiej Brytanii), wielokrotnie mapowane użyteczności stanów zdrowia, niejednolita metodyka kosztów w wariancie bez/z RSS, a także ograniczona transparentność i niespójności stwierdzone w modelu farmakoekonomicznym.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy przedstawili oszacowania uwzględniające instrumenty dzielenia ryzyka dla komparatorów z wykluczeniem współczynnika korygującego efekty zdrowotne. Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami:

- vs CHT: ICUR = [] PLN/QALY, progowe CZN: [] PLN/opak. 100 mg oraz [] PLN/opak. 300 mg;
- vs NIV+CHT: ICUR = [] PLN/QALY, progowe CZN: [] PLN/opak. 100 mg oraz [] PLN/opak. 300 mg;
- vs PEM+CHT: ICUR = [] PLN/QALY; progowe CZN: [] PLN/opak. 100 mg oraz [] PLN/opak. 300 mg.

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

W ocenie Agencji nie zachodzą art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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) tożsamą z perspektywą wspólną (płatnika i świadczeniobiorcy).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [] (min. []; maks. []) pacjentów w I roku (w tym [] chorych z rakiem żołądka) oraz [] (min. []; maks. []) pacjentów w II roku (w tym [] chorych z rakiem żołądka).

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

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 21,6 mln PLN w I roku refundacji;
 - ok. 36,3 mln PLN w II roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:
 - [] w I roku refundacji;
 - [] w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Vyloy (zolbetuksymab), w wariancie z RSS wynosi [] w I roku i [] w II roku analizy (łącznie []).

Ograniczenia

W analizie podstawowej wielkość populacji oraz przejęcie rynku w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych, dodatkowo w scenariuszu nowym uwzględniono rosnące udziały pembrolizumabu (nie zastosowano podobnego mechanizmu w wariancie istniejącym, niespójne podejście ogranicza wiarygodność przedstawionych oszacowań). W przypadku braku uwzględnienia wzrostu penetracji rynku przez PEM (pominięcie opinii eksperta 5) łączne wydatki inkrementalne w horyzoncie 2-letnim wyniosą ok. [] (przy mniejszej populacji leczonej ZOLB – odpowiednio [] i [] chorych w I i II roku analizy).

Ponadto w modelu przyjęto nieodpowiednie, różne dane kosztowe w wariantach bez/z RSS (ceny z Obwieszczenia MZ).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Zolbetuksymab według najnowszych wytycznych NCCN jest opcją preferowaną (kat. 1) u pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym, HER2-ujemnym oraz CLDN.18.2-dodatnim rakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego. Natomiast zgodnie z zaleceniami ESMO ZOLB+CHT jest rekomendowanym schematem u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym, nieresekcyjnym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z guzem CLDN18.2-dodatnim (ekspresja $\geq 75\%$) i PD-L1-ujemnym (siła rekomendacji 1, A) oraz jest potencjalną opcją dla niektórych pacjentów z guzami kładyny-18.2-dodatnimi, HER2-ujemnymi i PD-L1-dodatnimi [siła rekomendacji: I, C].

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy rekomendacje odnoszące się do finansowania ocenianej technologii: pozytywną HAS 2025, pozytywną warunkową CDA-AMC 2025 (wskazano na konieczność obniżenia ceny produktu leczniczego) oraz negatywną NICE 2025 (wysoki koszt względem CHT, ryzyko, że ZOLB może być mniej skuteczny u pacjentów, u których istnieje możliwość zastosowania NIV lub PEM).

Odnaleziono również ocenę G-BA, w której wskazano na niewielką dodatkową korzyść leczenia zolbetuksymabem względem dostępnych opcji terapeutycznych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Vyloy (zolbetuksymab) jest finansowany w czterech (prezentacja 100 mg) oraz dwóch (prezentacja 300 mg) krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 września 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1813.2025.14.DWI PLR.4500.1814.2025.13.DWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Vyloy (zolbetuksymab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” 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 189/2025 z dnia 22 grudnia 2025 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 189/2025 z dnia 22 grudnia 2025 r. w sprawie oceny leku Vyloy (zolbetuximab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Vyloy (zolbetuksymab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” Analiza weryfikacyjna DRe.423.1.7.2025. Data ukończenia: 12.12.2025 r.