



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 189/2025 z dnia 22 grudnia 2025 roku
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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Vyloy (zolbetuximab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991558932,
- Vyloy (zolbetuximab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991566111,

w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), tak aby docelowy koszt terapii nie przekraczał kosztu terapii innymi lekami immunologicznymi dostępnymi dla ocenianej populacji w ramach programu lekowego B.58.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowy wniosek dotyczy 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)”.

Oceniana interwencja, zgodnie z proponowanym programem lekowym, ma być stosowana w skojarzeniu z chemioterapią (według schematu FOLFOX lub CAPOX) w I linii leczenia u dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2, definiowanej jako $\geq 75\%$ komórek guza, wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowego CLDN18 (potwierdzone za pomocą zwalidowanego testu), niezależnie od występującej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Vyloy jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Dowody naukowe

Wyniki metaanalizy badań SPOTLIGHT i GLOW wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu (o 23%) w ramieniu zolbetuksymabu (ZOLB+CHT) względem pacjentów otrzymujących PLC+CHT. Mediana OS wyniosła 16,4 mies. w grupie interwencji i 13,7 mies. w grupie kontrolnej. W zakresie analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) raportowano, iż zastosowanie ZOLB+CHT związane było z IS redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 29%. Mediana PFS wyniosła 9,2 mies. i 8,2 mies. odpowiednio dla zolbetuksymabu i grupy kontrolnej.

W odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie, wyniki analizy końcowej dla mediany obserwacji wynoszącej łącznie 32,7 mies. wskazują na istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz niższą szansę progresji w grupie ZOLB+CHT względem osób leczonych PLC+CHT. Nie odnotowano różnic IS dla wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) oraz stabilizacji choroby.

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań RCT porównujących efektywność kliniczną ZOLB+CHT (CAPOX, FOLFOX) względem niwolumabu (NIV+CHT) oraz pembrolizumabu (PEM+CHT) w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo–przełykowego.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych odnaleziono 4 przeglądy systematyczne: Liu 2022, Liang 2023, de Moraes 2024, Zhang 2024. Wykazano, że zastosowanie terapii ZOLB+CHT jest związane ze statystycznie istotną poprawą OS i PFS względem CHT oraz brakiem istotnych różnic pomiędzy niwolumabem/pembrolizumabem + chemioterapią w zakresie powyższych punktów końcowych.

Wyniki oceny efektywności praktycznej dla produktu leczniczego Vyloy, raportowane w ramach badań typu real-world (Shimozaki 2025, Yakuwa 2025, ILUSTRO), raportują wydłużenia mediany PFS oraz uzyskania wysokiego wskaźnika odpowiedzi na leczenie ORR przy braku pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem. W ramach wniosków badania Narita 2025 wskazano, że leczenie ZOLB w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej było terapią dobrze tolerowaną, a zastosowanie odpowiedniego protokołu zarządzania toksycznością żołądkowo-jelitową skutecznie zmniejsza częstość występowania wymiotów/nudności, wpływając na poprawę profilu bezpieczeństwa i tolerancji leku. W badaniu Yamamoto 2025, którego celem była ocena profilu bezpieczeństwa zastosowania terapii ZOLB+CHT wskazuje się, że w populacji pacjentów otrzymujących ZOLB+CHT obserwowano wczesne, przemijające zapalenie błony śluzowej żołądka.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących ZOLB+CHT z NIV+CHT i PEM+CHT. Dodatkowo, w badaniach SPOTLIGHT i GLOW nie raportowano odrębnych wyników dla porównania ZOLB+CHT vs CHT w zależności od poziomu ekspresji CPS, w tym dla pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS < 5, czyli podgrupy, dla której chemioterapia stanowi obecnie podstawową opcję terapeutyczną.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, w grupie ZOLB+CHT istotnie statystycznie częściej względem PLC+CHT rejestrowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, neutropenia i astenia. W zakresie występowania biegunki, obwodowej neuropatii czuciowej, anemii, zmniejszonej liczby neutrofili, zmęczenia, bólu brzucha, nadciśnienia tętniczego, zmniejszonej liczby płytek krwi oraz hypokalemii nie odnotowano IS różnic między analizowanymi interwencjami.

Wytyczne kliniczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opublikowanymi po dacie rejestracji ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu (NCCN v.3.2025 GEJC Poland, NCCN v.3.2025 GC; NCCN v.4.2025 GEJC, ESMO 2024) immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidynie jest preferowaną metodą I linii leczenia systemowego HER2-ujemnego zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1. Zolbetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodną platyny stanowi schemat preferowany w przypadku guzów CLDN18.2-dodatnich. Polska edycja wytycznych NCCN (NCCN v.3.2025 GEJC Poland) nie różni się od wersji amerykańskiej w zaleceniach dotyczących wnioskowanej populacji. Zgodnie z europejskimi zaleceniami ESMO 2024, 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: I, A]. Zolbetuksymab jest potencjalną opcją dla niektórych pacjentów z guzami kładyny-18.2-dodatnimi, HER2-ujemnymi i PD-L1-dodatnimi [siła rekomendacji: I, C]. Zaznaczono, że optymalne leczenie pacjentów PD-L1 dodatnich, CLDN18.2 dodatnich nie jest znane, ponieważ w tym przypadku anty-PD-1 i anty-CLDN 18.2 nie były porównywane.

Problem ekonomiczny

W przypadku uwzględnienia RSS nastąpi wzrost kosztów płatnika o co najmniej kilkanaście milionów złotych.

Rekomendacje refundacyjne

W rekomendacjach pozytywnych HAS 2025, a także pozytywnej warunkowo CDA 2025 wskazano, że stosowanie zolbetuksymabu związane jest

z wydłużeniem przeżycia całkowitego, a także z wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, wykazującym obecność klaudyny 18.2.

Dodatkowo Kanadyjska Agencja CDA podkreśla, że nie ma klinicznego uzasadnienia dla wysokich kosztów terapii i warunkiem pozytywnej decyzji o refundacji jest obniżenie kosztu stosowania leku Vyloy do poziomu nieprzekraczającego kosztu stosowania NIWO + CHT czy PEM + CHT. Z kolei francuska Agencja HAS dodaje, że stosowanie zolbetuksymabu nie ma wpływu na poprawę jakości życia pacjentów w omawianym wskazaniu.

W negatywnej rekomendacji brytyjskiej (NICE 2025) zwrócono uwagę na fakt, iż zolbetuksymab + CHT może być mniej skuteczny niż NIWO+CHT czy PEM + CHT w populacji pacjentów kwalifikujących się do ww. leczenia. Ponadto wskazano, że pomimo ciężkiego przebiegu choroby koszty związane z zastosowaniem ZOL + CHT w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przekraczają założony przez NICE próg wydatków z NHS.

Główne argumenty decyzji

- Wyniki badań klinicznych wskazujące na wydłużenie OS i PFS;
- Zalecenia i wytyczne towarzystw naukowych;
- Niezaspokojona potrzeba medyczna w populacji z ekspresją klaudyny oraz niską ekspresją PD-L1;
- Wysokie koszty leczenia w porównaniu z już refundowanymi komparatorami.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: DRe.423.1.7.2025 „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)«, data ukończenia: 12 grudnia 2025 r.