



Rekomendacja nr 92/2026

z dnia 10 lipca 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego
Iwilfin (eflornithine) we wskazaniu: redukcja ryzyka nawrotu kolejnego
neuroblastoma (4 stadium zaawansowania) u pacjenta w remisji,
odpowiadającego na wcześniejsze leczenie.**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Iwilfin (eflornithine), we wskazaniu redukcja ryzyka nawrotu kolejnego neuroblastoma (4 stadium zaawansowania) u pacjenta w remisji, odpowiadającego na wcześniejsze leczenie.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Iwilfin (eflornithine), tabletki, we wskazaniu redukcja ryzyka nawrotu kolejnego neuroblastoma (4 stadium zaawansowania) u pacjenta w remisji, odpowiadającego na wcześniejsze leczenie. Iwilfin nie posiada dopuszczenia do obrotu w Polsce ani w Unii Europejskiej (procedowany wniosek został wycofany z EMA), natomiast ma status leku sierocznego oraz rejestrację FDA w Stanach Zjednoczonych. Według dostępnych informacji znajduje się w obrocie m.in. w Szwajcarii, Australii i Wielkiej Brytanii. Produkt był oceniany przez Agencję w bieżącym roku, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące nawrotowego neuroblastoma w remisji i otrzymał negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości (18/2026) oraz negatywną Rekomendację Prezesa (22/2026).

W analizowanym wskazaniu brak jest technologii alternatywnych, w przypadku remisji prowadzona jest obserwacja pacjenta. Eflornityna (DFMO) została uwzględniona w wytycznych NCCN 2025 jako opcja kontynuacji leczenia u pacjentów wysokiego ryzyka, którzy odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie, w tym immunoterapię anty-GD2 stosowaną w ramach terapii postkonsolidacyjnej.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku Iwilfin oparto na wynikach jednego badania pierwotnego NMTRC003, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności terapii DFMO jako terapii podtrzymującej neuroblastoma wysokiego ryzyka, względem historycznej grupy kontrolnej. W jego ramach wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, ang. event-free survival) i przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival), na korzyść DFMO stosowanego jako terapia podtrzymująca, względem braku terapii (historyczna grupa kontrolna). Głównym ograniczeniem badania jest brak zgodności badanej populacji z populacją wnioskowaną – pacjenci włączeni do badania otrzymali leczenie podtrzymujące eflornityną po zakończeniu standardowego leczenia pierwszej linii neuroblastoma wysokiego ryzyka i znajdowali się w remisji po immunoterapii.

Działania niepożądane Iwilfin obejmują przede wszystkim: zaburzenia słuchu, zakażenia układu oddechowego i ucha, a także hepatotoksyczność, neutropenię oraz anemię.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu MZ, oceniany produkt leczniczy nie był wcześniej sprowadzany do Polski w ramach importu docelowego. Aktualnie złożono wniosek dla jednego pacjenta. Szacowana wielkość populacji docelowej wynosi 5 osób (zakres od 1 do 10). Prognozowane wydatki płatnika publicznego na finansowanie Iwilfin w ramach importu docelowego w zależności od przyjętego

dawkowania wyniosą od 0,6 mln PLN do 1,2 mln PLN na jednego pacjenta rocznie. Standardowo terapia trwa dwa lata.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, szczególnie niepewność co do skuteczności leku w zapobieganiu kolejnej wznowie, niekorzystny profil bezpieczeństwa, wysoki koszt terapii, a także negatywne stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie produktu leczniczego lwilfin (elfornithine) za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego lwilfin (elfornithine), tabletki (dostępne w dawce 192 mg, opakowanie 100 tabletek) we wskazaniu leczenie podtrzymujące nawrotowego neuroblastoma w remisji, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253).

Problem zdrowotny

Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma, NBL, NB) jest nowotworem złośliwym, rozwijającym się z listewki nerwowej, z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego. Neuroblastoma jest jednym z najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego (5–7% wszystkich przypadków). Najczęściej dotyczy małych dzieci – mediana wieku rozpoznania to 2 lata; 25% przypadków dotyczy niemowląt, a 90% - dzieci przed 5 r.ż..

Zapadalność wynosi 6–11/1 mln dzieci (0–15 lat). W Polsce rozpoznaje się ok. 60–70 nowych przypadków rocznie.

Choroba manifestuje się guzem lub masami guzowatymi w jamie brzusznej, wzdłuż kręgosłupa, w klatce piersiowej, szyi lub miednicy. Najczęstszą lokalizacją guza pierwotnego są nadnercza (40% guzów umiejscowionych, 60% choroby rozsianej). Inne miejsca występowania to: jama brzuszna poza nadnerczami (30%), klatka piersiowa (19%), szyja (1%) i miednica (1%). W rzadkich przypadkach ognisko pierwotne pozostaje niewykryte. Przerzuty najczęściej lokalizują się w kościach, szpiku kostnym, węzłach chłonnych, wątrobie i tkance podskórnej. Często jest również zajęcie kości czaszki, zwłaszcza kości klinowej lub tkanek pozaogłowych.

U 90% pacjentów stwierdza się podwyższone wydalanie metabolitów katecholamin z moczem,

a 60–70% przypadków rozpoznaje się w IV stopniu zaawansowania (choroba rozsiana). Obraz kliniczny zależy od lokalizacji guza i zajętych narządów.

Leczenie NBL zależy od wieku i grupy ryzyka: u noworodków i niemowląt z bezobjawowym guzem nadnercza często wystarcza obserwacja, a leczenie chirurgiczne lub chemioterapia są wdrażane dopiero przy progresji. U starszych dzieci w grupie niskiego i pośredniego ryzyka możliwe jest zakończenie terapii po całkowitej resekcji guza, natomiast w grupie wysokiego ryzyka protokół leczenia obejmuje: krótką, intensywną chemioterapię indukcyjną, następnie pobranie autologicznych komórek krwiotwórczych, próbę całkowitej resekcji guza pierwotnego, terapię mieloablacyjną z autologicznym przeszczepieniem komórek (SCT), radioterapię miejsca guza oraz leczenie choroby resztkowej izotretynoiną, czasem w połączeniu z immunoterapią.

Rokowanie zależy głównie od stadium choroby, wieku, lokalizacji i cech genetycznych; 5 letnie przeżycia wynoszą ok. 90% u dzieci <1 r.ż. i ok. 65% u dzieci starszych.

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie nie są dostępne alternatywne technologie medyczne dla zastosowania eflornityny w celu redukcji ryzyka nawrotu kolejnego neuroblastoma.

Opis wnioskowanego świadczenia

Eflornityna jest nieodwracalnym inhibitorem enzymu dekarboksylazy ornitynowej (ODC), pierwszego i ograniczającego szybkość enzymu w biosyntezie poliamin oraz transkrypcyjnego celu genu MYCN. Poliaminy biorą udział w różnicowaniu i proliferacji komórek ssaków i są ważne dla transformacji nowotworowej.

Hamowanie syntezy poliamin przez eflornitynę przywraca równowagę szlaku metabolicznego LIN28/Let-7, który bierze udział w regulacji komórek macierzystych nowotworu i metabolizmu glikolitycznego, poprzez zmniejszenie ekspresji onkogennych czynników MYCN i LIN28B w neuroblastoma z amplifikacją MYCN.

Iwifin (eflornithine) jest zarejestrowany przez FDA we wskazaniu: obniżenie ryzyka nawrotu u dorosłych i dzieci z neuroblastoma wysokiego ryzyka (HRNB), którzy wykazali co najmniej częściową odpowiedź na wcześniejsze leczenie wielolekowe, wielokierunkowe, w tym immunoterapię anty-GD2.

Natomiast wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje redukcję ryzyka nawrotu kolejnego neuroblastoma (4 stadium zaawansowania) u pacjenta w remisji, odpowiadającego na wcześniejsze leczenie.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono nowych dowodów naukowych od ostatniej oceny. Do przeglądu włączono jedno badanie pierwotne NMTRC003B (Oesterheld 2023 i Duke 2024) ujęte w poprzednim raporcie, w ramach którego przeprowadzono ocenę skuteczności terapii DFMO jako terapii podtrzymującej po zakończeniu immunoterapii u pacjentów z neuroblastoma wysokiego ryzyka, względem historycznej grupy kontrolnej (z badania ANBL0032).

Skuteczność

ESF – przeżycie wolne od zdarzeń

EFS liczone od zakończenia immunoterapii wykazało IS redukcję ryzyka nawrotu u pacjentów leczonych DFMO (n = 92) w porównaniu z pacjentami bez DFMO (n = 852), historyczna grupa kontrolna):

HR 0,50 (95%CI: 0,29; 0,84), p = 0,008.

Czteroletnie EFS wyniosło odpowiednio 84% (DFMO) vs. 72% (bez DFMO).

OS – przeżycie całkowite

OS wykazało IS przewagę u pacjentów otrzymujących DFMO w porównaniu z grupą bez DFMO:

HR 0,38 (95%CI: 0,19; 0,76), p = 0,007.

Czteroletnie OS wyniosło 96% (DFMO) vs. 84% (bez DFMO).

Wyniki EFS i OS były spójne w ramach analiz wrażliwości.

Analiza PSM (Propensity Score Matching)

W analizie w dopasowanych kohortach 3:1 wyniki potwierdziły korzyści kliniczne związane z leczeniem DFMO, zgodne z obserwacjami z całej populacji.

EFS - IS mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie DFMO [HR=0,48 (95% CI: 0,27, 0,85), p=0,01]. Czteroletnie EFS wyniosło 84% dla pacjentów leczonych DFMO wobec 73% w grupie bez DFMO.

OS -IS przewaga DFMO [HR = 0,32; (95% CI: 0,15; 0,70), p = 0,005]. Czteroletnie OS wyniosło 96% w grupie DFMO i 84% w grupie kontrolnej.

Dodatkowe informacje (Saulnier Sholler 2024 - abstrakt konferencyjny)

Do badania NMTRC003 włączono 35 pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie, którzy osiągnęli remisję po dodatkowej terapii i następnie otrzymywali DFMO. W całej grupie dwuletni EFS wyniósł 46% (95% CI: 29%; 61%), czteroletni EFS 46% (95% CI: 29%; 61%), a OS 62% (95% CI: 44%; 76%); po 18 miesiącach nie obserwowano kolejnych nawrotów. W grupie pacjentów z chorobą oporną na leczenie (n=7) czteroletni EFS wyniósł 85,7%. Wśród 28 pacjentów z chorobą nawrotową czteroletni EFS wyniósł 35,7%; u chorych z jednym wcześniejszym nawrotem (n=23) odsetek ten wyniósł 39,1%, a u pacjentów z co najmniej dwoma nawrotami (n=5) - 20,0%.

Ograniczenia

91 z 92 pacjentów włączonych do badania porównawczego otrzymało leczenie podtrzymujące eflornityną po zakończeniu standardowego leczenia pierwszej linii neuroblastoma wysokiego ryzyka i znajdowali się w remisji po immunoterapii. Brak badań porównawczych obejmujących pacjentów, którzy uzyskali remisję po leczeniu pierwszego lub kolejnych nawrotów choroby nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności terapii w tej populacji.

Bezpieczeństwo – Informacje pochodzące z ulotki Iwifin (FDA)

Analizowana populacja obejmowała 360 pacjentów z dwóch badań klinicznych (Study 3b, n=101; NCT02395666 oraz Study 14, n=259; NCT02679144), z których 73% otrzymywało Iwifin ≥ 12 miesięcy.

Najczęstszymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi były:

- ubytek słuchu (11%),
- zapalenie ucha środkowego (10%),
- gorączka (7%),

- zapalenie płuc (5%),
- biegunka (5%).

Najczęstszymi ($\geq 2\%$) laboratoryjnymi nieprawidłowościami stopnia 3 lub 4 były:

- zwiększona aktywność ALT (11%),
- zwiększona aktywność AST (6%),
- zmniejszona liczba neutrofili (4,2%),
- obniżone stężenie hemoglobiny (3,3%).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ministerstwo Zdrowia nie przekazało informacji na temat ceny i wielkości opakowania wnioskowanego leku. Do szacunków przyjęto cenę opakowania leku Iwilfin, 192 mg, 100 tabl., ustaloną na podstawie danych z USA, tj. cena netto: 34 807,36 PLN (9 932,19 \$, kurs NBP z 29.01.2026: 3,5045 PLN/\$), cena detaliczna brutto: 42 196,02 PLN/opakowanie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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 2026 r. poz. 253)

Nie dotyczy.

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

Na podstawie informacji przedstawionych w zleceniu oraz opinii ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej oszacowano na 5 pacjentów (min. 1; maks. 10).

Dawkowanie leku Iwilfin jest uzależnione od powierzchni ciała pacjenta. Zgodnie z informacjami z Ministerstwa Zdrowia aktualnie oceniany wniosek dotyczy osoby w wieku 16 lat, dla której przyjęto dawkowanie odpowiednie dla osób o powierzchni ciała od 0,75 do 1,5 m², tj. 1 152 mg/dobę (po 3 tabl. 192 mg, 2 razy dziennie). W obliczeniach uwzględniono również alternatywne dawkowanie:

- 768 mg (po 2 tabl. 192 mg, 2 razy dziennie) - w przypadku pacjentów o powierzchni ciała od 0,5 do 0,75 m² oraz
- 1 536 mg (po 4 tabl. 192 mg, 2 razy dziennie) - dla pacjentów o powierzchni ciała > 1,5 m².

Prognozowane wydatki na finansowanie produktu leczniczego Iwilfin w ramach importu docelowego w rocznym horyzoncie czasowym wyniosą od ok. 0,6 mln PLN do 1,2 mln PLN na jednego pacjenta, w zależności od przyjętego dawkowania.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Zidentyfikowano 1 dokument wytycznych (NCCN 2025), w których uwzględniono ocenianą technologię medyczną. Panel NCCN ds. nerwiaka niedojrzałego sugeruje, aby lekarze omawiali z pacjentami i ich rodzinami eflornitynę jako opcję terapii kontynuacyjnej (zalecenie kategorii 2B).

Odnaleziono również aktualizację stanowiska Europejskiego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej ds. neuroblastoma (SIOPEN) z maja 2026 roku, w którym stwierdzono, że przy obecnym statusie regulacyjnym oraz ograniczonych dowodach klinicznych, organizacja nie jest w stanie wydać formalnego zalecenia dotyczącego stosowania DFMO u pacjentów z neuroblastoma wysokiego ryzyka po zakończeniu standardowego leczenia. Ewentualne zastosowanie leku należy rozważać indywidualnie, a dane dotyczące jego stosowania powinny być systematycznie gromadzone w ramach dostępnych rejestrów i badań.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.04.2026, Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2246.2025.10.KSz), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego lwilfin (eflornithine), we wskazaniu redukcja ryzyka nawrotu kolejnego neuroblastoma (4 stadium zaawansowania) u Pacjenta w remisji, odpowiadającego na wcześniejsze leczenie, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 86/2026 z dnia 6 lipca 2026.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2026 z dnia 6 lipca 2026 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku lwilfin (eflornithine) we wskazaniu: redukcja ryzyka nawrotu kolejnego neuroblastoma u pacjenta w remisji.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację lwilfin (eflornithine) we wskazaniu: redukcja ryzyka nawrotu kolejnego neuroblastoma (4 stadium zaawansowania) u pacjenta w remisji, odpowiadającego na wcześniejsze leczenie, nr OTAD.414.3.2026, data ukończenia 1 lipca 2026.