



DOR.401.11.2025.LAn

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 51/2025
w dniu 1 grudnia 2025 roku
w formie wideokonferencji**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:08.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 7 osób):

1. Artur Bachta
2. Anna Czerniecka-Kubicka
3. Katarzyna Galas
4. Paweł Grzesiewski
5. Roman Junik
6. Marcin Kołakowski
7. Tomasz Pasierski
8. Jacek Rubik
9. Anna Socha-Banasiak

Członkowie Rady nieobecni przy rozpoczęciu posiedzenia:

1. Maciej Karaszewski

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Kayfanda (odevixibat) w ramach programu lekowego B.175. „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”.
3. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leków:
 - a) Opdivo (nivolumabum),
 - b) Yervoy (ipilimumabum),w ramach programu lekowego: B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.
5. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Pasierski zadeklarował konflikt interesów odnoszący się do leków Opdivo i Yervoy, w związku z czym Rada podjęła decyzję o wyłączeniu go z głosowań w ramach pkt. 3 porządku obrad. Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) zaakceptowała proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analitik Agencji omówił raport dot. leku Kayfanda (odevixibatum).

W trakcie trwania prezentacji do posiedzenia dołączył Maciej Karaszewski, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

We wstępnej dyskusji Rady uczestniczyli: Roman Junik, Tomasz Pasierski, Anna Socha-Banasiak i Jacek Rubik.

Projekt stanowiska Rady przygotowali i przedstawili Roman Junik i Anna Czerniecka-Kubicka.

Rady doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli: Tomasz Pasierski, Maciej Karaszewski, Roman Junik i Anna Czerniecka-Kubicka.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Prowadzenie posiedzenia przejął Maciej Karaszewski.

Ad 3. Analitik Agencji zaprezentował najważniejsze informacje odnoszące się do leków Opdivo (nivolumabum) i Yervoy (ipilimumabum).

Rada wysłuchała stanowiska eksperta z dziedziny medycyny oraz przedstawiciela pacjentów.

Projekty stanowisk dot. leków Opdivo i Yervoy przygotowali i przedstawili Anna Socha-Banasiak i Marcin Kołakowski.

Po przeprowadzonej dyskusji Rady, w której uczestniczyli: Katarzyna Galas, Maciej Karaszewski, Marcin Kołakowski i Anna Socha-Banasiak, Prowadzący zarządził głosowania:

- a) dot. leku Opdivo: Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym, z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).
- b) dot. leku Yervoy: Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym, z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 4. Analitik Agencji przedstawił prezentację dot. profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.

Projekt opinii Rady przedstawiła Katarzyna Galas.

Głos zabrał Maciej Karaszewski, a następnie zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 5. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:25.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 173/2025 z dnia 1 grudnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Kayfanda (odewiksybat) we wskazaniu leczenie
świądu u chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Kayfanda (odewiksybat), 200 µg, 30 kaps. twardych, GTIN 03582180003288;*
- *Kayfanda (odewiksybat), 400 µg, 30 kaps. twardych, GTIN 03582180003295;*
- *Kayfanda (odewiksybat), 600 µg, 30 kaps. twardych, GTIN 03582180003301;*
- *Kayfanda (odewiksybat), 1200 µg, 30 kaps. twardych, GTIN 03582180003318,*

we wskazaniu: leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille’a (ALGS) w wieku ≥6 m.ż., w ramach programu lekowego B.175 „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii odewiksybatem (Kayfanda) do co najmniej kosztu terapii maraliksibatem (Livmarli).

Rada uważa za zasadne usunięcie z kryteriów włączenia do programu zapisu dot. stężenia bilirubiny bezpośredniej - decydującym parametrem w ALGS jest stężenie kwasów żółciowych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem oceny (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) jest wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kayfanda (odewiksybat) występującego w postaci kapsułek twardych w dawkach 200 µg, 400 µg, 600 µg, 1200 µg wszystkie po 30 sztuk we wskazaniu leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille’a (ALGS) w wieku ≥6 m.ż., w ramach programu lekowego B.175 „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”. Wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji) jest lek stosowany w ramach programu lekowego bezpłatnie w grupie limitowej istniejącej 1292.0, odewiksybat.

Odewiksybat (ODV) jest odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. ileal bile acid transporter, IBAT). Działa miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyt zwrotny kwasów żółciowych i zwiększa ich klirens przez jelito grube,

co prowadzi do zmniejszenia stężenia tych kwasów w surowicy. Doustna zalecana dawka to 120 µg/kg masy ciała, przyjmowana raz na dobę rano.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone przez EMA w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach 19 września 2024 r.: leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille’a (ALGS) w wieku od 6 miesięcy.

Aktualnie w ramach programu lekowego B.175 „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)” refundowany jest inny lek z tej grupy od 1 lipca 2025 r. inhibitor IBAT – maraliksiyat (MRX).

Problem zdrowotny

Zespół Alagille’a (ALGS, Alagille syndrome) to rzadko występujący, wrodzony, wielonarządowy zespół charakteryzujący się przewlekłą cholestazą wewnątrzwątrobową spowodowaną zmniejszeniem liczby międzyzrazikowych przewodów żółciowych. Przewlekły świąd skóry jest jednym z najbardziej uciążliwych objawów, znacznie obniżającym jakość życia pacjentów, w tym niemowląt i małych dzieci. Leczenie obejmuje zarówno metody farmakologiczne (np. kwas ursodeoksycholowy – UDCA, rifampicyna, cholestyramina), jak i niefarmakologiczne, a w przypadkach opornych rozważa się zabiegi chirurgiczne lub przeszczep wątroby. Nowoczesne terapie, takie jak selektywne inhibitory transportera kwasów żółciowych (IBAT), wykazują obiecujące wyniki w redukcji świądu u dzieci od 3. miesiąca życia i są przedmiotem intensywnych badań klinicznych. Częstość występowania ALGS szacowana jest na 1:30 000 do 1:50 000 żywych urodzeń. W Polsce brak jest dokładnych danych epidemiologicznych, a mając na uwadze proporcje populacyjne, szacuje się, że choroba ta może dotyczyć kilkudziesięciu do kilkuset dzieci w skali kraju.

Alternatywne technologie medyczne

Technologie alternatywne dla leku Kayfanda (odewiksiyat, ODV) stanowią obecnie przeciwświądowe leczenie standardowe (SoC) oraz refundowany od 1 lipca 2025 r. inhibitor IBAT – maraliksiyat (MRX) w programie lekowym B.175 (ICD-10 Q44.7).

Odewiksiyat w tym wskazaniu nie był dotąd oceniany przez AOTMiT.

Dowody naukowe

Istnieje jedno RCT ASSERT porównujące ODV+SoC vs PLC+SoC (Ovchinsky 2024) wraz z jego przedłużeniem ASSERT EXT (abstrakt konferencyjny Ovchinsky 2024a, Ovchinsky 2024b oraz EPAR [European Public Assessment Report] Kayfanda) dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia ODV w tej populacji.

Do grupy badanej włączono 35 pacjentów, natomiast do grupy PLC 17. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana nasilenia drapania

ocenianego przez opiekuna. Uzyskana średnia zmiana wyniku, obserwowana po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej wyniosła -1,7 pkt. w grupie ODV+SoC oraz -0,8 pkt. w grupie PLC+SoC, co przekłada się na istotnie statystycznie większy efekt leczenia odewiksybatem dodanym do leczenia standardowego w porównaniu do komparatora (MD=-0,9 (95% CI: -1,4; -0,3); $p=0,0024$). Spadek średniego nasilenia świądu ocenianego przez pacjenta wyniósł -1,4 pkt. w grupie interwencji oraz -1,6 pkt. w grupie kontrolnej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. Po 6 miesiącach leczenia istotną klinicznie redukcję nasilenia drapania, zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku o $\geq 1,5$ pkt. odnotowano u 54% chorych w grupie ODV+SoC oraz u 18% pacjentów w grupie PLC+SoC, co przekładało się na wynik znamieny statystycznie.

W grupie ODV+SoC, po 6 miesiącach leczenia stężenie kwasów żółciowych w surowicy zmniejszyło się do wartości równej średnio 149 $\mu\text{mol/l}$, zmiana wyniosła -90 $\mu\text{mol/l}$. W grupie PLC+SoC nastąpił wzrost stężenia kwasów żółciowych do wartości 271 $\mu\text{mol/l}$, +22 $\mu\text{mol/l}$. Przekładało się to na istotną statystycznie przewagę odewiksybatu, MD=-113 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: -179; -47).

Po 6 miesiącach leczenia ODV+SoC lub PLC+SoC, zaobserwowano w grupie interwencji redukcję w zakresie: odsetka dni, w których pacjent spał z opiekunem, wymagał pomocy przy zasypianiu, wymagał uspokojenia. Dla każdego z wymienionych parametrów, obserwowano różnice na korzyść ocenianej interwencji (ODV+SoC) osiągnięto istotność statystyczną. Nie zaobserwowano widocznych zmian w zakresie występowania żółtaków. Jakość życia była zbliżona w obu grupach. W fazie przedłużonej ASSERT-EXT, pacjenci z grupy interwencji (ODV+SoC) kontynuowali dotychczas stosowane leczenie a chorzy z grupy kontrolnej (PLC+SoC) rozpoczęli aktywne leczenie ODV w dawce 120 $\mu\text{g/kg}$ dziennie (tj. grupa PLC/ODV +SoC). W obu analizowanych grupach chorych odnotowano istotną redukcję nasilenia drapania, redukcję stężenia kwasów żółciowych o -139 $\mu\text{mol/l}$, poprawę w zakresie zaburzeń snu.

Dostępne dane wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo ODV vs maraliksiyat (MRX, Livmarli).

Poza tym istnieje jednoramienne badanie kliniczne II fazy A4250-003 (NCT02630875, Baumann 2021) dot. oceny odewiksybatu w połączeniu z leczeniem standardowym (ODV+SoC) w leczeniu pacjentów pediatrycznych ze świądem cholestatycznym oraz ustalenia odpowiedniego dawkowania ww. leku (N=24, ale tylko 6 pacjentów z ALGS). Badanie to posłużyło jednak do ustalenia skutecznej dawki leku w RCT ASSERT, ostatecznie wybrano dawkę 120 $\mu\text{g/kg}$ dziennie.

Wytyczne kliniczne

EASL 2025 Polska/Europa: u dzieci z zespołem Alagille’a należy włączyć inhibitory IBAT. Skuteczność tych leków (maraliksiyat i odewiksiyat) w redukcji świądu i obniżaniu stężenia kwasów żółciowych w surowicy poprzez przerwanie jelitowo-wątrobowego krążenia kwasów żółciowych została potwierdzona odpowiednio w badaniach ICONIC i ASSERT.

EASL 2024: inhibitory IBAT (tj. maraliksiyat i odewiksiyat) powinny być oferowane pacjentom z ALGS i cholestatycznym świądem, gdy są dostępne. W badaniach ICONIC i ASSERT wykazano skuteczność inhibitorów IBAT w redukcji świądu i stężenia kwasów żółciowych oraz poprawie jakości życia.

NORD (National Organization for Rare Diseases, USA) 2024: w 2021 r. maraliksiyat (Livmarli) został dopuszczony przez FDA w leczeniu świądu u pacjentów z ALGS. W 2023 r. odewiksiyat (Bylvay) został dopuszczany przez FDA w następującym wskazaniu: leczenie świądu u pacjentów z zespołem Alagille’a w wieku >12 miesięcy.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ODV+SoC w miejsce SoC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR znacznie przekracza próg użyteczności kosztowej 244 821 zł/QALY.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji stosowanie ODV+SoC w miejsce MRX+SoC jest znacząco droższe.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy pozytywne lub warunkowo pozytywne rekomendacje: francuska HAS 2025, niderlandzka ZN 2025 oraz kanadyjska CDA-AMC 2025 (dotycząca zawierającego odewiksiyat produktu Bylvay). W rekomendacjach tych wskazuje się na zasadność refundacji odewiksiyat z uwagi na wykazaną korzyść kliniczną lub jego równoważność kliniczną z maraliksiyatem, zwracając równocześnie uwagę na niepewność danych uzyskanych w dotychczas przeprowadzonych badaniach oraz konieczność zawężenia kryteriów kwalifikacji do leczenia i monitorowania jego skuteczności. CDA-AMC uzależnia decyzję pozytywną od obniżenia ceny odewiksiyat do osiągnięcia zrównania kosztów refundacji maraliksiyat. Należy podkreślić, że większość agencji nie prowadziła oceny zasadności refundacji odewiksiyat w przedmiotowym wskazaniu. Proces oceny wciąż trwa w brytyjskiej NICE, natomiast przedmiotem wniosku jest produkt Bylvay.

Kayfanda (odewiksiyat) (stan na 30.04.2025) jest dostępny jedynie w dwóch spośród krajów UE i EFTA – Austrii i Luksemburgu, a finansowany – wyłącznie w Austrii, we wnioskowanym wskazaniu.

Główne argumenty decyzji:

- Choroba ultraradka;
- Korzyści wykazane w badaniach naukowych;

- *Wytyczne kliniczne;*
- *Finansowanie równie skutecznego, a tańszego leku z tej samej grupy.*

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: DAS.423.1.6.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Kayfanda (odewiksybat) we wskazaniu leczenia świądu u chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”; data ukończenia: 19.11.2025 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 174/2025 z dnia 1 grudnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego
(ICD-10: C18-C20)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909991220518;*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml, GTIN: 05909991220501,*

w ramach programu lekowego B.4.: „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, tj.: w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu wynikającym z treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”: w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego raka jelita grubego w stopniu zaawansowania III lub IV, z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H). Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leków Opdivo i Yervoy jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Rak jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. W 90-95% przypadków zachorowanie na nowotwór złośliwy jelita grubego jest sporadyczne, w pozostałych 5-10% występuje podłoże dziedziczne. Niestabilność mikrosatelitarną (microsatellite instability-high – MSI-H) wynikającą z zaburzeń w genach odpowiadających za naprawę DNA (deficiencies in DNA mismatch repair – dMMR) stwierdza się u maksymalnie 15% pacjentów z nowotworem jelita grubego. U 3–5%

pacjentów z rakiem jelita grubego dMMR/MSI-H jest spowodowane zespołem Lyncha - dziedziczną mutacją w jednym z czterech głównych genów MMR. Osoby z zespołem Lyncha są bardziej narażone na zachorowanie na raka jelita grubego, endometrium (macicy), żołądka, jajnika i inne nowotwory.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2022 roku na raka jelita grubego zachorowało 10,3 tys. mężczyzn i 8,5 tys. kobiet, czyli 57/100 tys. mężczyzn i 44/100 tys. kobiet - co czyni raka jelita grubego trzecim co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet. Niemal 95% pacjentów stanowią osoby powyżej 49 roku życia. U osób poniżej 40. roku życia w ostatnich latach odnotowano 15-procentowy wzrost zachorowań. W 2022 roku z powodu RJG zmarło prawie 12 tys. osób, w tym 6,8 tys. mężczyzn i 5,1 tys. kobiet, czyli 37/100 tys. mężczyzn i 26/100 tys. kobiet. Dostępne są następujące technologie alternatywne: pembrolizumab oraz terapia standardowa, obejmująca schematy leczenia chemioterapią (kapecytabina, 5-fluorouracyl, leukoworyna, irinotekan, oksaliplatyna) także z wykorzystaniem leków celowanych (bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab).

Wszystkie wyżej wskazane terapie są refundowane we wskazaniu rak jelita grubego, przy czym pembrolizumab jest refundowany w ramach PL B.4. we wskazaniu spójnym z wnioskowanym w zakresie obecności biomarkera dMMR/MSI-H (w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w stopniu IV, z potwierdzonym dMMR/MSI-H).

Należy uznać, iż dobór komparatorów zależy od stopnia zaawansowania nowotworu. W IV stopniu zaawansowania za komparator należy uznać pembrolizumab, a w stopniu III – terapię standardową.

Dowody naukowe

W jedynym badaniu RCT, CheckMate 8HW, terapii poddano jedynie pacjentów w IV stopniu zaawansowania, a jako komparator zastosowano terapię standardową. Brak jest bezpośredniego porównania z komparatorem uznanym za podstawowy dla IV stopnia zaawansowania – pembrolizumabem.

Ograniczenia badania CheckMate 8HW dotyczą braku publikacji danych dotyczących przeżycia całkowitego oraz braku zaślepienia (co może wpływać na ocenę punktu końcowego: jakość życia w raportowanych wynikach). Komparatory zastosowane w badaniu w ramach terapii standardowej nie są spójne z polską praktyką kliniczną (nie stosowano m.in. schematu CAPEOX oraz panitumumabu).

Wyniki porównania bezpośredniego z terapią standardową opartą na pochodnych platyny (CheckMate 8HW).

Wyniki badania CheckMate 8HW wskazują, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z terapią standardową przyczyniło się do IS wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (PFS) pacjentów

z potwierdzonym statusem dMMR/MIS-H. Porównanie NIV+IPI vs ST dla mediany okresu obserwacji 47 mies.: HR=0,21 (95%CI: 0,14; 0,31); mediana PFS była ok. dziesięciokrotnie dłuższa w grupie NIV+IPI w porównaniu z grupą kontrolną (54,1 vs 5,9 miesiąca).

W badaniu CheckMate 8HW leczenie schematem NIV+IPI w porównaniu do ST wiązało się z IS zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu, AE 3. lub 4. stopnia, SAE (w tym 3. lub 4. stopnia) oraz TRAE.

Stosowanie NIV + IPI w porównaniu z ST wiązało się z IS wzrostem ryzyka wystąpienia następujących TRAE: świądu, niedoczynności tarczycy i niedoczynności nadnerczy. Otrzymywanie NIV + IPI w porównaniu z ST wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia TRAE takich jak: biegunka, astenia, nudności. Natomiast pomiędzy terapią NIV + IPI, a PEM nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia AE ogółem, AE 3. lub 4. stopnia / AE ≥ 3 . Stopnia, SAE ogółem, TRAE ogółem, TRAE 3. lub 4. stopnia / ≥ 3 . stopnia i TR-SAE.

Wytyczne kliniczne

Polska wersja wytycznych NCCN (z kwietnia 2025 r.) wymienia terapię NIV+IPI obok pembrolizumabu jako pierwszą linię terapii pacjentów z chorobą zaawansowaną nieoperacyjną lub przerzutową i potwierdzonym statusem dMMR/MSI H. Chemioterapia jest opcją w 1 linii tylko w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii. W wytycznych podkreśla się, że dobór immunoterapii zależy od aktualnych zasad finansowania terapii.

Wytyczne European Society For Medical Oncology dotyczące farmakoterapii przerzutowego raka jelita grubego (metastatic colorectal cancer) oraz raka odbytnicy (rectal cancer) u pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR)

Pierwsza linia terapii pacjentów z chorobą przerzutową (stopień IV mCRC):

- pembrolizumab wykazał przewagę nad standardową chemioterapią i lekami celowanymi w leczeniu pierwszego rzutu i jest zalecany jako standardowa terapia [I, A],
- niwolumab + ipilimumab wykazał lepszy PFS w porównaniu z chemioterapią u wcześniej nieleczonych pacjentów z MSI-H/dMMR mCRC, przy mniejszej liczbie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu 3-4 i jest zalecany jako standardowa opcja terapeutyczna dla tych pacjentów.

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network dotyczące farmakoterapii raka jelita grubego (colon cancer) u pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR).

Pierwsza linia terapii pacjentów z chorobą zaawansowaną (nieoperacyjną) lub przerzutową.

- W przypadku braku przeciwwskazań do immunoterapii i bez wcześniej otrzymanej immunoterapii: niwolumab ± ipilimumab, pembrolizumab, dostarlimab, cemiplimab, retifanlimab, toripalimab, tislelizumab [kategoria 2A]. W przypadku gdy intensywna terapia nie jest rekomendowana, skojarzenie niwolumab + ipilimumab ma kategorię 2B ze względu na obawy dotyczące toksyczności (skojarzenie tych leków jest związana z poprawą przeżycia. W nieoperacyjnym lub przerzutowym RJG ale też z wyższą toksycznością) w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie należy rozważyć zaprzestanie terapii po dwóch latach leczenia inhibitorami punktów kontrolnych

Wytyczne zalecają terapię systemową przy użyciu chemioterapii tylko w przypadku przeciwwskazań/braku kwalifikacji do immunoterapii lub w przypadku progresji choroby po immunoterapii.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, uwzględniającymi alternatywne ceny z RSS dla leków Opdivo i Yervoy, stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w miejsce komparatorów, tj. ST lub PEM jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS z perspektywy NFZ dla porównania NIV+IPI vs ST wyniósł [REDAKTOWANE], natomiast dla porównania NIV+IPI vs PEM wyniósł [REDAKTOWANE]. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowana liczba pacjentów, u których będzie stosowana wnioskowana interwencja po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [REDAKTOWANE] w I oraz [REDAKTOWANE] w II roku obowiązywania decyzji.

W analizie podstawowej wydanie pozytywnej decyzji w wariancie bez RSS spowoduje wzrost wydatków płatnika o 24,24 mln zł w I oraz o 84,33 mln zł w II roku refundacji, [REDAKTOWANE].

Kluczowym ograniczeniem jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej oraz udziałów rynkowych.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono rekomendacje: brytyjską (NHS 2025), kanadyjską (CDA-AMC 2025) i francuską (HAS 2025). Rekomendacje brytyjska i kanadyjska są pozytywne dla refundacji we wskazaniu nowotwór zaawansowany i przerzutowy. W rekomendacji kanadyjskiej pojawia się warunek obniżenia ceny leków. Rekomendacja francuska jest pozytywna tylko dla wskazania „rak przerzutowy”. Dla raka zaawansowanego HAS wydało decyzję negatywną w związku z brakiem dowodów klinicznych dla tej grupy pacjentów.

Ponadto, odnaleziono informację, że niemiecka agencja G-Ba wyda decyzję w grudniu 2025 r. Przygotowany dla G-Ba raport IQWiG wskazuje na brak porównania interwencji z właściwym komparatorem (pembrolizumabem), co powoduje brak możliwości wykorzystania przedstawionego przez wnioskodawcę badania do wykazania dodatkowej korzyści klinicznej.

Główne argumenty decyzji:

- Brak danych co do czasu przeżycia,*
- Bardzo nieliczne dowody naukowe,*
- Dodatkowe wysokie koszty dla płatnika publicznego przy braku silnych dowodów naukowych wskazujących na istotnie statystyczną przewagę nad pembrolizumabem,*
- Technologia refundowana tylko w jednym kraju członkowskim UE.*

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: DCh.423.1.3.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)«”; data ukończenia: 20 listopada 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

- Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.
- Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. 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 z późn. zm.), 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. z 2025 r., poz. 907) i art. 35a 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).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 175/2025 z dnia 1 grudnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumab), w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego
(ICD-10: C18-C20)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml, GTIN: 05909990872459;
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909990872442,

w ramach programu lekowego B.4.: „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, tj.: w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu wynikającym z treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”: w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego raka jelita grubego w stopniu zaawansowania III lub IV, z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H). Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leków Opdivo i Yervoy jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Rak jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. W 90-95% przypadków zachorowanie na nowotwór złośliwy jelita grubego jest sporadyczne, w pozostałych 5-10% występuje podłoże dziedziczne. Niestabilność mikrosatelitarną (microsatellite instability-high – MSI-H) wynikającą z zaburzeń w genach odpowiadających za naprawę DNA (deficiencies in DNA mismatch repair – dMMR) stwierdza się u maksymalnie 15% pacjentów z nowotworem jelita grubego. U 3–5%

pacjentów z rakiem jelita grubego dMMR/MSI-H jest spowodowane zespołem Lyncha - dziedziczną mutacją w jednym z czterech głównych genów MMR. Osoby z zespołem Lyncha są bardziej narażone na zachorowanie na raka jelita grubego, endometrium (macicy), żołądka, jajnika i inne nowotwory.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2022 roku na raka jelita grubego zachorowało 10,3 tys. mężczyzn i 8,5 tys. kobiet, czyli 57/100 tys. mężczyzn i 44/100 tys. kobiet - co czyni raka jelita grubego trzecim co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet. Niemal 95% pacjentów stanowią osoby powyżej 49 roku życia. U osób poniżej 40. roku życia w ostatnich latach odnotowano 15-procentowy wzrost zachorowań. W 2022 roku z powodu RJG zmarło prawie 12 tys. osób, w tym 6,8 tys. mężczyzn i 5,1 tys. kobiet, czyli 37/100 tys. mężczyzn i 26/100 tys. kobiet. Dostępne są następujące technologie alternatywne: pembrolizumab oraz terapia standardowa, obejmująca schematy leczenia chemioterapią (kapecytabina, 5-fluorouracyl, leukoworyna, irinotekan, oksaliplatyna) także z wykorzystaniem leków celowanych (bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab).

Wszystkie wyżej wskazane terapie są refundowane we wskazaniu rak jelita grubego, przy czym pembrolizumab jest refundowany w ramach PL B.4. we wskazaniu spójnym z wnioskowanym w zakresie obecności biomarkera dMMR/MSI-H (w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w stopniu IV, z potwierdzonym dMMR/MSI-H).

Należy uznać, iż dobór komparatorów zależy od stopnia zaawansowania nowotworu. W IV stopniu zaawansowania za komparator należy uznać pembrolizumab, a w stopniu III – terapię standardową.

Dowody naukowe

W jedynym badaniu RCT, CheckMate 8HW, terapii poddano jedynie pacjentów w IV stopniu zaawansowania, a jako komparator zastosowano terapię standardową. Brak jest bezpośredniego porównania z komparatorem uznanym za podstawowy dla IV stopnia zaawansowania – pembrolizumabem.

Ograniczenia badania CheckMate 8HW dotyczą braku publikacji danych dotyczących przeżycia całkowitego oraz braku zaślepienia (co może wpływać na ocenę punktu końcowego: jakość życia w raportowanych wynikach). Komparatory zastosowane w badaniu w ramach terapii standardowej nie są spójne z polską praktyką kliniczną (nie stosowano m.in. schematu CAPEOX oraz panitumumabu).

Wyniki porównania bezpośredniego z terapią standardową opartą na pochodnych platyny (CheckMate 8HW).

Wyniki badania CheckMate 8HW wskazują, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z terapią standardową przyczyniło się do IS wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (PFS) pacjentów

z potwierdzonym statusem dMMR/MIS-H. Porównanie NIV+IPI vs ST dla mediany okresu obserwacji 47 mies.: HR=0,21 (95%CI: 0,14; 0,31); mediana PFS była ok. dziesięciokrotnie dłuższa w grupie NIV+IPI w porównaniu z grupą kontrolną (54,1 vs 5,9 miesiąca).

W badaniu CheckMate 8HW leczenie schematem NIV+IPI w porównaniu do ST wiązało się z IS zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu, AE 3. lub 4. stopnia, SAE (w tym 3. lub 4. stopnia) oraz TRAE.

Stosowanie NIV + IPI w porównaniu z ST wiązało się z IS wzrostem ryzyka wystąpienia następujących TRAE: świądu, niedoczynności tarczycy i niedoczynności nadnerczy. Otrzymywanie NIV + IPI w porównaniu z ST wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia TRAE takich jak: biegunka, astenia, nudności. Natomiast pomiędzy terapią NIV + IPI, a PEM nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia AE ogółem, AE 3. lub 4. stopnia / AE ≥ 3 . Stopnia, SAE ogółem, TRAE ogółem, TRAE 3. lub 4. stopnia / ≥ 3 . stopnia i TR-SAE.

Wytyczne kliniczne

Polska wersja wytycznych NCCN (z kwietnia 2025 r.) wymienia terapię NIV+IPI obok pembrolizumabu jako pierwszą linię terapii pacjentów z chorobą zaawansowaną nieoperacyjną lub przerzutową i potwierdzonym statusem dMMR/MSI H. Chemioterapia jest opcją w 1 linii tylko w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii. W wytycznych podkreśla się, że dobór immunoterapii zależy od aktualnych zasad finansowania terapii.

Wytyczne European Society For Medical Oncology dotyczące farmakoterapii przerzutowego raka jelita grubego (metastatic colorectal cancer) oraz raka odbytnicy (rectal cancer) u pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR)

Pierwsza linia terapii pacjentów z chorobą przerzutową (stopień IV mCRC):

- pembrolizumab wykazał przewagę nad standardową chemioterapią i lekami celowanymi w leczeniu pierwszego rzutu i jest zalecany jako standardowa terapia [I, A],
- niwolumab + ipilimumab wykazał lepszy PFS w porównaniu z chemioterapią u wcześniej nieleczonych pacjentów z MSI-H/dMMR mCRC, przy mniejszej liczbie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu 3-4 i jest zalecany jako standardowa opcja terapeutyczna dla tych pacjentów.

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network dotyczące farmakoterapii raka jelita grubego (colon cancer) u pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR).

Pierwsza linia terapii pacjentów z chorobą zaawansowaną (nieoperacyjną) lub przerzutową.

- W przypadku braku przeciwwskazań do immunoterapii i bez wcześniej otrzymanej immunoterapii: niwolumab ± ipilimumab, pembrolizumab, dostarlimab, cemiplimab, retifanlimab, toripalimab, tislelizumab [kategoria 2A]. W przypadku gdy intensywna terapia nie jest rekomendowana, skojarzenie niwolumab + ipilimumab ma kategorię 2B ze względu na obawy dotyczące toksyczności (skojarzenie tych leków jest związana z poprawą przeżycia. W nieoperacyjnym lub przerzutowym RJG ale też z wyższą toksycznością) w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie należy rozważyć zaprzestanie terapii po dwóch latach leczenia inhibitorami punktów kontrolnych

Wytyczne zalecają terapię systemową przy użyciu chemioterapii tylko w przypadku przeciwwskazań/braku kwalifikacji do immunoterapii lub w przypadku progresji choroby po immunoterapii.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, uwzględniającymi alternatywne ceny z RSS dla leków Opdivo i Yervoy, stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w miejsce komparatorów, tj. ST lub PEM jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS z perspektywy NFZ dla porównania NIV+IPI vs ST wyniósł [REDAKTOWANE], natomiast dla porównania NIV+IPI vs PEM wyniósł [REDAKTOWANE]. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowana liczba pacjentów, u których będzie stosowana wnioskowana interwencja po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [REDAKTOWANE] w I oraz [REDAKTOWANE] w II roku obowiązywania decyzji.

W analizie podstawowej wydanie pozytywnej decyzji w wariancie bez RSS spowoduje wzrost wydatków płatnika o 24,24 mln zł w I oraz o 84,33 mln zł w II roku refundacji [REDAKTOWANE]

Kluczowym ograniczeniem jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej oraz udziałów rynkowych.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono rekomendacje: brytyjską (NHS 2025), kanadyjską (CDA-AMC 2025) i francuską (HAS 2025). Rekomendacje brytyjska i kanadyjska są pozytywne dla refundacji we wskazaniu nowotwór zaawansowany i przerzutowy. W rekomendacji kanadyjskiej pojawia się warunek obniżenia ceny leków. Rekomendacja francuska jest pozytywna tylko dla wskazania „rak przerzutowy”. Dla raka zaawansowanego HAS wydało decyzję negatywną w związku z brakiem dowodów klinicznych dla tej grupy pacjentów.

Ponadto, odnaleziono informację, że niemiecka agencja G-Ba wyda decyzję w grudniu 2025 r. Przygotowany dla G-Ba raport IQWiG wskazuje na brak porównania interwencji z właściwym komparatorem (pembrolizumabem), co powoduje brak możliwości wykorzystania przedstawionego przez wnioskodawcę badania do wykazania dodatkowej korzyści klinicznej.

Główne argumenty decyzji:

- *Brak danych co do czasu przeżycia,*
- *Bardzo nieliczne dowody naukowe,*
- *Dodatkowe wysokie koszty dla płatnika publicznego przy braku silnych dowodów naukowych wskazujących na istotnie statystyczną przewagę nad pembrolizumabem,*
- *Technologia refundowana tylko w jednym kraju członkowskim UE.*

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: DCh.423.1.3.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)«”; data ukończenia: 20 listopada 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. *Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.*
2. *Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.*

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. 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 z późn. zm.), 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. z 2025 r., poz. 907) i art. 35a 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).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 210/2025 z dnia 1 grudnia 2025 roku
w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań
przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej
oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki
i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi

Rada Przejrzystości uważa za zasadne realizowanie programów polityki zdrowotnej dotyczących profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi zgodnie z dotychczasowymi rekomendacjami Prezesa AOTMiT, ze szczególnym uwzględnieniem potrzeby:

- 1) prowadzenia szkoleń dotyczących profilaktyki i wczesnej diagnostyki nowotworów głowy i szyi skierowanych do lekarzy POZ i lekarzy dentystów,*
- 2) prowadzenia działań promocyjno-edukacyjnych dot. szczepień przeciwko HPV skierowanych do rodziców i uczniów szkół podstawowych i ponadpodstawowych.*

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości wydała w przedmiotowej sprawie opinię 12 października 2020 r. (nr 264/2020). Następnie Prezes AOTMiT wydał Rekomendację nr 14/2020 w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.

Niniejsza opinia Rady została wydana w związku z ustawowym obowiązkiem aktualizacji rekomendacji (stosownie do art. 48aa ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych).

Problem zdrowotny

Nowotwory głowy i szyi stanowią rozległą grupę nowotworów, w której zawiera się ponad 20 rodzajów nowotworów, zlokalizowanych anatomicznie w obszarze twarzoczaszki oraz szyi. Zachorowalność wśród mężczyzn jest kilkukrotnie wyższa niż u kobiet. W 2023 r. łączna liczba zachorowań na nowotwory głowy i szyi w Polsce wyniosła 8 150, w tym 6 032 u mężczyzn i 2 118 u kobiet. W kwestii poszczególnych nowotworów najwyższa liczba zachorowań ogółem wystąpiła

dla nowotworu złośliwego krtani – 1 910 przypadków (8,89/100 tys. oraz 1,67% ogólnej liczby nowotworów), był to też najczęściej rozpoznawany nowotwór z tej kategorii u mężczyzn – 1 620 nowotworów (8,89/100 tys.). Natomiast u kobiet najczęściej występującym nowotworem był nowotwór złośliwy przełyku – 365 przypadki.

Rekomendowane i nierekomendowane technologie medyczne, działania, warunki realizacji

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.), w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) dostępne jest poradnictwo specjalistyczne w zakresie onkologii. Dodatkowo w ramach AOS, możliwe jest także uzyskanie dostępu do badań diagnostycznych ukierunkowanych na obszar głowy i szyi, uwzględniających przy tym możliwość wykrycia nowotworów występujących w tych obszarach. W ramach leczenia szpitalnego, możliwe jest także uzyskanie dostępu do badań diagnostycznych ukierunkowanych na obszar głowy i szyi. Świadczenia gwarantowane w tym zakresie koncentrują się głównie na wykonaniu biopsji poszczególnych narządów i obszarów anatomicznych.

W ramach aktualnie obowiązujących wytycznych klinicznych oraz dostępnych wtórnych dowodów naukowych, możliwe jest realizowanie następujących interwencji:

- działań informacyjno-edukacyjnych w populacji ogólnej (HNCA/AGCA 2025, NHS 2025, IARC 2023, NCI 2021);
- szkoleń dla personelu medycznego (ASCO 2017, EHNCS 2016, NZG 2013, GoSA 2013);
- badań przesiewowych w grupach wysokiego ryzyka (IARC 2023, NCI 2021);
- modyfikacji stylu życia (HNCA/AGCA 2025, IARC 2023);
- ograniczenia czynników ryzyka w szczególności palenia wyrobów tytoniowych i spożywania alkoholu (HNCA/AGCA 2025, IARC 2023).

Zgodnie z wytycznymi, które zostały opublikowane po 2020 r. działaniami profilaktyki pierwotnej nowotworów głowy i szyi, polegającej na modyfikacji stylu życia, w tym unikaniu lub ograniczeniu czynników ryzyka, powinna być objęta populacja ogólna (HNCA/AGCA 2025, NHS 2025, IARC 2023, NCI 2021).

Dodatkowymi działaniami powinny zostać objęte osoby z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia nowotworów głowy i szyi, takie jak osoby stosujące tytoń w jakiegokolwiek formie, spożywające alkohol czy stosujące orzechy areki (HNCA/AGCA 2025, NHS 2025, IARC 2023, NCI 2021).

Podczas badania przesiewowego w ramach wizyty stomatologicznej zaleca się uzyskać wywiad medyczny, socjalny i stomatologiczny oraz przeprowadzić

badanie wzrokowe i dotykowe ze szczególnym uwzględnieniem zmian, które mogą wskazywać zmiany nowotworowe (NHS 2025).

Zgodnie ze znalezionymi dowodami naukowymi dostępne metody wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi obejmują:

- wizualne badanie jamy ustnej,*
- cytologię jamy ustnej,*
- oznaczanie biomarkerów nowotworów jamy ustnej w ślinie,*
- autofluorescencję,*
- chemiluminescencję,*
- obrazowanie wąskopasmowe,*
- badanie z wykorzystaniem błękitu toluidyny,*
- analizę wyników badań obrazowych przez sztuczną inteligencję.*

Jeden z ekspertów klinicznych wskazał na zasadność wykonywania badań fiberoskopowych, jako elementu podstawowej diagnostyki, poprzedzającej diagnostykę patomorfologiczną i obrazową.

Co do zasady w wytycznych nie są rekomendowane badania przesiewowe w populacji ogólnej (NCI 2025, IARC 2023, USPSTF 2023). W wytycznych wskazano, że badania przesiewowe w kierunku nowotworów głowy i szyi mogą powodować działania niepożądane takie jak przy innych rutynowych badaniach przesiewowych m.in. niepotrzebne leczenie związane z naddiagnozą, konsekwencje psychologiczne fałszywie-pozytywnych wyników testów oraz błędna diagnoza z powodu zmienności w ocenie biopsji (NCI 2025, IARC 2023).

Eksperci klinicznie wskazali, że z uwagi na to, że wczesne rozpoznanie nowotworów głowy i szyi przekłada się na skuteczne, efektywne kosztowo leczenie, kluczowe jest dążenie do ich wykrywania w możliwie jak najwcześniejszym stadium. Tym samym konieczne jest dążenie do zwiększania świadomości społecznej odnośnie tych chorób, prowadzenie szkoleń dla lekarzy w zakresie rozpoznawania nowotworów głowy i szyi (kierowanych w szczególności do lekarzy POZ i lekarzy dentystów), a także prowadzenie badań profilaktycznych w grupach wysokiego ryzyka.

Dowody naukowe

Odnaleziono nowe (opublikowane po 2020 r.) dowody naukowe, w tym 18 metaanaliz (Possenti 2025, Tayebi-Hillali 2025, Zalaquett 2025, Jun 2024, Khalifeh 2024, Li 2024, Mohebbi 2024, Shrivastava 2024, Wang 2024, Heller 2023, Essat 2022, Mariano 2022, Shaw 2022, Sulaiman 2022, Gupta 2021, Kim 2021, Rezapour 2021, Kim 2020) oraz 2 przeglądy systematyczne (Ribeiro 2022, Thankappan 2021).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny, odnoszący się do skuteczności prowadzenia programów przesiewowych nacełowanych na nowotwory głowy i szyi (Ribeiro 2022). Autorzy wskazali, że jeśli program badań przesiewowych ma charakter ciągły i jest w stanie zapewnić włączenie osób wysokiego ryzyka, może przyczynić się do poprawy wskaźników przeżywalności wraz ze zmianą stadium choroby i może mieć istotny wpływ na częstość występowania i śmiertelność z powodu choroby.

W przedmiocie precyzji badań diagnostycznych dot. ww. grupy nowotworów odnaleziono 7 metaanaliz. Ich wyniki odnosiły się do czułości i swoistości prowadzenia badań przesiewowych przy użyciu poszczególnych metod wykrywania raka jamy ustnej lub potencjalnie złośliwych zmian jamy ustnej m.in.: cytologii jamy ustnej (Tayebi-Hillali 2025, Kim 2021), metod obrazowych wspomaganych sztuczną inteligencją (Li 2024), badania wzrokowe jamy ustnej (Essat 2022, Sulaiman 2022, Kim 2021), badania w kierunku mRNA i miRNA w ślinie oszacowane metodą PCR (Shaw 2022), obrazowanie wąskopasmowe (Kim 2021, Kim 2020).

Odnosnie czynników ryzyka nowotworów głowy i szyi odnaleziono 11 metaanaliz, których wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko tych nowotworów w grupie osób palących (Possenti 2025), spożywających alkohol (Jun 2024), z przewlekłymi urazami w jamie ustnej (Gupta 2021), a także wpływ stosowanych wzorców żywieniowych na ryzyko wystąpienia nowotworów głowy i szyi (Zalaquett 2025, Shrivastava 2024).

Nie odnaleziono nowych badań dot. wpływu zakażenia wirusem HPV na ryzyko wystąpienia nowotworów, tym samym w kontekście powyższego aspektu należy odwołać się do analizy Saulle 2014, w której wskazano, że zakażenie wirusem HPV zwiększa szansę wystąpienia nowotworów głowy i szyi do poziomu $OR=1,63$ [95%CI: (1,27–2,09)].

Opcjonalne technologie medyczne

Nie odnaleziono, skutecznych i bezpiecznych, alternatywnych technologii medycznych w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi. Wszelkie skuteczne technologie medyczne zaliczają się obecnie do standardu postępowania.

Wskaźniki monitorowania i ewaluacji

Rada nie identyfikuje zasadności modyfikowania wskaźników odnoszących się do monitorowania i ewaluacji wskazanych w rekomendacji nr 14/2020 z dnia 30 listopada 2020 r. Prezesa AOTMiT w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48aa ust. 1, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem z uwzględnieniem raportu w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów nr DPPZ.434.5.2025 „Profilaktyka i wczesne wykrywanie nowotworów głowy i szyi”; data ukończenia: listopad 2025 r.