



**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 23/2023 z dnia 6 marca 2023 roku  
w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumab) w ramach programu  
lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku  
i żołądka (ICD-10: C15-C16)”**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Yervoy, ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN 05909990872442,*
- *Yervoy, ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN 0590999087245,*

*w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu stosowania Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) do poziomu efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.*

*Rada proponuje dodatkowo wprowadzić zapis w programie lekowym ograniczający stosowanie łączne Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w zaawansowanej nieoperacyjnej nawrotowej lub z przerzutami postaci płaskonabłonkowego raka przełyku dla populacji z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii.*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

*Ocena zasadności objęcia refundacją leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego oraz jedną z dwóch linii leczenia zaawansowanego raka przełyku substancjami niwolumab i ipilimumab.*

*Leczenie zaawansowanego raka przełyku obejmuje leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (I linia leczenia).*

*Produkt leczniczy Yervoy wielokrotnie podlegał ocenie Agencji. Oceny dotyczyły wskazań: zaawansowany rak jelita grubego, niedrobnokomórkowy/drobnokomórkowy rak płuca, międzybłoniak opłucnej, rak nerki,*

rak nerkowokomórkowy, zaawansowany czerniak, sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4. We wnioskowanych wskazaniach lek Yervoy nie był oceniany przez Agencję.

#### Dowody naukowe

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się badaniu randomizowanym CheckMate 648, oceniającym leczenie ipilimumabem w populacji opisanej poniżej. W ramach analizy klinicznej wykazano, że:

- w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przetyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem, w porównaniu do chemioterapii, wykazywali się istotnie niższym ryzykiem zgonu o 36%. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem, w porównaniu do chemioterapii, nie wykazywali się natomiast istotnie niższym ryzykiem progresji choroby. Przewagę w stosowaniu niwolumabu z ipilimumabem stwierdzono również w punktach końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono różnicy w osiągniętej jakości życia pacjentów pomiędzy interwencją a komparatorem.

Analiza bezpieczeństwa:

- Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przetyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia:

Pomiędzy grupami leczonych pacjentów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie związanych z rezygnacją z leczenia, płynącego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem, natomiast stwierdzono 3 razy większą szansę rezygnacji z leczenia w grupie interwencyjnej, przy wystąpieniu zdarzeń niepożądanych o stopniu 3 lub 4. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

Wytyczne ESMO 2022 opisują możliwość zastosowania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab, wskazując jednocześnie na mniejszy odsetek odpowiedzi radiologicznych i zwiększone ryzyko wczesnej progresji choroby i zgonu [1, B].

#### Problem ekonomiczny

Stosowanie niwolumabu i ipilimumabu we wnioskowanym wskazaniu jest droższe i skuteczniejsze.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją obu wnioskowanych wskazań spowoduje wzrost kosztów płatnika publicznego.

W pierwszej linii leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przetyku odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 negatywną. Negatywna rekomendacja NCPE 2021 wynika z zaproponowanej ceny leku.

*W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania wnioskowanego leku.*

*Główne argumenty decyzji*

- *udowodniona skuteczność kliniczna schematów leczenia z zastosowaniem Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab).*

**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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.67.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego B.58 »Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)«”; data ukończenia 22.02.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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