



## Rekomendacja nr 188/2025

z dnia 3 grudnia 2025 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej, wyłącznie u pacjentów w IV stopniu zaawansowania, pod warunkiem ujednoczenia proponowanego RSS

Jednocześnie **Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” w miejscowym zaawansowaniu nowotworu (III stopień zaawansowania) poza możliwościami leczenia operacyjnego.

#### Uzasadnienie

Oceniane wskazanie obejmuje stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii leczenia 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).

Obecnie w programie lekowym B.4 w analizowanej populacji dostępne i refundowane jest leczenie z wykorzystaniem pembrolizumabu, jedynie u pacjentów w IV stopniu zaawansowania. W ramach katalogu chemioterapii dostępne i refundowane jest także leczenie za pomocą terapii standardowej (ST) obejmującej schematy leczenia chemioterapią (kapecytabina, 5-fluorouracyl, leukoworyna, irinotekan, oksaliplatyna) także z wykorzystaniem leków celowanych (bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab).

Schematy niwolumab (NIV) z ipilimumabem (IPI) oraz pembrolizumab (PEM) są zalecane w wytycznych postępowania klinicznego w pierwszej linii leczenia pacjentów z chorobą przerzutową (IV stadium zaawansowania) z potwierdzonym statusem dMMR/MSI-H (ESMO 2025) oraz w pierwszej linii leczenia u pacjentów z chorobą zaawansowaną nieoperacyjną (III stadium zaawansowania) lub przerzutową (IV stadium zaawansowania) i potwierdzonym statusem dMMR/MSI-H (NCCN 2025).

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej przedstawiono wyniki badania randomizowanego z grupą kontrolną – RCT CheckMate 8HW dla porównania NIV+IPI z ST. Badanie obejmowało jedynie pacjentów w IV stopniu zaawansowania. W badaniu wykazano istotne statystycznie i klinicznie różnice na korzyść NIV+IPI vs ST w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Odnotowano również istotne statystyczne różnice wskazujące na korzyść ze stosowania NIV+IPI względem ST w zakresie progresji choroby na następnej linii leczenia (PFS2) oraz punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów. W zakresie bezpieczeństwa odnotowano różnice na korzyść NIV+IPI vs ST dla punktów końcowych: ryzyko wystąpienia zgonu, AE 3. lub 4. stopnia, SAE (w tym 3. lub 4. stopnia) i TRAE oraz na niekorzyść NIV+IPI vs ST dla m.in. występowania świądu i niedoczynności tarczycy.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii ze stosowaniem PEM. Wnioskowanie opiera się na wynikach porównania

pośredniego. [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie NIV+IPI w miejsce PEM oraz ST [REDACTED]

W analizie wpływu na budżet [REDACTED]

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, wytyczne praktyki klinicznej, dostępne dowody naukowe, szacowane obciążenie budżetu płatnika publicznego oraz negatywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne wyłącznie u pacjentów w IV stopniu zaawansowania po spełnieniu warunków ujętych w sentencji.

#### **Przedmiot wniosku**

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

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. à 10 ml, GTIN 05909991220518; proponowana cena zbytu netto: [REDACTED],
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. à 4 ml, GTIN 05909991220501; proponowana cena zbytu netto: [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej (1144.0, Niwolumab)

#### **Problem zdrowotny**

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. W 2022 roku z powodu raka jelita grubego (CRC), 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.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

Obecnie w analizowanej populacji dostępne i refundowane jest leczenie z wykorzystaniem pembrolizumabu u pacjentów w IV stopniu zaawansowania (w programie lekowym B.4.). W ramach katalogu chemioterapii dostępne i refundowane jest także leczenie za pomocą terapii standardowej (ST) obejmującej schematy leczenia chemioterapią (kapecytabina, 5-fluorouracyl, leukoworyna, irinotekan, oksaliplatyna) także z wykorzystaniem leków celowanych (bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab).

### Opis wnioskowanego świadczenia

Niwolumab (kod ATC L01FF01) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z PD-1, blokując jego interakcje z PD-L1 i PD-L2, nasilając odpowiedź przeciwnowotworową limfocytów T.

Dnia 19.12.2024 r. miało miejsce rozszerzenie wskazania do leczenia skojarzonego niwolumab+ipilimumab w 1. linii leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami CRC, w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną.

Leczenie CRC w skojarzeniu z ipilimumabem to podanie leku w infuzji dożylniej:

- 240 mg w ciągu 30 minut dla pierwszych 4 dawek;
- w fazie monoterapii 240 mg co 2 tyg. w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tyg. w ciągu 60 minut.

Maksymalny czas leczenia wynosi 24 miesiące.

Aktualnie wnioskowany produkt leczniczy jest refundowany w ramach szeregu programów lekowych.

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Odnaleziono jedno pierwotne badanie z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania NIV w skojarzeniu z IPI w porównaniu z ST wybraną przez badacza (mFOLFOX6 lub FOLFIRI lub mFOLFOX6 lub FOLFIRI w skojarzeniu z BEV lub CET) w 1. linii leczenia u pacjentów nieoperacyjnym CRC lub mCRC z dMMR/MSI-H – badanie CheckMate 8HW. Wszyscy pacjenci w badaniu byli w IV stadium zaawansowania – mCRC.

Dodatkowo, w analizie uwzględniono nieopublikowane porównanie pośrednie prezentujące wyniki NIV+IPI vs PEM z wykorzystaniem danych pochodzących z RCT CheckMate 8HW i Keynote-177 (oceniające PEM vs ST).

#### Skuteczność

##### Porównanie bezpośrednie NIV+IPI vs ST - CheckMate 8HW

Wyniki badania CheckMate 8HW wskazują, że stosowanie NIV+IPI w porównaniu z ST przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS u 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).

Nie przedstawiono danych dotyczących przeżycia całkowitego ze względu na niedojrzałość danych w chwili przeprowadzenia analizy.

Odnotowano istotną poprawę w następujących domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30: globalna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie, nudności i wymioty. Terapia NIV+IPI w porównaniu z otrzymywaniem ST, wiązała się z poprawą jakości życia pacjentów dla objawów mierzonych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-CR29, takich jak: krew i śluz w stolcu oraz uczucie wzdęcia brzucha. U chorych otrzymujących NIV+IPI odnotowano statystycznie istotną poprawę jakości życia w domenie wizualnej skali analogowej (VAS) oraz numeryczną poprawę dla wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI), które były oceniane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L.

##### Porównanie pośrednie NIV+IPI vs PEM



## Bezpieczeństwo

### Porównanie bezpośrednie NIV+IPI vs ST - CheckMate 8HW

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.

### Porównanie pośrednie NIV+IPI vs PEM

Pomiędzy terapią NIV+IPI, a PEM nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia AE ogółem, AE 3. lub 4. stopnia / AE  $\geq 3$ . stopnia, SAE ogółem, TRAE ogółem, TRAE 3. lub 4. stopnia /  $\geq 3$ . stopnia i TR-SAE.

### *Ograniczenia*

W badaniu CheckMate 8HW kryteria włączenia dopuszczały możliwość włączenia pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsiałym CRC, ale ostatecznie włączono wyłącznie pacjentów z rozsiałym CRC. Przeprowadzona analiza kliniczna nie dostarcza żadnych danych klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa dot. pacjentów w III stopniu zaawansowania z nieoperacyjnym CRC.

Nie opublikowano danych dotyczących przeżycia całkowitego ze względu na niedojrzałość danych w chwili przeprowadzenia analizy.

Szczegółowe opisy, istotne ograniczenia i wyniki włączonych do AKL badań oraz porównań pośrednich przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej i analizach Wnioskodawcy.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS),

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie NIV+IPI w miejsce PEM oraz ST

Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto każdego z wnioskowanych produktów leczniczych

Cena progowa wynosi:

- Opdivo (niwolumab), 1 fiol. à 10 ml, GTIN 05909991220518
  - [redacted] w porównaniu do ST oraz [redacted] w porównaniu do PEM;
- Opdivo (niwolumab), 1 fiol. à 4 ml, GTIN 05909991220501
  - [redacted] w porównaniu do ST oraz [redacted] w porównaniu do PEM;
- Yervoy (ipilimumab), 1 fiol. à 40 ml, GTIN 05909990872459
  - [redacted] w porównaniu do ST oraz [redacted] w porównaniu do z PEM;
- Yervoy (ipilimumab), 1 fiol. à 10 ml, GTIN 05909990872442
  - [redacted] w porównaniu do ST oraz [redacted] w porównaniu do z PEM.

#### Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są: brak badań bezpośrednio porównującego NIV+IPI i PEM oraz modelowanie w ramieniu ST - oparte na wynikach badania CheckMate 8HW niedojrzałych w zakresie OS. Należy również podkreślić brak danych klinicznych dotyczących pacjentów w III stopniu zaawansowania, przedstawione wyniki odnoszą się zatem jedynie do populacji z IV stopniu zaawansowania.

#### Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, uwzględniającymi [redacted]

[redacted] Oszacowany ICUR w wariancie z RSS z perspektywy NFZ dla porównania NIV+IPI vs ST wyniósł [redacted] natomiast dla porównania NIV+IPI vs PEM wyniósł [redacted]

**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 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);**

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności 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).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w ramach wnioskowanego wskazania spowoduje zmianę wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
  - ok. 24,24 mln PLN w I roku refundacji;
  - ok. 84,33 mln PLN w II roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:

[redacted]  
[redacted]

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności dot. szacunków populacji docelowej oraz przyjętego horyzontu czasowego, który może być niewystarczającego do ustalenia równowagi na rynku. Dodatkowo analiza uwzględnia łącznie pacjentów w III i IV stopniu zaawansowania, brak jest możliwości odniesienia się do kosztów poszczególnych składowych.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do programu lekowego

Ankietowany ekspert kliniczny nie zgłosił uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

### Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

#### Rekomendacje kliniczne

Schematy NIV+IPI [I,A] oraz PEM [I,A] są zalecane w wytycznych postępowania klinicznego w pierwszej linii leczenia pacjentów z chorobą przerzutową potwierdzonym statusem dMMR/MSI-H (ESMO 2025). Schematy NIV+IPI [2A] oraz PEM [2A] są zalecane w pierwszej linii leczenia pacjentów z chorobą zaawansowaną nieoperacyjną lub przerzutową i potwierdzonym statusem dMMR/MSI-H w wytycznych amerykańskich (NCCN 2025, w tym edycja polska NCCN 2025). W przypadku gdy intensywna terapia nie jest rekomendowana, skojarzenie NIV+IPI ma kategorię 2B ze względu na obawy dotyczące toksyczności (skojarzenie tych leków jest związana z poprawą przeżycia w nieoperacyjnym lub przerzutowym CRC, ale też z wyższą toksycznością). W wytycznych wskazano, iż terapia standardowa jest opcją w 1 linii tylko w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii.

#### Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacji angielskiej (NICE 2025) i kanadyjskiej (CDA-AMC 2025) zalecono, aby finansować leczenie NIV+IPI w populacji zgodnej z zarejestrowaną.

W rekomendacji francuskiej (HAS 2025) wydano pozytywną opinię dotyczącą refundacji wyłącznie w przypadku leczenia pierwszej linii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC), którzy nie kwalifikują się do resekcji od samego początku, z dMMR/MSI-H. Negatywną opinię wydano w sprawie refundacji u pacjentów bez przerzutów (nieobjętych badaniem CheckMate 8HW).

W ramach oceny korzyści niemiecki IQWiG w 2025 r. wskazał w opinii na brak udowodnienia dodatkowej korzyści NIV+IPI względem PEM.

#### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia z dnia 31 sierpnia 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1125.2025.16.DWI, PLR.4500.1126.2025.15.DWI, PLR.4500.1127.2025.16.DWI, PLR.4500.1128.2025.16.DWI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów Opdivo (nivolumabum) oraz Yervoy (ipilimumabum) w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” 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 174/2025 z dnia 1 grudnia 2025 r.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 174/2025 z dnia 1 grudnia 2025 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.
2. Raport numer DCh.423.1.3.2025. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (nivolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. Data ukończenia: 20.11.2025 r.