



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.