Opinia Rady Przejrzystości nr 144/2026 z dnia 2 listopada 2026 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne niwolumabum + relatlimabum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne niwolumabum + relatlimabum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego wynikających z zapisów programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD 10: C43)", polegających na usunięciu z kryteriów kwalifikacji do leczenia terapią skojarzoną niwolumabem z relatlimabem wymogu ekspresji PD-L1 < 1 %.

Uzasadnienie

<u>Problem decyzyjny</u>

Oceniana zmiana w programie B.59 dotyczy usunięcia kryterium „potwierdzenie ekspresji PD-L1 < 1% na komórkach nowotworu (dotyczy terapii niwolumabem z relatlimabem)" jako warunku kwalifikacji do stosowania terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (stadium III nieresekcyjny lub IV). Zmiana ta sprawia, że aktualne zastosowanie terapeutyczne leku wykracza poza wskazania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), stanowiąc procedurę typu off-label. Zmiana oznaczałaby finansowanie leczenia niwolumabem + relatlimabem w populacji szerszej niż populacja objęta pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

Czerniak jest agresywnym nowotworem, którego częstość występowania w Polsce stale rośnie; zaawansowana postać choroby dotyczy ok. 1,5-1,6 tys. pacjentów rocznie. W leczeniu zaawansowanego czerniaka standardem są obecnie nowoczesne terapie immunologiczne, w tym niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem. Pomimo postępów terapeutycznych, rokowanie

u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem pozostaje niekorzystne i jest silnie związane z obecnością przerzutów.

Dowody naukowe

Badanie RELATIVITY-047 objęło 714 wcześniej nieleczonych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, niezależnie od ekspresji PD-L1. PD-L1 stanowił czynnik stratyfikacji, a 41% uczestników miało PD-L1 ≥1%.

W populacji ITT niwolumab + relatlimab istotnie wydłużał PFS względem niwolumabu, natomiast w końcowej analizie OS różnica nie osiągnęła założonego progu istotności statystycznej.

Aktualizacja 4-letnia RELATIVITY-047 (Lipson 2025) potwierdziła utrzymywanie się korzyści klinicznej terapii skojarzonej niezależnie od ocenianej ekspresji PD-L1. Jednak mimo korzystnego trendu w zakresie polepszenia punktów końcowych związanych z przeżyciem w wyniku terapii niwolumabem i relatlimabem, oznaczenie PD-L1 nie zostało wykazane jako istotny biomarker predykcyjny skuteczności tej terapii względem samego niwolumabu.

Wytyczne kliniczne

Wytyczne kliniczne nie są w pełni zgodne w zakresie kryterium PD-L1 <1%. Część z nich wspiera jego zniesienie (NCCN 2026 i EADO 2024), natomiast dokumenty podtrzymujące ograniczenie odwołują się m.in. do zapisów rejestracyjnych i refundacyjnych (ESMO 2024, Sekcja Immunoonkologii PTO 2025, PTOK/PTO 2025), jednocześnie wskazując na niepełne uzasadnienie lub potrzebę dalszej oceny jego przydatności. Całościowo dane z wytycznych przemawiają za ponowną oceną zasadności utrzymania tego kryterium w PL B.59.

Rekomendacje refundacyjne

Spośród ośmiu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (NICE 2024, SMC 2024, CDA-AMC 2024, HAS 2024, ZIN 2024, Medicinrådet 2025, IQWiG 2026 i NCPE 2026), trzy agencje (NICE, SMC i CDA-AMC) dopuściły stosowanie niwolumabu z relatlimabem bez ograniczenia do pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1%, natomiast pozostałe oceny uwzględniały to kryterium głównie ze względu na zakres wskazania rejestracyjnego EMA. Jedynie HAS uzasadniała ograniczenie do chorych z PD-L1 < 1% przesłankami klinicznymi opartymi na analizie podgrup.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy oraz uwzględniono wyłącznie koszty zakupu leku Opdualag, jego podania i diagnostyki w programie lekowym B.59. Zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi przeprowadzono dwukrotnie obliczenia przy założeniu: 100% lub 15% wzrostu liczby pacjentów kwalifikowanych do leczenia NIV+REL.

Przy uwzględnieniu 100% wzrostu populacji docelowej w pierwszym miesiącu założonego horyzontu czasowego, terapię NIV+REL będzie przyjmowało 209 pacjentów (min. 187; maks. 230), a w dwunastym miesiącu – 227 (min. 124; maks. 331). Uwzględnienie proponowanej zmiany w PL B.59 będzie związane ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego [redacted]

Zakładając 15% wzrost populacji docelowej oszacowano, że w pierwszym miesiącu terapia NIV+REL będzie stosowana u 120 pacjentów (min. 108; maks. 132) oraz u 131 w dwunastym miesiącu analizowanego horyzontu czasowego (min. 71; maks. 190). Wprowadzenie proponowanych zmian w zapisach przedmiotowego programu spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. [redacted] *(min.* [redacted] *; maks.* [redacted] *).*

<u>Główne argumenty decyzji</u>

- *Niezaspokojona potrzeba medyczna w populacji pacjentów nie kwalifikowanych dotychczas do programu lekowego.*
- *Dostępne dowody wskazują, że PD-L1 nie ma jednoznacznie potwierdzonej wartości jako biomarker predykcyjny dla terapii niwolumabem.*
- *W aktualnym wskazaniu rejestracyjnym FDA, status ekspresji PD-L1 nie stanowi kryterium kwalifikacji do leczenia.*
- *Pozytywne rekomendacje refundacyjne innych agencji (NICE, SMC i CDA-AMC)*
- *Brak jednolitego stanowiska wytycznych klinicznych, z których NCCN 2026 i EADO 2024 wspierają stosowanie terapii bez ograniczenia do PD-L1 <1%, natomiast PTOK i ESMO 2024 zachowują ograniczenie związane z PD-L1.*
- *Trudny do oszacowania wzrost kosztów płatnika publicznego w związku z niepewnością co do wielkości populacji docelowej.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461), z uwzględnieniem opracowania nr: OTAP.4121.3.2026 „Opracowanie Agencji dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.59 »Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)«", data ukończenia: 28.10.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Services sp. z o. o.).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Services 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) i , art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Bristol-Myers Squibb Services sp. z o. o.*