



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leków
Opdivo + Yervoy (niwolumab + ipilimumab)
we wskazaniu

leczenie 1. linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego
raka wątrobowokomórkowego
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego
(ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych
(ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”

Analiza weryfikacyjna

DAS.423.1.8.2025

Data ukończenia: 28.10.2025 r.

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. 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 2022r., 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 z późn. zm.) 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 Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Registration GmbH, Ipsen Pharma, Accord Healthcare S.L.U., G.L. Pharma GmbH, Sandoz GmbH, STADA Arzneimittel AG, Zentiva, k.s., Mabxience Research SL, Amgen Technology (Ireland) UC, Celltrion Healthcare Hungary Kft.).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 z późn. zm.) 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: Roche Registration GmbH, Ipsen Pharma, Accord Healthcare S.L.U., G.L. Pharma GmbH, Sandoz GmbH, STADA Arzneimittel AG, Zentiva, k.s., Mabxience Research SL, Amgen Technology (Ireland) UC, Celltrion Healthcare Hungary Kft..

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 z późn. zm.) 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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AFP	α -fetoproteina
AKL	analiza kliniczna
ATE+BEV	atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BICR	niezależny centralny zespół oceniający
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (best supportive care)
CDA-AMC (wcześniej CADTH)	Canada's Drug Agency (wcześniej: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CTH	chemioterapia
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DOR	czas odpowiedzi na leczenie
DUR+TRE	durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-3L	kwestionariusz Euro-Quality of Life Questionnaire-5D-3L
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-Hep	kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-Ba	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (hepatocellular carcinoma)
HCS	podskala kwestionariusza FACT-Hep specyficzna dla objawów raka wątroby i dróg żółciowych (Hepatobiliary Subscale)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICI	inhibitor/immunologicznych punktów kontrolnych (immune checkpoints inhibitor/s)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ITT	populacja zgodna z intencją leczenia
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LEN	lenwatynib
LY	lata życia (life years)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV+IPI	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (wnioskowana technologia medyczna)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (programmed death receptor 1)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (programmed death -ligand 1)
PFS	przeżycie wolne od progresji
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RMST	ograniczony średni czas przeżycia (Restricted Mean Survival Time)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SOR	sorafenib
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi
TTSD	czas do pogorszenia objawów
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.1.2. Ocena badań	21
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	22
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności NIV+IPI vs SOR	24
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa NIV+IPI vs SOR	30
4.2.3. Wyniki analizy skuteczności NIV+IPI vs ATE+BEV: porównanie pośrednie	31
4.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa NIV+IPI vs ATE+BEV: porównanie pośrednie	31
5. Ocena analizy ekonomicznej	33
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	33
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	33
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	33
5.2.2. Wyniki analizy progowej	34
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	34
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	35
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	36
6. Ocena analizy wpływu na budżet	37
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	37
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	37
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	37
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	38
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	38
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	39
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40

6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	40
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	41
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	42
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	43
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	44
10.	Źródła	45
11.	Załączniki.....	46

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	06.10.2025 PLR.4500.2088.2025.12.DWI / PLR.4500.2089.2025.12.DWI / PLR.4500.2090.2025.15.DWI / PLR.4500.2091.2025.14.DWI
---	--

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. à 10 ml, GTIN 05909991220518;
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. à 4 ml, GTIN 05909991220501;
 - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. à 40 ml, GTIN 05909990872459;
 - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. à 10 ml, GTIN 05909990872442
 - Wnioskowane wskazanie:
 - leczenie 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Grupa limitowa:

- istniejące: 1144.0, Niwolumab oraz 1124.0, Ipilimumab
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Opdivo (niwolumab), 1 fiol. à 10 ml:
 - Opdivo (niwolumab), 1 fiol. à 4 ml:
 - Yervoy (ipilimumab) 1 fiol. à 40 ml:
 - Yervoy (ipilimumab) 1 fiol. à 10 ml:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867, Irlandia

Wnioskodawca:

Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej, 26
00-609 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo + Yervoy (niwolumab + ipilimumab), we wskazaniu leczenia 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leków Opdivo + Yervoy (niwolumab + ipilimumab) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowano instrument podziału ryzyka (RRS, ang. risk sharing scheme),

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Opdivo (niwolumab)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
bez RSS							
z RSS							
bez RSS							
z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Tabela 2. Koszty produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
bez RSS							
z RSS							
bez RSS							
z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. hepatocellular carcinoma) to nowotwór złośliwy wywodzący się z hepatocytów. Stanowi ok. 75% pierwotnych nowotworów i ok. 90% nowotworów złośliwych wątroby. HCC może długo nie powodować żadnych objawów, przez co zwykle diagnozowany jest w rozległym stadium. Zaawansowany HCC objawia się m.in. wyniszczeniem, bólem brzucha, wodobrzuszem i żółtaczką; może prowadzić także do krwotoku dootrzewnowego lub do wnętrza guza.

U większości pacjentów z HCC rozpoznaje się przewlekłe uszkodzenie wątroby. Znaną przyczyną rozwoju HCC jest zakażenie HBV/HCV, a czynnikami predysponującymi – marskość lub stłuszczenie wątroby o różnej etiologii, wrodzone choroby metaboliczne oraz narażenie na kancerogeny (w tym alkohol, tytoń i aflatoksyny). Częstość występowania HCC zwiększa się wraz z wiekiem, osiągając szczyt ok. 70 r.ż. Mężczyźni chorują 2-4 razy częściej niż kobiety.

Zgodnie z danymi WHO, HCC diagnozuje się u ok. 0,9 mln osób rocznie. Nowotwór ten pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów nowotworowych na świecie, odpowiadając za przynajmniej 0,7 mln zgonów rocznie. Według danych KRN w Polsce każdego roku odnotowuje się ok. 2-3 tys. nowych zachorowań. Pomimo postępów w leczeniu, rokowanie dla pacjentów z HCC pozostaje niekorzystne.

Leczenie w stadiach wczesnym i pośrednim obejmuje ablację, resekcję lub przeszczepienie wątroby, w zaawansowanym – głównie leczenie systemowe.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie wśród refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego HCC u dorosłych chorych (stan sprawności ECOG 0-1; kat. A wg Child-Pugh) znajduje się skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem (ATE+BEV) oraz sorafenib (SOR).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjentów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie Konsultantów w dziedzinie onkologii klinicznej: prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego, oraz dr n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Eksperci podają, że obecnie najlepszą dostępną opcją terapeutyczną dla wnioskowanej populacji jest leczenie ATE+BEV. Konsultanci szacują, że po objęciu refundacją wnioskowanych technologii terapia NIV+IPI byłaby stosowana u 20-30% pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC. Podkreślają, że istotnym problemem jest późne wykrywanie HCC, co ogranicza możliwości leczenia. Rozwiązaniem byłoby prowadzenie badań przesiewowych osób z grupy wysokiego ryzyka, w tym z marskością wątroby.

Eksperci zaznaczają, że refundacja NIV+IPI umożliwi leczenie chorych z przeciwwskazaniami do leczenia ATE+BEV. Konsultant Krajowy zaznacza jednak, że z uwagi na stosunkowo niewielką przewagę kliniczną terapii wnioskowanej do podjęcia decyzji refundacyjnej konieczne jest przedstawienie wiarygodnej oceny farmakoekonomicznej. W opinii Konsultanta Krajowego grupą chorych, u jakich wnioskowana terapia nie znajdzie zastosowania, są chorzy w wieku powyżej 65 lat będący w złym stanie klinicznym.

Wśród klinicznie istotnych punktów końcowych dla określenia skuteczności terapii NIV+IPI eksperci wskazują: czas przeżycia całkowitego (OS; minimalna różnica istotna klinicznie [MCID]: 4-5 mies.) i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS; MCID: 2-3 mies.).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej terapii skojarzonej NIV+IPI w zakresie leczenia 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego HCC u dorosłych pacjentów (ECOG 0-1) zostały przedstawione na podstawie: badania randomizowanego z grupą kontrolną – RCT CheckMate 9DW dla porównania z lenwatinibem (LEN, n=275) lub sorafenibem (SOR, n=50) oraz porównania pośredniego ITC (BMS ITC 2025) z atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATE+BEV) z zastosowaniem odpowiednich metod na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań CheckMate 9DW i IMbrave 150.

RCT CheckMate 9DW dla porównania NIV+IPI vs LEN/SOR

Wskaźniki przeżycia (OS i PFS)

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT (NIV+IPI, n=335 vs LEN/SOR, n=333). Leczenie skojarzone NIV+IPI wiązało się z wydłużeniem mediany OS do 23,7 miesięcy (95%CI: 18,8; 29,4) w porównaniu z grupą kontrolną LEN/SOR (20,6 mies.; 95%CI: 17,5; 22,5). Mając na uwadze opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, różnica ta nie była istotna klinicznie (MCID: 4-5 mies., podczas gdy różnica w ww. badaniu wyniosła ok. 3 mies.). Terapia NIV+IPI wskazywała też na statystycznie istotnie niższe o 21% ryzyko zgonu w porównaniu do analizowanej grupy LEN/SOR (HR=0,79; 95%CI: 0,65; 0,96, p=0,018; stratyfikowany model Cox'a; wynik dla mediany obserwacji 35,2 mies.). 2-letni OS wyniósł 49% w grupie interwencji NIV+IPI vs 39% w grupie LEN/SOR, a po 36 mies. – 38% vs 24% (odpowiednio OR=1,50 [95%CI: 1,10; 2,03], p=0,01; oraz OR=1,91 [95%CI: 1,36; 2,66], p=0,0002).

Ponadto, analiza dodatkowa EMA dla NIV+IPI (n=332) vs SOR (n=50) wykazała statystycznie istotnie niższe o 30% ryzyko zgonu w grupie wnioskowanej terapii (HR=0,70; 95%CI: 0,49; 0,98; p<0,05). Wyniki te były porównywalne do wyników w populacji ITT. Z kolei, w analizie post-hoc uwzględnionej w publikacji Yau 2025, po dostosowaniu populacji przez propensity score (PSM) celem wyrównania różnic między analizowanymi grupami NIV+IPI (n=48) i SOR (n=48), nie osiągnięto mediany OS w grupie wnioskowanej terapii skojarzonej, ale istotny statystycznie HR wskazywał na korzyść NIV+IPI vs SOR (HR=0,42; 95%CI: 0,24; 0,73; p<0,05).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS wg BICR) było punktem eksploracyjnym RCT CheckMate 9DW a jego mediana wyniosła w grupie NIV+IPI – 9,07 mies. a w grupie LEN/SOR – 9,20 mies.. Różnica ta była nieznaczna (0,13 mies.), podczas gdy ankietowani przez Agencję eksperci wskazują na MCID w granicach 2-3 mies. Dodatkowo mimo niższego ryzyka progresji choroby o 13% w grupie NIV+IPI względem grupy kontrolnej, nie wykazano istotności statystycznej (HR=0,87; 95%CI: 0,72; 1,06; p>0,05; stratyfikowany model Cox'a).

Należy podkreślić, że w przypadku analizowanych punktów końcowych dot. wskaźników przeżycia zaobserwowano wcześnie skrzyżowanie krzywych Kaplana-Meiera, co mogło być spowodowane zarówno wolniej

działającą immunoterapią vs inhibitory kinazy tyrozynowej wykazując opóźniony efekt, większą toksycznością u pacjentów z zaawansowaną chorobą w grupie immunoterapii, jak również samym otwartym charakterem badania. W ww. przypadkach doszło do naruszenia założeń proporcjonalności hazardu w ramach analiz statystycznych, w związku z czym w badaniu CheckMate 9DW zastosowano dodatkowe analizy pomocnicze (test MaxCombo, analizę HR przedziałową i ograniczonego średniego czasu przeżycia – RMST). Analizy te potwierdziły wyniki zawarte w analizie głównej.

Odpowiedź na leczenie (ORR) i czas jej trwania (DOR) oraz czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) wg BICR

Analiza ORR była głównym drugorzędowym punktem końcowym w RCT CheckMate 9DW. Blisko 4-krotnie częściej odnotowywano osiągnięcie ORR w grupie leczonej NIV+IPI niż w grupie kontrolnej LEN/SOR (OR=3,71; 95%CI: 2,52; 5,47; $p<0,0001$; odpowiednio 36% vs 13%). Jednak kontrolę choroby (DCR) czy jej stabilizację (SD) zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej LEN/SOR (DCR: 68% w grupie NIV+IPI vs 75% w grupie LEN/SOR oraz SD: odpowiednio 30% vs 60%).

Mediana DOR była ponad 2-krotnie dłuższa w grupie leczonej NIV+IPI niż w grupie kontrolnej LEN/SOR, odpowiednio 30,36 mies. vs 12,91 mies. Z kolei, mediana TTR była niższa niż w grupie wnioskowanej terapii skojarzonej niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 2,17 mies. vs 3,65 mies.

Jakość życia pacjenta

Zaobserwowano tendencję do poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem w przypadku stosowania terapii skojarzonej NIV+IPI od 29 tyg. leczenia na podstawie całkowitych wyników kwestionariusza FACT-Hep (od 33 tyg. w przypadku podskali HCS) i wskaźnika użyteczności EQ-5D-3L. Poprawa ta nie była jednak istotna klinicznie.

Ryzyko pogorszenia objawów w ramach podskali HCS kwestionariusz FACT-Hep (jak np. ból pleców/żołądka, objawów żołądkowo-jelitowych czy żółtaczki i utraty wagi) było niższe o 24% w grupie NIV+IPI w porównaniu do grupy kontrolnej LEN/SOR (HR=0,76; 95%CI: 0,62; 0,93; $p=0,006$).

Porównanie pośrednie ITC dla NIV+IPI vs ATE+BEV



Ograniczenia analizy

Nie przeprowadzono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI z aktualnie refundowanymi komparatorami, uwzględnione w analizie klinicznej badanie CheckMate 9DW zostało zaprojektowane celem porównania wnioskowanej terapii skojarzonej z LEN lub SOR. Należy podkreślić, że w ramieniu kontrolnym ww. badania tylko ok. 15% pacjentów otrzymywało SOR, co może ograniczać wiarygodność porównań z tym lekiem. Dodatkowo wnioskodawca przyjmuje założenie konserwatywne o porównywalnej skuteczności terapii w ramieniu kontrolnym. Wspomniane badanie ma charakter otwarty, co może wpływać na subiektywne punkty końcowe. Zaobserwowano też wczesne skrzyżowanie krzywych przeżycia, co wymagało zastosowania dodatkowych, specyficznych analiz statystycznych.

Wykorzystane w ramach analizy porównania pośrednie (różne metody, adekwatnie do analizowanych punktów końcowych) dla NIV+IPI vs ATE+BEV mają niższą wiarygodność ze względu na metodologię i heterogeniczność populacji.

Nie odnaleziono danych potwierdzających skuteczność praktyczną wnioskowanego leczenia ani odpowiednich przeglądów systematycznych.

Analiza bezpieczeństwa

RCT CheckMate 9DW dla porównania NIV+IPI vs LEN/SOR

Ocenę bezpieczeństwa wnioskowanej terapii NIV+IPI przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku, zgodnie z przypisaniem do grupy badawczej (NIV+IPI, n=332; LEN/SOR, n=325).

Odsetek zgonów był istotnie statystycznie niższy w grupie NIV+IPI niż w grupie LEN/SOR (58% vs 69%) a większość zgonów wynikała z progresji choroby (42% vs 62%). Jednak zgony związane z leczeniem były częstsze w grupie wnioskowanej terapii skojarzonej NIV+IPI (4% vs 1%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem była porównywalna w obu grupach, natomiast ciężkie AEs występowały istotnie częściej w grupie NIV+IPI (53% vs 44%). W grupie NIV+IPI dominowały powikłania immunologiczne (58% pacjentów), zwykle łagodne lub umiarkowane, wymagające doświadczenia w ich leczeniu. Duże dawki steroidów zastosowano u 29% pacjentów, a 13% przerwało leczenie z powodu immunologicznych AEs.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) były rzadsze w grupie NIV+IPI (84% vs 91%), ale ciężkie TRAEs oraz TRAEs prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w ww. grupie (odpowiednio 28% vs 15% i 18% vs 11%).

Do istotnie statystycznie częstszych TRAEs w grupie NIV+IPI vs LEN/SOR należały: świąd, wzrost AST/ALT, wysypka – zwykle łagodne i ustępujące po leczeniu zgodnie z algorytmami.

Do istotnie statystycznie rzadszych TRAEs w grupie NIV+IPI vs LEN/SOR należały: biegunka, niedoczynność tarczycy, astenia, zmęczenie, zmniejszony apetyt, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, nadciśnienie i białkomocz.

Terapia NIV+IPI wiązała się z odmiennym profilem bezpieczeństwa niż LEN/SOR (częstsze są powikłania immunologiczne, które wymagają doświadczenia w ich rozpoznawaniu i leczeniu). Mimo wyższego odsetka ciężkich AEs/TRAEs, większość powikłań immunologicznych była możliwa do opanowania.

Porównanie pośrednie ITC dla NIV+IPI vs ATE+BEV

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIV+IPI w miejsce ATE+BEV lub SOR, bez uwzględniania wnioskowanego RSS, jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 152 tys. zł względem ATE+BEV i 226 tys. zł względem SOR.

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Wnioskodawca przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizy Agencji sprawdzili RSS obowiązujące dla komparatorów i leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku. Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktów leczniczych Opdivo + Yervoy w wariantcie podstawowym spowoduje [REDACTED] w II roku refundacji oraz wzrost wydatków NFZ o 11,12 mln zł w I roku i o 17,73 mln w II roku refundacji w wariantcie bez RSS. Wyniki zostały poprawione w zakresie kosztów komparatorów. W obliczeniach wnioskodawcy koszty komparatorów w wariantcie bez RSS oszacowano na podstawie listy refundacyjnej, zamiast rzeczywistych danych NFZ.

W analizie Wnioskodawcy koszty dalszego leczenia, po progresji przyjęto zgodnie z pierwotną wersją programu lekowego B.5, w której kabozantynib może być stosowany w II linii leczenia tylko po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym (...). W związku z tym, w analizie podstawowej Wnioskodawca przyjął, że w przypadku progresji choroby podczas leczenia niwolumabem skojarzeniu z ipilimumabem w kolejnej linii możliwe jest zastosowanie jedynie najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC).

Zgodnie z aktualnym projektem programu lekowego, dołączonym do zlecenia MZ leczenie kabozantynibem w drugiej linii jest także możliwe po uprzednim nieskutecznym leczeniu podwójną immunoterapią (niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem). Wariant analizy wpływu na budżet, w którym struktura leczenia po progresji w ramieniu NIV+IPI jest analogiczna jak w ramieniu ATE+BEV IPI spowoduje [REDACTED] wzrost wydatków NFZ o 13,98 mln zł w I roku i o 23,0 mln w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

W procesie przygotowywania raportu otrzymano uwagę do projektu programu lekowego od Konsultanta Wojewódzkiego, dr n. med. Wiesława Bala dotyczącą wymogu oznaczenia markerów wirusowego zakażenia wątroby przy kwalifikacji do leczenia ATE+BEV. Konsultant proponuje uzupełnienie ww. zapisu o NIV+IPI lub jego usunięcie, wskazując, że decyzję o rozpoczęciu leczenia HCC oraz o włączeniu terapii przeciwwirusowej należy pozostawić onkologowi klinicznemu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dla przedmiotowego wskazania, co wynika z niedawnego rozszerzenia wskazań do stosowania wnioskowanych technologii medycznych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 3. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianych produktów leczniczych

	Opdivo	Yervoy
Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml: 1 fiol. à 4 ml, GTIN 05909991220501; 1 fiol. à 10 ml, GTIN 05909991220518	Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml: 1 fiol. à 10 ml, GTIN: 05909990872442; 1 fiol. à 40 ml, GTIN: 05909990872459
Kod ATC	L01FF01	L01FX04
Droga podania	Leczenie HCC w skojarzeniu z ipilimumabem – infuzja dożylna (trwająca 30 min.): 1 mg/kg m.c. co 3 tyg. dla pierwszych 4 dawek; - w fazie monoterapii 240 mg co 2 tyg. lub 480 mg co 4 tyg.	Leczenie HCC w skojarzeniu z niwolumabem – infuzja dożylna (trwająca 30 min.): 3 mg/kg m.c. co 3 tyg. dla pierwszych 4 dawek.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z PD-1, blokując jego z interakcje z PD-L1 i PD-L2, nasilając odpowiedź przeciwnowotworową limfocytów T.	Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, blokując białko CTLA-4, które hamuje limfocyty T. Dzięki temu pobudza układ odpornościowy do ataku na komórki nowotworowe i zmniejsza liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, co wzmacnia odpowiedź przeciwnowotworową.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym / kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W ramach programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”. Kryteria kwalifikacji dla chorych z nieoperacyjnym lub zaawansowanym HCC do leczenia 1. linii immunoterapii anty-PD-1 w skojarzeniu z immunoterapią anty-CTLA-4 (NIV+IPI): - wiek 18 lat i powyżej; - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i ze zmianami o średnicy ≥ 1 cm możliwe jest odstępianie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w wielofazowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), ze wzmocnieniem w fazie tętnicznej (zmiana hiperdensyjna) oraz wyplukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna); - brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność; - stan sprawności 0-1 według ECOG; - czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh; - obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego; - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; - brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków; - w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; - wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	tak, procedura scentralizowana z 19.06.2015 r. (ostatnie przedłużenie pozwolenia: 23.04.2020 r.)	tak, procedura scentralizowana z 13.07.2011 r. (ostatnie przedłużenie pozwolenia: 21.04.2016 r.)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zarejestrowane wskazania terapii skojarzonej NIV+IPI - rak wątrobowokomórkowy (HCC): leczenie 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego HCC u dorosłych; - czerniak: leczenie zaawansowanego czerniaka u pacjentów w wieku ≥ 12 lat; - niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP): leczenie 1. linii NDRP z przerzutami u dorosłych bez mutacji EGFR lub translokacji w ALK: NIV+IPI w skojarzeniu z 2 cyklami chemioterapii (CTH) opartej na pochodnych platyny;	

	• złośliwy międzybłoniak płucnej (MPM): leczenie 1. linii nieoperacyjnego MPM u dorosłych; • rak nerkowokomórkowy (RCC): leczenie 1. linii zaawansowanego RCC u dorosłych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem; • rak jelita grubego, w tym odbytnicy (CRC), z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H): leczenie CRC u dorosłych z dMMR lub MSI-H w następujących przypadkach: leczenie 1. linii nieoperacyjnego lub z przerzutami CRC; leczenie CRC z przerzutami po wcześniejszej CTH skojarzonej opartej na fluoropirymidynie; • płaskonabłonkowy rak przełyku (OSCC): leczenie 1. linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami OSCC, u dorosłych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. Pozostałe zarejestrowane wskazania, w tym do stosowania w monoterapii i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi znajdują się w ChPL Opdivo oraz ChPL Yervoy.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	• okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs); • dla Opdivo: badania po wydaniu pozwolenia: EMA wymaga dalszych badań skuteczności (ang. post-authorisation efficacy study, PAES) dla leczenia m.in. RCC, OC/GEJ i NDRP, z terminami analiz od 2. kwartału 2025 r. do 2. kwartału 2029 r. • dla Yervoy: badania po wydaniu pozwolenia: EMA wymaga PAES dla leczenia skojarzonego RCC z terminami analiz do końca lutego 2026 r.
Aktualny status refundacyjny	B.4 Leczenie chorych na raka jelita grubego B.6 Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki B.52 Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych B.77 Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (tylko niwolumab) B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (tylko niwolumab)

Źródła: ChPL Opdivo, ChPL Yervoy, EMA 2025, proponowany program lekowy B.5

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

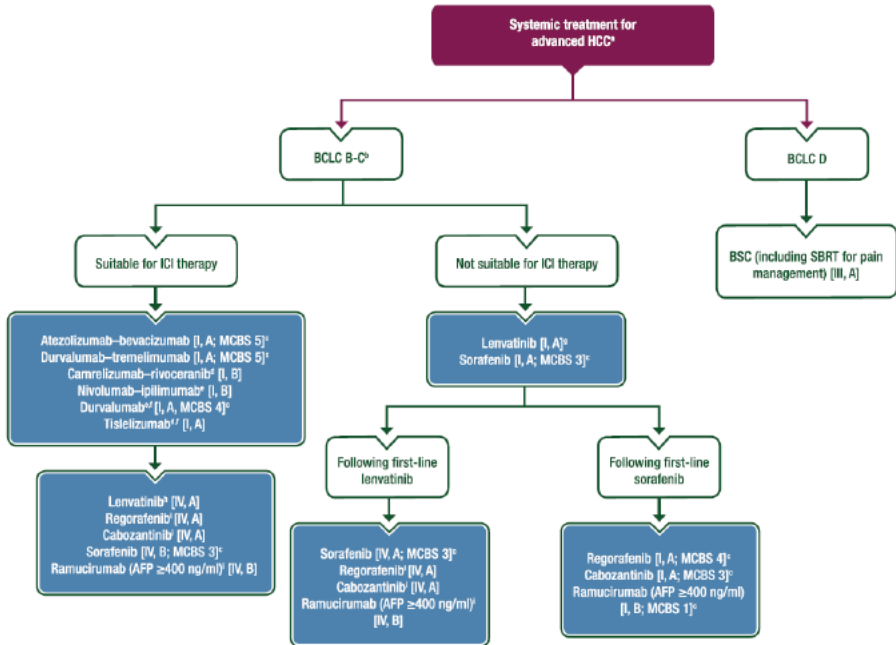
Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK); <https://ptok.pl/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO); <https://www.asco.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN); <https://www.nccn.org/home>
- European Society of Medical Oncology (ESMO); <https://www.esmo.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dn. 14.10.2025 r. Należy mieć na uwadze, że część odnalezionych wytycznych opublikowano przed datą rozszerzenia wskazania do stosowania ocenianej interwencji o leczenie 1. linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego HCC (decyzja EMA: 28.02.2025 r., decyzja FDA: 11.04.2025 r.). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku wątrobowokomórkowym • U chorych z nieoperacyjnym HCC w dobrym stanie sprawności ogólnej i z zachowaną dobrą czynnością wątroby (klasa A według Childa i Pugh'a) leczenie systemowe wpływa na poprawę rokowania (I, A). • U osób bez przeciwwskazań do immunoterapii zalecanym leczeniem 1. linii jest ATE+BEV (I, A). • Jeżeli ATE+BEV nie może być zastosowany, chorzy powinni otrzymać SOR (I, A). • LEN nie jest lekiem gorszym niż SOR (I, B). • Nie ustalono wartości samodzielnej immunoterapii ICI (I, B). • CTH w zaawansowanym HCC nie powinna być stosowana (I, B). Jakość naukowych dowodów I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją Kategorie rekomendacji

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
EASL 2025 (Europa)	Wytyczne praktyki klinicznej dot. postępowania w raku wątrobowokomórkowym <u>Zalecenia dot. leczenia systemowego HCC</u> - Pacjentom z zaawansowanym HCC, zachowaną funkcją wątroby (kl. A wg Child-Pugh) i stanem sprawności ECOG 0-1 zaleca się terapię łączoną obejmującą przynajmniej jeden inhibitor PD-1 lub PD-L1, pod warunkiem braku przeciwwskazań [Poziom dowodów: 1, silna rekomendacja, silny konsensus]. - Konsekwencje dyskontynuacji leczenia ICI w grupie pacjentów z ograniczoną odpowiedzią na tę terapię są obecnie nieznane. Decyzja o zakończeniu leczenia powinna być podjęta w dyskusji z pacjentem oraz być oparta na dostępnych danych dot. zagrożeń i korzyści [Poziom dowodów: 4, słaba rekomendacja, silny konsensus]. Poziom dowodów: 1 – przeglądy systematyczne (z homogenicznością) randomizowanych badań klinicznych (RCT); dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią pewności oszacowania korzyści i ryzyka 4 – badania serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne (ang. case-control) lub badania z historyczną grupą kontrolną (przegląd systematyczny uznaje się za lepszy niż pojedyncze badanie); dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) prawdopodobnie będą miały wpływ na pewność szacunków korzyści i ryzyka Poziom rekomendacji: oparty na dowodach, spójności badań, stosunku korzyści do ryzyka, preferencjach chorych, zobowiązaniach etycznych i wykonalności (słownictwo dla rekomendacji silnej – powinno się, zaleca się; dla rekomendacji słabej lub otwartej – można, sugeruje się)
ESMO 2025 (Europa)	Rak wątrobowokomórkowy: wytyczne praktyki klinicznej ESMO dot. diagnozy, leczenia i obserwacji <u>Leczenie 1. linii</u> - Pacjenci z dobrze zachowaną funkcją wątroby i stanem sprawności ECOG 0-1 (stopień zaawansowania nowotworu wg BCLC: B-C) - ATE+BEV lub DUR+TRE są zalecane [I, A; ocena ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – ESMO-MCBS v1.1: 5]. - KAM+RIV [I, B; niezatwierdzone przez EMA ani FDA] lub NIV+IPI [I, B; zatwierdzone przez EMA, niezatwierdzone przez FDA] mogą być zalecane. - DUR [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4; zatwierdzony przez EMA, niezatwierdzony przez FDA] lub TIS [I, A; niezatwierdzone przez EMA ani FDA] powinny być wzięte pod uwagę w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii łączonej ICI. - LEN [I, A; osiągnięty status <i>non-inferiority</i> vs SOR, via ESMO-MCBS v1.1] lub SOR [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3] są zalecane pacjentom z przeciwwskazaniami do terapii ICI. - Pacjentom ze słabo funkcjonującą wątrobą i/lub w stanie ECOG ≥ 2 (BCLC D) zaleca się najlepszą opiekę wspomagającą, w tym stosowaną przeciwbólowo stereotaktyczną radioterapię ciała [III, A]. <u>Na rysunku poniżej przedstawiono algorytm leczenia zaawansowanego HCC zawarty w dokumencie ESMO 2025.</u>  Rys. Algorytm leczenia chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego Fioletowy: tytuł algorytmu; niebieski: ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa lub ich połączenie; biały: inne aspekty postępowania oraz elementy niezwiązane bezpośrednio z leczeniem.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	AFP, α-fetoproteina; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer (skala zaawansowania nowotworu); BSC, najlepsza opieka wspomagająca; ECOG, skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group; HCC, rak wątrobowokomórkowy; ICI, inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego; KAM+RIV, kamrelizumab w skojarzeniu z rywoceramibem; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; SBRT, stereotaktyczna radioterapia ciała; TIS, tislelizumab Poziom dowodów: <i>I</i> – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędów) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności <i>III</i> – badania prospektywne kohortowe <i>IV</i> – badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. case-control) Siła rekomendacji: <i>A</i> – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, stanowczo rekomendowane <i>B</i> – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane ESMO-MCBS: Wynik 5 punktów w skali ESMO-MCBS to najwyższa ocena, jaką może uzyskać lek stosowany w przypadku chorób nieuleczalnych. Im niższy wynik tym niższa korzyść. MCBS 5–4 → wysoki priorytet (duża/bardzo duża korzyść kliniczna); MCBS 3 → średni priorytet (umiarkowana korzyść kliniczna); MCBS 2–1 → niski priorytet (mała/minimalna korzyść kliniczna).
NCCN 2025 (USA)	Wytyczne onkologicznej praktyki klinicznej w raku wątrobowokomórkowym <u>Leczenie 1. linii terapii systemowej</u> Preferowane schematy: • ATE+BEV (kat. 1) • DUR+TRE (kat. 1) Inne zalecane schematy: • DUR (kat. 1) • LEN (kat. 1) • SOR (kat. 1) • TIS (kat. 1) • NIV+IPI (kat. 2A) • PEM (kat. 2B) PEM, pemigatynib; TIS, tislelizumab Siła rekomendacji: <i>1</i> – oparta na dowodach wysokiej jakości (≥ 1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji <i>2A</i> – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji <i>2B</i> – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 5. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
• atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem; • sorafenib	TAK	„Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych chorych wybrano skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem oraz sorafenib. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej preferowane opcje leczenia pierwszego rzutu stanowi immunoterapia (tj. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem i niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem), w związku z tym sorafenib uznano za komparator dodatkowy”.	Wybór prawidłowy zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym. W opinii analityków Agencji <u>niezasadne jest dzielenie refundowanych komparatorów na główne i dodatkowe</u> – zgodnie z wymaganiami minimalnymi należy przedstawić porównania ze wszystkimi komparatorami objętymi refundacją.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC)	- badania jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska; - badania w wyjątkowych/szczególnych subpopulacjach chorych; - badania, w których liczebność populacji chorych leczonych NIV+IPI była mniejsza niż 50	-
Interwencja	niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) w 1. linii leczenia HCC w dawkowaniu zgodnym z ChPL (NIV+IPI)	badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia NIV+IPI	-
Komparatory	- atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem w dawkowaniu zgodnym z ChPL Tecentriq (ATE+BEV); - sorafenib w dawkowaniu zgodnym z ChPL Nexavar / Sorafenib Accord / Sorafenib Stada (SOR)	nie określono	-
Punkty końcowe	Dot. skuteczności: - przeżycie całkowite (OS), - odpowiedź na leczenie, - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), - jakość życia, Dot. bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane (AEs), - poważne AEs, - AEs związane z leczeniem, - poważne zdarzenia niepożądane, - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych; - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;	-
Typ badań	Analiza skuteczności klinicznej: - badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną; Przegląd badań wtórnych: - przeglądy systematyczne (tj. ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez ≥ 2 analityków w co najmniej 2 bazach informacji medycznej), - raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo NIV+IPI w zdefiniowanej populacji, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych; Analiza efektywności praktycznej: - badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie NIV+IPI w zdefiniowanej powyżej populacji chorych (brak ograniczeń co do komparatora);	- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; - badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków); - badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji;	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	publikacje w j. angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji)	nie określono	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla terapii skojarzonej NIV+IPI w zakresie leczenia 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych pacjentów, do analizy klinicznej włączono:

- jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy, tj. **RCT CheckMate 9DW** bezpośrednio porównujące stosowanie NIV+IPI z lenwatynibem (LEN) lub sorafenibem (SOR) u pacjentów z nieoperacyjnym lub zaawansowanym HCC w 1. linii leczenia;
 - z przyp. analityków Agencji: Wnioskodawca uwzględni na podstawie innego randomizowanego badania klinicznego REFLECT porównującego LEN i SOR (to samo dawkowanie co w RCT CheckMate 9DW) porównywalną skuteczność ww. terapii w 1. linii leczenia HCC w zakresie przeżycia całkowitego. Dlatego też zakłada, że porównanie NIV+IPI z ramieniem kontrolnym ww. RCT CheckMate 9DW w ramach przedstawionej AKL jest założeniem konserwatywnym i przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla porównania z całym ramieniem kontrolnym (LEN i SOR), jak i z samym SOR (będącym refundowanym komparatorem do wnioskowanej technologii);
- oraz nieopublikowane **porównanie pośrednie terapii (ITC)** udostępnione przez wnioskodawcę – **BMS ITC 2025** dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa NIV+IPI vs atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATE+BEV) przeprowadzone z wykorzystaniem danych pochodzących z RCT CheckMate 9DW i IMbrave 150 (oceniające ATE+BEV vs SOR):

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*nivolumab, Opdivo; ipilimumab, Yervoy*) i wnioskowanego wskazania (*hepatocellular carcinoma, HCC*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 14 października 2025 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy, w tym randomizowanych badań klinicznych.

Nie odnaleziono też badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej (RWE/RWD) wnioskowanej terapii skojarzonej. Brak tych badań może wynikać z niedawnej rejestracji terapii skojarzonej Opdivo + Yervoy we wnioskowanym wskazaniu (decyzja EMA z 28.02.2025 r.).

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RCT CheckMate 9DW (NCT04039607, Yau 2025, EMA Opdivo EPAR 2025 oraz materiały konferencyjne) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	Typ: otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, w grupą kontrolną (RCT) Liczba ośrodków: 163 ośrodki w 25 krajach (w tym również w Polsce) Randomizacja: tak, 1:1 Zaślepienie: nie, badanie otwarte, natomiast punkty końcowe (dot. oceny progresji i odpowiedzi na leczenie) oceniane były w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (ang. blinded independent central review, BICR) Typ hipotezy: <i>superiority</i> (wyższości) Liczba ramion: 2 Mediana obserwacji: 35,2 mies.; data odcięcia danych 31.01.2024 r.	Grupa interwencji: - NIV+IPI, tj. niwolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg i.v. co 3 tyg. (maks. 4 cykle), następnie niwolumab 480 mg co 4 tyg.; n=335 - Leczenie trwa do progresji choroby (chyba że dozwolone inaczej), nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody, lub przez maks. czas trwania leczenia tj. 2 lata. Grupa kontrolna: - LEN (85%) lub SOR (15%), tj. lenwatynib (8 mg <60 kg lub 12 mg ≥60 kg doustnie 1x/dziennie) lub sorafenib (400 mg doustnie 2x/dzień) n=333 - Leczenie trwa do progresji choroby (chyba że dozwolone inaczej), nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody Mediana ekspozycji na leczenie: NIV+IPI: 4,7 mies. vs LEN/SOR: 6,9 mies. Utracone obserwacje: n=11 (tj. 3 pacjentów w grupie NIV+IPI i 8 w grupie LEN / SOR); powody: nie spełniono kryteriów, wycofanie zgody, progresja, zgon przed leczeniem, inne Pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę leczenia: NIV+IPI, n=332 vs LEN/SOR, n=325	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat; - HCC potwierdzony histologicznie: choroba niekwalifikująca się do leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnej, lub progresja choroby po leczeniu chirurgicznym i/lub terapii lokoregionalnej; ≥1 zmiana mierzalna wg RECIST 1.1; - marskość wątroby wg Child-Pugh 5–6; - ECOG 0-1; - brak wcześniejszej terapii systemowej; - adekwatna funkcja narządowa; - pacjenci z niewirusowym HCC lub z HBV-HCC lub HCV-HCC zdefiniowane jako wyleczone zakażenie HBV/HCV lub przewlekłe HBV/HCV; Kryteria wykluczenia, m.in.: - znany włókniasto-płytkowy HCC, sarkomatoidalny HCC lub mieszany rak dróg żółciowych i HCC; - wcześniejszy przeszczep wątroby; - inwazja do głównej gałęzi żyły wrotnej (Vp4); - encefalopatia wątrobowa ≥2 st. w ostatnich 12 mies.; - klinicznie istotne wodobrzusze; - aktywna koinfekcja HBV+HCV lub HBV+HDV czy zakażenia bakteryjne; - aktywne przerzuty do OUN; - niekontrolowane choroby sercowo-naczyniowe; - ciąża lub karmienie piersią.	Pierwszorzędowy: - przeżycie całkowite (OS); Pozostałe (kluczowe): - odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) wg niezależnego centralnego zespołu oceniającego (BICR); - czas trwania odpowiedzi (DOR) i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) wg BICR; - przeżycie wolne od progresji (PFS) wg BICR; - profil bezpieczeństwa; - jakość życia wg FACT-Hep, EQ-5D-3L; - czas do pogorszenia objawów (TTSD, wg kwestionariusza FACT-Hep HCS)

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa dla terapii skojarzonej NIV+IPI w 1. linii leczenia nieoperacyjnego/zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych pacjentów, wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia: 4 sierpnia 2025 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych oraz bibliografię odnalezionych doniesień pierwotnych.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji dodatkowo potwierdziło ww. wnioski.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy badań tj. RCT CheckMate 9DW oraz badania włączonego w ramach porównania pośredniego BMS ITC 2025 – RCT IMbrave 150, za pomocą skali Jadad oraz narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB; Higgins 2011). Zgodnie z oceną wnioskodawcy wg Cochrane RoB, badania włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen. Jedynie w przypadku domeny „zaślepienie badaczy i pacjentów” określono ryzyko jako „nieznane”, ze względu na otwarty charakter badań. Wnioskodawca podkreśla, że ocena w zakresie przeżycia całkowitego (OS, pierwszorzędkowy punkt końcowy) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie. Natomiast pozostałe punkty końcowe były oceniane wg niezależnego centralnego zespołu oceniającego (BICR) w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria.

Dodatkowo, oba badania włączone do analizy oceniono na 3 punkty w skali Jadad, wskazując tym samym na ich umiarkowaną jakość metodologiczną (tj. badania spełniają podstawowe kryteria jakości, ale mają pewne ograniczenia metodologiczne jak brak zaślepienia ww. badań).

Trzeba mieć na uwadze, że **obecnie rekomendowanym narzędziem** w zakresie oceny wiarygodności i jakości badań randomizowanych z grupą kontrolną **jest Cochrane Risk of Bias 2¹** (RoB 2). Narzędzie zastosowane przez wnioskodawcę jest jego wersją oryginalną (pierwotną). Jednak RoB 2 jest bardziej precyzyjne, ustandaryzowane i dostosowane do oceny konkretnych punktów końcowych badań. Dzięki pytaniom sygnalizującym i algorytmowi oceny, pozwala na bardziej obiektywną i przejrzystą analizę ryzyka błędu systematycznego.

Analizy Agencji ocenili więc jakość analizowanych badań zgodnie z aktualną wersją Cochrane RoB2. W badaniu CheckMate 9DW, dla ocenianego pierwszorzędkowego punktu końcowego (OS), ryzyko błędu systematycznego było pośrednie, tzn. odnotowano pewne zastrzeżenia (ang. some concerns). Kluczowym czynnikiem wpływającym na ww. ocenę był otwarty charakter badania i możliwości leczenia poza protokołem/wyбір leczenia po progresji (ang. subsequent cancer therapies). Autorzy badania co prawda podkreślają, że różnice w terapii wdrożonej po zakończeniu leczenia badanym lekiem należy brać pod uwagę przy interpretacji wyników OS, lecz nie wpływają one na ocenę innych punktów końcowych jak np. czasu odpowiedzi na leczenie czy innych wskaźników przeżycia (PFS), gdzie cenzurowanie eliminuje ten efekt. Trzeba być jednak ostrożnym przy interpretacji ww. efektu, szczególnie mając na uwadze wyniki prezentowanych krzywych Kaplana Meiera dla OS. Tożsamy wynik oceny wiarygodności badania odnotowano dla RCT IMbrave 150 uwzględnionego w porównaniu pośrednim wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań pierwotnych według wnioskodawcy

Nie odniesiono się szczegółowo do tej kwestii. Wyniki w oparciu o narzędzie Cochrane RoB wskazują na wysoką jakość badań (lub umiarkowaną jakość wg Jadad) i niskie ryzyko błędu systematycznego. W przypadku aktualizacji RoB 2, analitycy Agencji wskazali, że oba analizowane badania mają pewne zastrzeżenia, w szczególności w zakresie ich otwartego charakteru (brak zaślepienia w zakresie oceny pierwszorzędkowego punktu końcowego). Trzeba mieć jednak na uwadze, że punkt końcowy jakim jest analiza OS jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma ostatecznie istotnego wpływu na jej wykonanie.

¹ Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [last updated October 2019]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024. Available from cochrane.org/handbook. (dostęp 20.10.2025)

Komentarz analityków Agencji

Należy zwrócić uwagę, że w związku z odnotowaniem pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane RoB2 **w głównym badaniu pierwotnym CheckMate 9DW, odnotowano kilka istotnych ograniczeń:**

- charakter otwarty badania (może wpłynąć na oceny subiektywne, tj. np. przypisywanie przyczyn zdarzeń niepożądanych, ocenę jakości życia oraz decyzje kliniczne w zakresie zastosowania kolejnych terapii po progresji);
- wyłączenie pacjentów z Vp4, tj. inwazją (naciekiem) w główny pień żyły wrotnej (co może ograniczać ekstrapolację wyników do pacjentów z najbardziej zaawansowaną miejscowo chorobą);
- wczesne skrzyżowanie krzywych przeżycia / większa liczba wczesnych zgonów w pierwszych 6 mies. leczenia w grupie NIV+IPI (wymaga to ostrożnej interpretacji efektu czasowego i zastosowania analiz alternatywnych jak zastosowane w badaniu RMST, przedziałowy HR, test MaxCombo);
- potencjalny wpływ decyzji w zakresie leczenia po progresji (protokół dopuszcza kontynuację immunoterapii po progresji w określonych sytuacjach, co może wpływać na wskaźniki przeżycia [PFS i OS] i porównania z odmiennymi mechanizmami działania inhibitorów kinazy tyrozynowej [TKI]);
- pomimo analizy części punktów końcowych w podgrupach leczenia, większość pacjentów w grupie kontrolnej otrzymywała lenwatinib (85%) vs sorafenib (15%).

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- „(...) W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranymi komparatorami, tj. sorafenibem i atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem.
- (...) porównanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem z ramieniem kontrolnym badania CheckMate 9DW w ramach niniejszej analizy jest założeniem konserwatywnym.
- (...) Ograniczeniem wykorzystania w porównaniu pośrednim skuteczności (w zakresie OS i PFS) niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem na podstawie badań CheckMate 9DW i IMbrave 150 analiz zakotwiczonych jest założenie równoważności ramion kontrolnych między porównywanymi badaniami (tj. lenwatinibu/ sorafenibu w badaniu CheckMate 9DW i sorafenibu w badaniu IMbrave150). Zakotwiczony charakter STC pozwolił jednak na porównanie względnych efektów różnych terapii i wymagał mniejszej liczby założeń niż podejście niezakotwiczone.
- Kluczowym ograniczeniem wtórnych analiz MAIC wykorzystanych do porównania pośredniego skuteczności (odpowiedź na leczenie) i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem był ich projekt nieobejmujący zakotwiczenia. Niezakotwiczone analizy MAIC przyjmują silne założenie o warunkowej stabilności efektów bezwzględnych lub o bezwzględnych efektach leczenia będących stale na dowolnym poziomie modyfikatory efektów leczenia (TEM) i czynniki prognostyczne, a wszystkie TEM i PF są znane (Phillippo 2018). W praktyce jednak trudno jest zidentyfikować i dostosować wszystkie możliwe PF, a zatem szacunkowy błąd systematyczny pozostanie nieuwzględniony. Podczas określania zakresu badania zidentyfikowano kilka PF, których nie można było skorygować ze względu na dostępność danych, w tym zmienne związane ze zmianami docelowymi i ekspresją PD-L1. Co więcej, TEM i PF nie były dokładnie zbadane w kontekście efektów dotyczących bezpieczeństwa, co potencjalnie ogranicza wiarygodność tych wyników.
- W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem została dopuszczona do obrotu w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, tj. 28 lutego 2025 r. (EMA Opdivo), co może stanowić przyczynę braku opublikowanych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
- Nie zidentyfikowano również opracowań wtórnych dotyczących stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji chorych, co wydaje się być uzasadnione biorąc pod uwagę datę publikacji badania rejestracyjnego CheckMate 9DW (maj 2025)”.

Komentarz analityków Agencji

W ramach przedstawionej analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnotowano żadnych badań randomizowanych bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię skojarzoną z aktualnie refundowanymi komparatorami. Jednak w przypadku porównania wnioskowanych technologii NIV+IPI z sorafenibem (SOR) wykorzystano badanie CheckMate 9DW, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo NIV+IPI vs lenwatynibem (LEN) lub sorafenibem (SOR). Trzeba mieć na uwadze, że w ramieniu kontrolnym ww. badania, pacjenci przyjmujący SOR stanowili ok. 15% wszystkich badanych, natomiast wnioskodawca przyjmuje założenie konserwatywne (mając na uwadze wyniki innego badania REFLECT porównującego LEN vs SOR), zakładając, że skuteczność ww. technologii jest porównywalna.

Wyniki badania CheckMate 9DW wskazują na korzystny efekt NIV+IPI w zakresie przeżycia całkowitego zarówno dla populacji ITT, jak i pacjentów leczonych NIV+IPI vs sam SOR, natomiast badanie to charakteryzowało się ograniczeniami metodologicznymi. Wśród najważniejszych ograniczeń należy wskazać otwarty charakter badania, wczesne skrzyżowanie krzywych przeżycia (potrzeba zastosowania dodatkowych analiz statystycznych), potencjalny wpływ decyzji w zakresie leczenia po progresji oraz mała liczebność próby przyjmującej SOR.

W przypadku porównania wnioskowanej terapii z atezolizumabem + bewacyzumabem (ATE+BEV), wnioskodawca przedstawił analizę pośrednią ITC, w ramach której zastosowano dwie metody ww. analizy,

[redacted], w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania CheckMate 9DW oraz IMbrave 150. Należy mieć jednak na uwadze, że tego typu porównania zawsze wiążą się z niższą wiarygodnością uzyskanych wyników, co wynika z samej metodyki oraz heterogeniczności uwzględnionych grup klinicznych. Wyniki opracowane przy wykorzystaniu ww. metod mogą być pomocne, ale nie mogą ostatecznie zastąpić danych z bezpośredniego porównania, więc powinny być interpretowane z ostrożnością.

Nie odnaleziono również danych rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE/RWD), które mogłyby potwierdzić również skuteczność praktyczną wnioskowanego leku, jak również adekwatnych opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne +/- metaanaliza).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki **analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI)** w ramach leczenia 1. linii zaawansowanego/nieoperacyjnego HCC na podstawie **RCT CheckMate 9DW** dotyczącego porównania wnioskowanej terapii skojarzonej z sorafenibem (SOR) oraz porównania pośredniego opracowanego przez wnioskodawcę **BMS ITC 2025** z atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem (**ATE+BEV**).

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności NIV+IPI vs SOR

RCT CheckMate 9DW

Przedstawione poniżej dane pochodzą z publikacji głównej badania Yau 2025 i dokumentu EMA Opdivo EPAR 2025 (data odcięcia danych klinicznych: 31.01.2024 r.) oraz dostępnych materiałów konferencyjnych.

Do badania początkowo zrekrutowano 1148 pacjentów a do analizy włączono 668 chorych (populacja ITT), gdzie do grupy NIV+IPI przydzielono losowo 335 osób, do grupy kontrolnej gdzie podawano lenwatynib lub sorafenib (LEN/SOR) – 333 osoby. Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w ww. populacji ITT.

Badani w grupie interwencji otrzymywali niwolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg dożylnie (i.v.) co 3 tyg. (NIV+IPI; maks. 4 cykle leczenia), a następnie możliwa była kontynuacja leczenia niwolumabem w stałej dawce 480 mg co 4 tyg. W grupie kontrolnej stosowano sorafenib (SOR) w dawce 400 mg (doustnie) 2 razy dziennie lub lenwatynib (LEN) doustnie w dawce 8 mg raz dziennie (jeśli masa ciała wynosiła <60 kg) lub 12 mg raz dziennie (jeśli masa ciała wynosiła ≥60 kg). Modyfikacje dawkowania nie były dozwolone w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej możliwe były ww. modyfikacje dawki.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był wskaźnik przeżycia, tj. przeżycie całkowite (OS). Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych analizowano odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas jej trwania (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS) wg niezależnego centralnego zespołu oceniającego (BICR), jakość życia pacjenta oraz profil bezpieczeństwa.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 35,2 miesiąca.

Charakterystyka populacji

Charakterystyka pacjentów na początku badania była zrównoważona między badanymi grupami. Mediana wieku chorych w obu badanych grupach, tj. NIV+IPI vs LEN/SOR wyniosła 66 lat, ze zdecydowaną przewagą płci męskiej (81% vs 83%). Większość populacji stanowili chorzy pochodzenia kaukaskiego (53% vs 52%) z HCC w zaawansowanym stadium, tj. w stadium C wg klasyfikacji BCLC (po 73% w obu grupach). Około 68% pacjentów w grupie NIV+IPI miało wyjściowy poziom alfa-fetoproteiny (AFP) we krwi <400 ng/ml (w grupie kontrolnej – 66%), tj. wskazujący na niższy poziom ryzyka progresji choroby i zgonu. W blisko 42% przypadków w grupie interwencji i 47% w grupie kontrolnej odnotowano wcześniejsze leczenie miejscowe (brak terapii systemowej).

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej pochodzące z ww. **RCT CheckMate 9DW**.

Wskaźniki przeżycia (OS i PFS)

Przeżycie całkowite (OS)² – pierwszorzędowy punkt końcowy

Analiza OS w populacji ITT dla porównania NIV+IPI vs LEN/SOR

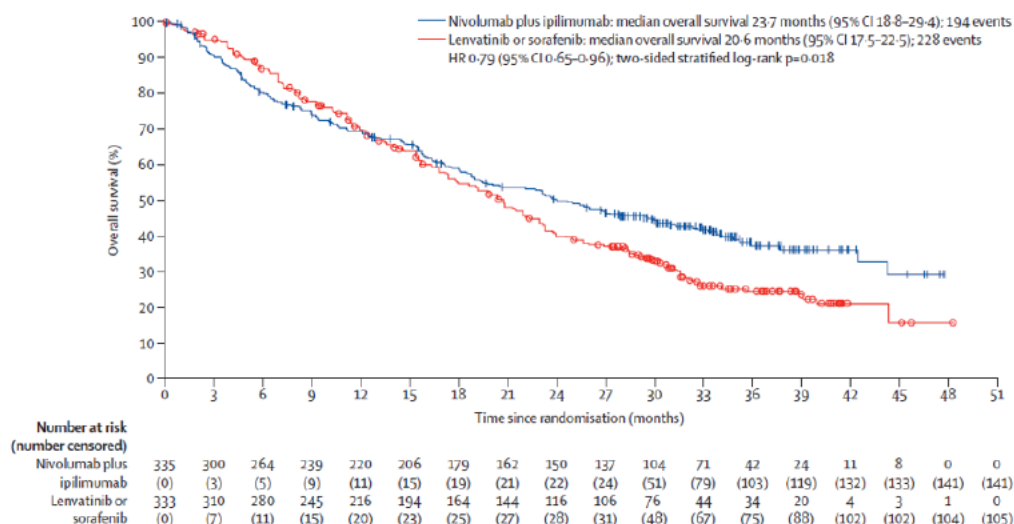
Leczenie skojarzone NIV+IPI wiązało się z **wydłużeniem mediany OS do 23,7 miesięcy** (95%CI: 18,8; 29,4) w porównaniu z grupą kontrolną LEN/SOR (20,6 mies.; 95%CI: 17,5; 22,5). Jednak mając na uwadze opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, **różnica ta nie była istotna klinicznie** (minimalna różnica istotna klinicznie [MCID]: 4-5 mies.; podczas gdy różnica w ww. badaniu wyniosła ok. 3 mies.).

Terapia NIV+IPI wskazywała też na **statystycznie istotnie niższe o 21% ryzyko zgonu** w porównaniu do analizowanej grupy LEN/SOR (**HR=0,79; 95%CI: 0,65; 0,96, p=0,018**; stratyfikowany model Cox'a; wynik dla mediany obserwacji 35,2 mies.).

Na wykresie poniżej przedstawiającym krzywe Kaplana-Meiera (K-M) dla OS w populacji ITT, zaobserwowano wczesne skrzyżowanie krzywych K-M. Sytuacja ta może być spowodowana tym, że immunoterapia (w tym przypadku NIV+IPI) działa wolniej niż inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, jak np. sorafenib) wykazując opóźniony

² OS definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

efekt kliniczny, większą toksycznością u pacjentów z zaawansowaną chorobą w grupie immunoterapii, jak również samym charakterem badania (otwarte, brak zaślepienia). W analizach statystycznych należy uwzględnić **naruszenie założeń proporcjonalności hazardu**, gdyż efekt leczenia zmienia się wtedy w czasie. W badaniu CheckMate 9DW sytuacja ta została rozwiązana poprzez zastosowanie dodatkowych analiz pomocniczych, jak test MaxCombo, analizy HR przedziałowej i ograniczonego średniego czasu przeżycia (ang. Restricted Mean Survival Time, RMST). RMST był podobny w obu grupach leczonych po 26 i 36 mies., natomiast po 47 mies. szacowany RMST w grupie NIV+IPI wyniósł 25,8 mies. (95%CI: 23,9; 27,8) vs 23 mies. (95%CI: 21,3; 24,8) w grupie kontrolnej LEN/SOR, z różnicą wynoszącą 2,8 mies. (95%CI: 0,2; 5,4). W określonej z góry analizie HR przedziałowej, zwiększone ryzyko zgonu obserwowano w przypadku NIV+IPI vs LEN/SOR w ciągu pierwszych 6 mies. po randomizacji (HR=1,65 [95%CI: 1,12; 2,43]), ale później (>6 mies.) zaobserwowano odwróconą tendencję na korzyść wnioskowanej terapii (HR=0,61 [95%CI: 0,48; 0,77]). Ponadto, określony z góry test MaxCombo ogólnego przeżycia był zgodny z analizą pierwotną (HR=0,62 [95%CI: 0,50; 0,78], $p < 0,0001$).



Rysunek 1. Analiza OS w populacji ITT – krzywa Kaplana-Meiera, w RCT CheckMate 9DW

Wykres pochodzi z publikacji Yau 2025. Dane dla daty odcięcia: 31.01.2024 r. Pionowe linie i okręgi oznaczają dane ocenzurowane. CI, przedział ufności; HR, hazard względny; ITT, populacja zgodna z intencją leczenia; OS, przeżycie całkowite

Dodatkowo, analiza OS w kolejnych punktach czasowych dla porównania NIV+IPI vs LEN/SOR wykazała, że prawdopodobieństwo przeżycia po 3 i 6 mies. terapii były istotnie statystycznie wyższe w grupie kontrolnej LEN/SOR (odpowiednio OR=0,48 [95%CI: 0,26; 0,89], $p=0,02$ oraz OR=0,59 [95%CI: 0,39; 0,90], $p=0,01$). Tendencja ta utrzymywała się do 12 mies., natomiast po 18 mies. wyniki zaczęły się zmieniać na korzyść terapii wnioskowanej (brak istotności statystycznej). **2-letni OS wyniósł 49% w grupie interwencji NIV+IPI vs 39% w grupie LEN/SOR, a po 36 mies. – 38% vs 24% (odpowiednio OR=1,50 [95%CI: 1,10; 2,03], $p=0,01$; oraz OR=1,91 [95%CI: 1,36; 2,66], $p=0,0002$).** Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 8. Analiza OS w kolejnych punktach czasowych, w populacji ITT, w RCT CheckMate 9DW

Punkt końcowy		RCT CheckMate 9DW		
		NIV+IPI, N=335	LEN/SOR, N=333	NIV+IPI vs LEN/SOR
		n (%) ^a	n (%) ^a	OR (95%CI), p
Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS)	po 3 mies.	303 (90)	317 (95)	0,48 (0,26; 0,89), $p=0,02$
	po 6 mies.	268 (80)	290 (87)	0,59 (0,39; 0,90), $p=0,01$
	po 9 mies.	247 (74)	258 (77)	0,82 (0,57; 1,16), $p>0,05$
	po 12 mies.	229 (68)	232 (70)	0,94 (0,68; 1,31), $p>0,05$
	po 18 mies.	194 (58)	181 (54)	1,16 (0,85; 1,57), $p>0,05$
	po 24 mies.	165 (49)	131 (39)	1,50 (1,10; 2,03), $p=0,01$
	po 36 mies.	126 (38)	80 (24)	1,91 (1,36; 2,66), $p=0,0002$

a) Odsetki podawane w zaokrągleniu.

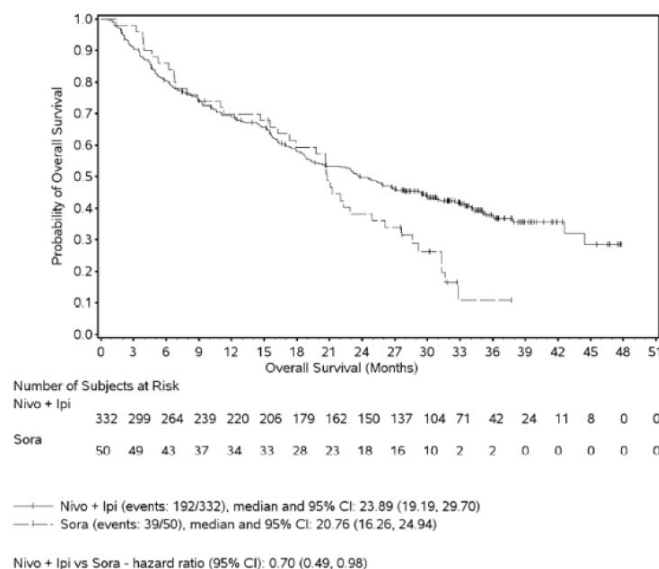
Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść wnioskowanej terapii skojarzonej.

Analiza pomocnicza / post-hoc OS dla porównania NIV+IPI vs SOR

W związku z tym, że grupą kontrolną byli pacjenci leczeni LEN lub SOR, w RCT CheckMate 9DW przeprowadzono dodatkowo analizy pomocnicze, tj. analizę dodatkową uwzględnioną w EMA EPAR Opdivo 2025

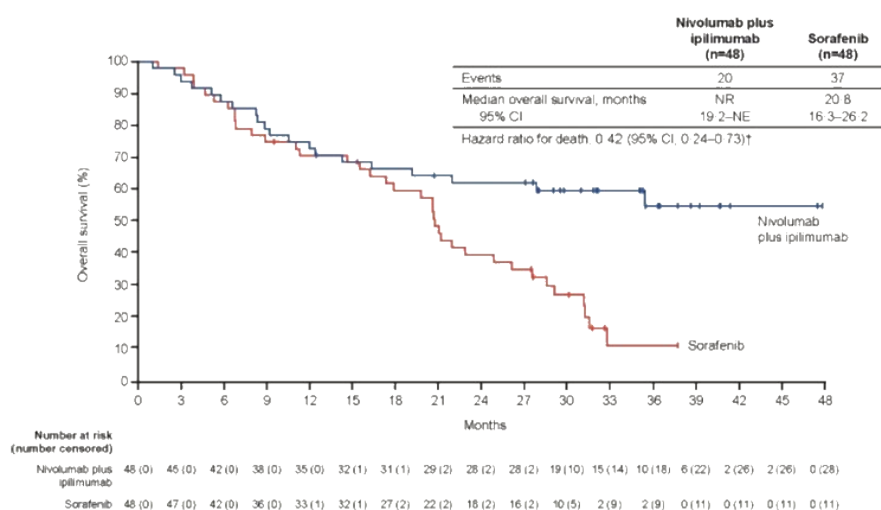
oraz analizę post-hoc w publikacji głównej Yau 2025, w zakresie OS dla porównania NIV+IPI vs LEN oraz NIV+IPI vs SOR. Analiza dodatkowa EMA dla porównania NIV+IPI (n=332) vs SOR (n=50) wykazała statystycznie istotnie niższe o 30% ryzyko zgonu w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną (HR=0,70; 95%CI: 0,49; 0,98; p<0,05). Mediana OS została osiągnięta w obu badanych grupach z korzyścią dla wnioskowanej terapii skojarzonej (odpowiednio 23,89 mies. vs 20,76 mies.). **Wyniki te były porównywalne do wyników w populacji ITT dla porównania NIV+IPI vs LEN/SOR.** Trzeba mieć jednak na uwadze dysproporcje w zakresie liczebności analizowanej próby badawczej, gdzie w grupie kontrolnej analizowano wyniki dla 50 chorych vs 332 osoby w grupie interwencji. Z kolei, w analizie post-hoc uwzględnionej w publikacji Yau 2025, po dostosowaniu populacji przez *propensity score* (ang. propensity score matching, PSM) celem wyrównania różnic między analizowanymi grupami NIV+IPI (n=48) i SOR (n=48), nie osiągnięto mediany OS w grupie wnioskowanej terapii skojarzonej. Natomiast istotny statystycznie HR wskazywał na korzyść NIV+IPI vs SOR (HR=0,42; 95%CI: 0,24; 0,73; p<0,05).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione na wykresach poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.1.1.



Rysunek 2. Analiza dodatkowa OS dla porównania NIV+IPI vs SOR, w populacji wszystkich leczonych pacjentów – krzywa Kaplana-Meiera, wg EMA Opdivo EPAR 2025

Wykres pochodzi z dokumentu EMA EPAR dla Opdivo, s. 92. Znaczniki na krzywych oznaczają dane ocenzone. CI, przedział ufności; Nivo+Ipi, niwolumab + ipilimumab; OS, przeżycie całkowite; Sora, sorafenib



Rysunek 3. Analiza post-hoc OS dla porównania NIV+IPI vs SOR, w populacji po dopasowaniu przez propensity score – krzywa Kaplana-Meiera, w RCT CheckMate 9DW

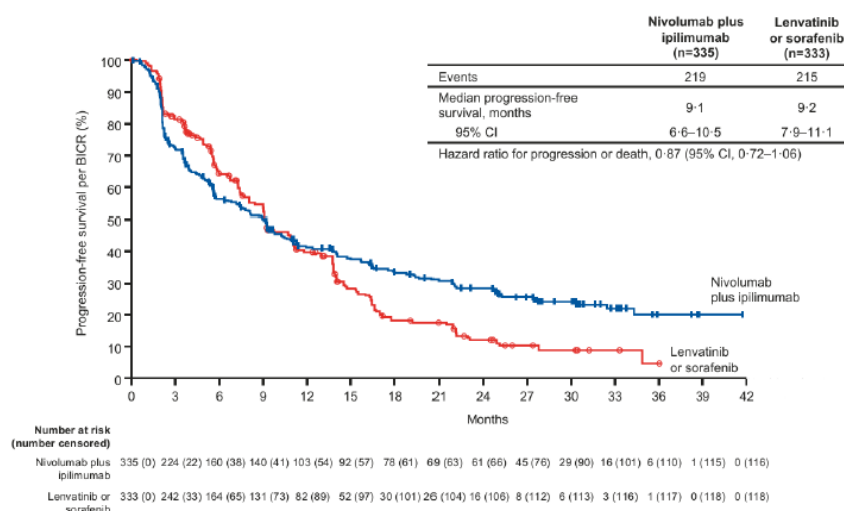
Wykres pochodzi z suplementu publikacji Yau 2025. Dane dla daty odcięcia: 31.01.2024 r. Dane przedstawiają OS w grupach leczonych niwolumabem z ipilimumabem (NIV+IPI) i sorafenibem (SOR), po dopasowaniu populacji metodą propensity score (1:1). Dopasowanie uwzględniło kluczowe cechy wyjściowe, a po dopasowaniu różnica standaryzowana dla wszystkich zmiennych była <0,1, co świadczy o skutecznym zbalansowaniu grup. Znaczniki na krzywych oznaczają dane ocenzone. CI, przedział ufności; NR/NE, nie osiągnięto; OS, przeżycie całkowite

Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg BICR³ - punkt eksploracyjny

Zgodnie z wynikami RCT CheckMate 9DW, mediana PFS w grupie NIV+IPI wyniosła 9,07 mies. a w grupie LEN/SOR – 9,20 mies. (dane z EMA Opdivo EPAR 2025). Różnica ta była nieznaczna (0,13 mies.), podczas gdy ankietowani przez Agencję eksperci wskazują na MCID w granicach 2-3 mies.

Mimo że ryzyko progresji choroby było niższe o 13% w grupie NIV+IPI względem grupy kontrolnej, **wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej** (HR=0,87; 95%: 0,72; 1,06; p>0,05; stratyfikowany model Cox'a). Trzeba mieć jednak na uwadze, że **dany punkt końcowy był punktem eksploracyjnym badania CheckMate 9DW**, tj. nie stanowi głównego celu badania, ale dostarcza dodatkowych informacji o wnioskowanej terapii.

Szczegółowe informacje zostały przedstawiano na wykresie poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.1.3.

**Rysunek 4. Analiza PFS wg BICR w populacji ITT – krzywa Kaplana-Meiera, w RCT CheckMate 9DW**

Wykres pochodzi z publikacji Yau 2025. Dane dla daty odcięcia: 31.01.2024 r. Znaczniki wskazują dane ocenzone. BICR, niezależny centralny zespół oceniający; CI, przedział ufności; ITT, populacja zgodna z intencją leczenia; PFS, przeżycie wolne od progresji

Kluczowe drugorzędowe punkty końcoweOdpowiedź na leczenie (ORR)⁴ i czas jej trwania (DOR)⁵ oraz czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) wg BICR

Analiza ORR była głównym drugorzędnym punktem końcowym w RCT CheckMate 9DW. Blisko **4-krotnie częściej odnotowywano osiągnięcie ORR w grupie leczonej NIV+IPI niż w grupie kontrolnej LEN/SOR (OR=3,71; 95%CI: 2,52; 5,47; p<0,0001; odpowiednio 36% vs 13%)**. Jednak kontrolę choroby (DCR) czy jej stabilizację (SD) zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej LEN/SOR (DCR: 68% w grupie NIV+IPI vs 75% w grupie LEN/SOR oraz SD: odpowiednio 30% vs 60%).

Mediana DOR była ponad 2-krotnie dłuższa w grupie leczonej NIV+IPI niż w grupie kontrolnej LEN/SOR, odpowiednio 30,36 mies. vs 12,91 mies. Z kolei, **mediana TTR była niższa niż w grupie wnioskowanej terapii skojarzonej niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 2,17 mies. vs 3,65 mies.**

Szczegółowe dane dot. odpowiedzi na leczenie zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz na wykresie dot. czasu jej trwania.

³ PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby, zgodnie z przeglądem centralnym na podstawie kryteriów RECIST, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

⁴ ORR definiowano jako potwierdzoną całkowitą odpowiedź (CR) lub częściową odpowiedź (PR) zgodnie z oceną RECIST wersja 1.1.

⁵ DOR definiowano jako czas od momentu pierwszej, udokumentowanej CR lub PR do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

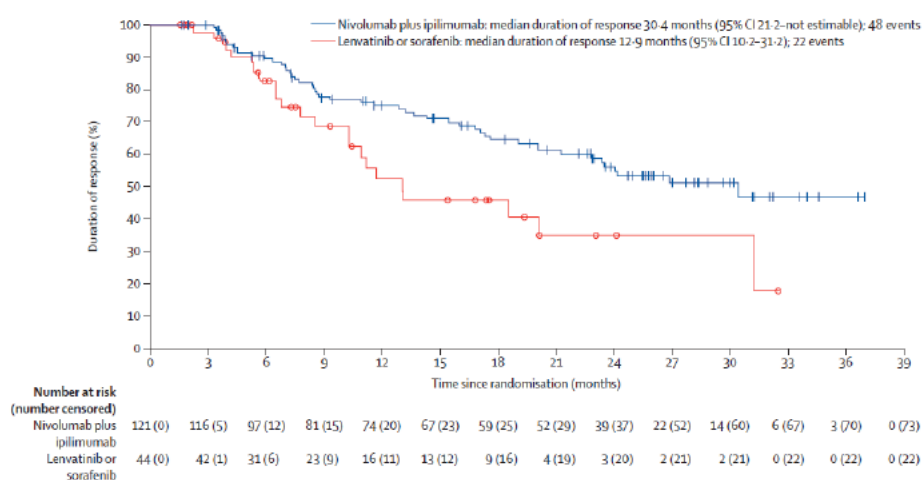
Tabela 9. Zestawienie wyników w zakresie odpowiedzi na leczenie, w RCT CheckMate 9DW

Punkt końcowy	RCT CheckMate 9DW		
	NIV+IPI, N=335	LEN/SOR, N=333	NIV+IPI vs LEN/SOR
	n (%) ^a	n (%) ^a	OR (95%CI), p ^b
objektywna odpowiedź na leczenie – ORR	121 (36)	44 (13)	3,71 (2,52; 5,47), p<0,0001
odpowiedź całkowita – CR	23 (7)	6 (2)	4,02 (1,61; 10,00), p=0,003
częściowa odpowiedź – PR	98 (29)	38 (11)	3,21 (2,13; 4,85), p<0,0001
kontrola choroby – DCR	229 (68)	249 (75)	0,56 (0,38; 0,82), p=0,003
stabilizacja choroby – SD	102 (30)	198 (60)	0,30 (0,22; 0,41), p<0,0001
progresja choroby – PD	67 (20)	47 (14)	1,52 (1,01; 2,29), p=0,004

a) Odsetki podawane w zaokrągleniu.

b) Obliczenia wykonane przez wnioskodawcę. Wyniki w zakresie OR dla odpowiedzi na leczenie są zbliżone do wyników zaprezentowanych w EMA Opdivo EPAR 2025: OR=3,61 (95%CI: 2,46; 5,29, p<0,0001).

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść wnioskowanej terapii skojarzonej.



Rysunek 5. Analiza DOR wg BICR w populacji ITT – krzywa Kaplana-Meiera, w RCT CheckMate 9DW

Wykres pochodzi z publikacji Yau 2025. Dane dla daty odcięcia: 31.01.2024 r. Znaczniki wskazują dane ocenzurowane. BICR, niezależny centralny zespół oceniający; CI, przedział ufności; DOR, czas trwania odpowiedzi na leczenie; ITT, populacja zgodna z intencją leczenia

Jakość życia pacjenta

W analizowanym RCT CheckMate 9DW przedstawiono wyniki oceny jakości życia pacjentów z nieoperacyjnym/zaawansowanym HCC na podstawie kwestionariuszy: Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary (FACT-Hep⁶ wraz z podskalą HCS) oraz ogólnego EQ-5D-3L⁷. Dla całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-Hep minimalna różnica istotna klinicznie (MCID) została przyjęta na poziomie ≥ 8 pkt, natomiast w zakresie samej podskali HCS na poziomie ≥ 6 punktów (zgodnie z EMA Opdivo EPAR 2025). Z kolei, MCID w zakresie wartości wskaźnika użyteczności zdrowotnej wg EQ-5D-3L przyjęto na poziomie $\geq 0,08$ w stosunku do wartości wyjściowych a w zakresie jakości życia w skali VAS (część ww. kwestionariusza) – na poziomie ≥ 7 pkt w stosunku do wartości wyjściowych.

⁶ FACT-Hep to 45-elementowy instrument przeznaczony do pomiaru jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z rakiem wątroby i dróg żółciowych. Składa się z 27 pytań ogólnego kwestionariusza FACT-G i 18 pytań specyficznych dla raka wątroby i dróg żółciowych (podskala HCS, ang. Hepatobiliary Subscale), oceniających ból pleców i żołądka, objawy żołądkowo-jelitowe, anoreksję, utratę wagi i żółtaczkę. Ocena obejmuje zatem 5 obszarów: fizyczne samopoczucie, społeczno-rodzinne funkcjonowanie, emocjonalne samopoczucie, funkcjonowanie w codziennym życiu i objawy specyficzne dla nowotworów wątroby i dróg żółciowych. Odpowiedzi oceniano za pomocą 5-punktowej skali Likerta. Im wyższy wynik tym lepsza jakość życia.

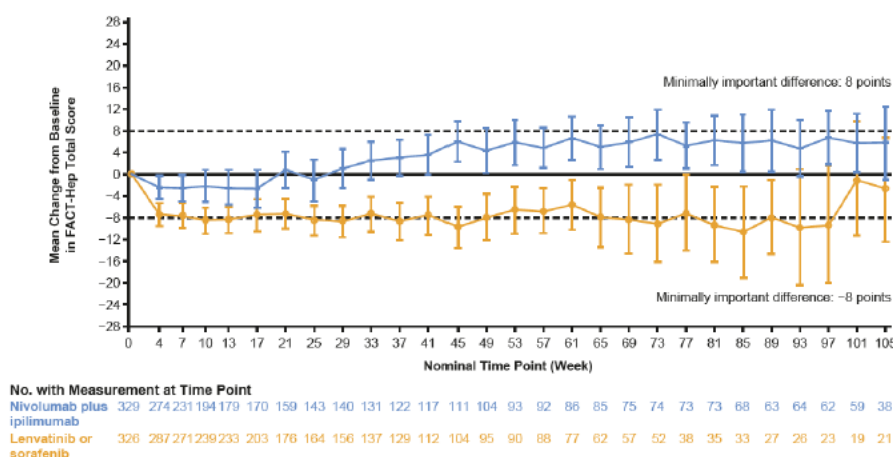
⁷ Kwestionariusz EQ-5D-3L to jedno z najczęściej stosowanych narzędzi do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, zarówno w badaniach klinicznych, jak i analizach farmakoekonomicznych. Składa się z 2 części: systemu opisowego (5 domen: poruszanie się, samoobsługa, codzienne czynności, ból/ dyskomfort i niepokój/ przygnębienie; ocenianych na 3 poziomach: brak problemów, pewne problemy, poważne problemy; a każdemu z 243 możliwych stanów zdrowia przypisuje się wartość użyteczności [utility score] w zakresie od -0,523 do 1, gdzie dodatnia zmiana wskazuje na poprawę a ujemna na pogorszenie) oraz wizualnej skali analogowej (VAS), gdzie pacjent ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy możliwy) do 100 (najlepszy możliwy).

Czas do pogorszenia objawów (TTSD⁸)

Analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas do pogorszenia objawów (TTSD) w ramach podskali HCS (jak np. ból pleców/żołądka, objawów żołądkowo-jelitowych czy żółtaczki i utraty wagi) w przypadku wnioskowanej terapii skojarzonej NIV+IPI, tj. 2,6 mies. vs 2,14 mies. w grupie kontrolnej. **Ryzyko pogorszenia tych objawów było niższe o 24% w grupie NIV+IPI w porównaniu do grupy kontrolnej LEN/SOR (HR=0,76; 95%CI: 0,62; 0,93; p=0,006).**

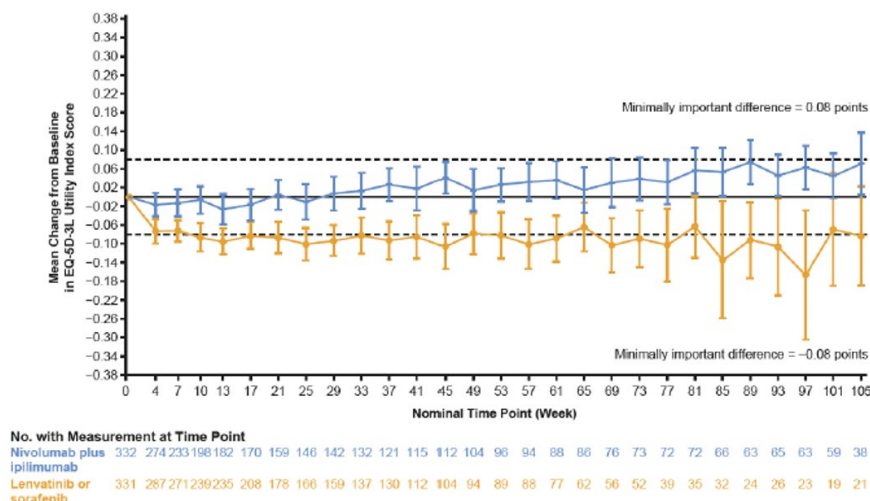
Jakość życia ogółem wg FACT-Hep oraz EQ-5D-3L

Zaobserwowano **tendencję do poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem w przypadku stosowania terapii skojarzonej NIV+IPI** od 29 tyg. leczenia na podstawie całkowitych wyników kwestionariusza FACT-Hep (od 33 tyg. w przypadku podskali HCS) i wskaźnika użyteczności EQ-5D-3L. **Poprawa ta nie była jednak istotna klinicznie.** Szczegółowe wyniki znajdują się na wykresach poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – 5.1.4.



Rysunek 6. Analiza jakości życia wg FACT-Hep – średnia zmiana w całkowitym wyniku (TS), w populacji pacjentów randomizowanych, w RCT CheckMate 9DW

Wykres pochodzi z suplementu Yau 2025. Dane dla daty odcięcia: 31.01.2024 r. Słupki błędów reprezentują błąd standardowy średniej. Pozioma przerywana linia odniesienia wskazuje minimalnie istotną różnicę (MCID), rozumianą jako zmiana ≥ 8 punktów od wartości wyjściowej. Wykres przedstawia tylko punkty czasowe, dla których dostępne są dane dla ≥ 5 pacjentów w każdej grupie leczonej.



Rysunek 7. Analiza jakości życia wg EQ-5D-3L – średnia zmiana wartości wskaźnika użyteczności zdrowotnej, w populacji pacjentów randomizowanych, w RCT CheckMate 9DW

Wykres pochodzi z suplementu Yau 2025. Dane dla daty odcięcia: 31.01.2024 r. Słupki błędów reprezentują błąd standardowy średniej. Pozioma przerywana linia odniesienia wskazuje minimalnie istotną różnicę (MCID), rozumianą jako zmiana $\geq 0,08$ punktu od wartości wyjściowej. Wykres przedstawia tylko punkty czasowe, dla których dostępne są dane dla ≥ 5 pacjentów w każdej grupie leczonej.

⁸ TTSD definiowany jako czas od randomizacji do klinicznie istotnego obniżenia wyniku w podskali HCS wg FACT-Hep.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa NIV+IPI vs SOR

RCT CheckMate 9DW

Ocenę bezpieczeństwa wnioskowanej terapii NIV+IPI przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku, zgodnie z przypisaniem do grupy badawczej (NIV+IPI, n=332; LEN/SOR, n=325). W grupie NIV+IPI, mediana liczby otrzymanych dawek wyniosła 4 (zarówno dla NIV, jak i IPI), przy czym blisko 90% badanych (n=300) otrzymało więcej niż jedną dawkę IPI. Mediana czasu trwania terapii wynosiła 4,68 mies. w grupie NIV+IPI i 6,93 mies. w grupie kontrolnej LEN/SOR.

Odsetek **zgonów ogółem był istotnie statystycznie niższy w grupie NIV+IPI** niż w grupie kontrolnej LEN/SOR (odpowiednio 58% vs 69%; OR=0,62 [95%CI: 0,45; 0,85], p=0,003). Przy czym należy podkreślić, że większość ww. zgonów była spowodowana progresją choroby (42% vs 62%; EMA Opdivo EPAR 2025), **natomiast zgony związane z leczeniem były częstsze w grupie NIV+IPI⁹ (ok. 4%) względem grupy kontrolnej¹⁰ (ok. 1%).**

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem była porównywalna w obu analizowanych grupach (ok. 100% vs 99%; OR=5,17 [95%CI: 0,60; 44,51], p>0,05 – wynik nieistotny statystycznie). Z kolei, **ciężkie AEs występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV+IPI vs LEN/SOR (53% vs 44%; OR=1,44 [95%CI: 1,06; 1,95], p=0,02).**

AEs w obu analizowanych grupach **różnią się profilem jakościowym, tj. w grupie NIV+IPI dominują powikłania immunologiczne**, które wymagają doświadczenia w ich rozpoznawaniu i leczeniu. **AEs o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia wystąpiły u ponad połowy pacjentów w grupie NIV+IPI (ok. 58%; n=191).** Większość tych zdarzeń była stopnia 1 lub 2, możliwa do opanowania i nie skutkowała przerwaniem leczenia (jedynie u 29% pacjentów zastosowano duże dawki steroidów, a 13% przerwało leczenie z powodu ww. AEs).

W przypadku **AEs związanych z leczeniem (tzw. TRAEs, ang. treatment-related adverse events)**, wyniki badania **wskazują na istotnie statystycznie niższy odsetek ich występowania w grupie NIV+IPI** niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 84% vs 91%; OR=0,49 [95%CI: 0,30; 0,79], p=0,003). **Jednak ciężkie TRAEs były istotnie częstsze wśród leczonych wnioskowaną terapią skojarzoną NIV+IPI (28% vs 15%, OR=2,34 [95%CI: 1,58; 3,45], p<0,0001).** Częstość występowania TRAEs prowadzących do przerwania leczenia była również istotnie statystycznie większa w grupie NIV+IPI niż w grupie kontrolnej (18% vs 11%; OR=1,85 [95%CI: 1,18; 2,91], p=0,008).

Do najczęściej zgłaszanych i **istotnie statystycznie częściej występujących TRAEs w grupie NIV+IPI** względem LEN/SOR należały: **świąd (28% vs 3%, OR=12,26 [95%CI: 6,25; 24,04], p<0,00001), zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST; 20% vs 8%, OR=2,69 [95%CI: 1,67; 4,33], p<0,0001), zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT; 19% vs 5%, OR=3,77 [95%CI: 2,20; 6,46], p<0,00001) oraz wysypka (19% vs 9%, OR=2,44 [95%CI: 1,53; 3,90], p=0,0002).** Większość zdarzeń wątrobowych związanych z leczeniem stanowiły nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 1/2, które zazwyczaj ustępowały zgodnie z ustalonymi algorytmami postępowania.

Z kolei, do **TRAEs z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie NIV+IPI vs LEN/SOR** zaliczały się: **biegunka (14% vs 35%, OR=0,31 [95%CI: 0,21; 0,45], p<0,00001), niedoczynność tarczycy (12% vs 34%, OR=0,43 [95%CI: 0,28; 0,65], p<0,0001), astenia (10% vs 16%, OR=0,61 [95%CI: 0,39; 0,97], p=0,04), zmęczenie (8% vs 15%, OR=0,49 [95%CI: 0,30; 0,80], p=0,004), zmniejszony apetyt (7% vs 22%, OR=0,27 [95%CI: 0,16; 0,45], p<0,00001), zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (2% vs 31%, OR=0,04 [95%CI: 0,02; 0,10], p<0,00001) oraz nadciśnienie (12% vs 41%, OR=0,02 [95%CI: 0,01; 0,05], p<0,00001) i białkomocz (0% vs 20%, OR=0,01 [95%CI: 0,0004; 0,10], p=0,0003).**

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.1.

⁹ Zgony związane z leczeniem w grupie NIV+IPI (n=12): 4 z powodu zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym, 3 z powodu niewydolności wątroby (ostra/przewlekła, zwykle ciężka, dekompensacja), i po 1 zgonie z powodu niewydolności wątroby o podłożu mniej gwałtownym/przewlekłym, dekompensacji marskości wątroby, biegunki i zapalenia okrężnicy, niedokrwistości autoimmunohemolitycznej/niewydolności wątroby oraz z powodu dysautonomii.

¹⁰ Zgony związane z leczeniem w grupie LEN/SOR (n=3): po 1 zgonie z powodu zespołu wątrobowo-nerkowego, udaru niedokrwinnego oraz ostrego uszkodzenia nerek.

4.2.3. Wyniki analizy skuteczności NIV+IPI vs ATE+BEV: porównanie pośrednie

W związku z brakiem bezpośrednich porównań wnioskowanej terapii skojarzonej z aktualnie refundowanym komparatorem atezolizumab + bewacyzumab (ATE+BEV), wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego ww. terapii (ang. indirect treatment comparison, ITC; BMS ITC 2025).

Szczegółową ocenę wykonalności i metodologię porównań pośrednich przedstawiono w AKL wnioskodawcy – rozdz. 13.3.

Analiza skuteczności klinicznej NIV+IPI vs ATE+BEV

						)

Punkt końcowy			

4.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa NIV+IPI vs ATE+BEV: porównanie pośrednie

[Redacted text block]

Category	Sub-category	Item	Value	Unit
Category A	Sub-category A1	Item A	Value A1	Unit A1
	Sub-category A2		Value A2	Unit A2
	Sub-category A3		Value A3	Unit A3
	Sub-category A4		Value A4	Unit A4
Category B	Sub-category B1	Item B	Value B1	Unit B1
	Sub-category B2		Value B2	Unit B2
	Sub-category B3		Value B3	Unit B3
	Sub-category B4		Value B4	Unit B4
Category C	Sub-category C1	Item C	Value C1	Unit C1
	Sub-category C2		Value C2	Unit C2

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena kosztów-użyteczności stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (Opdivo + Yervoy, NIV+IPI) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów. Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów. W modelu porównano stosowanie NIV+IPI z terapią atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATE+BEV) oraz sorafenibem (SOR). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (20-letni). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia 3 stany zdrowia – przed progresją, po progresji oraz stan zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badania CheckMate 9DW oraz porównania pośredniego wykorzystującego badania CheckMate 9DW i IMbrave 150. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania pacjentów, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. Użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej na podstawie badania CheckMate 9DW.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniższe wyniki zostały poprawione w zakresie kosztów komparatorów. W obliczeniach wnioskodawcy koszty komparatorów w wariantach bez RSS oszacowano na podstawie listy refundacyjnej, zamiast rzeczywistych danych NFZ. Analitycy Agencji zaznaczają, że warianty bez/z RSS służą przedstawieniu wpływu zaproponowanego RSS dla wnioskowanej technologii na wyniki analizy – koszty komparatorów w obu wariantach powinny być takie same.

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	NIV+IPI	ATE+BEV	SOR
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
Bez RSS			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]		152 165	225 667
Z RSS			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIV+IPI w miejsce ATE+BEV lub SOR, bez uwzględniania wnioskowanego RSS, jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 152 tys. zł względem ATE+BEV i 226 tys. zł względem SOR.

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowe ceny zbytu netto leków Opdivo i Yervoy, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, zaprezentowano w tabeli poniżej.

Poniższe ceny progowe zakładają jednoczesną zmianę cen leków Opdivo i Yervoy, przy założeniu wyjściowych cen zgodnych ze złożonym wnioskiem (wynik końcowy zależał od cen wyjściowych). Wnioskodawca dodatkowo zaprezentował oszacowania cen progowych przy założeniu, że zmianie ulega wyłącznie cena jednego z wnioskowanych leków.

Tabela 14. Progowe ceny zbytu netto

Opakowanie	CZN bez RSS	CZN z RSS	Cena progowa vs. ATE+BEV	Cena progowa vs. SOR
Opdivo 4 ml				
Opdivo 10 ml				
Yervoy 10 ml				
Yervoy 40 ml				

Wnioskodawca przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (20-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Technika analityczna, wybór komparatorów, założenia i struktura modelu prawidłowe.

Wśród ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę najważniejszy wydaje się brak badania bezpośrednio porównującego NIV+IPI i ATE+BEV. Dodatkowo modelowanie w ramieniu SOR było oparte na wynikach badania CheckMate 9DW, w którym w ramieniu kontrolnym 85% pacjentów stosowało lenwantynib, a tylko 15% SOR. Wnioskodawca zaznacza, że randomizacja w badaniu nie była stratyfikowana według wyboru leczenia przez badacza. Wszystkie ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę patrz ss. 103-105 AE.

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych ani badań długoterminowych umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji i walidacji zewnętrznej.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji sprawdzili RSS obowiązujące dla komparatorów i leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego, dlatego przedstawione w analizie wyniki są odpowiednie dla obu perspektyw.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku.

Struktura modelu

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej, w analizie wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów stosujących terapie finansowane w ramach pierwszej linii leczenia HCC. Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego stanowiła sumę liczebności populacji pacjentów leczonych:

- atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach istniejącego programu lekowego B.5, którzy spełniają również kryteria kwalifikacji do leczenia NIV+IPI;
- sorafenibem w ramach katalogu chemioterapii.

Liczbę chorych z nieoperacyjnym lub zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych uzyskanych w ramach badania ankietowego i spotkania doradczego przeprowadzonego przez Wnioskodawcę.

Udziały w rynku



Pozostali pacjenci z populacji docelowej będą leczeni schematem ATE+BEV lub SOR.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty: leków, podania leków, monitorowania, kolejnych etapów terapii, leczenia działań niepożądanych oraz opieki końca życia.

Uwaga Analityków

W analizie Wnioskodawcy koszty dalszego leczenia, po progresji przyjęto zgodnie z pierwotną wersją programu lekowego B.5, w której kabozantynib może być stosowany w II linii leczenia tylko po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym (...). W związku z tym, w analizie podstawowej Wnioskodawca przyjął, że w przypadku progresji choroby podczas

leczenia niwolumabem skojarzeniu z ipilimumabem w kolejnej linii możliwe jest zastosowanie jedynie najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC).

Zgodnie z aktualnym projektem programu lekowego, dołączonym do zlecenia MZ leczenie kabozantynibem w drugiej linii jest także możliwe po uprzednim nieskutecznym leczeniu podwójną immunoterapią (niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem). Wyniki analizy wpływu na budżet, w której struktura leczenia po progresji w ramieniu NIV+IPI jest analogiczna jak w ramieniu ATE+BEV, tj. po progresji kabozantynib jest stosowany [REDAKTOWANE], BSC [REDAKTOWANE] jest jednym z wariantów analizy wrażliwości (wyniki przedstawiono w rozdziale 6.2.2 niniejszej AWA).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	[REDAKTOWANE]	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Poniższe wyniki zostały poprawione w zakresie kosztów komparatorów. W obliczeniach wnioskodawcy koszty komparatorów w wariantcie bez RSS oszacowano na podstawie listy refundacyjnej, zamiast rzeczywistych danych NFZ. Analitycy Agencji zaznaczają, że warianty bez/z RSS służą przedstawieniu wpływu zaproponowanego RSS dla wnioskowanej technologii na wyniki analizy – koszty komparatorów w obu wariantach powinny być takie same.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy) [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty niwolumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty ipilimumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pozostałe koszty	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz nowy				
Koszty niwolumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty ipilimumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pozostałe koszty	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty inkrementalne				
Koszty niwolumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty ipilimumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pozostałe koszty	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	11 119 102	17 735 129	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktów leczniczych Opdivo + Yervoy w wariantcie podstawowym spowoduje [REDAKTOWANE] wzrost wydatków NFZ o 11,12 mln zł w I roku i o 17,73 mln w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Minimalny/maksymalny wariant analizy podstawowej

W analizie wpływu na budżet przeprowadzono minimalny i maksymalny wariant oszacowania populacji docelowej. W celu określenia minimalnej i maksymalnej wielkości populacji docelowej wykorzystano [REDAKTOWANE]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktów leczniczych Opdivo + Yervoy w wariancie minimalnym spowoduje wzrost wydatków NFZ z RSS [REDAKTOWANE] refundacji oraz wzrost wydatków NFZ o 9,54 mln zł w I roku i o 15,64 mln w II roku refundacji w wariancie bez RSS. Natomiast w wariancie maksymalnym spowoduje wzrost wydatków NFZ z RSS o [REDAKTOWANE] oraz wzrost wydatków NFZ o 12,69 mln zł w I roku i o 19,83 mln w II roku refundacji w wariancie bez RSS.

Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Przeprowadzono 8 scenariuszy. Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: rozkład OS i PFS dla NIV+IPI i SOR, czas trwania leczenia SOR, masa ciała pacjentów, struktura drugiej linii leczenia oraz względna intensywność dawki.

Największy wpływ na wzrost wyników inkrementalnych ma scenariusz uwzględniający strukturę leczenia po progresji w ramieniu NIV+IPI analogiczną jak w ramieniu ATE+BEV, tj. po progresji kabozantynib jest stosowany przez [REDAKTOWANE], a BSC [REDAKTOWANE]. Dodatkowe koszty związane ze stosowaniem u części pacjentów kabozantynibu w II linii leczenia, po wnioskowanym schemacie leczenia, wpływają na wzrost wydatków inkrementalnych dla płatnika. Co istotne, stosowanie kabozantynibu po nieskutecznym leczeniu NIV+IPI zostało uwzględnione w projekcie programu lekowego dołączonym do zlecenia MZ.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant analizy wrażliwości uwzględniający leczenie kabozantynibem po progresji w ramieniu NIV+IPI) [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty niwolumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty ipilimumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pozostałe koszty	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz nowy				
Koszty niwolumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty ipilimumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pozostałe koszty	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty inkrementalne				
Koszty niwolumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty ipilimumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pozostałe koszty	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	13 983 064	23 002 170	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Objęcie refundacją produktów leczniczych Opdivo + Yervoy w wariancie analizy wrażliwości uwzględniającym leczenie kabozantynibem po progresji w ramieniu NIV+IPI spowoduje [REDAKTOWANE] wzrost wydatków NFZ o 13,98 mln zł w I roku i o 23,0 mln w II roku refundacji w wariancie bez RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Populację wnioskodawca oszacował [redacted] Jednocześnie KW i KK w dz. onkologii, od którego Agencja otrzymała opinie wskazali, że oceniana technologia po objęciu jej refundacją byłaby stosowana przez ok. 20%-30% osób, co przekłada się na nieco większą liczbę pacjentów niż założenia przyjęte w analizie wnioskodawcy ([redacted]).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenie przyjęte na podstawie [redacted] brak innych wiarygodnych danych dotyczących spodziewanego rozpowszechnienia leku w populacji docelowej.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analiza podstawowa wpływu na budżet została przeprowadzona dla pierwotnych zapisów programu lekowego, zgodnie z którymi w przypadku progresji choroby podczas leczenia niwolumabem skojarzeniu z ipilimumabem w kolejnej linii możliwe jest zastosowanie jedynie BSC. [redacted]

Natomiast zgodnie z projektem programu lekowego, dołączonym do zlecenia MZ leczenie kabozantynibem w drugiej linii jest także możliwe po uprzednim nieskutecznym leczeniu podwójną immunoterapią (niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem). Wyniki analizy wpływu na budżet, w której struktura leczenia po progresji w ramieniu NIV+IPI jest analogiczna jak w ramieniu ATE+BEV, tj. po progresji kabozantynib jest stosowany przez [redacted] jest jednym z wariantów analizy wrażliwości. [redacted]

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

W procesie przygotowywania raportu otrzymano uwagę do projektu programu lekowego od KW w dziedzinie onkologii klinicznej dr n med. Wiesława Bala. Uwaga dotyczy jednego z badań przy kwalifikacji, tj. oznaczania antygenu HBS oraz przeciwciał anti-HBc total przy terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Zgodnie z projektem programu lekowego w przypadku obu pozytywnych wyników (antygen HBS oraz przeciwciał anti-HBc total) konieczna jest konsultacja u lekarza posiadającego dostęp do programu leczenia przeciwwirusowego - dotyczy terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Wg KW jeśli ww. badanie ma być dla klasy leków (atezolizumab, nivolumab a szczególnie ipilimumab), powinno albo zostać usunięte (należy pozostawić onkologowi klinicznemu możliwość rozpoczęcia leczenia HCC, włączenia terapii antywirusowej - entecaviru i skierowanie chorego do leczenia p/wirusowego) albo zapis powinien dotyczyć wszystkich 3 leków wymienionych powyżej.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Opdivo + Yervoy (nivolumab + ipilimumab) we wskazaniu: leczenie 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.10.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *nivolumab* i *ipilimumab* lub *Opdivo* i *Yervoy*. Z uwagi na niedawne (decyzja EMA: 28.02.2025 r., decyzja FDA: 11.04.2025) dopuszczenie stosowania ww. technologii w przedmiotowym wskazaniu, nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. Proces oceny zasadności refundacji wnioskowanej interwencji rozpoczęły jedynie kanadyjska CDA-AMC oraz niemiecka G-Ba (spodziewana data wydania decyzji: grudzień 2025 r.)

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 20. Warunki finansowania Opdivo i Yervoy w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?		Czy jest refundowany?		Warunki refundacji		Instrumenty dzielenia ryzyka	
	Opdivo	Yervoy	Opdivo	Yervoy	Opdivo	Yervoy	Opdivo	Yervoy
Austria	TAK	TAK	NIE	NIE				
Belgia	TAK	TAK	NIE	NIE				
Bułgaria	TAK	TAK	NIE	NIE				
Chorwacja	TAK	TAK	NIE	NIE				
Cypr	TAK	TAK	NIE	NIE				
Czechy	TAK	TAK	NIE	NIE				
Dania	TAK	TAK	NIE	NIE				
Estonia	TAK	TAK	NIE	NIE				
Finlandia	TAK	TAK	NIE	NIE				
Francja	TAK	TAK	NIE	NIE				
Grecja	TAK	TAK	NIE	NIE				
Hiszpania	TAK	TAK	NIE	NIE				
Holandia	TAK	TAK	NIE	NIE				
Irlandia	TAK	TAK	NIE	NIE				
Islandia	TAK	TAK	NIE	NIE				
Liechtenstein	NIE	NIE	-	-				
Litwa	TAK	TAK	NIE	NIE				
Luksemburg	TAK	TAK	NIE	NIE				
Łotwa	TAK	TAK	NIE	NIE				
Malta	TAK	TAK	NIE	NIE				
Niemcy	TAK	TAK	NIE	NIE				
Norwegia	TAK	TAK	NIE	NIE				
Portugalia	TAK	TAK	NIE	NIE				
Rumunia	TAK	TAK	NIE	NIE				
Słowacja	TAK	TAK	NIE	NIE				
Słowenia	TAK	TAK	NIE	NIE				
Szwajcaria	TAK	TAK	NIE	NIE				
Szwecja	TAK	TAK	NIE	NIE				
Węgry	TAK	TAK	NIE	NIE				
Włochy	TAK	TAK	NIE	NIE				

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Opdivo i Yervoy (niwolumab i ipilimumab) w ocenianym wskazaniu nie są finansowane w żadnym kraju UE i EFTA; natomiast w innych wskazaniach zgodnych z ChPL produkty te finansuje 29 państw (na 30 wskazanych, wyjątek – Liechtenstein).

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Kliniczna (AKL)	Nivolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa, 2025 r.
Analiza ekonomiczna (AE)	Nivolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analiza ekonomiczna. HealthQuest. Warszawa, 2025 r.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Nivolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa, 2025 r.
Analiza wpływu na budżet (AWB/BIA)	Nivolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa, 2025 r.
Odpowiedź na wym. min. 2025	Nivolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, HealthQuest. Warszawa, 2025 r.

Badania pierwotne i wtórne

	European Medicines Agency (EMA). Opdivo(nivolumab), Yervoy (ipilimumab). Assessment report. EMA/CHMP/59173/2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-ws-2717-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 16.10.2025)
RCT CheckMate 9DW	Yau, Thomas et al. 2025. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet, Volume 405, Issue 10492, 1851-1864. ClinicalTrials.gov: NCT04039607. A Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Participants With Advanced Hepatocellular Carcinoma (CheckMate 9DW) https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04039607 (dostęp 16.10.2025)
	Decaens, T., et al. 965MO Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): expanded analyses from CheckMate 9DW. Annals of Oncology, 2024; 35: S657.
BMS ITC 2025	Bristol Myers Squibb. Indirect Treatment Comparisons for Nivolumab + Ipilimumab in Advanced Unresectable Hepatocellular Carcinoma. 28 April 2025. Dane Wnioskodawcy.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EASL 2025	European Association for the Study of the Liver. 2025. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma Journal of Hepatology, February 2025. vol. 82, 315–374
ESMO 2025	European Society for Medical Oncology. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2025. Annals of Oncology Volume 36. Issue 5.
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Hepatocellular Carcinoma Version 1.2025 – March 20, 2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf (dostęp: 13.10.2025)
PTOK 2022	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2022. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku wątrobowokomórkowym. Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 2: 81–124

Pozostałe publikacje

ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (02.06.2025)
ChPL Yervoy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (17.03.2025)
EMA 2025	EMA 2025. Opdivo. Procedural steps and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (dostęp: 14.10.2025)
FDA 2025	Supplemental Approval/Fulfillment of Postmarketing Requirement BLA 125554/S-19, 11.04.2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2025/125554Orig1s129ltr.pdf (dostęp: 14.10.2025)

11. Załączniki

- Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
- Załącznik 2. Stanowisko eksperckie – dr. n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej