



**Rekomendacja nr 175/2025
z dnia 17 listopada 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab)
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)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), bezpłatnie 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)” w ramach istniejącej grupy limitowej pod warunkiem ujednolicenia proponowanego RSS [REDACTED].

Uzasadnienie

Oceniane wskazanie obejmuje stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego/zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych pacjentów.

Obecnie w analizowanej populacji dostępne i refundowane jest leczenie z wykorzystaniem schematu skojarzonego atezolizumabu z bewacyzumabem (w programie lekowym B.5). W ramach katalogu chemioterapii dostępne i refundowane jest także leczenie za pomocą sorafenibu.

Schematy niwolumab (NIV) z ipilimumabem (IPI) oraz atezolizumab (ATE) z bewacyzumabem (BEV) są zalecane w wytycznych postępowania klinicznego, w pierwszej linii leczenia systemowego nieoperacyjnego lub zaawansowanego HCC. Natomiast Sorafenib (SOR) jest zalecany u pacjentów, u których brak jest możliwości zastosowania immunoterapii.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej przedstawiono wyniki badania randomizowanego z grupą kontrolną – RCT CheckMate 9DW dla porównania NIV + IPI z lenwatynibem (LEN) lub SOR. W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść NIV + IPI vs LEN lub SOR w zakresie m.in. przeżycia całkowitego, odpowiedzi na leczenie i czasu jej trwania oraz jakości życia.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii ze stosowaniem skojarzenia ATE + BEV. Wnioskowanie opiera się zatem na wynikach porównania pośredniego, [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie NIV+IPI w miejsce ATE+BEV lub SOR [REDACTED]

Natomiast w analizie wpływu na budżet, w preferowanym przez Agencję wariantcie [REDACTED]

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania obecnie finansowanego schematu tj. atezolizumabu i bewacyzumabu, istotne ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, szacowane obciążenie budżetu płatnika publicznego oraz negatywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne jedynie po spełnieniu warunków ujętych w sentencji.

Przedmiot wniosku

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

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (B.5.) w istniejącej grupie limitowej.

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.

Alternatywna technologia medyczna

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 oraz sorafenib.

Opis wnioskowanego świadczenia

Niwolumab (kod ATC L01FF01) 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.

Decyzją EMA z dnia 28.02.2025 r. miało miejsce rozszerzenie wskazania do leczenia skojarzonego niwolumab + ipilimumab w 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego HCC. Pozostałe zarejestrowane wskazania, w tym do stosowania w monoterapii i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi znajdują się w ChPL Opdivo oraz ChPL Yervoy.

Leczenie HCC w skojarzeniu z ipilimumabem to podanie leku w infuzji dożylną (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.

Aktualnie wnioskowany produkt leczniczy jest refundowany.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące stosowanie NIV+IPI względem jednego z komparatorów, to jest z LEN lub SOR u pacjentów z nieoperacyjnym lub zaawansowanym HCC w 1. linii leczenia – badanie CheckMate 9DW.

Dodatkowo, w analizie uwzględniono nieopublikowane pośrednie porównanie terapii (ITC) udostępnione przez wnioskodawcę – BMS ITC 2025 dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa NIV+IPI vs ATE+BEV przeprowadzone z wykorzystaniem danych pochodzących z RCT CheckMate 9DW i IMbrave 150 (ocenijące ATE+BEV vs SOR).

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

Nie odnaleziono danych rzeczywistej praktyki klinicznej, które mogłyby potwierdzić skuteczność praktyczną wnioskowanego leku, jak również adekwatnych opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie NIV+IPI vs SOR - CheckMate 9DW

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. Z kolei, w analizie post-hoc uwzględnionej w publikacji Yau 2025, po dostosowaniu populacji metodą PSM (ang. propensity score matching) 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).

Porównanie pośrednie NIV+IPI vs ATE+BEV

[Redacted content]

Bezpieczeństwo

RCT CheckMate 9DW

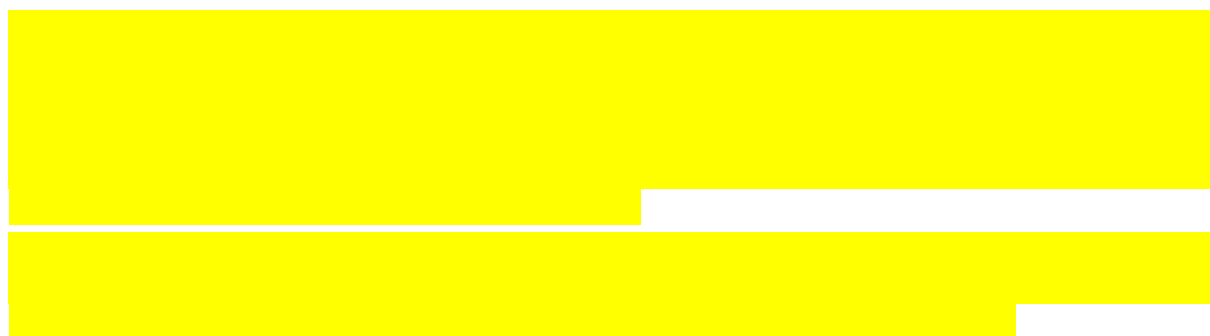
Odsetek zgonów ogółem był istotnie statystycznie niższy w grupie NIV+IPI niż w grupie kontrolnej LEN/SOR (odpowiednio 58% vs 69%; OR=0,62 [95%CI: 0,45; 0,85], p=0,003). Przy czym należy podkreślić, że większość ww. zgonów była spowodowana progresją choroby (42% vs 62%; EMA Opdivo

EPAR 2025), natomiast zgony związane z leczeniem były częstsze w grupie NIV+IPI (ok. 4%) względem grupy kontrolnej (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], $p>0,05$ – różnica nieistotna 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], $p=0,02$).

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], $p=0,008$).

Porównanie pośrednie NIV+IPI vs ATE+BEV

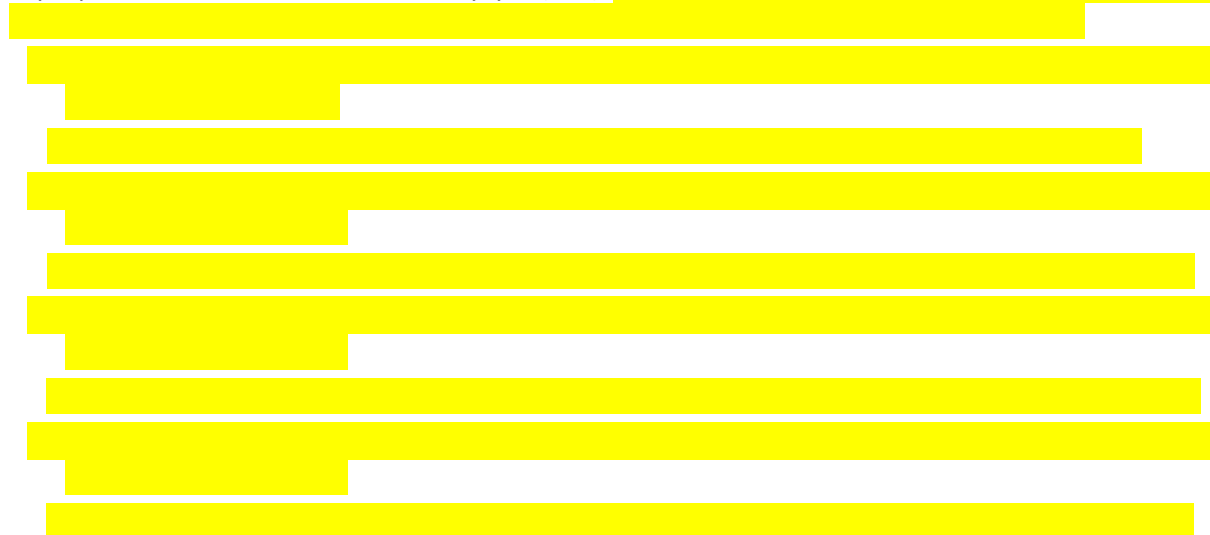


Ograniczenia

Brak danych w postaci badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z aktualnie stosowaną immunoterapią dwuskładnikową (wnioskowanie w oparciu o nieopublikowane porównanie pośrednie), brak pełnej zgodności komparatora badania CheckMate 9DW z aktualną praktyką. Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (20-letni).

Oszacowany ICUR dla porównania NIV+IPI vs ATE+BEV [REDACTED]
[REDACTED]. Natomiast ICUR dla porównania NIV+IPI vs SOR wyniósł [REDACTED].

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

Cena progowa wynosi:

- Opdivo (niwolumab), 1 fiol. à 10 ml, GTIN 05909991220518
 - [REDACTED] w porównaniu do ATE+BEV oraz [REDACTED] w porównaniu do SOR;
- Opdivo (niwolumab), 1 fiol. à 4 ml, GTIN 05909991220501
 - [REDACTED] w porównaniu do ATE+BEV oraz [REDACTED] w porównaniu do SOR;
- Yervoy (ipilimumab), 1 fiol. à 40 ml, GTIN 05909990872459
 - [REDACTED] w porównaniu do z ATE+BEV oraz [REDACTED] w porównaniu do z SOR;
- Yervoy (ipilimumab), 1 fiol. à 10 ml, GTIN 05909990872442
 - [REDACTED] w porównaniu do z ATE+BEV oraz [REDACTED] w porównaniu do z SOR.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są: brak badania bezpośrednio porównującego NIV+IPI i ATE+BEV, szczególnie w kontekście braku IS różnic w całkowitym okresie badania dla OS, oraz modelowanie w ramieniu SOR - oparte na wynikach badania CheckMate 9DW, w którym w ramieniu kontrolnym 85% pacjentów stosowało lenwantynib, a tylko 15% SOR.

Obliczenia własne Agencji

[REDACTED]

[REDACTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

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

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

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 11,12 mln PLN w I roku refundacji;
 - ok. 17,74 mln PLN w II roku refundacji.

- z uwzględnieniem RSS:

Ograniczenia

Analiza podstawowa wpływu na budżet została przeprowadzona dla pierwotnych zapisów programu lekowego, zgodnie z którymi w przypadku progresji choroby podczas leczenia NIV+IPI w kolejnej linii możliwe jest zastosowanie jedynie BSC.

Natomiast zgodnie z projektem programu lekowego, dołączonym do zlecenia MZ leczenie kabozantynibem w drugiej linii jest także możliwe po uprzednim nieskutecznym leczeniu podwójną immunoterapią (NIV+IPI). 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 [REDAKTOWANE] jest jednym z wariantów analizy wrażliwości.

Obliczenia własne Agencji

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA i SRP.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania (PTOK 2022, EASL 2025, ESMO 2025, NCCN 2025). 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.).

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK z 2022, jeżeli aktualnie refundowany schemat leczenia (ATE+BEV) nie może być stosowany, chorzy powinni otrzymać sorafenib. Wytyczne europejskie, tj. EASL 2025 zalecają stosowanie terapii łączonej, obejmującej przynajmniej jeden inhibitor PD-1 lub PD-L1. Terapia wnioskowana odpowiada na to zalecenie. Zalecenia ESMO 2025 wskazują na aktualnie dostępną terapię, ATE+BEV, jako preferowaną (terapia zalecana, poziom dowodów i siła rekomendacji IA, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale 5) względem wnioskowanej, tj. NIV+IPI (terapia może być zalecana, poziom dowodów i siła rekomendacji I B, leczenie niezatwierdzone przez FDA). Wytyczne

amerykańskie, tj. NCCN 2025, są spójne z europejskimi, tj. wskazują na terapię ATE+BEV jako jedną z dwóch preferowanych (kat.1 – dowody wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN) względem innych metod leczenia, wśród których jest wymieniana NIV+IPI (kat. 2A – dowody niższej jakości, niejednogłośnie zgodność NCCN).

Rekomendacje refundacyjne

W trakcie prac nad analizą weryfikacyjną nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych.

W ramach wyszukiwania uzupełniającego, odnaleziono roboczą wersję rekomendacji kanadyjskiej, CADTH, opublikowaną 30.10.2025 r. Wskazuje on na zasadność objęcia terapii dwuskładnikowej refundacją, w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (tj. zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego), pod warunkiem spełnienia wskazanych w dokumencie warunków klinicznych oraz finansowych. Oczekuje się, że łączny koszt z zastosowaniem terapii NIV+IPI nie będzie przekraczał kosztu najtańszej dostępnej immunoterapii, tj. durvalumab + tremelimumab lub ATE+BEV. Agencja kanadyjska zwróciła uwagę, że udostępnione dowody naukowe nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii względem wskazanych powyżej, alternatywnych metod leczenia.

W ramach oceny korzyści Niemiecki IQWiG w 2025 r. wskazał w opinii na brak udowodnienia dodatkowej korzyści względem ATE+BEV lub durvalumab + tremelimumab w ramach ocenianego problemu decyzyjnego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) w ocenianym wskazaniu nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06 października 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2088.2025.12.DWI, PLR.4500.2089.2025.12.DWI, PLR.4500.2090.2025.15.DWI, PLR.4500.2091.2025.14.DWI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów Opdivo (nivolumabum) oraz Yervoy (ipilimumabum) 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)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 157/2025 z dnia 3 listopada 2025 r.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2025 z dnia 12 listopada 2025 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) 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)
2. Raport numer DAS.423.1.8.2025 Wniosek o objęcie refundacją 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)” Data ukończenia: 28.10.2025 r.