



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *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;*

we wskazaniu: leczenie I linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego 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)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Opinia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo w skojarzeniu z Yervoy (nivolumab + ipilimumab), we wskazaniu 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)”. Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. hepatocellular carcinoma) to nowotwór złośliwy wywodzący się z hepatocytów. HCC może długo nie powodować żadnych objawów, przez co zwykle diagnozowany jest w rozległym stadium. 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.

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. Aktualnie wśród refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego HCC u dorosłych chorych znajduje się skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem (ATE+BEV) oraz sorafenib (SOR).

Dowody naukowe

Wyniki analizy skuteczności klinicznej terapii skojarzonej NIV+IPI w zakresie leczenia 1. linii nieoperacyjnego/zaawansowanego HCC u dorosłych pacjentów zostały przedstawione na podstawie: badania randomizowanego z grupą kontrolną – RCT CheckMate 9DW dla porównania z lenwatynibem (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. W badaniu CheckMate 9DW wykazano, że 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). Terapia NIV+IPI wskazywała 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). 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 0,13 mies.). 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%).

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.

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

Według wytycznych klinicznych (NCCN 2025, ESMO 2025) preferowane schematy w analizowanym wskazaniu to atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem. Inne zalecane schematy zawierają m.in. niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

Wpływ na budżet

Zgodnie z aktualnym projektem programu lekowego 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 wzrost wydatków NFZ w wariancie z RSS o kilka mln zł w I i II roku leczenia.

Odnaleziono jedną pozytywną warunkowo rekomendację refundacyjną (Kanada). Warunkiem refundacji jest obniżenie kosztów terapii.

Główne argumenty decyzji

- Brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących ocenianą terapię z atezolizumabem + bewacyzumabem.
- W dostępnych wynikach oceny skuteczności brak istotnej klinicznie przewagi ocenianej terapii w zakresie mediany wskaźników przeżycia względem komparatorów.
- Brak poparcia w rekomendacjach refundacyjnych w UE.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: DAS.423.1.8.2025 „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)«”; data ukończenia: 28.10.2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o. 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.