

# Analiza Ekonomiczna

**IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)**

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych  
na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. [REDACTED]  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 8 sierpnia 2025 r.

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

## Spis treści

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Spis treści .....                                                                                                       | 3  |
| Wykaz skrótów .....                                                                                                     | 6  |
| Streszczenie .....                                                                                                      | 9  |
| ANALIZA EKONOMICZNA .....                                                                                               | 14 |
| 1 Cel analizy .....                                                                                                     | 15 |
| 2 Problem decyzyjny .....                                                                                               | 15 |
| 2.1 Populacja .....                                                                                                     | 16 |
| 2.1 Oceniana interwencja .....                                                                                          | 17 |
| 2.2 Komparatory .....                                                                                                   | 18 |
| 2.3 Efekty zdrowotne .....                                                                                              | 20 |
| 3 Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych IMFINZI i IMJUDO oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją ..... | 20 |
| 4 Metodyka analizy ekonomicznej .....                                                                                   | 24 |
| 4.1 Strategia analityczna .....                                                                                         | 24 |
| 4.2 Technika analityczna .....                                                                                          | 24 |
| 4.3 Perspektywa analizy .....                                                                                           | 25 |
| 4.4 Horyzont czasowy .....                                                                                              | 25 |
| 4.5 Długość cyklu modelu .....                                                                                          | 26 |
| 4.6 Dyskontowanie .....                                                                                                 | 26 |
| 4.7 Model analizy minimalizacji-kosztów (DURV+TREM vs ATEZO+BEWA) .....                                                 | 26 |
| 4.8 Struktura modelu ekonomicznego – na potrzeby analizy wpływu na budżet .....                                         | 27 |
| 4.8.1 Metodyka oszacowania efektów zdrowotnych .....                                                                    | 30 |
| 4.8.2 Parametry kliniczne modelu .....                                                                                  | 31 |
| 4.8.2.1 Charakterystyka populacji docelowej .....                                                                       | 32 |
| 4.8.2.2 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS) .....                                                                   | 32 |
| 4.8.2.3 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) .....                                                         | 36 |
| 4.8.2.4 Czas do zakończenia leczenia (TTD) .....                                                                        | 40 |
| 4.8.2.5 Dalsze leczenie HCC po progresji .....                                                                          | 43 |
| 4.8.2.6 Zdarzenia niepożądane (AEs) .....                                                                               | 45 |
| 4.8.3 Parametry kosztowe modelu .....                                                                                   | 46 |
| 4.8.3.1 Koszty lekowe .....                                                                                             | 47 |

|          |                                                                 |    |
|----------|-----------------------------------------------------------------|----|
| 4.8.3.2  | Zużycie leków i koszt cyklu leczenia.....                       | 48 |
| 4.8.3.3  | Koszty administracji leczenia .....                             | 50 |
| 4.8.3.4  | Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.....                | 52 |
| 4.8.3.5  | Koszty dalszego leczenia HCC po progresji .....                 | 54 |
| 4.8.3.6  | Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AEs) .....               | 55 |
| 4.8.3.7  | Koszty opieki końca życia.....                                  | 57 |
| 5        | Walidacja modelu.....                                           | 63 |
| 5.1      | Walidacja wewnętrzna modelu .....                               | 63 |
| 5.2      | Walidacja konwergencji.....                                     | 63 |
| 5.3      | Walidacja zewnętrzna.....                                       | 64 |
| 6        | Zestawienie parametrów modelu .....                             | 64 |
| 6.1      | Analiza podstawowa .....                                        | 64 |
| 6.2      | Deterministyczna analiza wrażliwości.....                       | 66 |
| 7        | Wyniki analizy ekonomicznej.....                                | 67 |
| 7.1      | Wariant z uwzględnieniem RSS.....                               | 68 |
| 7.1.1    | Wariant bez uwzględnienia RSS .....                             | 69 |
| 7.2      | Wyniki analizy progowej .....                                   | 69 |
| 7.2.1    | Wyniki analizy progowej.....                                    | 70 |
| 8        | Wyniki analizy wrażliwości .....                                | 71 |
| 8.1      | Wariant z uwzględnieniem RSS.....                               | 71 |
| 8.2      | Wariant bez uwzględnienia RSS.....                              | 73 |
| 9        | Ograniczenia analizy.....                                       | 75 |
| 10       | Dyskusja .....                                                  | 76 |
| 11       | Wnioski końcowe .....                                           | 80 |
| 12       | Załączniki.....                                                 | 83 |
| 12.1     | Wkład autorów w opracowanie raportu .....                       | 83 |
| 12.2     | Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych..... | 84 |
| 12.2.1   | Metodyka .....                                                  | 84 |
| 12.2.1.1 | Cel.....                                                        | 84 |
| 12.2.1.2 | Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....      | 84 |
| 12.2.1.3 | Wyszukiwanie danych źródłowych .....                            | 84 |
| 12.2.2   | Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....                    | 86 |
| 12.2.3   | Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA .....      | 90 |

---

|                     |    |
|---------------------|----|
| Spis Tabel .....    | 94 |
| Spis Wykresów ..... | 96 |
| Piśmiennictwo.....  | 97 |

## Wykaz skrótów

|            |                                                                                    |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| AE         | Analiza ekonomiczna                                                                |
| AEs        | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i> )                              |
| AFP        | Alfa-fetoproteina                                                                  |
| AIC        | Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )        |
| AKL        | Analiza kliniczna                                                                  |
| AOS        | Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna                                               |
| AOTMiT     | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                 |
| APD        | Analiza problemu decyzyjnego                                                       |
| ASDK       | Ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne                              |
| ATEZO+BEWA | Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem                                         |
| AW         | Analiza wrażliwości                                                                |
| AWMSG      | <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>                                          |
| AWTCC      | <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>                                |
| BCLC       | <i>Barcelona Clinical Liver Cancer</i>                                             |
| bd.        | brak danych                                                                        |
| BIC        | Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> ) |
| BSC        | Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i> )              |
| CADTH      | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>                        |
| CDA-AMC    | <i>Canada's Drug Agency</i>                                                        |
| CEA        | Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )i         |
| CEM        | Model analizy kosztowej efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness model</i> )     |
| CHB        | Cena hurtowa brutto                                                                |
| ChPL       | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                               |
| CI         | Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )                             |
| CMA        | Analiza minimalizacji-kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i> )          |
| CSR        | <i>Clinical Study Report</i>                                                       |
| CTH        | Chemioterapia                                                                      |
| CUA        | Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i> )                |
| CZN        | Cena zbytu netto                                                                   |
| DGL        | Departament Gospodarki Lekami                                                      |
| DSOZ       | Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej                                            |
| DURV+TREM  | Durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem                                          |
| ECOG       | Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>                  |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

|               |                                                                                                       |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EHS           | Rozsiew pozawątrobowy do węzłów chłonnych i odległych narządów (z ang. <i>extrahepatic spread</i> )   |
| EORTC QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30      |
| EQ-5D         | EuroQol 5 Dimensions 5 Levels                                                                         |
| GRD           | Global Reimbursement Dossier                                                                          |
| HAS           | Haute Autorite de Sante                                                                               |
| HCC           | Rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> )                                      |
| HR            | Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )                                                         |
| HRQoL         | Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )                     |
| HTA           | Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )                            |
| ICD           | Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i> )          |
| ICER          | Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> ) |
| ICUR          | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> )       |
| IQWiG         | Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                     |
| ITT           | Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )                           |
| JGP           | Jednorodne Grupy Pacjentów                                                                            |
| KM            | Krzywe Kaplana Meiera                                                                                 |
| LEN           | Lenwatynib                                                                                            |
| LYG           | Zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i> )                                                 |
| MAIC          | Skorygowane porównanie pośrednie (z ang. <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i> )               |
| mc.           | Masa ciała                                                                                            |
| MRI           | Rezonans magnetyczny (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )                                      |
| MZ            | Ministerstwo Zdrowia                                                                                  |
| NCPE          | National Centre for Pharmacoeconomics                                                                 |
| NFZ           | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                              |
| NICE          | National Institute for Health and Care Excellence                                                     |
| OS            | Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i> )                                          |
| OWSA          | Jednokierunkowa analiza wrażliwości (z ang. <i>one-way sensitivity analysis</i> )                     |
| PBAC          | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee                                                            |
| PBO           | Placebo                                                                                               |
| PD            | Stan po progresji choroby (z ang. <i>progressed disease</i> )                                         |
| PDD           | Najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i> )                        |
| PEMBRO        | Pembrolizumab                                                                                         |
| PF            | Stan wolny od progresji choroby (z ang. <i>progression free</i> )                                     |
| PFS           | Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )                        |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

|        |                                                                                                                                                                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PICO   | Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ) |
| PKB    | Produkt Krajowy Brutto                                                                                                                                                      |
| PPP    | Perspektywa płatnika publicznego                                                                                                                                            |
| PROs   | Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i> )                                                                                           |
| PSA    | Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )                                                                                    |
| PSM    | Model podzielonego przeżycia (z ang. <i>partitioned survival model</i> )                                                                                                    |
| PTAC   | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>                                                                                                                     |
| PTOK   | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej                                                                                                                                    |
| QALY   | Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )                                                                                                |
| RCT    | Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )                                                                             |
| RDI    | Względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i> )                                                                                                        |
| RECIST | Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (z ang. <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i> )                                                                     |
| RSS    | Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )                                                                                                            |
| SD     | Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )                                                                                                                  |
| SE     | Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )                                                                                                                            |
| SMC    | <i>Scottish Medicines Consortium</i>                                                                                                                                        |
| SORA   | Sorafenib                                                                                                                                                                   |
| STRIDE | Schemat leczenia: tremelimumab: 1 dawka 300 mg + durwalumab: 1500 mg co 4 tygodnie                                                                                          |
| TTD    | Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time to treatment discontinuation</i> )                                                                                             |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania durwalumabu (produkt leczniczy IMFINZI) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy IMJUDO) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego.

Analiza została wykonana na zlecenie AstraZeneca Pharma Poland, w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- IMFINZI (durwalumab), 50 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 10 ml,
- IMJUDO (tremelimumab) 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 15 ml.

w ramach proponowanego programu lekowego B.5. „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”.

### Metodyka

Analizę ekonomiczną dla produktów IMFINZI i IMJUDO przeprowadzono z wykorzystaniem modelu obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD *IMFINZI+IMJUDO 2025*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli pacjenci z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego (HCC) niestosujący w przeszłości leczenia systemowego.

Ocenianą interwencję (I) stanowi immunoterapia w pierwszej linii z zastosowaniem durwalumabu (produkt leczniczy IMFINZI) w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy IMJUDO) (DURV+TREM. Zalecany schemat dawkowania w leczeniu HCC stanowi: 1 500 mg durwalumabu, podawany w skojarzeniu z 300 mg tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu, a następnie IMFINZI w monoterapii co 4 tygodnie (schemat STRIDE).

Zgodnie z *APD IMFINZI+IMJUDO 2025*, **terapia skojarzona durwalumabem i tremelimumabem spełnia kryteria najwyższego stopnia klinicznej korzyści według ESMO (stopień 5), nadawany terapiom znacząco wydłużającym przeżycie i poprawiającym czas do pogorszenia jakości życia.**

W przeciwieństwie do badania *IMbrave150*, w próbie *HIMALAYA* endoskopia nie była wymagana, z uwagi na co skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem jest korzystniejszą (pod względem bezpieczeństwa oraz kosztów związanych z zapewnieniem specjalistycznej opieki w trakcie leczenia) opcją leczenia w grupie chorych z podwyższonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego.

Ponadto w badaniu *HIMALAYA* żaden z pacjentów w ramieniu interwencji nie doświadczył

ryzyka krwawienia związanego z leczeniem (krwawienie z żylaków przełyku lub przewodu pokarmowego), mimo że pacjenci nie musieli przechodzić endoskopii w celu wykrycia żylaków żołądkowo-przełykowych przed rozpoczęciem leczenia. Tym samym stosowanie durwalumabu z tremelimumabem może przyczynić się do potencjalnych oszczędności w systemie opieki zdrowotnej poprzez redukcję kosztów związanych z badaniami przesiewowymi oraz zarządzaniem ryzykiem krwawień związanych z leczeniem (APD IMFINZI+IMJUDO 2025).

Warto zaznaczyć, że obecnie terapia skojarzona durwalumabem i tremelimumabem refundowana jest w 12 krajach europejskich (Austrii, Belgii, Bułgarii, Chorwacji, Danii, Francji, Hiszpanii, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii, Szwecji i we Włoszech), w populacji zgodnej z zakresem wskazania refundacyjnego.

Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto zastosowanie leczenia skojarzonego atezolizumabem i bewacyzumabem (ATEZO + BEWA) – w zakresie pacjentów z Child-Pugh A, kwalifikujących się do immunoterapii - 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 Polsce, w ramach immunoterapii (pacjenci kwalifikujący się do immunoterapii) w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego HCC z Child-Pugh A od 1 maja 2022 r. stosowany jest w ramach programu B.5 schemat skojarzony atezolizumabu z bewacyzumabem, co powoduje, że w chwili obecnej, po upływie 3 lat praktyka kliniczna w Polsce w zakresie wysycenia rynku pacjentów z Child-Pugh A kwalifikujących się do leczenia immunoterapią została ustabilizowana.

W wytycznych ESMO skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem zostało uznane na równi ze skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem za standard leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC wsparty najwyższym poziomem dowodów (kategoria rekomendacji I, A), z najwyższym stopniem klinicznej korzyści według ESMO (stopień 5), nadawanym terapiom znacząco wydłużającym przeżycie i poprawiającym czas do pogorszenia jakości życia. Dodatkowo w wytycznych ESMO wyraźnie podkreślono, że kluczowe znaczenie dla wyboru pomiędzy tymi opcjami leczenia ma uwzględnienie profilu działań niepożądanych. W przypadku, gdy rozważane jest zastosowanie skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem należy uwzględnić, że zwiększa ono ryzyko krwawienia z żylaków przełyku, a przed jego podaniem zaleca się wykonanie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu diagnostyki i leczenia ewentualnych żylaków – celem uniknięcia potencjalnych krwawień w toku leczenia schematem skojarzonym atezolizumabem z bewacyzumabem. Powoduje to, że skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem - w przypadku objęcia refundacją – będzie preferowaną opcją leczenia wobec schematu skojarzonego atezolizumab z bewacyzumabem ze względu na porównywalną skuteczność (analogiczna pozycja w wytycznych) i jednocześnie lepszy profil bezpieczeństwa (wskazywany również przez wytyczne). Stąd prognozowane jest dynamicznie rosnące rozpowszechnienie schematu durwalumab z tremelimumabem pośród pacjentów kwalifikujących się dotychczas do leczenia schematem atezolizumab z bewacyzumabem (APD IMFINZI+IMJUDO 2025).

W ramach analizy minimalizacji kosztów (przeprowadzonej dla zestawienia DURV+TREM vs ATEZO+BEWA), nie oceniano szczegółowo efektywności klinicznej, ograniczając się wyłącznie

do porównania kosztów poszczególnych opcji terapeutycznych. Zdecydowano się zróżnicować technikę analityczną dla uwzględnionych komparatorów, ze względu na dostępne dowody naukowe, przedstawione szerzej na etapie oceny klinicznej (AKL IMFINZI+IMJUDO 2025) które świadczą o porównywalnej efektywności klinicznej schematów DURV+TREM i ATEZO+BEWA, w leczeniu chorych z HCC w ramach wnioskowanego wskazania.

W analizie kosztów uwzględniono wszystkie najważniejsze kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia nowotworów: koszty lekowe, koszty administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania i leczenia zdarzeń niepożądanych. W oszacowaniu kosztów jednostkowych wykorzystano najbardziej aktualne katalogi leków i świadczeń NFZ, comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych, a także dane z przetargów dotyczących dostawy produktów leczniczych i wyrobów medycznych, dostępnych na portalu *platformazakupowa.pl*, natomiast zużycie najważniejszych zasobów określono w oparciu o badanie HIMALAYA,

Cenę wnioskowanej technologii (produkty lecznicze IMFINZI i IMJUDO) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, otrzymanymi od Wnioskodawcy.

Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu IMFINZI oraz bez uwzględnienia RSS. W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontowania na poziomie 5,0%.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem porównania wyników niniejszej analizy

wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji we wskazaniu zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego.

W ramach przeprowadzonej w badaniu HIMALAYA oceny wykazano wyższość terapii DURV+TREM względem monoterapii sorafenibem. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023).

## Wyniki analizy ekonomicznej

### Wariant z uwzględnieniem RSS

W porównaniu uwzględniającym zaproponowany RSS terapia skojarzona durwalumabem i tremelimumabem względem ATEZO+BEW generuje inkrementalne oszczędności dla płatnika publicznego względem komparatora, w wysokości [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta w przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym (rok 1. + rok 2.).

### Wariant bez uwzględnienia RSS

W porównaniu bez uwzględnienia proponowanego RSS koszt terapii skojarzonej DURV+TREM względem ATEZO+BEWA jest [REDACTED].

zł w przeliczeniu na jednego pacjenta w przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym (rok 1. + rok 2.).

### Analiza progowa

W wariantcie uwzględniającym zmianę wyłącznie ceny IMFINZI, w przypadku uwzględnienia RSS, progową efektywną cenę hurtową brutto oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Analiza wrażliwości

Przeprowadzona scenariuszowa analiza wrażliwości dla minimalizacji kosztów (DURV+TREM vs. ATEZO+BEWA) potwierdziła stabilność uzyskanych wyników – zakres kosztów inkrementalnych w analizowanych scenariuszach wynosił od [REDACTED] w wariantcie zakładającym podwyższenie ceny IMFINZI o 5% [REDACTED] w wariantcie, gdzie obniżono cenę leku IMFINZI o 5%.

### Wnioski końcowe

Przeprowadzona dla porównania schematu DURV+TREM z terapią skojarzoną ATEZO+BEWA analiza minimalizacji-kosztów porównująca koszty pacjentoterapii wykazała, że skojarzenie durwalumabu i tremelimumabu jest interwencją tańszą, generującą oszczędności dla płatnika względem stosowanego obecnie

w rozważanym wskazaniu schematu ATEZO+BEWA, w wysokości [REDACTED] przeliczeniu na jednego pacjenta w przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym (rok 1. + rok 2.).

**Według aktualnych zaleceń, dla pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii** podstawę leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC stanowi skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem (schemat STRIDE badania HIMALAYA) lub atezolizumabu z bewacyzumabem (schemat badania Imbrave 150), natomiast **dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia immunoterapią** podstawę leczenia w rozpatrywanym wskazaniu stanowi leczenie sorafenibem lub lenwatinibem w monoterapii.

W wytycznych ESMO skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem zostało uznane na równi ze skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem za standard leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC wsparty najwyższym poziomem dowodów (kategoria rekomendacji I, A), z najwyższym stopniem klinicznej korzyści według ESMO (stopień 5), nadawanym terapiom znacząco wydłużającym przeżycie i poprawiającym czas do pogorszenia jakości życia. Co istotne, w wytycznych ESMO wyraźnie podkreślono również, że kluczowe znaczenie dla wyboru pomiędzy tymi opcjami leczenia ma uwzględnienie profilu działań niepożądanych. (APD IMFINZI+IMJUDO 2025).

**Profil bezpieczeństwa skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem będącego standardową terapią dla chorych na HCC z Child-Pugh A I linii refundowaną w Polsce nie jest optymalny w porównaniu do skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem (schematu STRIDE), ze względu na konieczność wykonania gastrokopii w celu wykrycia żylaków przełyku wysokiego ryzyka, a w przypadku ich obecności również podwiązania endoskopowego generuje**

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

dodatkowe koszty po stronie płatnika. Szacuje się, że około 20% chorych może dotyczyć nieoptymalny profil bezpieczeństwa terapii atezolizumabem z bewacyzumabem. Dodatkowo, jak wskazano wcześniej, w przeciwieństwie do wnioskowanej interwencji, żadna z dostępnych terapii nie wykazała dotychczas wydłużenia przeżycia powyżej 24 miesięcy (APD IMFINZI+IMJUDO 2025).

Powoduje to, że skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem - w przypadku objęcia refundacją – będzie preferowaną opcją leczenia wobec schematu skojarzonego atezolizumab z bewacyzumabem ze względu na porównywalną skuteczność (analogiczna pozycja w wytycznych) i jednocześnie lepszy profil bezpieczeństwa (wskazywany również przez wytyczne). W ramach ustabilizowanego rynku immunoterapii schemat STRIDE (durwalumab z tremelimumabem) będzie przejmował udziały skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem w populacji chorych na HCC z Child-Pugh A, z uwagi na lepszy profil bezpieczeństwa, niewymagający dodatkowych nakładów finansowych i specjalistycznej opieki związanej z profilaktyką/leczeniem krwawień.

Podsumowując powyższe rozważania, prognozowane jest dynamicznie rosnące rozpowszechnienie schematu durwalumab z tremelimumabem wśród pacjentów kwalifikujących się dotychczas do leczenia schematem atezolizumab z bewacyzumabem, a objęcie finansowaniem terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem w ramach programu lekowego wśród pacjentów Child-Pugh A, kwalifikujących się do immunoterapii może przyczynić się do potencjalnych oszczędności w systemie opieki zdrowotnej poprzez redukcję kosztów związanych z badaniami przesiewowymi oraz zarządzaniem ryzykiem krwawień związanych z leczeniem i

stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów, zwłaszcza w zakresie poprawy profilu bezpieczeństwa terapii.

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania durwalumabu (produkt leczniczy IMFINZI) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produktem leczniczym IMJUDO) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego.

Analiza została wykonana na zlecenie AstraZeneca Pharma Poland, w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- IMFINZI (durwalumab), 50 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 10 ml,
- IMJUDO (tremelimumab) 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 15 ml.

w ramach proponowanego programu lekowego B.5 „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD IMFINZI + IMJUDO 2025*).

## 2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD IMFINZI + IMJUDO 2025*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Wnioskowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktów leczniczych IMFINZI i IMJUDO ze środków publicznych.

## 2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z rozpoznaniem zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC), u których nie stosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia atezolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” przedstawiono w projekcie opisu programu (zob. *APD IMFINZI + IMJUDO 2025*). Główne kryteria kwalifikowania pacjentów do programu obejmują:

- 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  $\geq 1$  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 wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żylniej 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;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

Populacja rozważana w analizie jest zasadniczo zgodna z populacją badania rejestracyjnego III fazy *HIMALAYA* (publikacja główna: *Abou-Alfa 2022*) – randomizowanej próby klinicznej *open label*, oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej tremelimumabem i durwalumabem (schemat STRIDE, z ang. *Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*) w leczeniu chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Do próby klinicznej *HIMALAYA* włączano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych, z histologicznie potwierdzonym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej

poddawani leczeniu systemowemu i nie kwalifikowali się do terapii lokoregionalnej, w stadium B lub C według BCLC, klasę A w skali Child-Pugh lub wynik 0 lub 1 w skali ECOG, oraz co najmniej jedną mierzalną zmianę zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych RECIST v1.1. Pomimo kryterium włączenia jedynie chorych w klasie A w skali Child-Pugh, do badania włączono również kilku pacjentów z kategorią B7 wg klasyfikacji Child-Pugh: 4 (1,0%) do ramienia STRIDE oraz 10 (2,6%) do ramienia sorafenibu (*Abou-Alfa 2022*). Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego, chorzy powinni wykazywać czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh. Szczegółowy opis próby klinicznej *HIMALAYA* zamieszczono w analizie klinicznej dla wnioskowanej interwencji (*AKL IMFINZI + IMJUDO 2025*).

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego IMFINZI, w skojarzeniu z tremelimumabem (lek IMJUDO) obejmuje leczenie pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (*ChPL IMFINZI*, *ChPL IMJUDO*). Populacja docelowa analizy jest zatem zgodna z populacją rejestracyjną dla obu leków.

## 2.1 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi immunoterapia w pierwszej linii leczenia z zastosowaniem **durwalumabu (produkt leczniczy IMFINZI)** w skojarzeniu z **tremelimumabem (produkt leczniczy IMJUDO)** (DURV+TREM), określane też mianem „schemat STRIDE”.

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, z ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*). Selektowna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T. Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem CTLA-4 i durwalumabu, inhibitora PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego (*ChPL IMFINZI*).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zalecany schemat dawkowania w leczeniu HCC stanowi: 1 500 mg durwalumabu, podawany w skojarzeniu z 300 mg tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu, a następnie IMFINZI w monoterapii co 4 tygodnie (schemat STRIDE), do momentu

wystąpienia progresji lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych (*ChPL IMFINZI*). Schemat ten pokrywa się ze schematem terapii przedstawionym w ramach wnioskowanego programu lekowego (*APD IMFINZI + IMJUDO 2025*) oraz ze schematem przedstawionym w protokole próby klinicznej *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022 Protocol*). W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż 12 tygodni (*APD IMFINZI + IMJUDO 2025*).

Terapia skojarzona durwalumabem i tremelimumabem spełnia kryteria najwyższego stopnia klinicznej korzyści według ESMO (stopień 5), nadawany terapiom znacząco wydłużającym przeżycie i poprawiającym czas do pogorszenia jakości życia.

W badaniu *HIMALAYA* żaden z pacjentów w ramieniu interwencji nie doświadczył ryzyka krwawienia związanego z leczeniem (krwawienie z żylaków przełyku lub przewodu pokarmowego), mimo że pacjenci nie musieli przechodzić endoskopii w celu wykrycia żylaków żołądkowo-przełykowych przed rozpoczęciem leczenia. Tym samym stosowanie durwalumabu z tremelimumabem może przyczynić się do potencjalnych oszczędności w systemie opieki zdrowotnej poprzez redukcję kosztów związanych z badaniami przesiewowymi oraz zarządzaniem ryzykiem krwawień związanych z leczeniem.

Warto zaznaczyć, że obecnie terapia skojarzona durwalumabem i tremelimumabem refundowana jest w 12 krajach europejskich (Austrii, Belgii, Bułgarii, Chorwacji, Danii, Francji, Hiszpanii, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii, Szwecji i we Włoszech), w populacji zgodnej z zakresem wskazania refundacyjnego.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD IMFINZI + IMJUDO 2025*).

## 2.2 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparatory jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą interwencję.

Rozpatrywane wskazanie dotyczy durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem u dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, z czynnościowym stanem wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh i w stanie sprawności 0-1 według ECOG, u których brak jest możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub stwierdzono ich nieskuteczność i u których niestosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego.

W Polsce, w ramach immunoterapii (pacjenci kwalifikujący się do immunoterapii) w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego HCC z Child-Pugh A od 1 maja 2022 r. stosowany jest w ramach programu B.5 schemat skojarzony atezolizumabu z bewacyzumabem, co powoduje, że w chwili obecnej, po upływie 3 lat praktyka kliniczna w Polsce w zakresie wysycenia rynku pacjentów z Child-Pugh A kwalifikujących się do leczenia immunoterapią została ustabilizowana.

Zgodnie z APD IMFINZI + IMJUDO 2025, w wytycznych ESMO skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem zostało uznane na równi ze skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem za standard leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC wsparty najwyższym poziomem dowodów (kategoria rekomendacji I, A), z najwyższym stopniem klinicznej korzyści według ESMO (stopień 5), nadawanym terapiom znacząco wydłużającym przeżycie i poprawiającym czas do pogorszenia jakości życia. Dodatkowo w wytycznych ESMO wyraźnie podkreślono, że kluczowe znaczenie dla wyboru pomiędzy tymi opcjami leczenia ma uwzględnienie profilu działań niepożądanych. W przypadku, gdy rozważane jest zastosowanie skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem należy uwzględnić, że zwiększa ono ryzyko krwawienia z żyłaków przełyku, a przed jego podaniem zaleca się wykonanie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu diagnostyki i leczenia ewentualnych żyłaków – celem uniknięcia potencjalnych krwawień w toku leczenia schematem skojarzonym atezolizumabem z bewacyzumabem. **Powoduje to, że skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem - w przypadku objęcia refundacją – będzie preferowaną opcją leczenia wobec schematu skojarzonego atezolizumab z bewacyzumabem ze względu na porównywalną skuteczność (analogiczna pozycja w wytycznych) i jednocześnie lepszy profil bezpieczeństwa (wskazywany również przez wytyczne). Stąd prognozowane jest dynamicznie rosnące rozpowszechnienie schematu durwalumab z tremelimumabem wśród pacjentów kwalifikujących się dotychczas do leczenia schematem atezolizumab z bewacyzumabem.**

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Wobec powyższego oba schematy (STRIDE z Himalaya oraz Imbrave 150) są alternatywnymi do siebie opcjami terapeutycznymi u **wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia immunoterapią** w I linii zaawansowanego HCC w Child-Pugh A. Należy więc wskazać, że **skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem, jako opcja terapeutyczna rekomendowana i finansowana w rozpatrywanym wskazaniu, dostępna dla chorych z czynnościowym stanem wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh, stanowi właściwy komparator dla ocenianej interwencji (APD IMFINZI + IMJUDO 2025).**

Szczegóły dotyczące dawkowania komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Schemat podania komparatora (ATEZO + BEWA) w leczeniu HCC.

| Komparator   | Substancja czynna | Zalecana dawka i schemat dawkowania                                                                                                                         | Źródło         |
|--------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| ATEZO + BEWA | Atezolizumab      | <ul style="list-style-type: none"> <li>840 mg i.v. co 2 tygodnie lub</li> <li>1200 mg i.v. co 3 tygodnie lub</li> <li>1680 mg i.v. co 4 tygodnie</li> </ul> | ChPL Tecentriq |
|              | Bewacyzumab       | 15 mg/kg masy ciała (mc.) i.v. co 3 tygodnie                                                                                                                |                |

W modelu globalnym, w schemacie leczenia skojarzonego ATEZO+BEWA przyjęto podanie atezolizumabu w dawce 1200 mg co 3 tygodnie.

Szczegóły dotyczące doboru komparatorów dla wnioskowanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD IMFINZI + IMJUDO 2025).

## 2.3 Efekty zdrowotne

Z uwagi na charakter przyjętej metody analitycznej (analiza minimalizacji kosztów), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając – w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną (AKL IMFINZI + IMJUDO 2025) – porównywalną efektywność kliniczną terapii DURV+TREM oraz ATEZO+BEWA.

## 3 Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych IMFINZI i IMJUDO oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy IMFINZI jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach programów lekowych (MZ 17/06/2025):

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

- 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)”: u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, w leczeniu skojarzonym z chemioterapią zawierającą gemcyabinę i cisplatynę;
- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”:
  - u chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka płuca, w leczeniu konsolidującym,
  - u chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji.

Produkt leczniczy IMFINZI umieszczony jest w grupie limitowej „1218.0, Durwalumab”.

Produkt leczniczy IMJUDO jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego (MZ 17/06/2025) B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia):

- w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% – durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcyabiną i pochodną platyny,
- w leczeniu raka niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 < 50% – durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny.

Produkt leczniczy IMJUDO umieszczony jest w grupie limitowej „1324.0, Tremelimumab”.

Obecne warunki finansowania durwalumabu i tremelimumabu w ramach obowiązujących programów lekowych podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Obecne warunki finansowania produktów leczniczych IMFINZI 500 mg i IMJUDO 25 mg (MZ 17/06/2025).

| Produkt leczniczy                                                                  | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml | 9 100,00 zł      | 9 828,00 zł         | 10 417,68 zł        | 10 417,67 zł                 | B.5., B.6.                                                             | bezpłatny          | 0 zł                               |
| Imfinzi, koncentrat do sporządzania                                                | 2 184,00 zł      | 2 358,72 zł         | 2 500,24 zł         | 2 500,24 zł                  | B.6.                                                                   | bezpłatny          | 0 zł                               |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

| Produkt leczniczy                                                                   | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 2,4 ml                                     |                  |                     |                     |                              |                                                                        |                    |                                    |
| Imjudo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 1,25 ml | 7 500,00 zł      | 8 100,00 zł         | 8 586,00 zł         | 8 586,00 zł                  | B.6.                                                                   | bezpłatny          | 0 zł                               |

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego IMFINZI

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych IMFINZI oraz IMJUDO, w tym szczegółowy zapis proponowanego RSS, podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych IMFINZI (durwalumab) i IMJUDO (tremelimumab).

| Warunek refundacji                  | Opakowania jednostkowe                                   |                                                          |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Substancja czynna                   | durwalumab                                               | tremelimumab                                             |
| Dawka                               | 500 mg                                                   | 300 mg                                                   |
| Postać farmaceutyczna               | koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml | koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml |
| Zawartość opakowania jednostkowego  | 1 fiol. a 10 ml                                          | 1 fiol. a 15 ml                                          |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | W ramach programu lekowego                               |                                                          |
| Cena zbytu netto <sup>1)</sup>      |                                                          |                                                          |
| Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>   |                                                          |                                                          |
| Cena hurtowa <sup>3)</sup>          |                                                          |                                                          |
| Cena hurtowa brutto <sup>4)</sup>   |                                                          |                                                          |
| Grupa limitowa <sup>5)</sup>        | 1218.0, Durwalumab                                       | 1324.0, Tremelimumab                                     |
| Podstawa limitu w grupie            | nie                                                      | tak                                                      |
| PDD <sup>6)</sup>                   | 53,57 mg                                                 | 300 mg                                                   |
| Liczba PDD w opakowaniu             | 9,33                                                     | 1                                                        |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

| Warunek refundacji                                                       | Opakowania jednostkowe |           |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------|
| Wysokość limitu finansowania                                             |                        |           |
| Cena hurtowa / PDD                                                       |                        |           |
| Poziom odpłatności                                                       | bezpłatny              | bezpłatny |
| Dopłata świadczeniobiorcy                                                | 0 zł                   | 0 zł      |
| Koszt dziennej terapii <sup>7)</sup>                                     |                        |           |
| Instrument dzielenia ryzyka<br>(RSS, z ang. <i>risk sharing scheme</i> ) |                        |           |
|                                                                          |                        |           |
|                                                                          |                        |           |
|                                                                          |                        |           |
|                                                                          |                        |           |

<sup>1)</sup> wnioskowana cena zbytu netto; <sup>2)</sup> cena zbytu netto powiększona o podatek VAT (8%); <sup>3)</sup> cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową (6%); <sup>4)</sup> cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8%); <sup>5)</sup> istniejąca, odrębna grupa limitowa; <sup>6)</sup> schemat dawkowania zgodny z proponowanym programem lekowym; <sup>7)</sup> według CZN oraz PDD.

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

## 4 Metodyka analizy ekonomicznej

### 4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD IMFINZI + IMJUDO 2025*),
- Analizy klinicznej, w ramach której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktów IMFINZI i IMJUDO (*AKL IMFINZI + IMJUDO 2025*).

Ocenę ekonomiczną produktów leczniczych IMFINZI i IMJUDO wykonano za pomocą modelu obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu, który stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Analiza ekonomiczna spełnia polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- 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 (*MZ 24/10/2023*).

### 4.2 Technika analityczna

Z uwagi na brak badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z terapią skojarzoną atezolizumabem i bewacyzumabem, w ramach analizy klinicznej (*AKL IMFINZI+IMJUDO 2025*) przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie badań klinicznych, odpowiednio *HIMALAYA* (wyniki dla mediany okresu obserwacji 33,2 mies. – analiza pierwotna) i *IMbrave150* (dane dla mediany okresu obserwacji 15,6 mies.). Wyniki przeprowadzonej analizy MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparisons*) nie wykazały istotnych różnic w efektywności klinicznej w leczeniu chorych w ramach

wnioskowanego wskazania. Znaczna większość uzyskanych wyników wskazywała na podobną skuteczność, podobny wpływ na jakość życia oraz podobne bezpieczeństwo obu terapii. Odnotowano istotne zwiększenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu schematu STRIDE z ATEZO+BEWA, ale ocena PFS może nie być miarodajną dla tego porównania, z uwagi na możliwość występowania zjawiska pseudoprogresji choroby. Odnotowano również istotny wynik oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia w modelu Buchera (analiza bez dopasowania) – wynik ten może wskazywać na korzystny trend dla terapii STRIDE, jednak należy zwrócić uwagę, że wynik dopasowanej analizy nie był znamieny statystycznie, a efekt odnotowany w ramach analizy metodą Buchera, był co prawda istotny statystycznie, ale znajdował się na granicy istotności (AKL IMFINZI+IMJUDO 2025). Wobec powyższego, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) odpowiednią techniką analityczną jest analiza minimalizacji-kosztów. Wobec powyższego porównanie wnioskowanej interwencji (DURV+TREM) z terapią skojarzoną atezolizumabem i bewacyzumabem (ATEZO+BEWA) przeprowadzono w ramach **analizy minimalizacji-kosztów**.

### 4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z **perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej nazywaną perspektywą PPP.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika w przypadku, gdy nie chodzi o współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego.

Z racji niewielkich – w stosunku do wydatków płatnika publicznego – kosztów ponoszonych przez pacjentów w rozważanej populacji docelowej (w szczególności brak współpłacenia świadczeniobiorców za porównywane interwencje), nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorców. Z tego względu w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P), uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

### 4.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz

komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorych, horyzont czasowy powinien być dożywotni. W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok. Jednocześnie, horyzont czasowy modelu powinien być wystarczający, by wykazać trwałe różnice w kosztach i wynikach porównywanych strategii (AOTMiT 2016).

W ramach analizy minimalizacji-kosztów (porównanie DURV+TREM vs ATEZO+BEWA) przyjęto zatem **dwuletni horyzont czasowy**. Jego długość jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT i pozwala na oszacowanie cyklicznych, powtarzalnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów (AOTMiT 2016).

## 4.5 Długość cyklu modelu

W analizie kosztów-użyteczności modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w **cyklach o długości 7 dni** (cykl tygodniowy). Biorąc pod uwagę tempo progresji choroby, przyjęty cykl obliczeniowy uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia. Tygodniowy cykl pozwala także na precyzyjne modelowanie kosztów terapii.

Ponadto w modelu zastosowano korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że cykliczne koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym punkcie czasowym, niekoniecznie na początku cyklu.

## 4.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej minimalizacji kosztów z uwagi na zastosowany horyzont czasowy przyjęto dyskontowanie **5% dla kosztów**.

## 4.7 Model analizy minimalizacji-kosztów (DURV+TREM vs ATEZO+BEWA)

Jak przedstawiono w ramach opisu metodyki analizy ekonomicznej (zob. Rozdział 4.2) w ramach porównania wnioskowanej interwencji (schemat DURV+TREM) względem terapii skojarzonej ATEZO+BEWA przeprowadzono oddzielną analizę minimalizacji-kosztów, co podyktowane jest wykazaniem braku

istotnych różnic w efektywności klinicznej pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorem (AKL IMFINZI+IMJUDO 2025), i w konsekwencji prowadzi do uznania ich za równo efektywne w tym wskazaniu.

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto 2-letni horyzont czasowy, w trakcie którego oszacowano koszty porównywanych interwencji, przy uwzględnieniu następujących kategorii kosztowych:

- Koszty i zużycie leków (zob. Rozdziały 4.8.3.1, 4.8.3.2),
- Koszt administracji leczenia (zob. Rozdział 4.8.3.3),
- Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia (zob. Rozdział 4.8.3.4)
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (zob. Rozdział 4.8.3.6).

Przygotowany model minimalizacji-kosztów oblicza koszty pacjentoterapii w rozliczeniu tygodniowym na podstawie założeń przedstawionych w przytoczonych rozdziałach analizy kosztów (np. dotyczących dawkowania czy kosztów jednostkowych), pozwalając na porównanie kosztów terapii dla płatnika publicznego w jednostkowym okresie, w przyjętym horyzoncie czasowym.

Ze względu na brak oceny efektów zdrowotnych (co wynika bezpośrednio z przyjętej techniki analitycznej) nie było koniecznym modelowanie przeżycia oraz przebiegu leczenia pacjentów, co przekłada się na brak dodatkowych założeń, poza przedstawionymi założeniami dotyczącymi kosztów porównywanych interwencji.

## 4.8 Struktura modelu ekonomicznego – na potrzeby analizy wpływu na budżet

*Pierwotnie opisany niżej model ekonomiczny Wnioskodawcy posłużył do porównania terapii DURV+TREM z sorafenibem w populacji o charakterystyce Child-Pugh B7. W wyniku konsultacji treści wnioskowanego programu doszło do zawężenia populacji docelowej do chorych z Child-Pugh A, porównanie z sorafenibem utraciło swoje znaczenie i na wniosek Agencji zostało usunięte z niniejszej wersji analizy ekonomicznej – z racji, że analiza ekonomiczna dla porównania z atezolizumabem skojarzonym z bewacyzumabem ma charakter uproszczonej analizy minimalizacji kosztów, standardowy model farmakoekonomiczny nie jest w niej wykorzystywany. Ponieważ jednak model ten nadal stanowi element obliczeniowy w powiązanej z nim analizie wpływu na budżet, zdecydowano się pozostawić opis modelu i jego parametrów w treści analizy ekonomicznej.*

W ramach adaptacji do warunków polskich wykorzystano model farmakoekonomiczny skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

W ramach skrótytu w trakcie adaptacji dołączono również moduł pozwalający na przeprowadzenie analizy minimalizacji-kosztów dla porównania DURV+TREM (schemat STRIDE) vs ATEZO+BEWA. Oma- wiane w dalszej części dokumentu założenia oraz wartości parametrów wejściowych dotyczą wyłącznie modelu ekonomicznego wykorzystywanego do obliczeń w ramach analizy użyteczności-kosztów dla po- równania wnioskowanej interwencji z sorafenibem (DURV+TREM vs SORA). Założenia modelu przygoto- wanego na potrzeby analizy minimalizacji kosztów omówiono odrębnie w Rozdziale 4.7.

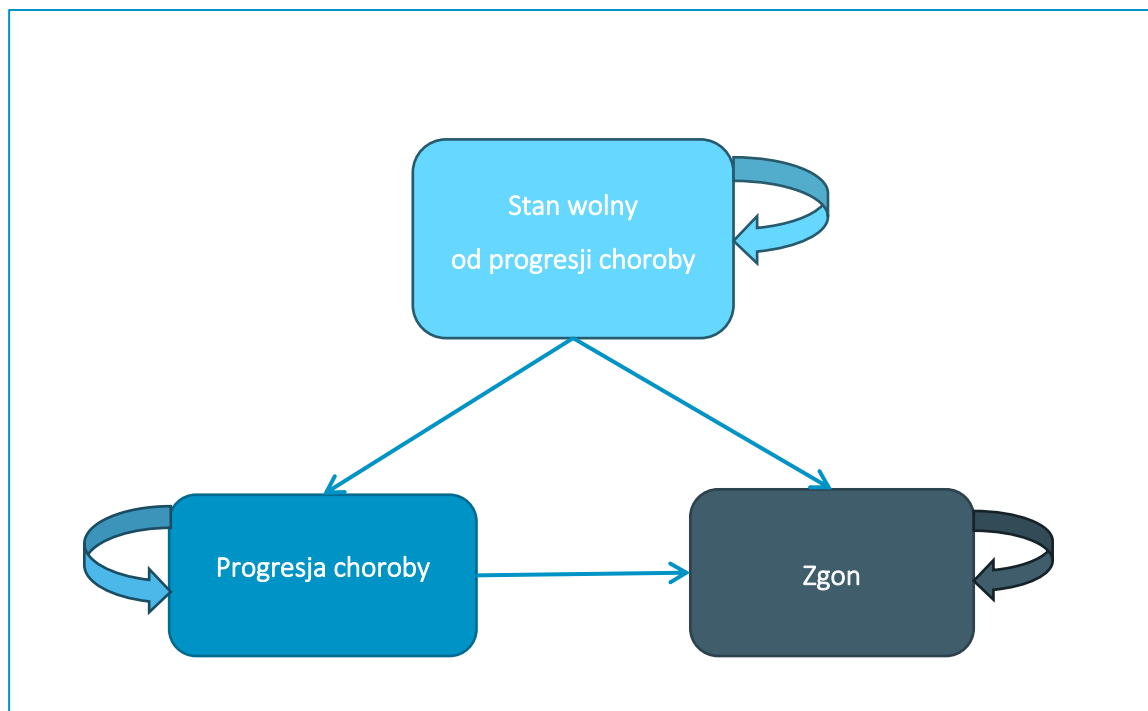
Wykorzystany model ma strukturę modelu przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival mo- del*) z wyszczególnieniem trzech stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

- stan wolny od progresji choroby (PF; z ang. *progression free*), trwający od rozpoczęcia leczenia do momentu progresji raka wątrobowokomórkowego. Stan PF podzielono dodatkowo na stany „PF w trakcie leczenia” (*on-treatment*) oraz „PF bez leczenia” (*off-treatment*).
- progresja choroby (PD; z ang. *progressed disease*), uwzględnia pacjentów, u których nastąpiła progresja HCC. Tak jak w stanie PFS, w stanie PD wyszczególniono dodatkowy podział na stany „PD w trakcie leczenia” (*on-treatment*) oraz „PD bez leczenia” (*off-treatment*),
- zgon – stan absorbujący. Model umożliwia przejście pacjentów do stanu zgon zarówno ze stanu wolnego od progresji (PF) jak i ze stanu po progresji (PD).

Modele przeżycia podzielonego wykorzystują jednokierunkowy charakter przejść pomiędzy stanami w progresywnej strukturze modelu, zatem pacjenci nie mogą powrócić do stanu sprzed progresji. Krzywe PFS i OS modelowane są niezależnie, przez co ich długoterminowe prognozy mogą nakładać się na siebie lub być niedopasowane. Aby zapewnić logiczną spójność przepływu pacjentów, do modelu wprowadzono ograniczenie, aby wartość krzywych OS nie spadała poniżej wartości krzywych PFS, tak aby nie nakładały się na siebie w żadnym z ramion leczenia.

Uproszczoną strukturę modelu przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 1. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego (PSM).

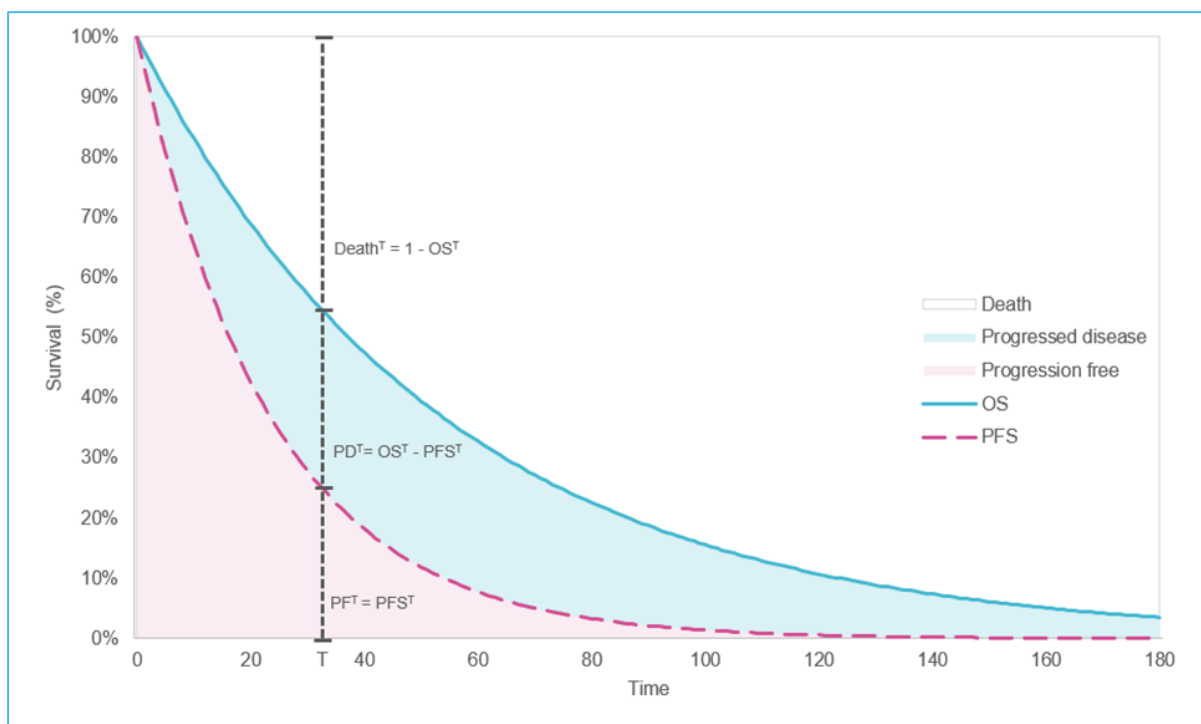


Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie wchodzi do modelu w stanie wolnym od progresji choroby, otrzymując schemat STRIDE (DURV+TREM) lub leczenie komparatorem (sorafenib). Pacjenci mogą pozostać w stanie wolnym od progresji, doświadczyć progresji choroby lub przejść do stanu zgon. Pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby, mogą pozostać w stanie PD lub przejść do stanu zgon. Modele oparte na progresji są powszechnie stosowane w analizach ekonomicznych terapii onkologicznych, ponieważ odzwierciedlają postępujący charakter choroby, a także oddzielają stany przed i po progresji, co pozwala uchwycić różnice w jakości życia pacjentów w zależności od stanu zdrowotnego oraz w decyzjach klinicznych o przerwaniu leczenia z powodu progresji nowotworu (co ma wpływ na koszty leczenia). W ramach stanów zdrowia PF i PD, wyszczególniono dodatkowo stany „w trakcie leczenia” lub „po zakończeniu leczenia” (*on/off treatment*), co odzwierciedla rzeczywisty przebieg terapii. Stan „w trakcie leczenia” oznacza otrzymywanie przez chorego pierwszej linii leczenia, natomiast stan „po zakończeniu leczenia” definiowany jest jako zakończenie terapii 1L i rozpoczęcie terapii kolejnej linii.

Odsetek chorych znajdujących się w danym stanie zdrowia w czasie obliczono z wykorzystaniem obszaru pod krzywą (AUC, z ang. *area-under-the-curve*), uwzględniając zarówno krzywą OS, jak i PFS. Odsetek pacjentów w stanie „bez progresji” jest obliczany bezpośrednio na podstawie ekstrapolowanej krzywej PFS w czasie T ( $PFS^T$ ). Odsetek pacjentów w stanie „zgon” obliczono jako  $1 - OS^T$ , gdzie  $OS^T$  jest funkcją przeżycia (prawdopodobieństwo, że pacjent pozostaje przy życiu) w czasie T. Odsetek pacjentów w

stanie po progresji jest równy  $OS^T$  minus  $PFS^T$ . Założenia te zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 2. Odsetki pacjentów w stanach zdrowotnych w czasie T.



Dane dotyczące czasu do zakończenia leczenia (TTD, z ang. *time to treatment discontinuation*) zostały wykorzystane do rozdzielenia stanu PFS na „w trakcie leczenia” i „po zakończeniu leczenia”, co pozwoliło na dokładniejsze modelowanie początkowych kosztów terapii.

#### 4.8.1 Metodyka oszacowania efektów zdrowotnych

W modelu uwzględniono dane z 5-letniej oceny przeżycia całkowitego pacjentów włączonych do badania HIMALAYA (Rimassa 2024). Krzywe empiryczne dla punktów końcowych typu czas do wystąpienia zdarzenia (OS, PFS, TTD) były wyznaczane za pomocą metody Kaplana-Meiera (KM). Modelowanie krzywych przeżycia przeprowadzono z wykorzystaniem standardowych modeli parametrycznych. Do danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do zakończenia leczenia (TTD) dopasowano standardowo wykorzystywane w analizie przeżycia modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, uogólniony gamma oraz gamma. Dla krzywych TTD modele parametryczne były dopasowywane przy użyciu danych specyficznych dla każdego ze schematów leczenia. Wyboru krzywych parametrycznych dokonano głównie w oparciu o

zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych w porównaniu z danymi rzeczywistymi oraz ocenę wizualną wykresów krzywych dopasowanych i empirycznych. Przy założeniu wykorzystania tych samych zmiennych do estymacji przeżycia, statystyczne dopasowanie potencjalnych modeli można ocenić przy użyciu kryterium informacyjnego Akaike (AIC) oraz bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC).

W modelu ekonomicznym rozważano również parametryczne modele przeżycia z użyciem rozkładów sklejanych (modele *spline*), polegające na dopasowywaniu niezależnych funkcji parametrycznych do różnych okresów obserwacji przeżycia. Modelowanie z wykorzystaniem rozkładów sklejanych jest formą elastycznego modelowania parametrycznego w przypadkach, gdy standardowe parametryczne modele przeżycia nie zapewniają odpowiedniego dopasowania do obserwowanych danych.

Modele *spline* umożliwiają bardziej realistyczne oszacowanie funkcji przeżycia w przypadku bardziej skomplikowanych funkcji hazardu i przeżycia. Złożoność modelu zależy od liczby i lokalizacji węzłów (*knots*), tj. punktów łączenia składowych funkcji *spline*, które dzielą krzywą na różne funkcje wielomianowe na podstawie liczby węzłów. Rozważano następujące modele *spline*: *spline odds*, *spline hazard* oraz *spline normal*, uwzględniono maksymalnie 3 węzły.

#### 4.8.2 Parametry kliniczne modelu

Koszty oraz efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS),
- czas do zakończenia leczenia (TTD).
- odsetek występowania zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia,
- użyteczności stanów zdrowia (PFS i PD, w podziale na stany w trakcie leczenia [*on treatment*] i po zakończeniu leczenia [*off treatment*]).

Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji pochodziły głównie z randomizowanego badania klinicznego III fazy *HIMALAYA*, oceniającego efektywność terapii skojarzonej tremelimumabem i durwalumabem w leczeniu chorych na nieoperacyjnego HCC. Szczegóły dotyczące badania *HIMALAYA* oraz pełny opis analizy skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii przedstawiono w analizie

klinicznej (AKL IMFINZI+IMJUDO 2025). Metodykę obliczeń oraz wartości klinicznych parametrów wejściowych modelu analizy kosztów-użyteczności omówiono w kolejnych podrozdziałach.

#### 4.8.2.1 Charakterystyka populacji docelowej

Do badania *HIMALAYA* włączano dorosłych pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie rakiem wątrobowokomórkowym, u których nie zastosowano wcześniej leczenia systemowego. Dane oparte o charakterystykę kohorty próby klinicznej wykorzystane w analizie, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

| Charakterystyka            | Wartość średnia       | Odchylenie standardowe |
|----------------------------|-----------------------|------------------------|
| Średni wiek                | 63,10 lat             | 11,48 lat              |
| Średnia masa ciała         | 70,90 kg              | 15,80 kg               |
| Średni wzrost              | 167,70 cm             | 8,67 cm                |
| Odsetek mężczyzn           | 83,70%                | -                      |
| Średnia powierzchnia ciała | 1,82 m <sup>2</sup> * | -                      |

\* obliczone na podstawie dostępnych danych (średni wzrost, średnia masa ciała).

Parametry masy i powierzchni ciała posłużyły do wyznaczenia zużycia bewacyzumabu w schemacie ATEZO+BEWA (analiza minimalizacji kosztów) oraz leków podawanych w ramach chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia (zob. Rozdział 4.8.2.4, Rozdział 4.8.2.5).

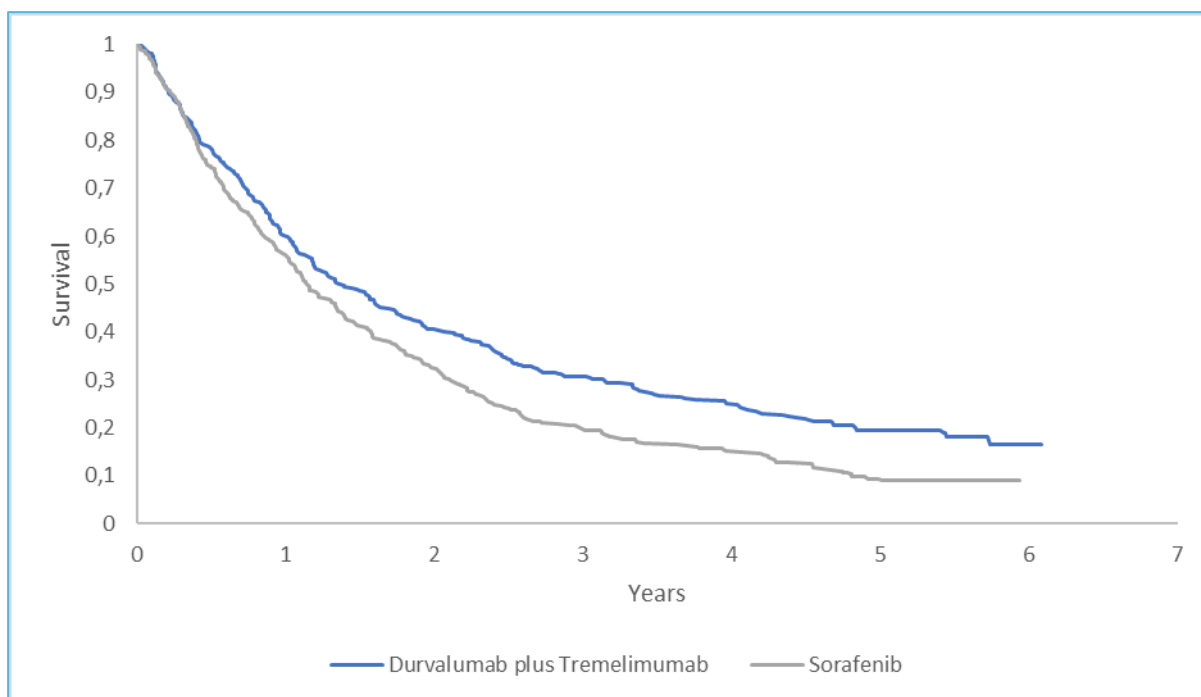
#### 4.8.2.2 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

Czas przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) był głównym punktem końcowym w badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej interwencji. Definiowano go jako czas od momentu randomizacji do zgonu pacjenta, niezależnie od przyczyny. Krzywe uzyskane w badaniu testowano z wykorzystaniem testu Schoenfelda oraz wykresu hazardu log-skumulowanego.

W uaktualnionej ocenie badania *HIMALAYA* po 5 latach obserwacji (mediana okresu obserwacji 62,49 miesięcy dla STRIDE i 59,86 miesięcy dla sorafenibu) zgon wystąpił u 309 (78,6%) chorych w STRIDE i 332 (85,3%) w SORA. Prawdopodobieństwo zgonu była znacząco niższe w STRIDE: HR = 0,76 (95% CI: 0,65; 0,89), p=0,0008 (mediana OS: 16,43 vs 13,77 miesięcy). Przeżycie 48-miesięczne wyniosło 25,2% (95% CI: 20,9; 29,7) w ramieniu STRIDE i 15,1% (95% CI: 11,5; 19,1) w sorafenibie, natomiast 60-miesięczne odpowiednio: 19,6% (95% CI: 15,6; 23,8) i 9,4% (95% CI: 6,5; 13,0) (*Rimassa 2024*).

Krzywe przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera z badania *HIMALAYA* przedstawiono na poniższym wykresie.

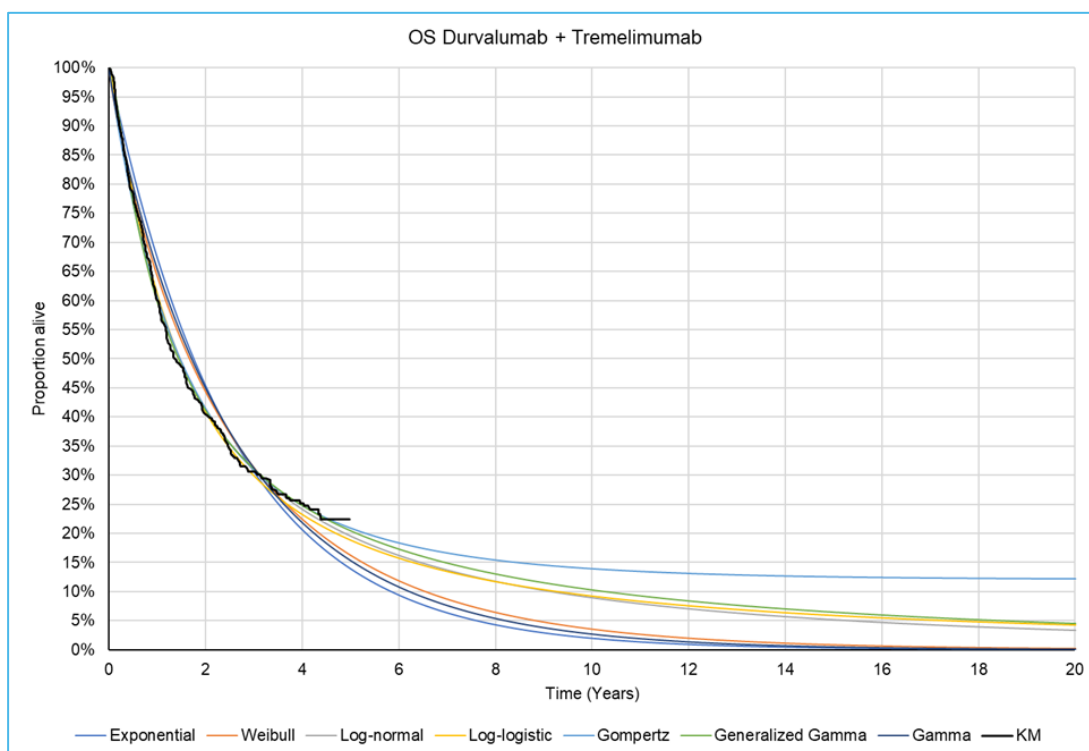
Wykres 3. Krzywe K-M przeżycia całkowitego (OS) – badanie *HIMALAYA*.



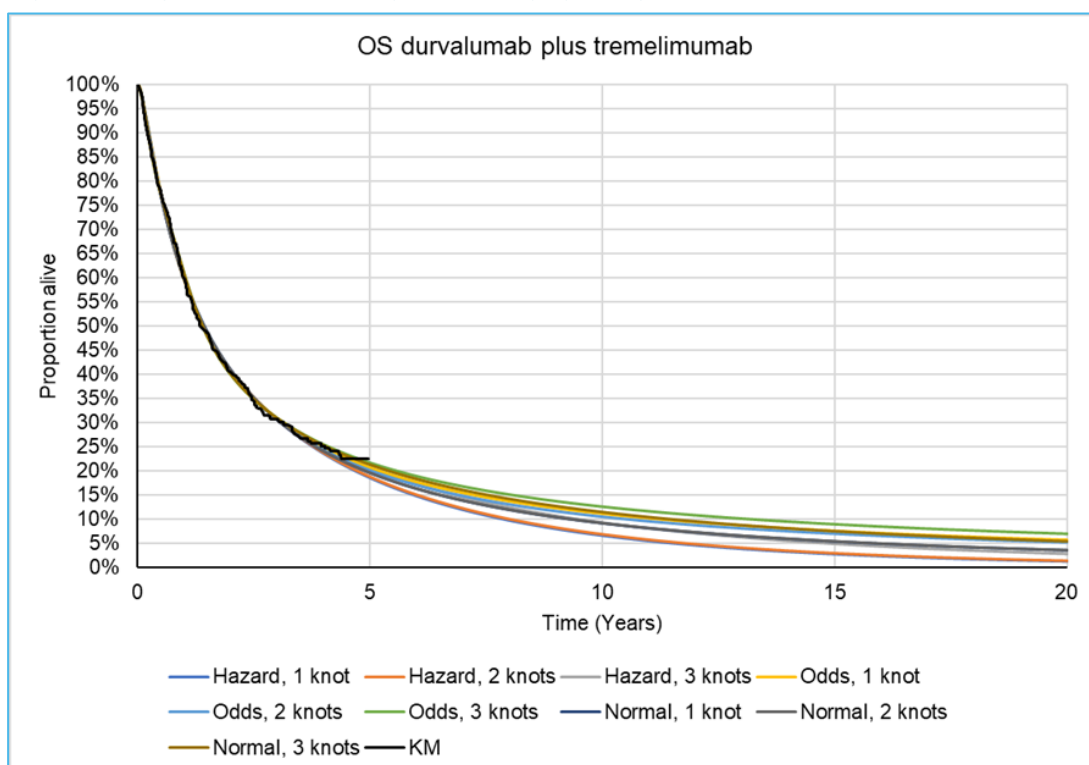
Estymowane przeżycie całkowite skorygowano o przeżycie ludności w populacji ogólnej (*GUS 2024*, dostępne dane za 2023 r.) tak, by śmiertelność chorych z HCC nie była niższa niż w przypadku populacji ogólnej.

Czas przeżycia całkowitego estymowano poprzez niezależne dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera, co przedstawiono na poniższych wykresach dla wnioskowanej interwencji (terapia skojarzona DURV + TREM; Wykres 4, Wykres 5).

Wykres 4. Dopasowanie standardowych modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS, DURV+TREM.



Wykres 5. Dopasowanie modeli *spline* do krzywych Kaplana-Meiera dla OS, DURV+TREM.



IMFINZI (durvalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

W poniższych tabelach przedstawiono wartości kryteriów statystycznych AIC oraz BIC, oceniających dopasowanie standardowych modeli parametrycznych do danych pierwotnych, w podziale na ramiona leczenia (Tabela 5) oraz wartości dla modeli *spline* (Tabela 6).

Tabela 5. Ocena dopasowania standardowych modeli parametrycznych dla OS wg kryteriów AIC i BIC (TREM+DURV); niezależne dopasowanie krzywych.

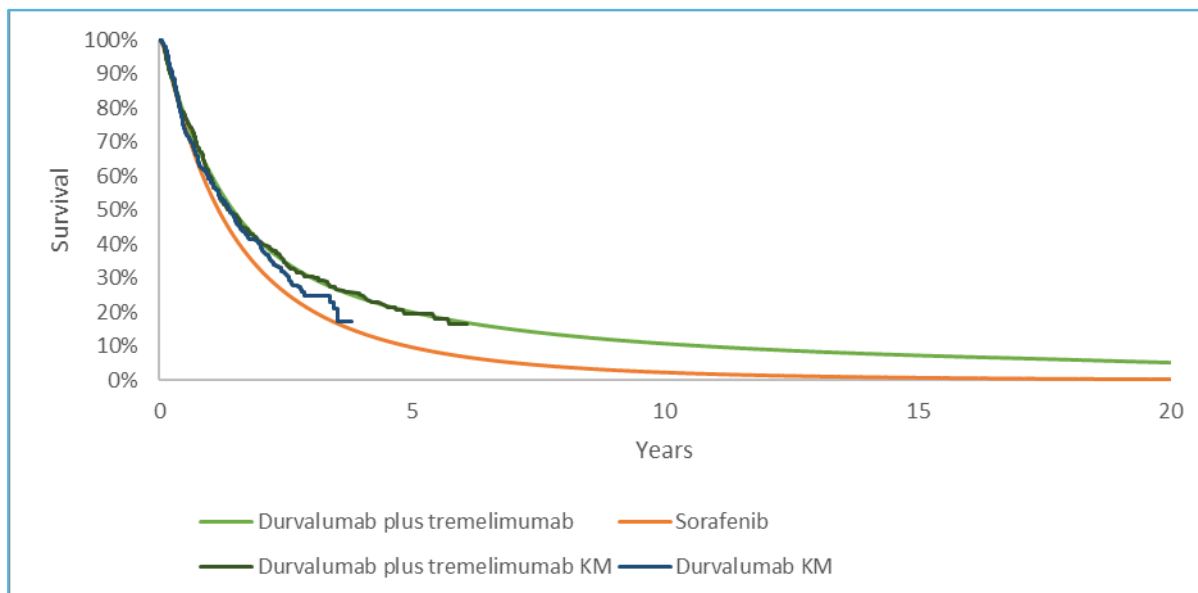
| Model parametryczny | AIC        |                        | BIC        |                        |
|---------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|
|                     | TREM+DURV  | Dopasowanie niezależne | TREM+DURV  | Dopasowanie niezależne |
| wykładniczy         | 2755,4 (8) | 5496,9 (8)             | 2759,4 (8) | 5504,8 (7)             |
| Weibulla            | 2746,1 (6) | 5488,7 (6)             | 2754,1 (6) | 5504,6 (6)             |
| log-normalny        | 2715,4 (1) | 5448,5 (2)             | 2723,4 (1) | 5464,3 (1)             |
| log-logistyczny     | 2721,3 (4) | 5450,9 (4)             | 2729,3 (3) | 5466,8 (2)             |
| Gompertza           | 2727,6 (5) | 5463,4 (5)             | 2735,6 (5) | 5479,3 (4)             |
| uogólniony Gamma    | 2716,9 (2) | 5446,5 (1)             | 2728,8 (2) | 5470,3 (3)             |
| Gamma               | 2751,3 (7) | 5494,8 (7)             | 2759,3 (7) | 5510,6 (8)             |

Tabela 6. Ocena dopasowania modeli *spline* dla OS wg kryteriów AIC i BIC (TREM+DURV); niezależne dopasowanie krzywych.

| Model <i>spline</i>               | AIC        |                        | BIC        |                        |
|-----------------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|
|                                   | TREM+DURV  | Dopasowanie niezależne | TREM+DURV  | Dopasowanie niezależne |
| <i>spline hazard</i><br>(1 węzeł) | 2719,3 (3) | 5449,2 (2)             | 2731,2 (2) | 5473,0 (2)             |
| <i>spline hazard</i><br>(2 węzły) | 2721,2 (6) | 5452,9 (6)             | 2737,1 (5) | 5484,7 (6)             |
| <i>spline hazard</i><br>(3 węzły) | 2722,2 (9) | 5455,4 (8)             | 2742,1 (9) | 5495,0 (8)             |
| <i>spline normal</i><br>(1 węzeł) | 2717,1 (1) | 5446,4 (1)             | 2729,0 (1) | 5470,2 (1)             |
| <i>spline normal</i><br>(2 węzły) | 2718,9 (2) | 5450,3 (3)             | 2734,8 (4) | 5482,0 (4)             |
| <i>spline normal</i><br>(3 węzły) | 2720,1 (5) | 5453,4 (7)             | 2740,0 (7) | 5493,1 (7)             |
| <i>spline odds</i><br>(1 węzeł)   | 2719,9 (4) | 5451,1 (4)             | 2731,8 (3) | 5474,9 (3)             |
| <i>spline odds</i><br>(2 węzły)   | 2721,6 (7) | 5452,9 (5)             | 2737,5 (6) | 5484,6 (5)             |
| <i>spline odds</i><br>(3 węzły)   | 2722,1 (8) | 5455,4 (9)             | 2742,0 (8) | 5495,1 (9)             |

Na podstawie oceny wizualnej oraz uzyskanych wartości AIC/BIC dla OS wybrano **model *spline odds* (3 węzły)** dla schematu DURV+TREM. Ostatecznie wybrane modele przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 6. Krzywe K-M przeżycia całkowitego (OS) – analiza podstawowa.



#### 4.8.2.3 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Ocena czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) była dodatkowym punktem końcowym w badaniu *HIMALAYA*. Progresję HCC zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu, w ocenie badacza, za pomocą kryteriów RECIST v1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji oceniano do 4 lat obserwacji.

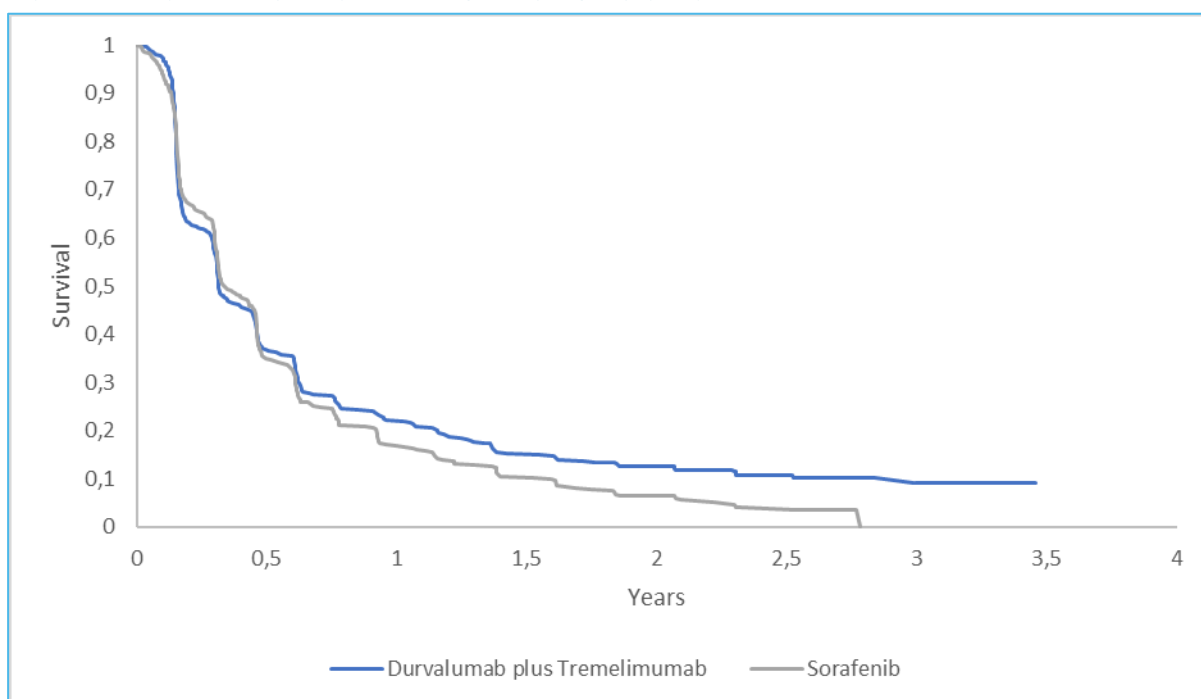
Krzywe uzyskane w badaniu testowano z wykorzystaniem testu Schoenfelda oraz wykresu hazardu log-skumulowanego. W modelu ekonomicznym czas przeżycia wolnego od progresji choroby ograniczono oddzielnie czasem przeżycia całkowitego tak, by przeżycie w stanie PFS nie było dłuższe niż w stanie OS.

Wyniki dla tego punktu końcowego pochodzą z pierwszego odcięcia danych, dla mediany okresu obserwacji 33,18 mies. dla STRIDE i 32,23 mies. dla SORA, z publikacji *Abou-Alfa 2022*. Ogółem 335 pacjentów (85,2%) w ramieniu STRIDE i 327 (84,1%) w ramieniu sorafenibu miało progresję lub zmarło w momencie odcięcia danych 27.08.2021. Mediany czasu do progresji wyniosły 5,4 miesiąca (95% CI, 3,8 do 5,6) w ramieniu STRIDE i 5,6 miesiąca (95% CI, 5,1 do 5,8) w ramieniu sorafenibu. Oszacowany hazard względny dla przeżycia bez progresji wyniósł 0,90 (95% CI, 0,77 do 1,05) dla grupy STRIDE w porównaniu z

sorafenibem. Jest to zgodne z profilem działania immunoterapii, gdzie poprawa OS nie zawsze idzie w parze z poprawą PFS z powodu zjawiska pseudoprogresji i opóźnieniem efektu odpowiedzi immunologicznej. Odsetek pacjentów pozostających bez progresji w momencie odcięcia danych wyniósł 12,5% dla STRIDE i 4,9% dla sorafenibu.

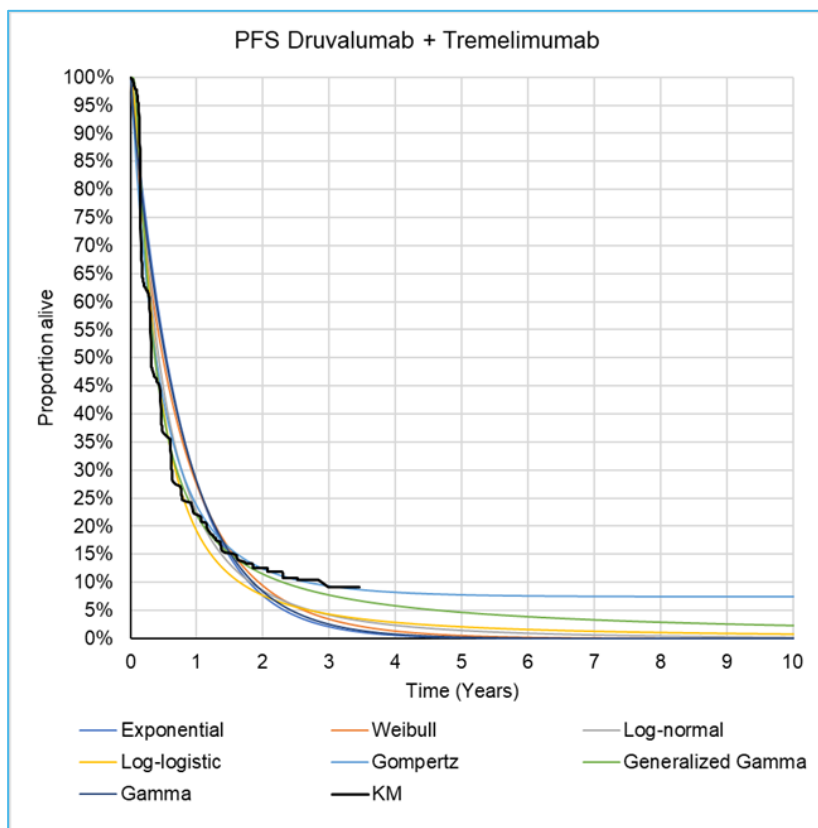
Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe przeżycia wolnego od progresji Kaplana-Meiera z badania *HIMALAYA*.

Wykres 7. Krzywe K-M przeżycia wolnego od progresji (PFS) – badanie *HIMALAYA*.

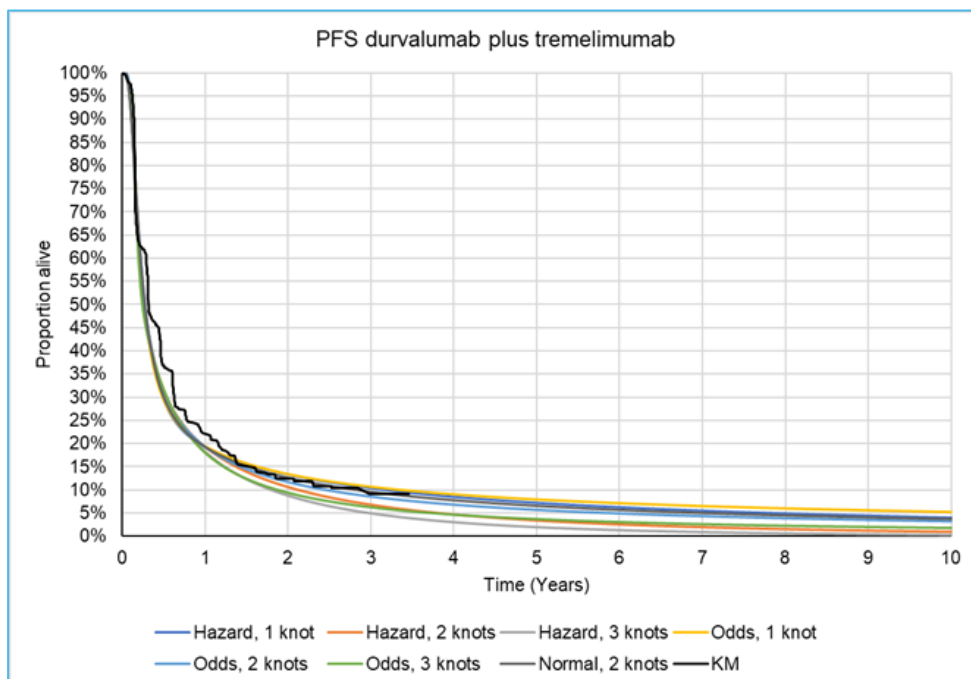


Na wykresach poniżej przedstawiono standardowe modele parametryczne oraz towarzyszące im wartości AIC/BIC dla schematu STRIDE (DURV+TREM; Wykres 8, Wykres 9).

Wykres 8. Dopasowanie standardowych modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla PFS, DURV+TREM.



Wykres 9. Dopasowanie modeli *spline* do krzywych Kaplana-Meiera dla PFS, DURV+TREM.



IMFINZI (durvalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

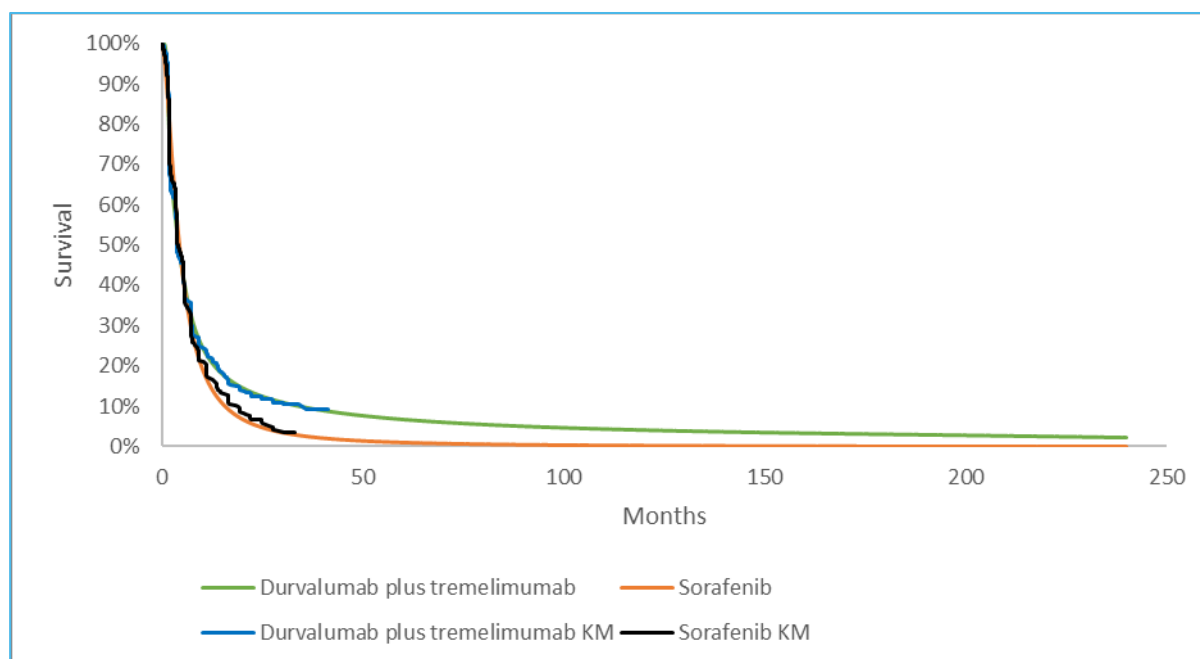
W tabelach poniżej przedstawiono wartości kryteriów statystycznych AIC oraz BIC, oceniających dopasowanie standardowych modeli parametrycznych oraz wartości dla modeli *spline* do danych pierwotnych, w podziale na ramię terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem (Tabela 7).

Tabela 7. Ocena dopasowania standardowych modeli parametrycznych oraz modeli *spline* dla PFS wg kryteriów AIC i BIC dla schematu DURV+TREM.

| Standardowe modele parametryczne |         |         | Modele <i>spline</i>              |        |        |
|----------------------------------|---------|---------|-----------------------------------|--------|--------|
| Model                            | AIC     | BIC     | Model                             | AIC    | BIC    |
| wykładniczy                      | 2167,51 | 2171,48 | <i>spline hazard</i><br>(1 węzeł) | 1996,5 | 2008,5 |
| Weibulla                         | 2156,63 | 2164,57 | <i>spline hazard</i><br>(2 węzły) | 1970,1 | 1986   |
| log-normalny                     | 2047,32 | 2055,27 | <i>spline hazard</i><br>(3 węzły) | 1959,3 | 1979,1 |
| log-logistyczny                  | 2049,02 | 2056,97 | <i>spline odds</i><br>(1 węzeł)   | 1986,6 | 1998,5 |
| Gompertza                        | 2091,49 | 2099,44 | <i>spline odds</i><br>(2 węzły)   | 1967,2 | 1983,1 |
| uogólniony Gamma                 | 1996,3  | 2008,22 | <i>spline odds</i><br>(3 węzły)   | 1961,4 | 1981,3 |
| Gamma                            | 2167,61 | 2175,56 | <i>spline normal</i><br>(1 węzeł) | 1986,6 | 1998,5 |
| -                                | -       | -       | <i>spline normal</i><br>(2 węzły) | 1967,2 | 1983,1 |
| -                                | -       | -       | <i>spline normal</i><br>(3 węzły) | 1961,4 | 1981,3 |

Na podstawie oceny wizualnej krzywych PFS i porównania ich do krzywych OS, a także oceny uzyskanych AIC/BIC dla PFS, do analizy podstawowej wybrano **model *spline odds* z (3 węzły)** dla schematu STRIDE. Wybrane modele przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 10. Krzywe K-M przeżycia wolnego od progresji (PFS) – analiza podstawowa.



#### 4.8.2.4 Czas do zakończenia leczenia (TTD)

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, leczenie z zastosowaniem DURV+TREM trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z następującymi kryteriami wyłączenia (*APD IMFINZI+IMJUDO 2025*):

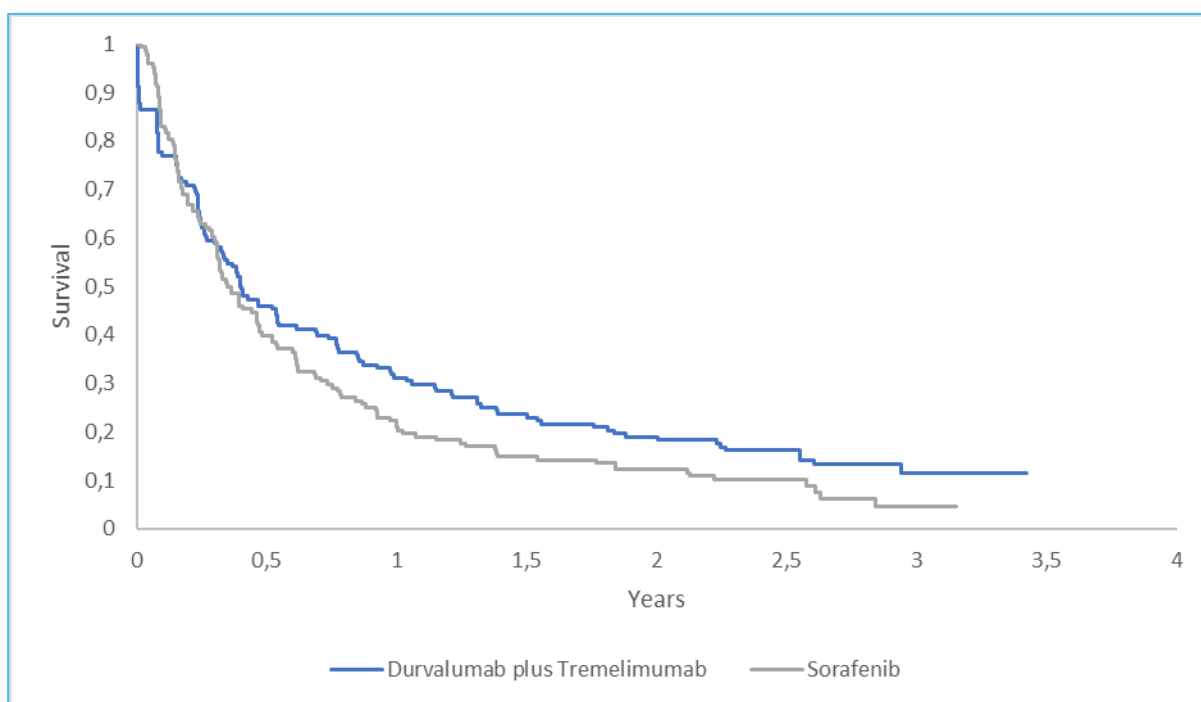
- progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;
- pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE;
- wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2.);
- długotrwałe pogorszenie sprawności ogólnej do stopnia 2-4 według kryteriów ECOG;
- wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;

- okres ciąży lub karmienia piersią;
- brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

Również w próbie klinicznej *HIMALAYA* dochodziło do przerwania leczenia z przyczyn innych niż progresja choroby – kryteria wykluczenia obejmowały m.in. wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności leczenia, klinicznie istotne wodobrzusze, zakrzepicę głównej żyły wrotnej lub zakażenie mieszane wirusami zapalenia wątroby typu B i C, zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia. Po zakończeniu terapii 1. linii, 40,7% pacjentów w ramieniu STRIDE.

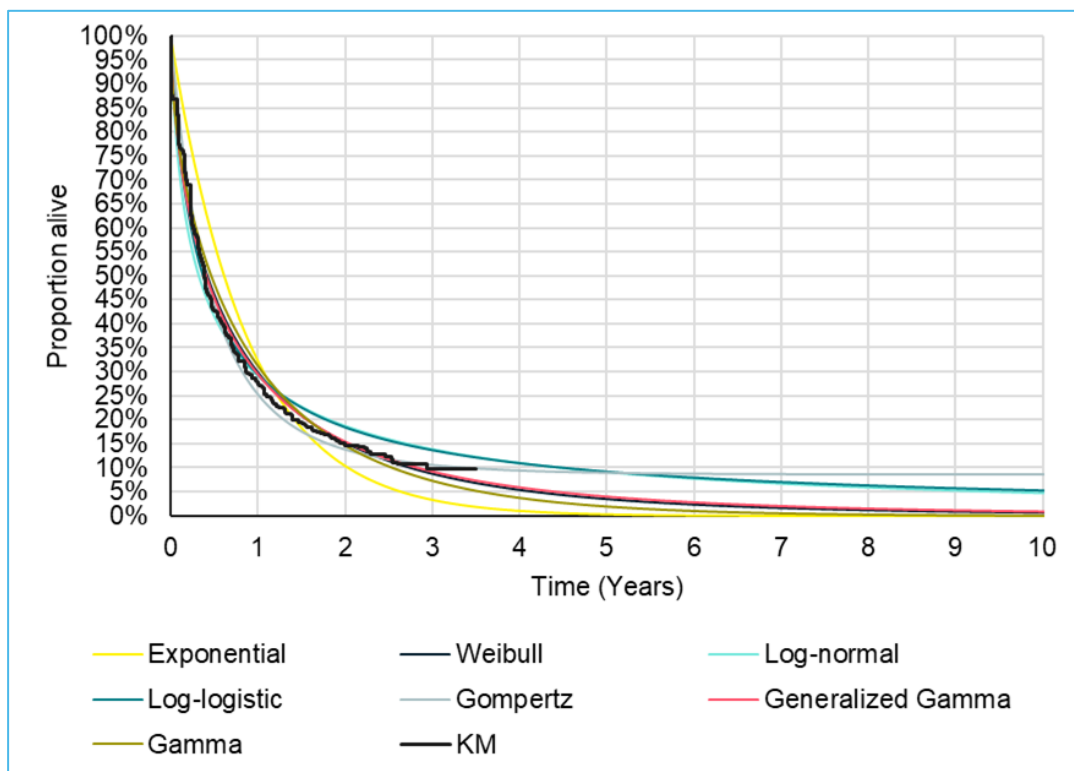
Rozkład czasu leczenia podtrzymującego wyznaczono w oparciu o dane dotyczące czasu do zakończenia leczenia z badania *HIMALAYA*. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe przeżycia wolnego od progresji Kaplana-Meiera z badania *HIMALAYA*.

Wykres 11. Krzywe K-M czasu do zakończenia leczenia (TTD) – badanie *HIMALAYA*.

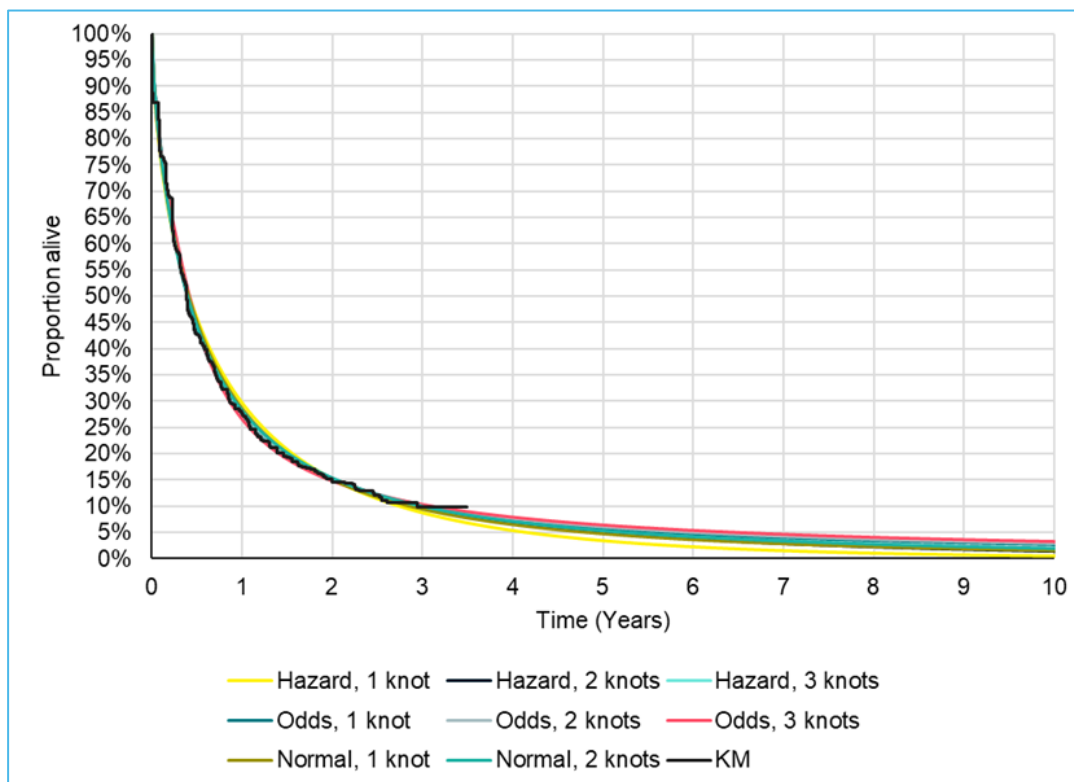


Poniżej przedstawiono modelowane krzywe parametryczne dla schematu STRIDE (DURV+TREM; Wykres 12, Wykres 13).

Wykres 12. Dopasowanie standardowych modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla TTD, DURV+TREM.



Wykres 13. Dopasowanie modeli *spline* do krzywych Kaplana-Meiera dla TTD, DURV+TREM.



W tabelach poniżej przedstawiono wartości kryteriów statystycznych AIC oraz BIC, oceniających dopasowanie standardowych modeli parametrycznych oraz wartości dla modeli *spline* do danych pierwotnych dla terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem (Tabela 8).

Tabela 8. Ocena dopasowania standardowych modeli parametrycznych oraz modeli *spline* dla TTD wg kryteriów AIC i BIC dla schematu DURV+TREM.

| Standardowe modele parametryczne |         |         | Modele <i>spline</i>              |         |         |
|----------------------------------|---------|---------|-----------------------------------|---------|---------|
| Model                            | AIC     | BIC     | Model                             | AIC     | BIC     |
| wykładniczy                      | 2323,30 | 2327,27 | <i>spline hazard</i><br>(1 węzeł) | 2205,32 | 2217,24 |
| Weibulla                         | 2203,40 | 2211,35 | <i>spline hazard</i><br>(2 węzły) | 2199,15 | 2215,05 |
| log-normalny                     | 2231,53 | 2239,48 | <i>spline hazard</i><br>(3 węzły) | 2200,43 | 2220,30 |
| log-logistyczny                  | 2217,70 | 2225,65 | <i>spline odds</i><br>(1 węzeł)   | 2199,15 | 2211,08 |
| Gompertza                        | 2233,82 | 2241,77 | <i>spline odds</i><br>(2 węzły)   | 2201,26 | 2217,16 |
| uogólniony Gamma                 | 2204,70 | 2216,62 | <i>spline odds</i><br>(3 węzły)   | 2199,90 | 2219,77 |
| Gamma                            | 2211,29 | 2219,24 | <i>spline normal</i><br>(1 węzeł) | 2197,36 | 2209,28 |
| -                                | -       | -       | <i>spline normal</i><br>(2 węzły) | 2199,07 | 2214,97 |
| -                                | -       | -       | <i>spline normal</i><br>(3 węzły) | NA      | NA      |

NA – nie osiągnięto (z ang. *not available*).

Na podstawie oceny wizualnej krzywych TTD, a także oceny uzyskanych AIC/BIC, do analizy podstawowej wybrano **model Weibulla** dla schematu STRIDE.

#### 4.8.2.5 Dalsze leczenie HCC po progresji

Choroby z wysokim ryzykiem progresji, takie jak rak wątrobowokomórkowy, często wymagają więcej niż jednego schematu terapii, a koszty związane z opieką w kolejnych etapach leczenia mogą być wysokie. W modelu ekonomicznym uwzględniono możliwość otrzymania przez chorych kolejnych terapii po zakończeniu leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji lub komparatora. Model odzwierciedla koszty kolejnych terapii, które stosowano w badaniu klinicznym *HIMALAYA*. W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono schematy objęte refundacją w Polsce we wskazaniu leczenia raka wątrobowokomórkowego. W tabeli poniżej zestawiono substancje czynne finansowane w leczeniu HCC w Polsce oraz

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

ich schematy ich dawkowania. Do wyszczególnionych schematów dopasowano średni czas przebywania pacjentów na leczeniu (dane z próby klinicznej *HIMALAYA*, niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem).

**Tabela 9. Schemat dawkowania leków stosowanych w dalszych liniach leczenia HCC (*HIMALAYA*, dane niepublikowane).**

| Substancja czynna | Dawkowanie                                                                    | Dawka / podanie* | Droga administracji                  | Liczba pacjentów leczonych | Średni czas przebywania na leczeniu |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Atezolizumab      | 1 200 mg co 3 tyg.                                                            | 1 200 mg         | Dożylnie, w ramach programu lekowego | 32                         | 135,2 dni                           |
| Kapecytabina      | 1 250 mg/m <sup>2</sup> 2 razy dziennie przez 14 dni, następnie 7 dni przerwy | 2 300 mg         | Doustnie, w ramach CTH               | 13                         | 93                                  |
| Fluorouracyl      | 15 mg/ kg raz w tyg.                                                          | 1 064 mg         | Dożylnie, w ramach CTH               | 20                         | 139,4                               |
| Oksaliplatyna     | 85 mg/kg co 2 tyg.                                                            | 6 027 mg         | Dożylnie, w ramach CTH               | 18                         | 112,1                               |
| Kabozantynib      | 60 mg dziennie                                                                | 60 mg            | Doustnie, w ramach CTH               | 61                         | 183,5                               |
| Sorafenib         | 400 mg 2 razy dziennie                                                        | 400 mg           | Doustnie, w ramach CTH               | 217                        | 242,6                               |
| Bewacyzumab       | 15 mg/kg co 3 tyg.                                                            | 1 064 mg         | Dożylnie, w ramach CTH               | 35                         | 154,7                               |

\* zgodnie z charakterystyką populacji docelowej, zob. Tabela 4, Rozdział 4.8.2.1.

W tabeli poniżej zestawiono refundowane substancje czynne oraz odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne terapie w oparciu o dane z próby klinicznej *HIMALAYA* (*CSR HIMALAYA 2022*; dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę).

**Tabela 10. Odsetki chorych otrzymujących dalsze linie leczenia HCC (*CSR HIMALAYA 2022*).**

| Substancja czynna | DURV+TREM <sup>^</sup> | SORA <sup>^</sup> |
|-------------------|------------------------|-------------------|
| Atezolizumab      | 4,66%                  | 15,54%            |
| Kapecytabina      | 5,13%                  | 7,84%             |
| Fluorouracyl      | 8,54%                  | 13,71%            |
| Oksaliplatyna     | 3,42%                  | 15,67%            |
| Kabozantynib      | 13,92%                 | 22,85%            |
| Sorafenib         | 60,92%                 | 10,54%            |
| Bewacyzumab       | 3,42%                  | 13,85%            |

<sup>^</sup> odsetki pacjentów otrzymujących kolejne terapie HCC w ramach badania *HIMALAYA* przeliczono do 100% (nie uwzględniono leków nieobjętych refundacją w Polsce).

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Ocenę kosztów związanych z dalszym leczeniem HCC przedstawiono w Rozdziale 4.8.3.5.

#### 4.8.2.6 Zdarzenia niepożądane (AEs)

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w przynajmniej jednym ramieniu leczenia uwzględnionym w modelu globalnym. Dla AEs, które wystąpiły u pacjentów objętych leczeniem schematem STRIDE, wartości zaczerpnięto z badania *HIMALAYA*. W przypadku ramienia ATEZO+BEWA odsetki zaczerpnięto z badania *IMbrave150* (Cheng 2022), a następnie przeskalowano względem sorafenibu, jako ramienia ocenianego w obu wymienionych próbach klinicznych. Szczegóły podsumowano w tabeli poniżej.

Wśród zdarzeń niepożądanych wyszczególniono dodatkowo krwawienie/żylaki, gdyż zgodnie z analizą problemu decyzyjnego zastosowanie terapii skojarzonej atezolizumabu z bewacyzumabem zwiększa ryzyko krwawienia z żylaków przełyku, a przed jej podaniem zaleca się wykonanie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu diagnostyki i leczenia ewentualnych żylaków (APD IMFINZI+IMJUDO 2025). Wobec powyższego oraz z uwagi na wysokie koszty leczenia krwawień (zob. Tabela 26), ryzyko wystąpienia krwawienia/żylaków wykorzystano głównie w analizie minimalizacji-kosztów (porównanie DURV+TREM vs ATEZO+BEWA).

Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia  $\geq 3$  (*HIMALAYA*, *IMbrave150*).

| Zdarzenie niepożądane                                           | Częstości wystąpienia zdarzenia w $\geq 3$ stopniu nasilenia |                     |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                                 | DURV+TREM (N=388)                                            | ATEZO+BEWA (N=329)^ |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej          | 20 (5,15%)                                                   | 14 (4,40%)          |
| Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi                          | 3 (0,77%)                                                    | 4 (1,32%)           |
| Podwyższona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy             | 8 (2,06%)                                                    | 4 (1,22%)^^         |
| Nadciśnienie tętnicze                                           | 7 (1,80%)                                                    | 28 (8,59%)          |
| Podwyższony poziom lipazy                                       | 24 (6,19%)                                                   | 0 (0,00%)           |
| Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (zespół ręka–stopa) | 0 (0,00%)                                                    | 0 (0,00%)           |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi                                 | 2 (0,52%)                                                    | 14 (4,12%)          |
| Białkomocz                                                      | 1 (0,26%)                                                    | 6 (1,77%)           |
| Spadek masy ciała                                               | 1 (0,26%)                                                    | 3 (0,76%)           |
| Krwawienie/żylaki                                               | 15 (3,87%)                                                   | 19 (5,68%)          |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

<sup>^</sup> odsetki zaczerpnięto z badania *IMbrave150* (Cheng 2022), a następnie przeskalowano względem sorafenibu, jako ramienia ocenianego w *IMbrave150* oraz *HIMALAYA*; wyniki podano w zaokrągleniu;

<sup>^^</sup> w publikacji Cheng 2022 nie odnaleziono częstości występowania podwyższonej aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy, w związku z czym wartość zaczerpnięto z modelu (dane z raportu NICE TA666).

Na podstawie danych z badań *HIMALAYA* oraz *IMbrave150* oszacowano roczny wskaźnik występowania każdego ze zdarzeń względem ocenianego ramienia leczenia. Wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 12. Roczny wskaźnik AEs u pacjentów leczonych DURV+TREM i ATEZO+BEWA.

| Zdarzenie niepożądane                                            | DURV+TREM | ATEZO+BEWA |
|------------------------------------------------------------------|-----------|------------|
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej           | 0,04      | 0,07       |
| Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi                           | 0,01      | 0,01       |
| Podwyższona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy              | 0,02      | 0,02       |
| Nadciśnienie tętnicze                                            | 0,01      | 0,17       |
| Podwyższony poziom lipazy                                        | 0,05      | 0,00       |
| Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (zespół ręka–stopa) | 0,00      | 0,00       |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi                                  | 0,00      | 0,04       |
| Białkomocz                                                       | 0,00      | 0,04       |
| Spadek masy ciała                                                | 0,00      | 0,00       |
| Krwawienie/żylaki                                                | 0,03      | 0,09       |

Przedstawione powyżej wartości posłużyły do oszacowania kosztów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (zob. Rozdział 4.8.3.6).

### 4.8.3 Parametry kosztowe modelu

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego. Ze względu na znikome udziały wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia, w szczególności pełne finansowanie ze środków budżetowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych, uznano, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

- koszty jednostkowe porównywanych interwencji (DURV+TREM, ATEZO+BEWA)
- koszty administracji leczenia,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty dalszego leczenia po progresji choroby,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki końca życia.

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.5.2024) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 13/06/2024) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli. W obliczeniach przyjęto zaproponowane wyceny punktów rozliczeniowych wg Wariantu 3 zatwierdzonego do realizacji przez Ministra Zdrowia.

**Tabela 13. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT WT.543.5.2024).**

| Kategoria świadczeń                                                                   | Średnia cena punktu |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagnostyczny) | 1,77 zł             |
| SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP                                             | 1,84 zł             |
| SZP – katalog produktów odrębnych                                                     | 1,84 zł             |
| SZP – katalog produktów do sumowania                                                  | 1,84 zł             |
| SZP – katalog radioterapii                                                            | 1,55 zł             |
| SZP – przeszczepienia                                                                 | 1,67 zł             |
| SOK – katalog zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie         | 1,71 zł             |
| AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)                                                 | 1,77 zł             |
| AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans) | 1,49 zł             |

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

#### 4.8.3.1 Koszty lekowe

Ceny jednostkowe produktów leczniczych IMFINZI (durwalumab) i IMJUDO (tremelimumab) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, przedstawionymi w Rozdziale 3. W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, koszt leków dla płatnika jest równy limitowi

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

finansowania, natomiast w wariancie z RSS – efektywnym cenom brutto w ramach proponowanego mechanizmu z uwzględnieniem rabatu oraz zwrotu kosztów (zob. Rozdział 3).

Tabela 14. Koszty jednostkowe opakowań IMFINZI (durwalumab) i IMJUDO (tremelimumab).

| Opakowanie                         | Cena bez RSS                       |           | Cena z RSS                         |           |
|------------------------------------|------------------------------------|-----------|------------------------------------|-----------|
|                                    | cena efektywna brutto / opakowanie | Cena / mg | cena efektywna brutto / opakowanie | Cena / mg |
| IMFINZI, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml |                                    |           |                                    |           |
| IMJUDO, 20 mg/ml, 1 fiol 15 ml     |                                    |           |                                    |           |

\* uwzględnia cenę rabatową oraz kwotę zwrotu (patrz: Rozdział 3).

Cenę efektywną atezolizumabu obliczono na podstawie rzeczywistych wydatków NFZ, tj. według raportu refundacyjnego dotyczącego wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych (dane za okres styczeń–czerwiec 2024 r.; *NFZ 02/09/2024*) oraz liczby rozliczonych jednostek rozliczeniowych w zakresie leki w programie lekowym (dane za II kwartał 2024 r.; *UR NFZ 29/2024/IV*). Cenę bewacyzumabu przyjęto w oparciu o dane z komunikatu DGL, dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za okres styczeń-maj 2025; *DGL 28/07/2025*). Oszacowane koszty jednostkowe podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ceny jednostkowe ATEZO+BEWA (*NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV, DGL 28/07/2025*).

| Substancja czynna | Cena / mg |
|-------------------|-----------|
| Atezolizumab      | 8,33 zł   |
| Bewacyzumab       | 1,377 zł  |

Przedstawione powyżej koszty jednostkowe, wraz z oszacowaniami zużycia substancji czynnych (zob. Rozdział 4.8.3.2) posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji w modelu ekonomicznym.

#### 4.8.3.2 Zużycie leków i koszt cyklu leczenia

Średnią liczbę zużytych jednostek (miligramów) substancji czynnych w przeliczeniu na cykl obliczeniowy modelu obliczono jako iloczyn liczby zużytych jednostek (miligramów) zgodnie z planowanym dawkowaniem oraz względnej intensywności dawki (RDI) poszczególnych substancji czynnych.

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Planowane dawkowanie ocenianej interwencji oraz komparatorów w rozważanym wskazaniu przyjęto następująco:

- zgodnie z proponowanym programem lekowym (APD IMFINZI+IMJUDO 2025), zalecany schemat dawkowania terapii skojarzonej IMFINZI i IMJUDO stanowi podanie 300 mg tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu w skojarzeniu z 1500 mg durwalumabu, a następnie podanie durwalumabu w monoterapii, w schemacie 1500 mg co 4 tygodnie (schemat STRIDE);
- schemat terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem w ramach programu leczenia raka wątrobowokomórkowego obejmuje 1200 mg atezolizumabu, a następnie bewacyzumab w dawce 15 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym co trzy tygodnie (jeden cykl trwa 3 tygodnie; MZ 17/06/2025). Średnią masę ciała pacjentów zaczerpnięto z badania klinicznego HIMALAYA (zob. Rozdział 4.8.2.1).

W analizie uwzględniono wartości względnej intensywności dawkowania (RDI) raportowane w badaniu HIMALAYA (dane dostarczone przez Wnioskodawcę; CSR HIMALAYA 2022) dla schematu STRIDE (dla durwalumabu: █████; dla tremelimumabu: 100%), związane z możliwymi przerwaniem leczenia w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (DURV+TREM). Wartości RDI dla ocenianych terapii przedstawiono w kolejnej tabeli.

W przypadku porównania wnioskowanej interwencji z ATEZO+BEWA, z uwagi na przyjętą technikę analityczną (CMA) przyjęto w uproszczeniu wartości względnej intensywności dawkowania w wysokości 100% dla DURV+TREM oraz ATEZO+BEWA.

Względne intensywności dawkowania wraz ze średnim zużyciem poszczególnych substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Średnie koszty oraz zużycie substancji czynnych w przeliczeniu na podanie.

| Schemat dawkowania                  | Substancja czynna | Dawka planowa                              | Liczba miligramów / podanie (wg dawki planowej) | RDI   | Liczba miligramów / cykl |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------|--------------------------|
| Analiza minimalizacji-kosztów (CMA) |                   |                                            |                                                 |       |                          |
| DURV+TREM                           | durwalumab        | 1 500 mg i.v. co 4 tyg.                    | 1500 mg                                         | █████ | 1500 mg                  |
|                                     | tremelimumab      | 300 mg i.v. jednorazowo w 1. dniu 1. cyklu | 300 mg                                          | 100%  | 300 mg                   |
| ATEZO+BEWA                          | atezolizumab      | 1200 mg i.v. co 3 tyg.                     | 1200 mg                                         | 100%  | 1200 mg                  |
|                                     | bewacyzumab       | 15 mg/kg mc.i.v. co 3 tygodnie             | 1064 mg*                                        | 100%  | 1064 mg*                 |

\* zgodnie z przyjętą średnią masą ciała 70,9 kg (zob. Rozdział 4.8.2.1, Tabela 4)

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Oszacowane koszty poszczególnych terapii w przeliczeniu na podanie oraz na cykl leczenia przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 17. Średni koszty oraz zużycie substancji czynnych w przeliczeniu na podanie.

| Schemat dawkowania | Substancja czynna | Koszt / podanie | Koszt / cykl (z uwzgl. RDI) |
|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------|
| DURV+TREM          | durwalumab        |                 |                             |
|                    | tremelimumab      |                 |                             |
| ATEZO+BEWA         | atezolizumab      | 9 994,51 zł     | 9 994,51 zł                 |
|                    | bewacyzumab       | 1 464,10 zł     | 1 464,10 zł                 |

Z uwagi na specyfikę schematu podania ocenianej interwencji (podanie 300 mg tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu w skojarzeniu z 1500 mg durwalumabu, a następnie podanie durwalumabu w monoterapii, w schemacie 1500 mg co 4 tygodnie), koszty w pierwszym miesiącu leczenia będą różniły się od kosztów w kolejnych miesiącach. W tabeli poniżej podsumowano średnie miesięczne oraz roczne koszty uwzględnionych schematów leczenia w podziale na pierwszy i kolejne miesiące oraz pierwszy i kolejne lata.

Tabela 18. Średnie miesięczne oraz roczne koszty interwencji i komparatorów.

| Terapia    |          | Średnie koszty miesięczne |                  | Średnie koszty roczne |               |
|------------|----------|---------------------------|------------------|-----------------------|---------------|
|            |          | Pierwszy miesiąc          | Kolejne miesiące | Pierwszy rok          | Kolejne lata  |
| DURV+TREM  | z RSS:   |                           |                  |                       |               |
|            | bez RSS: |                           |                  |                       |               |
| ATEZO+BEWA |          | 17 856,81 zł              | 17 856,81 zł     | 214 281,78 zł         | 214 281,78 zł |

Średni całkowity koszt leczenia jednego pacjenta w modelu obliczano na podstawie przedstawionych kosztów cyklicznych oraz rozkładu czasu do zakończenia leczenia (CUA; por. Rozdział 4.8.2.4) lub rozliczenie tygodniowe pacjentoterapii (CMA; por. Rozdział 4.7)

#### 4.8.3.3 Koszty administracji leczenia

W analizie uwzględniono sposoby rozliczania wizyt związanych z podaniem leków, specyficzne dla polskiego systemu ochrony zdrowia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji. Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentom leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1k do NFZ 72/2025/DGL) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych - chemioterapia” (zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

**Tabela 19. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia HCC, stosowanych w programie lekowym oraz chemioterapii (NFZ 72/2025/DGL, NFZ 71/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).**

| Kod świadczenia                          | Nazwa świadczenia                                                              | Wartość punktowa | Cena punktu | Koszt       |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-------------|
| Świadczenia z zakresu programów lekowych |                                                                                |                  |             |             |
| 5.08.07.0000001                          | hospitalizacja związana z wykonaniem programu                                  | 486,72           | 1,77        | 861,49 zł   |
| 5.08.07.0000003                          | hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu            | 486,72           | 1,77        | 861,49 zł   |
| 5.08.07.0000004                          | przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu      | 108,16           | 1,77        | 191,44 zł   |
| Świadczenia z zakresu chemioterapii      |                                                                                |                  |             |             |
| 5.08.05.0000172                          | kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii                       | 313              | 1,77 zł     | 554,01 zł   |
| 5.08.05.0000173                          | podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii                        | 181              | 1,77 zł     | 320,37 zł   |
| 5.08.05.0000175                          | hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków | 390              | 1,77 zł     | 690,30 zł   |
| 5.08.05.0000170                          | hospitalizacja hematologiczna u dorosłych                                      | 686              | 1,77 zł     | 1 214,22 zł |

Substancje czynne wchodzące w skład schematu DURV+TREM wymagają infuzji dożylniej: 1 500 mg durwalumabu, podawany w skojarzeniu z 300 mg tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu, a następnie IMFINZI w monoterapii co 4 tygodnie. Również substancje czynne wchodzące w skład schematu ATEZO+BEWA wymagają infuzji dożylniej i są podawane w tym samym dniu cyklu leczenia. W związku z tym w analizie podstawowej założono podanie wymienionych wyżej leków w warunkach hospitalizacji jednodniowej, rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (**861,49 zł**).

Koszty administracji dla każdego z ramion leczenia naliczono zgodnie ze schematami leczenia w kolejnych cyklach modelu (zob. Rozdział 2.1, Rozdział 2.1), w przyjętym horyzoncie czasowym (dożywnotnim w CUA, 2-letnim w CMA).

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

#### 4.8.3.4 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją terapii skojarzonej IMFINZI + IMJUDO (leczenie w ramach programu lekowego), koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia DURV+TREM rozliczane będą poprzez świadczenie ryczału za diagnostykę w programie lekowym. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia wnioskowaną technologią pokrywa się z zakresem diagnostyki w obowiązującym programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub dróg żółciowych (MZ 17/06/2025), w związku z powyższym, roczny koszt diagnostyki we wnioskowanym programie przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia „5.08.08.0000009. Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, kabozantynib)” (zał. 1l do NFZ 72/2025/DGL), które wynosi 3 706 punktów. Po uwzględnieniu ceny punktu świadczenia w wysokości 1,77 zł (zgodnie z AOTMiT WT.543.5.2024), koszt świadczenia wynosi 6 559,62 zł – podsumowanie w tabeli poniżej.

Tabela 20. Koszt diagnostyki w trakcie leczenia we wnioskowanym programie lekowym (NFZ 72/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).

| Świadczenie                                                                                                                                               | Wartość punktowa | Wycena punktu rozliczeniowego | Wycena świadczenia |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------|
| Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, kabozantynib) | 3 706            | 1,77                          | 6 559,62 zł        |

Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym przyjęto również do schematu leczenia ATEZO+BEWA (analiza minimalizacji kosztów). W analizie minimalizacji kosztów, koszt ryczału za diagnostykę w ramieniu DURV+TREM oraz ATEZO+BEWA naliczano odpowiednio w podziale na kolejne cykle w przyjętym horyzoncie czasowym.

W modelu uwzględniono również koszty diagnostyki i monitorowania leczenia u pacjentów, u których konieczne było przerwanie aktywnego leczenia, w podziale na stan przed progresją oraz po progresji HCC. W tabeli poniżej zestawiono świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztów diagnostyki i monitorowania u chorych bez leczenia.

Tabela 21. Świadczenia związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia chorych w stanie *off treatment*.

| Świadczenie                                                          | Wartość punktowa | Cena punktu rozliczeniowego | Cena świadczenia | Źródło oszacowania                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Wizyta u specjalisty (onkolog, hepatolog, gastroenterolog, radiolog) | 75               | 1,77 zł                     | 132,75 zł        | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 60/2025/DSOZ), AOTMiT WT.543.5.2024 |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

| Świadczenie                                 | Wartość punktowa | Cena punktu rozliczeniowego | Cena świadczenia | Źródło oszacowania                                                                                                                 |
|---------------------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tomografia komputerowa jamy brzusznej       | 320              | 1,49 zł                     | 476,80 zł        | TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym (NFZ 132/2024/DSOZ), AOTMiT WT.543.5.2024                              |
| Rezonans magnetyczny jamy brzusznej         | 463              | 1,49 zł                     | 689,87 zł        | MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego (NFZ 132/2024/DSOZ), AOTMiT WT.543.5.2024 |
| Hospitalizacja                              | 2 658,78         | 1,84 zł                     | 4 892,16 zł      | JGP „G18 PRZEWLEKŁE CHOROBY WĄTROBY BEZ PW” (statystyki.nfz.gov.pl), AOTMiT WT.543.5.2024                                          |
| Wizyta specjalisty w trakcie hospitalizacji | 75               | 1,77 zł                     | 132,75 zł        | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 60/2025/DSOZ), AOTMiT WT.543.5.2024                                                 |

Koszty świadczeń przypisane do poszczególnych procedur przemnożono następnie przez częstość ich stosowania, uzyskując koszty w przeliczeniu na cykl względem stanu zdrowotnego (Tabela 22). Dane dotyczące częstości wykonywania poszczególnych procedur zaczerpnięto z raportu *NICE TA666*. W analizie przyjęto, że koszty procedur związanych z diagnostyką i monitorowaniem leczenia poza programem lekowym będą jednakowe dla ocenianych schematów leczenia.

Tabela 22. Koszty jednostkowe procedur związanych z diagnostyką i monitorowaniem leczenia poza programem lekowym, w podziale na stany zdrowotne.

| Świadczenie                                 | Częstość/cykl            |                                 |              | Koszt/cykl               |                                 |              |
|---------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------------|--------------|
|                                             | Przed progresją (cykl 1) | Przed progresją (kolejne cykle) | Po progresji | Przed progresją (cykl 1) | Przed progresją (kolejne cykle) | Po progresji |
| Wizyta u onkologa                           | 0,248                    | 0,248                           | 0,134        | 32,98 zł                 | 32,98 zł                        | 17,84 zł     |
| Wizyta u hepatologa                         | 0,002                    | 0,002                           | 0,033        | 0,32 zł                  | 0,32 zł                         | 4,38 zł      |
| Wizyta u gastroenterologa                   | 0,000                    | 0,000                           | 0,017        | 0,00 zł                  | 0,00 zł                         | 2,23 zł      |
| Wizyta u radiologa                          | 0,013                    | 0,013                           | 0,001        | 1,66 zł                  | 1,66 zł                         | 0,11 zł      |
| Tomografia komputerowa jamy brzusznej       | 0,126                    | 0,126                           | 0,126        | 60,08 zł                 | 11,16 zł                        | 60,08 zł     |
| Rezonans magnetyczny jamy brzusznej         | 0,059                    | 0,059                           | 0,059        | 40,56 zł                 | 8,69 zł                         | 40,56 zł     |
| Hospitalizacja                              | 0,014                    | 0,014                           | 0,014        | 66,53 zł                 | 202,54 zł                       | 66,53 zł     |
| Wizyta specjalisty w trakcie hospitalizacji | 0,023                    | 0,023                           | 0,023        | 3,11 zł                  | 3,23 zł                         | 3,11 zł      |
| Suma kosztów                                |                          |                                 |              | 205,23 zł                | 205,23 zł                       | 250,17 zł    |

Koszty diagnostyki i monitorowania dla ocenianych schematów leczenia naliczano w każdym cyklu modelu w przyjętym horyzoncie czasowym.

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

#### 4.8.3.5 Koszty dalszego leczenia HCC po progresji

W modelu globalnym wprowadzono możliwość uwzględnienia kosztów drugiej linii aktywnego leczenia po zakończeniu terapii porównywanymi interwencjami. Szczegółowe obliczenia zawiera zakładka „Subsequent Treatment Costs”

Do obliczenia ceny jednostkowej kabozantynibu wykorzystano dane z przetargów dotyczących dostawy produktów leczniczych i wyrobów medycznych, dostępnych na portalu [platformazakupowa.pl](https://platformazakupowa.pl) (ze względu na przyjęte dawkowanie 60 mg dziennie, do obliczeń uwzględniono opakowanie Cabometyx, tabl. powł., 60 mg; MZ 17/06/2025). Koszty jednostkowe pozostałych uwzględnionych substancji czynnych przyjęto w oparciu o dane z komunikatu DGL, dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za grudzień 2024; DGL 28/07/2025). Oszacowane koszty jednostkowe podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Schemat dawkowania leków stosowanych w dalszych liniach leczenia HCC.

| Substancja czynna | Cena / mg | Liczba podań / m-c | Koszt leku / podanie | Źródło oszacowania                                              |
|-------------------|-----------|--------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Kapecytabina      | 0,003 zł  | 40,58              | 6,06 zł              | DGL 28/07/2025                                                  |
| Fluorouracyl      | 0,013 zł  | 4,35               | 13,85 zł             | DGL 28/07/2025                                                  |
| Oksaliplatyna     | 0,438 zł  | 2,17               | 2 641,33 zł          | DGL 28/07/2025                                                  |
| Kabozantynib      | 7,06 zł   | 30,44              | 423,88 zł            | <a href="https://platformazakupowa.pl">platformazakupowa.pl</a> |
| Sorafenib         | 0,036 zł  | 60,88              | 14,45 zł             | DGL 28/07/2025                                                  |
| Bewacyzumab       | 1,377 zł  | 1,45               | 1 454,10 zł          | DGL 28/07/2025                                                  |

Wykorzystując uzyskane powyżej koszty jednostkowe oraz średni czas przebywania pacjenta na leczeniu (zob. Tabela 9) obliczono koszty całkowite leczenia uwzględnionymi substancjami. Do kosztów terapii dodano również koszty administracji leczenia, przyjęte w oparciu o koszty świadczeń potencjalnie związanych z podaniem leków w ramach leczenia HCC (zob. Tabela 19) oraz schemat administracji (zob. Tabela 9).

Tabela 24. Koszty dalszego leczenia oraz administracji u chorych na HCC.

| Substancja czynna | Koszty całkowite leków | Koszty administracji leczenia |
|-------------------|------------------------|-------------------------------|
| Kapecytabina      | 752,03 zł              | 662,10 zł                     |
| Fluorouracyl      | 275,75 zł              | 13 746,83 zł                  |
| Oksaliplatyna     | 21 149,48 zł           | 5 527,33 zł                   |
| Kabozantynib      | 77 781,42 zł           | 1 959,60 zł                   |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

| Substancja czynna | Koszty całkowite leków | Koszty administracji leczenia |
|-------------------|------------------------|-------------------------------|
| Sorafenib         | 7 012,66 zł            | 1 295,36 zł                   |
| Bewacyzumab       | 10 785,53 zł           | 0,00 zł                       |

Uwzględniając odsetki pacjentów objętych leczeniem DURV+TREM, u których stosowano powyższe terapie (zob. Tabela 10) obliczono koszty dalszego leczenia względem ocenianej interwencji lub komparatora.

Tabela 25. Koszty dalszych linii leczenia HCC względem ramienia leczenia 1L (DURV+TREM).

| Substancja czynna | DURV + TREM         |                      |
|-------------------|---------------------|----------------------|
|                   | Koszty leków        | Koszty administracji |
| Kapecytabina      | 40,44 zł            | 33,93 zł             |
| Fluorouracyl      | 23,52 zł            | 1 174,24 zł          |
| Oksaliplatyna     | 719,86 zł           | 188,86 zł            |
| Kabozantynib      | 10 830,09 zł        | 272,85 zł            |
| Sorafenib         | 4 531,04 zł         | 789,09 zł            |
| Bewacyzumab       | 353,82 zł           | 0,00                 |
| <b>Łącznie</b>    | <b>17 049,57 zł</b> | <b>2 579,14 zł</b>   |

Koszty dalszego leczenia po progresji HCC naliczano zgodnie ze schematami leczenia w podziale na kolejne cyklach modelu CUA.

#### 4.8.3.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AEs)

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia (zob. Rozdział 4.8.2.6). Zdarzenia niepożądane występujące w 3. lub cięższym stopniu nasilenia z reguły wymagają specjalistycznego leczenia w ramach hospitalizacji pacjenta. W przypadku takich zdarzeń, koszt pojedynczej hospitalizacji oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem (*statystyki.nfz.gov.pl*). Średni koszt świadczenia zaktualizowano o aktualnie obowiązujące wyceny punktów rozliczeniowych z Raportu AOTMiT (dla hospitalizacji do grup JGP w wysokości 1,84 zł; AOTMiT WT.543.5.2024).

W przypadku AEs niewymagających hospitalizacji pacjenta, uwzględniono możliwość leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Koszt leczenia ambulatoryjnego dla wszystkich zdarzeń oszacowano przy pomocy kosztu świadczenia „W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu”, o wycenie jednostkowej 44

pkt (zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ). Średni koszt świadczenia zaktualizowano o aktualnie obowiązujące wyceny punktów rozliczeniowych z Raportu AOTMiT (dla świadczeń z zakresu wizyt ambulatoryjnych: 1,77 zł; AOTMiT WT.543.5.2024).

W tabeli poniżej podsumowano uwzględnione w analizie zdarzenia niepożądane oraz przypisane do nich koszty świadczeń.

**Tabela 26. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie.**

| Zdarzenie niepożądane                                           | Koszt leczenia zdarzenia | Źródło oszacowania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej          | 77,88 zł                 | W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu (NFZ 60/2025/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024)                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi                          | 77,88 zł                 | W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu (NFZ 60/2025/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024)                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Podwyższona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy             | 77,88 zł                 | W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu (NFZ 60/2025/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024)                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Nadciśnienie tętnicze                                           | 5 141,64 zł              | JGP „E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.” (statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024)                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Podwyższony poziom lipazy                                       | 77,88 zł                 | W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu (NFZ 60/2025/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024)                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (zespół ręka–stopa) | 7 877,06 zł              | JGP „J38 Ciężkie choroby dermatologiczne” (statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024)                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi                                 | 77,88 zł                 | W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu (NFZ 60/2025/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024)                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Białkomocz                                                      | 77,88 zł                 | W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu (NFZ 60/2025/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024)                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Spadek masy ciała                                               | 77,88 zł                 | W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu (NFZ 60/2025/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024)                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Krwawienie/żylaki                                               | 8 240,02 zł              | Średnia ważona JGP „F61 Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego”, „F62 Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego”, „F66 Krwawienia z przewodu pokarmowego- leczenie zachowawcze” (statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024); za wagi posłużyły liczby hospitalizacji w każdej z grup |

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz roczne wskaźniki AEs opisane w Rozdziale 4.8.2.6, wyznaczono roczne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji (ATEZO+BEWA) oraz komparatora (ATEZO+BEWA) – wyniki w kolejnej tabeli.

**Tabela 27. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na tydzień leczenia.**

| Interwencja | Całkowite koszty leczenia AEs |
|-------------|-------------------------------|
| DURV+TREM   | 317,37 zł                     |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

| Interwencja | Całkowite koszty leczenia AEs |
|-------------|-------------------------------|
| ATEZO+BEWA  | 1 492,70 zł                   |

Koszty leczenia AEs naliczono w oparciu o roczne wskaźniki AEs w okresie otrzymywania leczenia w kolejnych cyklach modelu.

#### 4.8.3.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

Koszty opieki terminalnej oszacowano na podstawie raportu w sprawie ustalenia taryfy świadczeń AOTMiT WT.521.5.2022 dotyczącego ustalenia wyceny świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono oszacowanie kosztów w zależności od formy opieki paliatywnej.

#### Opieka paliatywna w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym

W przypadku opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego lub w ramach hospicjum domowego konieczne jest przeprowadzenie kwalifikacji pacjenta. W ramach analizy AOTMiT uwzględniono koszty związane z infrastrukturą, wynagrodzeniami, transportem oraz wynagrodzeniami za czas dojazdu. Szczegółowe zestawienie kosztów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 28. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

| Kategoria kosztowa            | Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego | Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Infrastruktura                | 48,78 zł                                                                       | 8,13 zł                                     |
| Wynagrodzenie                 | 127,36 zł                                                                      | 136,35 zł                                   |
| Transport                     | nd.                                                                            | 30,30 zł                                    |
| Wynagrodzenie za czas dojazdu | nd.                                                                            | 104,99 zł                                   |
| <b>łącznie koszt</b>          | <b>176,14 zł</b>                                                               | <b>279,77 zł</b>                            |

Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnego oszacowano na 176,14 zł, a do hospicjum domowego – 279,77 zł. W oszacowaniu przyjęto, że porada kwalifikacyjna będzie wykonywana jednorazowo przed rozpoczęciem opieki końca życia.

W kolejnym kroku określono wydatki związane z przebywaniem pacjentów w oddziale/hospicjum w przeliczeniu na osobodzień. Poszczególne kategorie kosztowe przedstawia Tabela 29.

Tabela 29. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

| Kategoria kosztowa   | Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne | Hospicjum domowe |
|----------------------|----------------------------------------------------|------------------|
| Pobyt                | 656,12 zł                                          | 94,56 zł         |
| Leki                 | 23,13 zł                                           | 0,25 zł          |
| Wyroby medyczne      | 5,91 zł                                            | 1,89 zł          |
| Procedury medyczne   | 18,23 zł                                           | 0,58 zł          |
| Wolontariusze        | 23,43 zł                                           | nd.              |
| Transport            | nd.                                                | 11,78 zł         |
| <b>łącznie koszt</b> | <b>726,82 zł</b>                                   | <b>109,05 zł</b> |

W analizie AOTMiT koszt osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum domowym oszacowano na 726,82 zł, natomiast osobodzień w hospicjum domowym obliczono jako równy 109,05 zł.

Średnią liczbę osobodni określono na podstawie danych z AOTMiT WT.521.5.2022 o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym w latach 2017–2022 (zob. Tabela 30).

Tabela 30. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

| Długość pobytu | Liczba pacjentów                                   |                  |
|----------------|----------------------------------------------------|------------------|
|                | Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne | Hospicjum domowe |
| 30 dni         | 26 904                                             | 22 483           |
| 60 dni         | 4 834                                              | 10 164           |
| 90 dni         | 1 789                                              | 5 765            |
| 120 dni        | 937                                                | 3 924            |
| 150 dni        | 522                                                | 2 764            |
| 180 dni        | 351                                                | 2 230            |
| 210 dni        | 262                                                | 1 750            |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

| Długość pobytu                   | Liczba pacjentów                                   |                  |
|----------------------------------|----------------------------------------------------|------------------|
|                                  | Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne | Hospicjum domowe |
| 240 dni                          | 188                                                | 1 483            |
| 270 dni                          | 146                                                | 1 342            |
| 300 dni                          | 120                                                | 1 258            |
| 330 dni                          | 107                                                | 1 512            |
| 365 dni                          | 413                                                | 6 120            |
| <b>Średni ważony czas pobytu</b> | <b>51,2 dni</b>                                    | <b>119,8 dni</b> |

Średnia liczba osobodni w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym w latach 2017-2022 wynosiła 51,2 dni, natomiast w hospicjum domowym – 119,8 dni.

W przypadku pacjentów otrzymujących opiekę końca życia w oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym uwzględniono koszty związane z żywieniem dojelitowym oraz żywieniem pozajelitowym u pacjentów, którzy nie są w stanie odżywiać się samodzielnie. W analizie AOTMiT WT.521.5.2022 koszt żywienia dojelitowego oszacowano na 184,68 zł, natomiast koszt kompletnego żywienia pozajelitowego na 369,36 zł.

Do oszacowania liczby świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym pacjentów w trakcie opieki terminalnej wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów o liczbie zgonów w 2023 r. z powodu chorób nowotworowych (KRN 2024). W obliczeniach założono, że świadczenia związane z żywieniem pacjentów inną drogą niż doustną będą dotyczyły wyłącznie pacjentów z nowotworami jamy ustnej, gardła, przełyku, głowy i szyi, którym odpowiadają kody ICD-10: C00-C15. Łączna liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych wynosiła 89 066, w tym 4 586 (5,1%) zgonów dotyczyła chorób nowotworowych o kodach ICD-10: C00-C15. Jako że średnia liczba osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym wynosiła 51,2 dni oszacowano, że średnia liczba świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym wynosi 2,6.

W badaniu Domagała 2019 określono, że kompleksowe żywienie pozajelitowe może być stosowane przez nie więcej niż 2 miesiące. Na podstawie danych o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (zob. Tabela 30) oszacowano, że kompletne żywienie pozajelitowe otrzyma 13,2% pacjentów, co przekłada się na średnie zużycie 6,8 świadczeń związanych z żywieniem.

Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.**

| Nazwa świadczenia                                                               | Koszt [zł] | Liczba świadczeń | Koszt całkowity |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------|-----------------|
| <b>Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne</b>                       |            |                  |                 |
| Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnego | 176 zł     | 1                | 176 zł          |
| Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym              | 727 zł     | 51,2             | 37 236 zł       |
| Żywnienie dojelitowe                                                            | 185 zł     | 2,6              | 487 zł          |
| Kompletne żywienie pozajelitowe                                                 | 369 zł     | 6,8              | 2 502 zł        |
| Całkowity koszt opieki paliatywnej                                              |            |                  | 40 401 zł       |
| <b>Hospicjum domowe</b>                                                         |            |                  |                 |
| Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego                                     | 280 zł     | 1                | 280 zł          |
| Osobodzień w hospicjum domowym                                                  | 109 zł     | 119,8            | 13 069 zł       |
| Całkowity koszt opieki paliatywnej                                              |            |                  | 13 349 zł       |

Całkowity koszt opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym oszacowano na 40 401 zł, natomiast dla hospicjum domowego obliczono całkowity koszt równy 13 349 zł.

#### Opieka paliatywna w poradni medycyny paliatywnej

Koszty związane ze świadczeniami w ramach poradni medycyny paliatywnej w analizie AOTMiT WT.521.5.2022 oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia do 30 czerwca 2024 r. Szczegółowe zestawienie świadczeń składających się na opiekę paliatywną wraz z kosztami przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 32. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.**

| Nazwa świadczenia                                  | Infrastruktura | Wynagrodzenia | Leki    | Procedury medyczne | Wyroby medyczne | Całkowity koszt  |
|----------------------------------------------------|----------------|---------------|---------|--------------------|-----------------|------------------|
| Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej     | 32,52 zł       | 96,81 zł      | 7,55 zł | 11,87 zł           | 2,61 zł         | <b>151,36 zł</b> |
| Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej | 32,52 zł       | 48,04 zł      | 7,24 zł | 11,11 zł           | 18,77 zł        | <b>117,68 zł</b> |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

| Nazwa świadczenia                                    | Infrastruktura | Wynagrodzenia | Leki | Procedury medyczne | Wyroby medyczne | Całkowity koszt |
|------------------------------------------------------|----------------|---------------|------|--------------------|-----------------|-----------------|
| Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej     | 48,78 zł       | 62,55 zł      | –    | –                  | 0,62 zł         | 111,95 zł       |
| Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej | 56,91 zł       | 117,48 zł     | –    | –                  | –               | 174,39 zł       |

Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej rozliczana jest jednorazowo przy przyjęciu pacjenta do poradni. Częstość wykonywania pozostałych świadczeń określono na podstawie Uchwał Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV), które zawierają dane o liczbie wizyt i porad w ramach poradni medycyny paliatywnej, co zestawiono w kolejnej tabeli.

**Tabela 33. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 5/2024/IV)**

| Kategoria                                            | Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej | Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Liczba świadczeń                                     | 50 479                                         | 318                                                |
| Liczba świadczeniobiorców                            | 11 392                                         | 97                                                 |
| <b>Liczba świadczeń na jednego świadczeniobiorcę</b> | <b>4,4</b>                                     | <b>3,3</b>                                         |

W kalkulacjach przyjęto założenie, że 50% pacjentów otrzymujących poradę lekarską w skorzysta z porady psychologa.

Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w poradni medycyny paliatywnej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 34. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.**

| Nazwa świadczenia                                    | Koszt [zł] | Liczba świadczeń | Koszt całkowity |
|------------------------------------------------------|------------|------------------|-----------------|
| Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej       | 151 zł     | 4,4              | 671 zł          |
| Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej   | 118 zł     | 3,3              | 386 zł          |
| Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej     | 112 zł     | 2,2              | 248 zł          |
| Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej | 174 zł     | 1                | 174 zł          |
| <b>Całkowity koszt opieki paliatywnej</b>            |            |                  | <b>1 479 zł</b> |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Koszt opieki końca życia

Poniżej przedstawiono uśredniony koszt opieki końca życia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego. Na podstawie liczby osób, którym udzielono świadczenia zamieszczone w Uchwale Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV) określono u jakiego odsetka pacjentów stosowane są poszczególne formy opieki paliatywnej, co przedstawia Tabela 35.

Tabela 35. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 5/2024/IV).

| Forma opieki paliatywnej                           | Liczba osób, którym udzielono świadczeń w 2023 r. | Udział |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------|
| Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne | 42 485                                            | 34,9%  |
| Poradnia medycyny paliatywnej                      | 11 780                                            | 9,7%   |
| Hospicjum domowe                                   | 67 401                                            | 55,4%  |
| Łącznie                                            | 121 666                                           | 100%   |

Z uzyskanych danych wynika, że w 2023 r. ponad połowa świadczeniobiorców otrzymała opiekę paliatywną w warunkach domowych. Powyższe udziały wykorzystano do obliczenia średniego kosztu opieki terminalnej w Polsce, co przedstawia kolejna tabela.

Tabela 36. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.

| Forma opieki paliatywnej                           | Udział | Całkowity koszt opieki |
|----------------------------------------------------|--------|------------------------|
| Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne | 34,9%  | 40 401,35 zł           |
| Poradnia medycyny paliatywnej                      | 9,7%   | 13 348,87 zł           |
| Hospicjum domowe                                   | 55,4%  | 1 478,91 zł            |
| Średni koszt opieki paliatywnej                    |        | 21 646,15 zł           |

Koszt opieki paliatywnej w Polsce oszacowano na 21 646,15 zł. Koszt ten był naliczany jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

## 5 Walidacja modelu

### 5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzono, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- w wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.

### 5.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania durwalumabu skojarzonego z tremelimumabem w

leczeniu zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (Załącznik 0). Porównanie wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 10).

### 5.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności wyników modelowanego przeżycia całkowitego chorych na raka wątrobowokomórkowego, leczonych komparatorem z opublikowanymi wynikami dla ramienia sorafenibu w badaniu *IMbrave150* (publikacja *Cheng 2022*) – porównanie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Porównanie wyników modelu z wynikami odnalezionymi w badaniu.

| Punkt końcowy                  | Wyniki z <i>IMbrave150</i> | Wyniki z modelu ekonomicznego |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Mediana OS (95% CI) [miesiące] | 13,4 (11,4; 16,9)          | 14,03                         |
| 12-mies. OS                    | 56%                        | 55%                           |
| 18-mies. OS                    | 40%                        | 42%                           |
| 24-mies. OS                    | 31%*                       | 33%                           |

\* dane szczytane z wykresu.

Mediana OS otrzymana w modelu w ramieniu sorafenibu jest porównywalna do uzyskanej w grupie SORA w badaniu *IMbrave150* (publikacja *Cheng 2022*). Wysoką zgodność zaobserwowano również w projekcji 12-miesięcznego, 18-miesięcznego oraz 24-miesięcznego przeżycia – różnice pomiędzy wynikami nie przekraczają dwóch punktów procentowych. Oznacza to, że uzyskane w modelu odsetki przeżyć można uznać za realistyczne.

Wyniki uzyskane w modelu są nieco bardziej korzystne względem wyników odnalezionych w badaniu *IMbrave150*, co może wynikać z faktu, iż w badaniu *HIMALAYA* odnotowano niższy odsetek chorych z przerzutami wątrobowymi (EHS) względem pacjentów włączonych do *IMbrave150*, który jest niekorzystnym czynnikiem przeżycia u chorych na HCC.

## 6 Zestawienie parametrów modelu

### 6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 38.

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Tabela 38. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

| Parametr                                                         | Wartość                                                            | Źródło/założenie                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parametry ogólne                                                 |                                                                    |                                                                                                         |
| Perspektywa analizy                                              | Perspektywa płatnika publicznego                                   | AOTMiT 2016                                                                                             |
| Horyzont czasowy                                                 | Dożywotni (20 lat)                                                 | Założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016                                                                  |
| Długość cyklu modelu                                             | 7 dni                                                              | Założenie modelu                                                                                        |
| Roczna stopa dyskonta dla kosztów                                | 5,0%                                                               | AOTMiT 2016                                                                                             |
| Roczna stopa dyskonta dla efektów                                | 3,5%                                                               | AOTMiT 2016                                                                                             |
| Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej                    |                                                                    |                                                                                                         |
| Średni wiek                                                      | 63,10 lat                                                          | Populacja badania HIMALAYA                                                                              |
| Średnia masa ciała                                               | 70,90 kg                                                           | Populacja badania HIMALAYA                                                                              |
| Średni wzrost                                                    | 167,70 cm                                                          | Populacja badania HIMALAYA                                                                              |
| Odsetek mężczyzn                                                 | 83,70%                                                             | Populacja badania HIMALAYA                                                                              |
| Średnia powierzchnia ciała                                       | 1,82 m <sup>2</sup> *                                              | Obliczone w oparciu o wzrost i masę ciała                                                               |
| Parametry dotyczące efektywności klinicznej                      |                                                                    |                                                                                                         |
| Krzywe przeżycia całkowitego- OS (DURV+TREM)                     | Model <i>spline odds</i> (3 węzły)                                 | Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania HIMALAYA (ramię DURV+TREM) |
| Krzywa przeżycia całkowitego- OS (SORA)                          | Model uogólniony gamma                                             | Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania HIMALAYA (ramię DURV+TREM) |
| Krzywa przeżycia wolnego od progresji-<br>Krzywa PFS (DURV+TREM) | Model <i>spline odds</i> (3 węzły)                                 | Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania HIMALAYA (ramię DURV+TREM) |
| Krzywa przeżycia wolnego od progresji-<br>PFS (SORA)             | Model log-logistyczny                                              | Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania HIMALAYA (ramię DURV+TREM) |
| Krzywa czasu do zakończenia leczenia –<br>TTD (DURV+TREM)        | Model Weibulla                                                     | Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania HIMALAYA (ramię DURV+TREM) |
| Krzywa czasu do zakończenia leczenia –<br>TTD (SORA)             | Model log-normalny                                                 | Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania HIMALAYA (ramię DURV+TREM) |
| Odsetki chorych otrzymujących dalsze leczenie po progresji       | Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 10, Rozdział 4.8.2.5) | CSR HIMALAYA 2022                                                                                       |
| Częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3. stopnia        | Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 11, Rozdział 4.8.2.6) | Badanie HIMALAYA                                                                                        |
| Koszty i zużywane zasoby                                         |                                                                    |                                                                                                         |
| Cena opakowania IMFINZI, 50 mg/ml,<br>1 fioł. a 10 ml            |                                                                    | Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)                                  |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

| Parametr                                                                                              | Wartość                                                                  | Źródło/założenie                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cena opakowania IMJUDO, 20 mg/ml, 1 fiol 15 ml                                                        |                                                                          |                                                                                                                                                                                            |
| Cena jednostkowa atezolizumabu                                                                        | 8,33 zł                                                                  | NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV                                                                                                                                                          |
| Cena jednostkowa bewacyzumabu                                                                         | 1,377 zł                                                                 | DGL 28/07/2025                                                                                                                                                                             |
| Koszt świadczeń związanych z podaniem leków w ramach leczenia HCC                                     | Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 19, Rozdział 4.8.3.2)       | NFZ 72/2025/DGL, NFZ 71/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024                                                                                                                                     |
| Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym (DURV+TREM, ATEZO+BEWA)                              | 6 559,62 zł                                                              | NFZ 72/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024                                                                                                                                                      |
| Koszty jednostkowe procedur związanych z diagnostyką i monitorowaniem leczenia poza programem lekowym | PF (cykl 1): 205,23 zł<br>PF (kolejne cykle): 205,23 zł<br>PD: 250,17 zł | NFZ 132/2024/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024, statystyki.nfz.gov.pl, NICE TA666                                                                                                                 |
| Koszty dalszego leczenia po progresji                                                                 | Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 25, Rozdział 4.8.3.5)       | NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV, DGL 28/07/2025, platformazakupowa.pl, badanie HIMALAYA (dane niepublikowane), CSR HIMALAYA 2022, NFZ 72/2025/DGL, NFZ 71/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024 |
| Koszty jednostkowe leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych                                      | Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 26, Rozdział 4.8.3.6)            | Źródła danych przedstawione w tabeli (Tabela 26, Rozdział 4.8.3.6)                                                                                                                         |
| Koszt opieki końca życia                                                                              | 21 646,15 zł                                                             | AOTMiT WT.521.5.2022, Domagała 2019, KRN 2024, UR NFZ 5/2024/IV                                                                                                                            |

## 6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 39. Warianty analizy wrażliwości minimalizacji kosztów.

| Lp.   | Scenariusz                                   | Założenie analizy podstawowej                                                  | Założenie analizy scenariuszowej                                       | Uzasadnienie rozważanego scenariusza |
|-------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| AW: 1 | Brak dyskontowania kosztów                   | 5%                                                                             | 0%                                                                     | Założenie własne                     |
| AW: 2 | Brak uwzględnienia kosztów krwawień          | Koszty krwawień z przewodu pokarmowego wliczone w koszty zdarzeń niepożądanych | Brak uwzględnienia kosztów krwawień z przewodu pokarmowego             | Założenie własne                     |
| AW: 3 | Wariant analizy- tylko pierwszy rok leczenia | Średnia dwuletnia                                                              | Uwzględnienie wartości kosztowych jedynie dla pierwszego roku leczenia | Założenie własne                     |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

| Lp.   | Scenariusz                                          | Założenie analizy podstawowej | Założenie analizy scenariuszowej | Uzasadnienie rozważanego scenariusza |
|-------|-----------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| AW: 4 | Cena jednostkowa IM-FINZI-5%                        |                               |                                  | Założenie własne                     |
| AW: 5 | Cena jednostkowa IM-FINZI +5%                       |                               |                                  | Założenie własne                     |
| AW: 6 | Cena jednostkowa IMJUDO-5%                          |                               |                                  | Założenie własne                     |
| AW: 7 | Cena jednostkowa IMJUDO +5%                         |                               |                                  | Założenie własne                     |
| AW: 8 | Cena punktu za świadczenia w programie lekowym-10%  | 1,77                          | 1,593                            | Założenie własne                     |
| AW: 9 | Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10% | 1,77                          | 1,947                            | Założenie własne                     |

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.

## 7 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia), oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktów IMFINZI i IMJUDO. Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia HCC, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparatory, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń z perspektywy wspólnej, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

W ramach analizy-minimalizacji kosztów przedstawiono wyniki w horyzoncie 2-letnim, z uwzględnieniem dyskontowania kosztów w wysokości 5,0% od drugiego roku. Wyniki analizy podano w przeliczeniu na jednego pacjenta. Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzano na wartościach niezaokrąglonych.

## 7.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

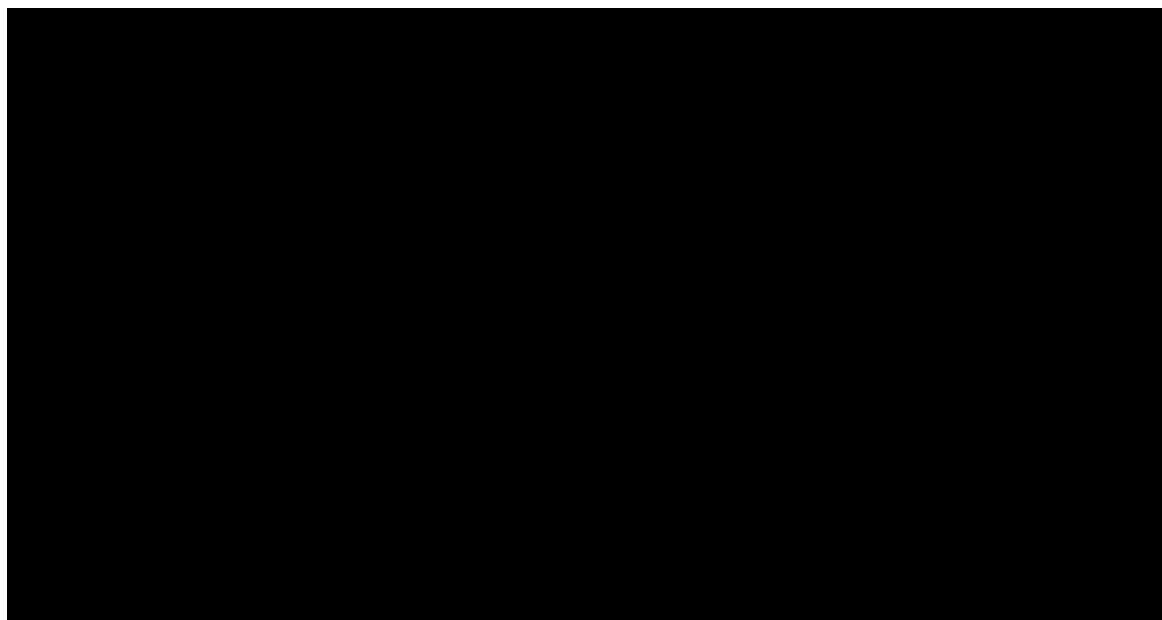
W tabeli poniżej przedstawiono zsumowane wyniki analizy minimalizacji kosztów (koszty w 1. roku + koszty w 2. roku horyzontu analizy), w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 40. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

| Kategorie kosztów                     | DURV+TREM | ATEZO+BEWA        | DURV+TREM vs ATEZO+BEWA |
|---------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------------|
| Koszty leków                          |           | 396 271 zł        |                         |
| Koszty administracji                  | 22 144 zł | 29 793 zł         | -7 649 zł               |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | 627 zł    | 2 949 zł          | -2 322 zł               |
| Koszty diagnostyki i monitorowania    | 12 961 zł | 12 961 zł         | 0 zł                    |
| <b>łącznie</b>                        |           | <b>441 974 zł</b> |                         |

Wyniki w zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 14. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - wariant z uwzględnieniem RSS.



W porównaniu uwzględniającym zaproponowany RSS terapia skojarzona durwalumabem i tremelimumabem względem ATEZO+BEWA generuje **inkrementalne oszczędności** dla płatnika publicznego

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

względem komparatora, w wysokości [REDAKTOWANE] w przeliczeniu na jednego pacjenta w przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym (rok 1. + rok 2.).

### 7.1.1 Wariant bez uwzględnienia RSS

W tabeli poniżej przedstawiono zsumowane wyniki analizy minimalizacji kosztów (koszty w 1. roku + koszty w 2. roku), w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 41. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

| Kategorie kosztów                     | DURV+TREM     | ATEZO+BEWA        | DURV+TREM vs ATEZO+BEWA |
|---------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------------|
| Koszty leków                          | [REDAKTOWANE] | 396 271 zł        | [REDAKTOWANE]           |
| Koszty administracji                  | 22 144 zł     | 29 793 zł         | -7 649 zł               |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | 627 zł        | 2 949 zł          | -2 322 zł               |
| Koszty diagnostyki i monitorowania    | 12 961 zł     | 12 961 zł         | 0 zł                    |
| <b>łącznie</b>                        | [REDAKTOWANE] | <b>441 974 zł</b> | [REDAKTOWANE]           |

W porównaniu bez uwzględnienia proponowanego RSS koszt terapii skojarzonej DURV+TREM względem ATEZO+BEWA jest wyższy o [REDAKTOWANE] w przeliczeniu na jednego pacjenta w przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym (rok 1. + rok 2.). Należy zaznaczyć, że obliczenia przeprowadzone w wariantcie nieuwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka wynikają z wymagań minimalnych (MZ 24/10/2023), a proponowany mechanizm RSS jest nierozdzielalną częścią proponowanych warunków refundacji produktów IMFINZI i IMJUDO.

## 7.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając efektywne ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktów leczniczych IMFINZI oraz IMJUDO, przy których koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania komparatora (ATEZO+BEWA)).

Wnioskowana interwencja obejmuje dwa produkty lecznicze wytwarzane przez Wnioskodawcę, w związku z czym w analizie progowej wyznaczono równolegle ceny progowe produktów: IMFINZI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml oraz IMJUDO koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml.

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

### 7.2.1 Wyniki analizy progowej

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowane ceny progowe dla porównania schematu DURV+TREM i ATEZO+BEWA w ramach analizy minimalizacji-kosztów w wariantcie uwzględniającym zmianę wyłącznie ceny IMFINZI (Tabela 42) oraz w wariantcie dodatkowym, uwzględniającym proporcjonalną zmianę cen IMFINZI i IMJUDO (Tabela 43).

Tabela 42. Wyniki analizy progowej CMA, [REDACTED].

|                               | IMFINZI 500 mg | IMJUDO 300 mg |
|-------------------------------|----------------|---------------|
| <b>Z uwzględnieniem RSS</b>   |                |               |
| Efektywna cena zbytu netto    | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| Efektywna cena hurtowa        | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| Efektywna cena hurtowa brutto | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| Zmiana %                      | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| <b>Bez uwzględnienia RSS</b>  |                |               |
| Cena zbytu netto              | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| Cena hurtowa                  | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| Cena hurtowa brutto           | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| Zmiana %                      | [REDACTED]     | [REDACTED]    |

W wariantcie uwzględniającym zmianę wyłącznie ceny IMFINZI, w przypadku uwzględnienia RSS, progową efektywną cenę hurtową brutto oszacowano na [REDACTED]

Tabela 43. Wyniki analizy progowej CMA, wariant dodatkowy, [REDACTED].

|                               | IMFINZI 500 mg | IMJUDO 300 mg |
|-------------------------------|----------------|---------------|
| <b>Z uwzględnieniem RSS</b>   |                |               |
| Efektywna cena zbytu netto    | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| Efektywna cena hurtowa        | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| Efektywna cena hurtowa brutto | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| Zmiana %                      | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| <b>Bez uwzględnienia RSS</b>  |                |               |
| Cena zbytu netto              | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| Cena hurtowa                  | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| Cena hurtowa brutto           | [REDACTED]     | [REDACTED]    |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

|          | IMFINZI 500 mg | IMJUDO 300 mg |
|----------|----------------|---------------|
| Zmiana % |                |               |

W wariancie uwzględniającym zmianę

## 8 Wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono analizę wrażliwości, która składała się z jednokierunkowej i scenariuszowej, deterministycznej analizy wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów uwzględniono 9 wariantów obliczeniowych (zob. Rozdział 6.2), w których zmieniano wartość jednego z parametrów modelu, w celu sprawdzenia jego wpływu na wyniki analizy. W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

### 8.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania wnioskowanej terapii skojarzonej IMFINZI + IMJUDO oraz terapii atezolizumabem stosowanym w skojarzeniu z bewacyzumabem, przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii. Numeracja scenariuszy jest zgodna z przedstawioną w Rozdziale 6.2.

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, z uwzględnieniem RSS.

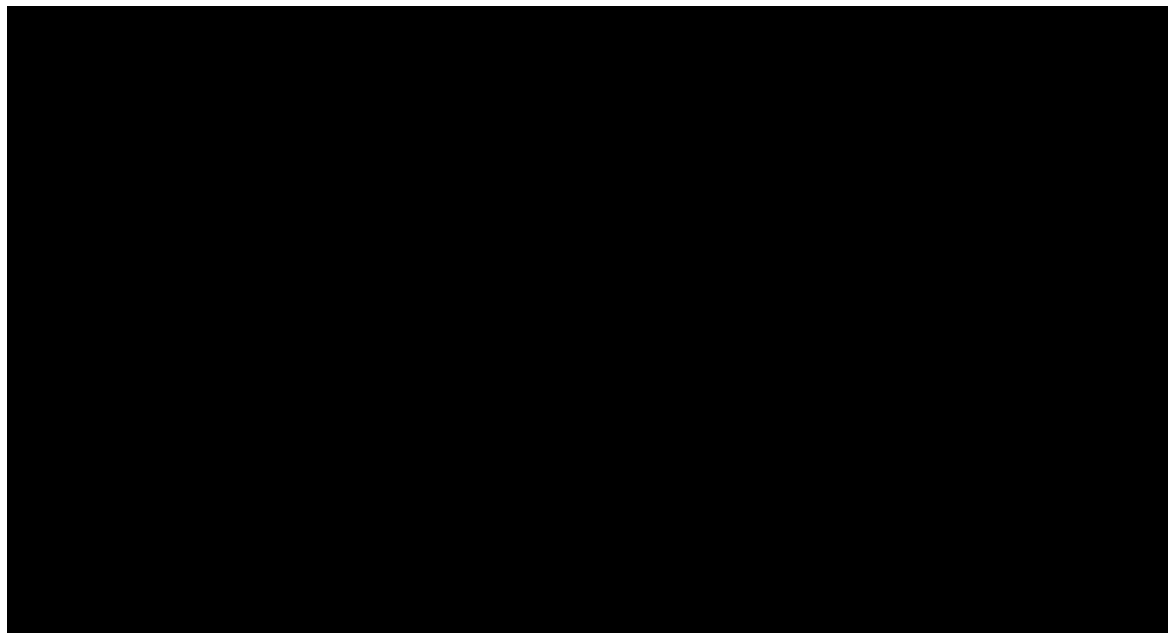
| Scenariusz | Średnioroczny koszt terapii (zł) |               |              |            | Różnica kosztów (zł) | Ceny progowe                                |                                              |                                            |                                             |
|------------|----------------------------------|---------------|--------------|------------|----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
|            | DURV+ TREM                       | w tym IMFINZI | w tym IMJUDO | ATEZO+BEWA |                      | cena efektywna netto<br>IMFINZI 500 mg (zł) | cena efektywna brutto<br>IMFINZI 500 mg (zł) | cena efektywna netto<br>IMJUDO 300 mg (zł) | cena efektywna brutto<br>IMJUDO 300 mg (zł) |
| Podstawowy | ████                             | ████          | ████         | 441 974    | ████                 | ████                                        | ████                                         | ████                                       | ████                                        |
| 1          | ████                             | ████          | ████         | 441 974    | ████                 | ████                                        | ████                                         | ████                                       | ████                                        |
| 2          | ████                             | ████          | ████         | 440 475    | ████                 | ████                                        | ████                                         | ████                                       | ████                                        |
| 3          | ████                             | ████          | ████         | 229 814    | ████                 | ████                                        | ████                                         | ████                                       | ████                                        |
| 4          | ████                             | ████          | ████         | 441 974    | ████                 | ████                                        | ████                                         | ████                                       | ████                                        |
| 5          | ████                             | ████          | ████         | 441 974    | ████                 | ████                                        | ████                                         | ████                                       | ████                                        |
| 6          | ████                             | ████          | ████         | 441 974    | ████                 | ████                                        | ████                                         | ████                                       | ████                                        |
| 7          | ████                             | ████          | ████         | 441 974    | ████                 | ████                                        | ████                                         | ████                                       | ████                                        |
| 8          | ████                             | ████          | ████         | 437 699    | ████                 | ████                                        | ████                                         | ████                                       | ████                                        |
| 9          | ████                             | ████          | ████         | 446 250    | ████                 | ████                                        | ████                                         | ████                                       | ████                                        |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Wykres poniżej przedstawia uzyskane wyniki analizy wrażliwości.

Wykres 15. Analiza wrażliwości CMA - Różnica kosztów względem analizy podstawowej, wariant z RSS.



Największy wpływ na wyniki miał parametr związany ze zmianą kosztu leku IMFINZI o 5%. W scenariuszach uwzględniających wzrost lub spadek kosztu IMFINZI o 5% koszt wnioskowanej technologii jest niższy od komparatora odpowiednio o [REDACTED].

## 8.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Kolejna tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla leku IMFINZI stosowanego w terapii DURV+TREM.

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, bez uwzględnienia RSS.

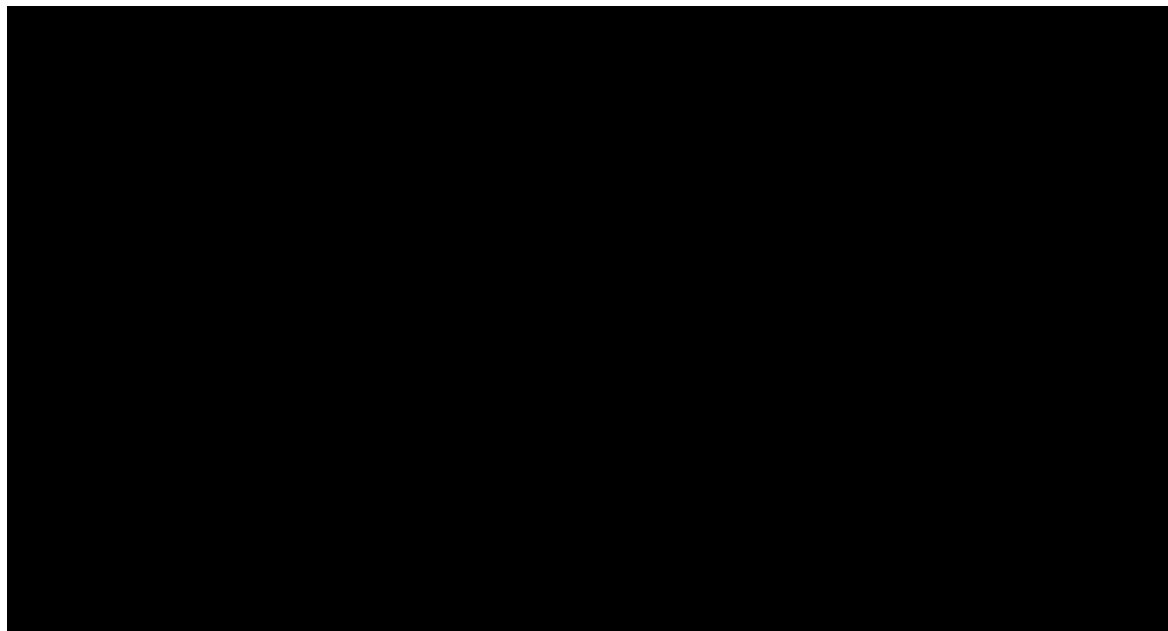
| Scenariusz | Średnioroczny koszt terapii (zł) |               |              |            | Różnica kosztów (zł) | Ceny progowe            |                         |                        |                        |
|------------|----------------------------------|---------------|--------------|------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
|            | DURV+ TREM                       | w tym IMFINZI | w tym IMJUDO | ATEZO+BEWA |                      | CZN IMFINZI 500 mg (zł) | CHB IMFINZI 500 mg (zł) | CZN IMJUDO 300 mg (zł) | CHB IMJUDO 300 mg (zł) |
| Podstawowy | ████                             | ████          | ████         | 441 974    | ████                 | ████                    | ████                    | ████                   | ████                   |
| 1          | ████                             | ████          | ████         | 441 974    | ████                 | ████                    | ████                    | ████                   | ████                   |
| 2          | ████                             | ████          | ████         | 440 475    | ████                 | ████                    | ████                    | ████                   | ████                   |
| 3          | ████                             | ████          | ████         | 229 814    | ████                 | ████                    | ████                    | ████                   | ████                   |
| 4          | ████                             | ████          | ████         | 441 974    | ████                 | ████                    | ████                    | ████                   | ████                   |
| 5          | ████                             | ████          | ████         | 441 974    | ████                 | ████                    | ████                    | ████                   | ████                   |
| 6          | ████                             | ████          | ████         | 441 974    | ████                 | ████                    | ████                    | ████                   | ████                   |
| 7          | ████                             | ████          | ████         | 441 974    | ████                 | ████                    | ████                    | ████                   | ████                   |
| 8          | ████                             | ████          | ████         | 437 699    | ████                 | ████                    | ████                    | ████                   | ████                   |
| 9          | ████                             | ████          | ████         | 446 250    | ████                 | ████                    | ████                    | ████                   | ████                   |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Kolejny wykres przedstawia uzyskane wyniki analizy wrażliwości.

Wykres 16. Analiza wrażliwości CMA - Różnica kosztów względem analizy podstawowej, wariant bez RSS.



W każdym z testowanych scenariuszy, koszt wnioskowanej technologii jest znacząco wyższy od komparatora, a relatywny wpływ testowanych parametrów na inkrementalne koszty był umiarkowany.

## 9 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie kosztów pacjentoterapii u chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Wśród ograniczeń przeprowadzonej analizy można wskazać:

- nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z terapią skojarzoną atezolizumabem i bewacyzumabem, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego (szczegóły zob. *AKL IMFINZI+IMJUDO 2025*), co definiuje charakter analizy ekonomicznej dla porównania DURV+TREM vs ATEZO+BEWA jako ocenę minimalizacji kosztów. Ze względu na ograniczenia metodologiczne, wyniki porównania pośredniego są mniej wiarygodne względem porównania *head-to-head*, co może wpływać na wnioskowanie z analizy.
- Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2006*), w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem

porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok. Taka sytuacja generalnie zachodzi w przypadku porównywanych technologii (DURV+TREM i ATEZO+BEWA), jednakże zastosowanie tremelimumabu ma charakter jednorazowego podania na początku terapii, co powoduje, że koszt całej terapii DURV+TREM jednak w pewnym stopniu będzie zmieniał się w zależności od przyjętego horyzontu czasowego. W związku z tym, w analizie zdecydowano się wydłużyć horyzont czasowy do 2 lat, co odpowiada pełnej pierwszej decyzji refundacyjnej.

## 10 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu porównania kosztów zastosowania immunoterapii durwalumabem skojarzonej z tremelimumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego oraz terapii atezolizumabem stosowanym w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016);
- 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. (MZ 24/10/2023).

Podstawowym źródłem danych dla modelu ekonomicznego było badanie rejestracyjne III fazy *HIMALAYA* – randomizowana próba klinicznej *open label*, oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej tremelimumabem i durwalumabem w leczeniu chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Z uwagi na braku istotnych różnic w efektywności klinicznej pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorem w porównaniu pośrednim (AKL IMFINZI+IMJUDO 2025), a w konsekwencji tego uznania ich za równo efektywne we wnioskowanym wskazaniu, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną przyjęto analizę minimalizacji-kosztów. W przypadku analizy CMA dokonuje się

wyłącznie porównania kosztów powiązanych z uwzględnionymi opcjami terapeutycznymi, co znacząco upraszcza strukturę modelu. Analizę CMA przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, uwzględniając stopy dyskontowania wynoszące 5% rocznie dla kosztów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez RSS. W analizie kosztów uwzględniono wszystkie najważniejsze kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia nowotworów: koszty lekowe, koszty administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania i leczenia zdarzeń niepożądanych. W oszacowaniu kosztów jednostkowych wykorzystano najbardziej aktualne katalogi leków i świadczeń NFZ, comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych, a także dane z przetargów dotyczących dostawy produktów leczniczych i wyrobów medycznych, dostępnych na portalu [platformazakupowa.pl](http://platformazakupowa.pl), natomiast zużycie najważniejszych zasobów określono w oparciu o badanie HIMALAYA.

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego (APD IMFINZI+IMJUDO 2025), rak wątrobowokomórkowy (HCC) to nowotwór złośliwy o bardzo złym rokowaniu, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym stadium choroby, dla których nie ma możliwości zastosowania leczenia operacyjnego ani terapii lokoregionalnych.

W wytycznych ESMO skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem zostało uznane na równi ze skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem za standard leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC wsparty najwyższym poziomem dowodów (kategoria rekomendacji I, A), z najwyższym stopniem klinicznej korzyści według ESMO (stopień 5), nadawanym terapiom znacząco wydłużającym przeżycie i poprawiającym czas do pogorszenia jakości życia. Polscy pacjenci nie mają więc dostępu do silnie rekomendowanego wytycznymi praktyki klinicznej leczenia skojarzonego durwalumabem i tremelimumabem. Co istotne, w wytycznych ESMO wyraźnie podkreślono, że kluczowe znaczenie dla wyboru pomiędzy powyższymi opcjami leczenia ma uwzględnienie profilu działań niepożądanych – zaznaczono, że stosowanie skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem zwiększa ryzyko krwawienia z żylaków przełyku, dlatego przed jego podaniem zaleca się wykonanie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu diagnostyki i leczenia ewentualnych żylaków i odpowiedniego zarządzania profilem bezpieczeństwa zastosowania terapii schematem atezolizumab z bewacyzumabem (APD IMFINZI+IMJUDO 2025).

Obecność wysokiego ryzyka krwawienia może zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych, co wykazano w przypadku terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem ocenianym w badaniu

IMBRAVE 150. Konieczność wykonania gastrokopii w celu wykrycia żylaków przełyku wysokiego ryzyka, a w przypadku ich obecności również podwiązania endoskopowego generuje dodatkowe koszty po stronie płatnika i jednocześnie sprawia, że schemat ten nie ma optymalnego profilu bezpieczeństwa, który wymaga specjalistycznej opieki i dodatkowych nakładów finansowych w porównaniu do skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem (schematu STRIDE). Szacuje się, że około 20% chorych może dotyczyć nieoptymalny profil bezpieczeństwa terapii atezolizumabem z bewacyzumabem.

Podobnie jak wytyczne ESMO również wytyczne NCCN wymieniają terapię skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem, jako opcję preferowaną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC (kategoria 1 rekomendacji wg skali NCCN). Obok niej, jako inną opcję preferowaną wskazano skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu (kategoria 1 rekomendacji wg skali NCCN), jednocześnie zaznaczając również, że pacjenci powinni przejść odpowiednią ocenę endoskopową ryzyka krwawień i, jeśli to konieczne, leczenie żylaków przełyku w ciągu około 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii, co również wskazuje na nieoptymalny profil bezpieczeństwa tej terapii.

Co więcej, zgodnie z *APD IMFINZI+IMJUDO 2025*, istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia dodatkowych terapii, które mogłyby znacząco wydłużyć przeżycie u wszystkich pacjentów z nieresekcyjnym HCC kwalifikujących się do immunoterapii, ze szczególnie istotnym celem jakim jest osiągnięcie wydłużenia przeżycia całkowitego powyżej 24 miesięcy. Nowe formy leczenia powinny także charakteryzować się lepszym w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami profilem bezpieczeństwa, tak by nie wpływać w sposób istotny na pogorszenie jakości życia chorych. Ich wprowadzenie jest szczególnie istotne dla chorych, dla których profil bezpieczeństwa obecnie dostępnych terapii nie jest optymalny, m.in. z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Zapewniłoby to alternatywne opcje leczenia dla tych pacjentów i dostępność innych opcji leczenia dla klinicystów. W przeciwieństwie do wnioskowanej interwencji, żadna z dostępnych terapii nie wykazała dotychczas wydłużenia przeżycia powyżej 24 miesięcy – odnotowywane w badaniach mediany przeżycia wynosiły 13,6 miesiąca dla lenwatynibu, 12,3–13,4 miesiąca dla sorafenibu oraz 19,2 miesiąca dla skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem. Dane wskazują również na ograniczoną długoterminową przeżywalność – roczna przeżywalność pacjentów leczonych sorafenibem wynosiła 44%, co stanowiło jedynie niewielką przewagę nad placebo (33%). **W przypadku terapii atezolizumabem i bewacyzumabem brak jest informacji na temat przeżycia powyżej 24 miesięcy, pomimo że zaktualizowana analiza z badania *IMbrave-150* obejmowała medianę czasu obserwacji wynoszącą 15,6 miesiąca (*APD IMFINZI+IMJUDO 2025*).**

W związku z aspektami przedstawionymi powyżej, odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę kliniczną tej grupy chorych jest właśnie schemat STRIDE, dla którego zakłada się przejmowanie udziałów skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem. W ramach ustabilizowanego rynku immunoterapii schemat STRIDE (durwalumab z tremelimumabem) będzie przejmował udziały skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem w populacji chorych na HCC z Child-Pugh A, z uwagi na lepszy profil bezpieczeństwa, niewymagający dodatkowych nakładów finansowych i specjalistycznej opieki związanej z profilaktyką/leczaniem krwawień (APD IMFINZI+IMJUDO 2025).

Warto zaznaczyć, że **obecnie terapia skojarzona durwalumabem i tremelimumabem refundowana jest w 12 krajach europejskich (Austrii, Belgii, Bułgarii, Chorwacji, Danii, Francji, Hiszpanii, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii, Szwecji i we Włoszech), w populacji zgodnej z zakresem wskazania refundacyjnego (APD IMFINZI+IMJUDO 2025).**

Przeprowadzona analiza minimalizacji-kosztów porównująca koszty pacjentoterapii schematów DURV+TREM oraz ATEZO+BEWA wskazuje na oszczędności dla płatnika względem stosowanego obecnie w rozważanym wskazaniu schematu ATEZO+BEWA.

W analizie minimalizacji kosztów (STRIDE vs ATEZO+BEWA), największy wpływ na wyniki miał parametr związany ze zmianą kosztu leku IMFINZI o 5%. W scenariuszach uwzględniających wzrost lub spadek kosztu IMFINZI o 5% koszt wnioskowanej technologii jest niższy od komparatora odpowiednio

W przeprowadzonym systematycznym przeglądzie literatury mającym na celu znalezienie analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanego wskazania, odnaleziono 6 opracowań, które spełniały predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu: raport kanadyjski (CADTH 2023), 4 analizy pełnotekstowe (Lian 2024, Liao 2024, Wen 2024, Xiong 2024) oraz jedno doniesienie konferencyjne (Tang 2023). Dodatkowo w ramach wyszukiwania uzupełniającego, które obejmowało portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dwie oceny terapii skojarzonej DURV+TREM: w warunkach brytyjskiego (NICE 2025) oraz kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia (CADTH 2024).

Każda z publikacji zawierała wyniki analizy kosztów-użyteczności, dodatkowo w Xiong 2024 przeprowadzono analizę kosztów-efektywności. W każdej z analiz populację docelową stanowili chorzy na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, u których nie zastosowano wcześniej leczenia systemowego. Autorzy analizy stosowali model przeżycia podzielonego (CADTH 2023, Lian

2024, Xiong 2024) lub model Markowa (Liao 2024, Tang 2023, Wen 2024). W większości prac (z wyjątkiem Lian 2024 i Tang 2023) głównym źródłem danych klinicznych było badanie RCT HIMALAYA, w której oceniano efektywność terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem (schemat STRIDE) w ramach leczenia 1. linii chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC. W większości prac (CADTH 2023, Lian 2024, Liao 2024, Wen 2024) przyjęto również dożywotni horyzont analizy (10 lub 15-letni). Wyjątek stanowiła analiza Xiong 2024, w której zastosowano 4-letni horyzont czasowy.

W raporcie CADTH 2023 przedstawiono jedynie wyniki opracowane przez analityków CADTH, nie uwzględniono natomiast wyników uzyskanych przez sponsora. Analitycy CADTH przeprowadzili własną analizę, w której uzyskany ICUR wyniósł 265 036 \$/QALY. W dokumencie Lian 2024 przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności dla sorafenibu względem pozostałych terapii (w tym schematu STRIDE), uzyskując wynik ICUR 800 755 \$/QALY. W analizie Liao 2024 wykazano natomiast dominację leczenia skojarzonego DURV+TREM (STRIDE) nad sorafenibem. Wynik ten odbiega znacznie od wyniku ICUR dla porównania tych terapii (STRIDE vs SORA) uzyskanego w analizie Xiong 2024 (ICUR: 97 995,51 \$/QALY). Wpływ na uzyskane wyniki mógł mieć m.in. zastosowany horyzont analizy (dożywotni vs 4-letni). W dokumencie Tang 2023 przedstawiono wynik ICUR dla porównania schematu STRIDE oraz durwalumabu w monoterapii, w wysokości 338 296 \$/QALY. Również dla tego porównania w analizie Xiong 2024 uzyskano o wiele wyższy wynik (ICUR: 754 408,92 \$/QALY). W publikacji Wen 2024 przedstawiono wyniki oceny kosztów-żyteczności dla leczenia schematem C+R, względem którego terapia schematem STRIDE została zdominowana.

Ze względu na znaczące różnice w warunkach refundacji świadczeń opieki zdrowotnej pomiędzy polskim a zagranicznymi systemami ochrony zdrowia, bezpośrednie porównanie wyników odnalezionych w ramach przeglądu analiz nie było możliwe.

## 11 Wnioski końcowe

Przeprowadzona dla porównania schematu DURV+TREM z terapią skojarzoną ATEZO+BEWA analiza minimalizacji-kosztów porównująca koszty pacjentoterapii wykazała, że skojarzenie durwalumabu i tremelimumabu jest interwencją tańszą, generującą oszczędności dla płatnika względem stosowanego obecnie w rozważanym wskazaniu schematu ATEZO+BEWA, w wysokości [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta w przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym (rok 1. + rok 2.).

Według aktualnych zaleceń, dla pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii podstawę leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC stanowi skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem (schemat STRIDE badania HIMALAYA) lub atezolizumabu z bewacyzumabem (schemat badania Imbrave 150), natomiast dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia immunoterapią podstawę leczenia w rozpatrywanym wskazaniu stanowi leczenie sorafenibem lub lenwatynibem w monoterapii.

W wytycznych ESMO skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem zostało uznane na równi ze skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem za standard leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC wsparty najwyższym poziomem dowodów (kategoria rekomendacji I, A), z najwyższym stopniem klinicznej korzyści według ESMO (stopień 5), nadawanym terapiom znacząco wydłużającym przeżycie i poprawiającym czas do pogorszenia jakości życia. Co istotne, w wytycznych ESMO wyraźnie podkreślono również, że kluczowe znaczenie dla wyboru pomiędzy tymi opcjami leczenia ma uwzględnienie profilu działań niepożądanych. (APD IMFINZI+IMJUDO 2025).

Profil bezpieczeństwa skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem będącego standardową terapią dla chorych na HCC z Child-Pugh A I linii refundowaną w Polsce nie jest optymalny w porównaniu do skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem (schematu STRIDE), ze względu na konieczność wykonania gastrokopii w celu wykrycia żylaków przełyku wysokiego ryzyka, a w przypadku ich obecności również podwiązania endoskopowego generuje dodatkowe koszty po stronie płatnika. Szacuje się, że około 20% chorych może dotyczyć nieoptymalny profil bezpieczeństwa terapii atezolizumabem z bewacyzumabem. Dodatkowo, jak wskazano wcześniej, w przeciwieństwie do wnioskowanej interwencji, żadna z dostępnych terapii nie wykazała dotychczas wydłużenia przeżycia powyżej 24 miesięcy (APD IMFINZI+IMJUDO 2025).

Powoduje to, że skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem - w przypadku objęcia refundacją – będzie preferowaną opcją leczenia wobec schematu skojarzonego atezolizumab z bewacyzumabem ze względu na porównywalną skuteczność (analogiczna pozycja w wytycznych) i jednocześnie lepszy profil bezpieczeństwa (wskazywany również przez wytyczne). W ramach ustabilizowanego rynku immunoterapii schemat STRIDE (durwalumab z tremelimumabem) będzie przejmował udziały skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem w populacji chorych na HCC z Child-Pugh A, z uwagi na lepszy profil bezpieczeństwa, niewymagający dodatkowych nakładów finansowych i specjalistycznej opieki związanej z profilaktyką/leczeniem krwawień.

Podsumowując powyższe rozważania, prognozowane jest dynamicznie rosnące rozpowszechnienie schematu durwalumab z tremelimumabem pośród pacjentów kwalifikujących się dotychczas do leczenia schematem atezolizumab z bewacyzumabem, a objęcie finansowaniem terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem w ramach programu lekowego wśród pacjentów Child-Pugh A, kwalifikujących się do immunoterapii może przyczynić się do potencjalnych oszczędności w systemie opieki zdrowotnej poprzez redukcję kosztów związanych z badaniami przesiewowymi oraz zarządzaniem ryzykiem krwawień związanych z leczeniem i stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów, zwłaszcza w zakresie poprawy profilu bezpieczeństwa terapii.

## 12 Załączniki

### 12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 46. Autorzy analizy ekonomicznej.

| Autorzy    | Udział w opracowaniu raportu                                |
|------------|-------------------------------------------------------------|
| [REDACTED] | bieżące konsultacje                                         |
|            | ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu              |
| [REDACTED] | modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich |
|            | analiza kosztów                                             |
| [REDACTED] | dyskusja                                                    |
| [REDACTED] | opis metodyki analizy                                       |
|            | przeprowadzenie obliczeń i opis wyników                     |
|            | przegląd systematyczny analiz ekonomicznych                 |
|            | przegląd systematyczny użyteczności                         |
|            | opis ograniczeń analizy, dyskusja                           |
|            | walidacja modelu                                            |
| [REDACTED] | korekta i formatowanie tekstu                               |
|            | modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich |
|            | analiza wrażliwości                                         |
|            | dyskusja                                                    |
|            | przeprowadzenie obliczeń i opis wyników                     |
| [REDACTED] | bieżące konsultacje                                         |
|            | korekta i formatowanie tekstu                               |
|            | ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu      |

## 12.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

### 12.2.1 Metodyka

#### 12.2.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

#### 12.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 47. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

| Zakres kryterium | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                | Kryteria wykluczenia                      |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Populacja        | Dorośli chorzy na zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC, wcześniej nie leżeni systemowo                                                                                                                                                                                          | Inna niż określona w kryteriach włączenia |
| Interwencja      | Terapia skojarzona IMFINZI (durwalumab) + IMJUDO (tremelimumab)                                                                                                                                                                                                                   | Inna niż określona w kryteriach włączenia |
| Komparator       | Dowolny                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                         |
| Metodyka         | Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim i niemieckim | Niezgodna z kryteriami włączenia          |

#### 12.2.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono **25. marca 2025 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

*Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii DURV+TREM w leczeniu zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego – *Pubmed*.

| Nr | Zapytania (kwerendy)                                                                                                                                                                                                                           | Liczba wyników |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| #1 | hepatic OR hepatocellular OR liver                                                                                                                                                                                                             | 1 488 735      |
| #2 | cancer OR carcinoma                                                                                                                                                                                                                            | 5 384 261      |
| #3 | #1 AND #2                                                                                                                                                                                                                                      | 433 106        |
| #4 | HCC                                                                                                                                                                                                                                            | 88 921         |
| #5 | #3 OR #4                                                                                                                                                                                                                                       | 436 817        |
| #6 | (IMFINZI OR durvalumab) AND (IMJUDO OR tremelimumab)                                                                                                                                                                                           | 431            |
| #7 | "economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation" | 1 290 026      |
| #8 | #5 AND #6 AND #7                                                                                                                                                                                                                               | 9              |

Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii DURV+TREM w leczeniu zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego – *Cochrane Library*.

| Nr | Zapytania (kwerendy)                                                                                                                                                                                                                           | Liczba wyników |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| #1 | hepatic OR hepatocellular OR liver                                                                                                                                                                                                             | 90 985         |
| #2 | cancer OR carcinoma                                                                                                                                                                                                                            | 252 987        |
| #3 | #1 AND #2                                                                                                                                                                                                                                      | 22 673         |
| #4 | HCC                                                                                                                                                                                                                                            | 4 741          |
| #5 | #3 OR #4                                                                                                                                                                                                                                       | 23 108         |
| #6 | (IMFINZI OR durvalumab) AND (IMJUDO OR tremelimumab)                                                                                                                                                                                           | 451            |
| #7 | "economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation" | 114 748        |

IMFINZI (durvalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Liczba wyników |
|----|----------------------|----------------|
| #8 | #5 AND #6 AND #7     | 7              |

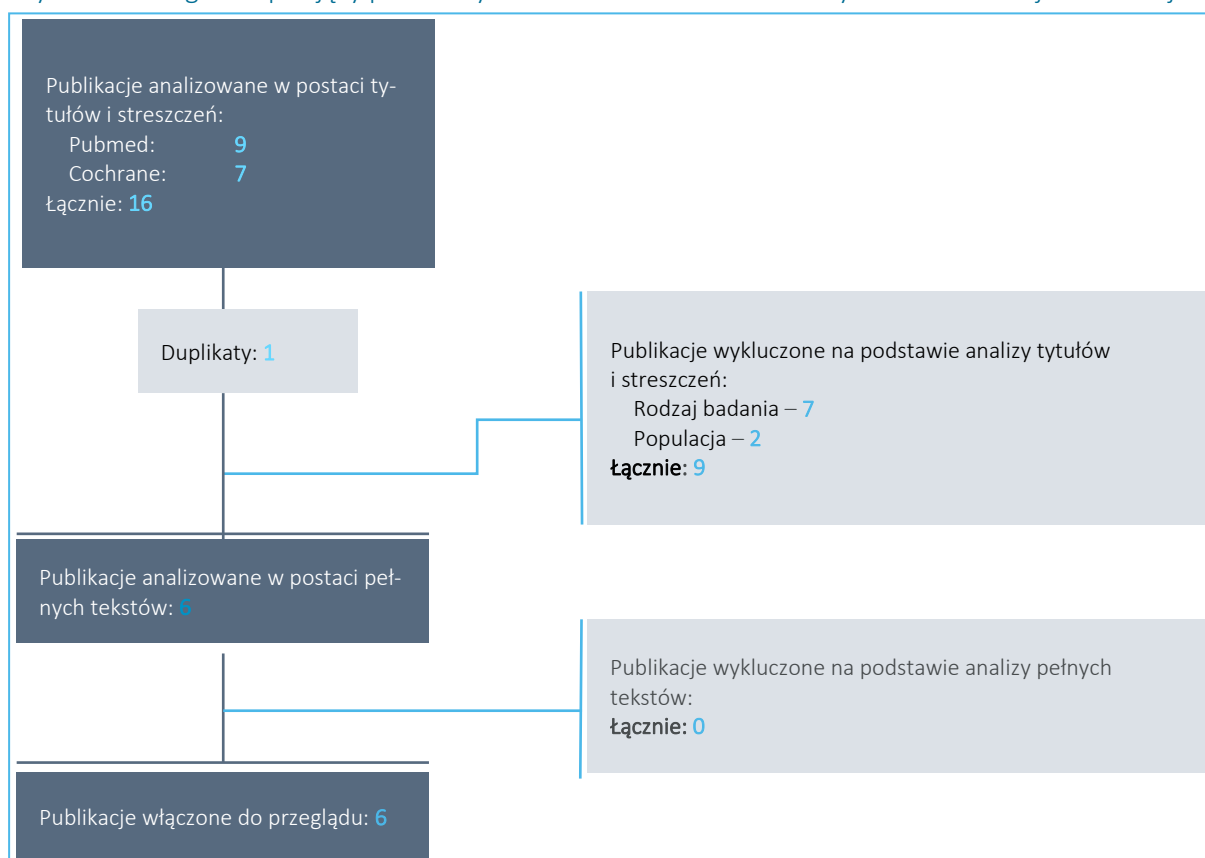
W wyniku przeszukiwania baz medycznych zidentyfikowano łącznie **16 trafień**, które zostały poddane analizie.

### 12.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 16 publikacji. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów odnaleziono 6 publikacji, spełniających przyjęte kryteria: raport kanadyjski (*CADTH 2023*), 4 analizy pełnotekstowe (*Lian 2024*, *Liao 2024*, *Wen 2024*, *Xiong 2024*) oraz jedno doniesienie konferencyjne (*Tang 2023*). Szczegóły dotyczące metodyki oraz wyników zawartych w odnalezionych dokumentach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Charakterystyka metodyki oraz wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

| Źródło                              | Metodyka                                                                                                                                            | Porównanie                                       | Wynik analizy podstawowej                                |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| CADTH 2023<br>(Kanada)              | ▪ Populacja: dorośli chorzy na nieoperacyjnego HCC, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego                                             |                                                  |                                                          |
|                                     | ▪ Sposób modelowania: PSM                                                                                                                           |                                                  |                                                          |
|                                     | ▪ Typ analizy: CUA                                                                                                                                  | STRIDE vs SORA,                                  | <b>Wyniki CADTH<sup>2</sup></b>                          |
|                                     | ▪ Perspektywa: płatnik publiczny, koszty w \$                                                                                                       |                                                  | STRIDE vs SORA                                           |
|                                     | ▪ Horyzont: dożywotni (15 lat)                                                                                                                      | STRIDE vs LEN,                                   | <u>ICUR: 265 036 \$/QALY</u>                             |
|                                     | ▪ Dyskontowanie: bd.                                                                                                                                | STRIDE vs ATEZO+BEWA <sup>2</sup>                | ΔQALY: 0,36                                              |
|                                     | ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>HIMALAYA</i> , porównania MAIC <sup>1</sup> (badania <i>HIMALAYA</i> , <i>IMbrave150</i> , <i>REFLECT</i> ) |                                                  | Δkoszty: 95 359 \$                                       |
|                                     | ▪ Źródło użyteczności: bd.                                                                                                                          |                                                  |                                                          |
| ▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY |                                                                                                                                                     |                                                  |                                                          |
|                                     |                                                                                                                                                     |                                                  | SORA vs STRIDE <sup>5</sup>                              |
|                                     |                                                                                                                                                     |                                                  | <u>ICUR: 800 755 \$/QALY</u>                             |
|                                     |                                                                                                                                                     |                                                  | Obliczenia na podstawie dostępnych danych <sup>6</sup> : |
| Lian 2024<br>(Stany Zjednoczone)    | ▪ Populacja: chorzy na nieoperacyjnego HCC (w leczeniu 1L)                                                                                          |                                                  | STRIDE vs SORA                                           |
|                                     | ▪ Sposób modelowania: PSM                                                                                                                           |                                                  | <u>ICUR: 822 380 \$/QALY</u>                             |
|                                     | ▪ Typ analizy: CUA                                                                                                                                  |                                                  | ΔQALY: 0,35                                              |
|                                     | ▪ Perspektywa: płatnik publiczny, społeczna, koszty w \$                                                                                            | ATEZO+BEWA, STRIDE, DURV, LEN, SORA <sup>5</sup> | Δkoszty: 287 833 \$                                      |
|                                     | ▪ Horyzont: 10-letni                                                                                                                                |                                                  | STRIDE vs ATEZO+BEWA                                     |
|                                     | ▪ Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty)                                                                                                               |                                                  | <u>ICUR: zdominowany</u>                                 |
|                                     | ▪ Źródło danych klinicznych: metaanaliza <i>Vogel 2023</i> <sup>3</sup>                                                                             |                                                  | ΔQALY: -0,25                                             |
|                                     | ▪ Źródło użyteczności: raport <i>NICE TA551</i> <sup>4</sup>                                                                                        |                                                  | Δkoszty: 168 623 \$                                      |
|                                     | ▪ Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY                                                                                                                |                                                  |                                                          |
|                                     |                                                                                                                                                     |                                                  |                                                          |
|                                     |                                                                                                                                                     |                                                  | <u>ICUR: 2 083 093 \$/QALY</u>                           |
|                                     |                                                                                                                                                     |                                                  | ΔQALY: 0,15                                              |
|                                     |                                                                                                                                                     |                                                  | Δkoszty: 312 464 \$                                      |
|                                     |                                                                                                                                                     |                                                  | STRIDE vs LEN                                            |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

| Źródło                                  | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Porównanie                                                  | Wynik analizy podstawowej                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                             | <u>ICUR: dominujący</u><br>ΔQALY: 0,21<br>Δkoszty: -1 662 \$                                                                                                                        |
| <i>Liao 2024</i><br>(Stany Zjednoczone) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: chorzy na nieoperacyjnego HCC (w leczeniu 1L)</li> <li>Sposób modelowania: model Markowa</li> <li>Typ analizy: CUA</li> <li>Perspektywa: płatnik publiczny, koszty w \$</li> <li>Horyzont: dożywotni</li> <li>Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty)</li> <li>Źródło danych klinicznych: badanie <i>HIMALAYA</i></li> <li>Źródło użyteczności: analizy <i>Liao 2019<sup>7</sup></i>, <i>Camma 2013<sup>8</sup></i>, <i>Wen 2021<sup>9</sup></i></li> <li>Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY</li> </ul>              | STRIDE vs SORA                                              | <u>ICUR: dominujący</u><br>ΔQALY: 0,29<br>Δkoszty: -30 179 \$<br>INMB: 72 762 \$                                                                                                    |
| <i>Tang 2023</i><br>(Stany Zjednoczone) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: chorzy na zaawansowanego HCC</li> <li>Sposób modelowania: model Markowa</li> <li>Typ analizy: CUA</li> <li>Perspektywa: płatnik publiczny, koszty w \$</li> <li>Horyzont: bd.</li> <li>Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty)</li> <li>Źródło danych klinicznych: badanie NCT02519348<sup>10</sup></li> <li>Źródło użyteczności: dane literaturowe<sup>10</sup></li> <li>Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY</li> </ul>                                                                                              | STRIDE vs DURV                                              | <u>ICUR: 338 296 \$/QALY</u><br>ΔQALY: 0,30<br>Δkoszty: 102 335 \$                                                                                                                  |
|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                             | STRIDE vs C+R<br><u>ICUR: zdominowany</u><br>Obliczenia na podstawie dostępnych danych <sup>6</sup> :                                                                               |
| <i>Wen 2024</i><br>(Chiny)              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: chorzy na nieoperacyjnego HCC (w leczeniu 1L)</li> <li>Sposób modelowania: model Markowa</li> <li>Typ analizy: CUA</li> <li>Perspektywa: płatnik publiczny, koszty w \$</li> <li>Horyzont: dożywotni (10 lat)</li> <li>Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty)</li> <li>Źródło danych klinicznych: badanie <i>HIMALAYA</i></li> <li>Źródło użyteczności: analizy <i>Wen 2021<sup>9</sup></i>, <i>Camma 2013<sup>8</sup></i>, <i>Peter 2014<sup>11</sup></i></li> <li>Próg opłacalności: 35 526,90 \$/QALY</li> </ul> | STRIDE, ATEZO+BEWA, C+R, PEM-BRO+LEN, SIN+BEV <sup>12</sup> | STRIDE vs ATEZO+BEWA<br><u>ICUR: zdominowany</u><br>ΔQALY: -0,17<br>Δkoszty: 13 603,95 \$<br>STRIDE vs SIN+BEV<br><u>ICUR: zdominowany</u><br>ΔQALY: -0,39<br>Δkoszty: 57 627,41 \$ |
|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                             | STRIDE vs C+R<br><u>ICUR: zdominowany</u><br>ΔQALY: -0,18<br>Δkoszty: 72 479,74 \$                                                                                                  |

| Źródło                                      | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Porównanie                                  | Wynik analizy podstawowej                                                                                                        |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                             | STRIDE vs PEMBRO+LEN<br><u>ICUR: zdominowany</u><br>ΔQALY: -0,1<br>Δkoszty: 29 206,48 \$                                         |
|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                             | STRIDE vs SORA<br><u>ICUR: 97 995,51 \$/QALY</u><br>ICER: 71 706,28 \$/LY<br>ΔQALY: 0,20<br>ΔLY: 0,27<br>Δkoszty: 19 256,48 \$   |
| <i>Xiong 2024</i><br>(Stany<br>Zjednoczone) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: chorzy na nieoperacyjnego HCC (w le-<br/>czeniu 1L)</li> <li>Sposób modelowania: PSM</li> <li>Typ analizy: CUA, CEA</li> <li>Perspektywa: społeczna, koszty w \$</li> <li>Horyzont: 48 miesięcy (4-letni)</li> <li>Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty)</li> <li>Źródło danych klinicznych: badanie <i>HIMALAYA</i></li> <li>Źródło użyteczności: analiza <i>Camma 2013</i><sup>8</sup></li> <li>Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY</li> </ul> | STRIDE vs<br>SORA,<br><br>STRIDE vs<br>DURV | STRIDE vs DURV<br><u>ICUR: 754 408,92 \$/QALY</u><br>ICER: 567 249,39 \$/LY<br>ΔQALY: 0,08<br>ΔLY: 0,11<br>Δkoszty: 63 816,35 \$ |

C+R – camrelizumab + rivocezanib;

INMB – Inkrementalny współczynnik korzyści monetarnej netto (z ang. *incremental net monetary benefit*);

LEN – lenwatynib;

SIN – sintilimab;

- analiza MAIC została przeprowadzona i dostarczona przez sponsora; autorzy nie podali szczegółów dot. publikacji; badanie *IMbrave150* dotyczyło oceny efektywności klinicznej leczenia skojarzonego ATEZO+BEWA, natomiast badanie *REFLECT* – oceny efektywności klinicznej terapii lenwatynibem;
- W dokumencie zaznaczono, że sponsor przeprowadził porównanie dla schematu STRIDE względem sorafenibu, lenwatynibu oraz terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem; CADTH przedstawiło jedynie wyniki analizy przeprowadzonej przez analityków CADTH dla porównania schematu STRIDE i sorafenibu;
- Vogel A, Finn RS, Blanchet Zumofen MH, Heuser C, Alvarez JS, Leibfried M, Mitchell CR, Batson S, Redhead G, Gaillard VE, Kudo M. Atezolizumab in Combination with Bevacizumab for the Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma in the First-Line Setting: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Liver Cancer*. 2023 Jul 29;12(6):510-520. doi: 10.1159/000533166. PMID: 38058419; PMCID: PMC10697759;
- NICE. Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance. TA551. Published: 19 December 2018.
- autorzy analizy przedstawili oszacowania kosztów oraz efektów terapii stosowanych w leczeniu 1L chorych na nieoperacyjnego HCC: sorafenibu, skojarzenia ATEZO+BEWA, skojarzenia TREM+DURV (STRIDE), durwalumabu w monoterapii oraz lenwatynibu; przeprowadzono CUA dla sorafenibu względem pozostałych terapii.
- na podstawie dostępnych danych dotyczących kosztów oraz efektów zdrowotnych przeprowadzono uproszczone obliczenia ICUR dla schematu STRIDE względem pozostałych terapii;
- Liao W, Huang J, Hutton D, et al. Cost effectiveness analysis of cabozantinib as second-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2019; 39(12): 2408–2416;
- Camma C, Cabibbo G, Petta S, et al. Costeffectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57(3): 1046–1054;
- Wen F, Zheng H, Zhang P, et al. Atezolizumab and bevacizumab combination compared with sorafenib as the first-line systemic treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis in China and the United states. *Liver Int* 2021; 41(5): 1097–10104;
- brak szczegółowych informacji;
- Peter S, Eggersdorfer M, van Asselt D, et al. Selected nutrients and their implications for health and disease across the lifespan: a roadmap. *Nutrients*. 2014;6:6076-6094;
- autorzy analizy przedstawili oszacowania kosztów oraz efektów terapii stosowanych w leczeniu 1L chorych na nieoperacyjnego HCC: skojarzenia TREM+DURV (STRIDE), skojarzenia ATEZO+BEWA, C+R, PEMBRO+LEN, SIN+BEV; przeprowadzono CUA dla schematu camrelizumab + rivocezanib względem pozostałych terapii.

Każda z publikacji zawierała wyniki analizy kosztów-użyteczności, dodatkowo w *Xiong 2024* przeprowadzono analizę kosztów-efektywności. W każdej z analiz populację docelową stanowili chorzy na

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, u których nie zastosowano wcześniej leczenia systemowego. Autorzy analizy stosowali model przeżycia podzielonego (*CADTH 2023, Lian 2024, Xiong 2024*) lub model Markowa (*Liao 2024, Tang 2023, Wen 2024*). W większości prac (za wyjątkiem *Lian 2024* i *Tang 2023*) głównym źródłem danych klinicznych było badanie RCT *HIMALAYA*, w której oceniano efektywność terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem (schemat STRIDE) w ramach leczenia 1. linii chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC. W większości prac (*CADTH 2023, Lian 2024, Liao 2024, Wen 2024*) przyjęto również dożywotni horyzont analizy (10 lub 15-letni). Wyjątek stanowiła analiza *Xiong 2024*, w której zastosowano 4-letni horyzont czasowy.

W raporcie *CADTH 2023* przedstawiono jedynie wyniki opracowane przez analityków CADTH, nie uwzględniono natomiast wyników uzyskanych przez sponsora. Analitycy CADTH przeprowadzili własną analizę, w której uzyskany ICUR wyniósł 265 036 \$/QALY.

W dokumencie *Lian 2024* przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla sorafenibu względem pozostałych terapii (w tym schematu STRIDE), uzyskując wynik ICUR 800 755 \$/QALY.

W analizie *Liao 2024* wykazano natomiast dominację leczenia skojarzonego DURV+TREM (STRIDE) nad sorafenibem. Wynik ten odbiega znacznie od wyniku ICUR dla porównania tych terapii (STRIDE vs SORA) uzyskanego w analizie *Xiong 2024* (ICUR: 97 995,51 \$/QALY). Wpływ na uzyskane wyniki mógł mieć m.in. zastosowany horyzont analizy (dożywotni vs 4-letni).

W dokumencie *Tang 2023* przedstawiono wynik ICUR dla porównania schematu STRIDE oraz durwalumabu w monoterapii, w wysokości 338 296 \$/QALY. Również dla tego porównania w analizie *Xiong 2024* uzyskano o wiele wyższy wynik (ICUR: 754 408,92 \$/QALY).

W publikacji *Wen 2024* przedstawiono wyniki oceny kosztów-użyteczności dla leczenia schematem camrelizumab + rivoceranib, względem którego terapia schematem STRIDE została zdominowana.

### 12.2.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniając systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych, 25. marca 2025 r. wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych

pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD IMFINZI + IMJUDO 2025):

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTCC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 publikacje zagranicznych agencji, oceniające skojarzenie DURV+TREM (schemat STRIDE) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC: raport farmakoekonomiczny *CADTH 2024* oraz raport *NICE 2025*.

Tabela 51. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

| Źródło                                | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Porównanie                                                    | Wynik analizy podstawowej                                                                              |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>NICE 2025</i><br>(Wielka Brytania) | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Populacja: dorośli chorzy na zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego</li> <li>■ Sposób modelowania: PSM</li> <li>■ Typ analizy: CUA</li> <li>■ Perspektywa: płatnik publiczny, koszty w £</li> <li>■ Horyzont: dożywotni (40 lat)</li> <li>■ Dyskontowanie: 3,5% (koszty i efekty)</li> <li>■ Źródło danych klinicznych: badanie <i>HIMALAYA</i>, metaanaliza sieciowa (badania <i>HIMALAYA</i>, <i>IM-brave150</i>, <i>REFLECT</i>)</li> <li>■ Źródło użyteczności: badanie <i>HIMALAYA</i>, analiza <i>Hernandez-Alava 2023</i><sup>1</sup></li> <li>■ Próg opłacalności: 30 000 £/QALY</li> </ul> | STRIDE vs ATEZO+BEWA,<br><br>STRIDE vs SORA,<br>STRIDE vs LEN | STRIDE vs ATEZO+BEWA,<br><u>ICUR: dominujący</u><br><br>STRIDE vs SORA, STRIDE vs LEN<br>ICUR niejawny |
| <i>CADTH 2024</i><br>(Kanada)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Populacja: dorośli chorzy na nieoperacyjnego HCC, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego</li> <li>■ Sposób modelowania: PSM</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | STRIDE vs SORA,<br>STRIDE vs LEN,<br>STRIDE vs ATEZO+BEWA     | <b>Wyniki sponsora</b><br>STRIDE vs SORA<br><u>ICUR: 219 363 \$/QALY</u><br>ΔQALY: 0,59                |

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

| Źródło | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Porównanie | Wynik analizy podstawowej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Typ analizy: CUA</li> <li>Perspektywa: płatnik publiczny, koszty w \$</li> <li>Horyzont: dożywotni (15 lat)</li> <li>Dyskontowanie: 1,5% (koszty i efekty).</li> <li>Źródło danych klinicznych: badanie <i>HIMALAYA</i>, porównania MAIC<sup>1</sup> (badania <i>HIMALAYA</i>, <i>IMbrave150</i>, <i>REFLECT</i>)</li> <li>Źródło użyteczności: badanie <i>HIMALAYA</i>, analizy <i>Xie 2016</i><sup>2</sup>, <i>Shabbarudin 2013</i><sup>3</sup></li> <li>Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY</li> </ul> |            | <p>Δkoszty: 129 424 \$</p> <p>STRIDE vs LEN</p> <p><u>ICUR: 251 382 \$/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,57</p> <p>Δkoszty: 143 288 \$</p> <p>STRIDE vs ATEZO+BEWA</p> <p><u>ICUR: zdominowany</u></p> <p>ΔQALY: -0,18</p> <p>Δkoszty: -106 572 \$</p> <p><b>Wyniki CADTH</b></p> <p>STRIDE vs SORA</p> <p><u>ICUR: 265 036 \$/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,36</p> <p>Δkoszty: 95 359 \$</p> |

- Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EuroQol-5 Dimensions-5 Levels and EuroQol-5 Dimensions-3 Levels (EQ-5D-3L): Results from a United Kingdom (UK) Population Study. *Pharmacoeconomics* 2023;41:199-207;
- Xie F, Pullenayegum E, Gaebel K, et al. A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada. *Med Care*. 2016;54(1):98-105;
- Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):277-288.

W odnalezionych danych do raportu *NICE 2025*, dla schematu STRIDE względem skojarzenia ATEZO+BEWA wykazano ICUR dominujący, natomiast dla porównania z pozostałymi terapiami (sorafenib, lenwatynib), wyniki ICUR zostały zaczerpnięte. Treści dotyczące kosztów i efektów inkrementalnych dla każdego porównania również pozostają niejawne.

W raporcie *CADTH 2024* przedstawiono rozszerzoną wersję oceny udokumentowanej w *CADTH 2023* (zob. Załącznik 12.2.2, Tabela 50). Autorzy opublikowali wyniki ICUR dostarczone wraz z analizą przeprowadzoną przez sponsora. W porównaniu schematu STRIDE z sorafenibem wartość ICUR wyniosła 219 363 \$/QALY, natomiast względem lenwatynibu 251 382 \$/QALY. W przypadku zestawienia z terapią skojarzoną ATEZO+BEWA, schemat STRIDE został zdominowany (niższe koszty, ale również ujemna wartość QALY). Zdaniem analityków CADTH, analiza MAIC przesłana przez sponsora miała ograniczenia metodologiczne i niedokładne oszacowania efektów, co prowadziło do znacznej niepewności wyników analizy. W odniesieniu do przerwania leczenia sponsor założył, że terapie schematem STRIDE oraz sorafenibem będą stosowane również po progresji choroby, natomiast leczenie lenwatynibem oraz terapią skojarzoną atezolizumabem i bewacyzumabem zostaną przerwane w momencie progresji. Eksperti kliniczni konsultowani przez CADTH wskazali, że w momencie progresji choroby pacjenci otrzymają leczenie drugiej linii, bez względu na podawany wcześniej schemat. W związku z powyższym, analitycy CADTH

IMFINZI (durwalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

przeprowadzili własną analizę, w której uzyskany ICUR wyniósł 265 036 \$/QALY. Tak jak w raporcie *CA-DTH 2023*, przedstawiono jedynie wyniki analizy przeprowadzonej dla porównania schematu STRIDE i sorafenibu.

## Spis Tabel

|                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Schemat podania komparatora (ATEZO + BEWA) w leczeniu HCC. ....                                                                                                                              | 20 |
| Tabela 2. Obecne warunki finansowania produktów leczniczych IMFINZI 500 mg i IMJUDO 25 mg (MZ 17/06/2025). ....                                                                                        | 21 |
| Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych IMFINZI (durwalumab) i IMJUDO (tremelimumab). ....                                                                              | 22 |
| Tabela 4. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym. ....                                                                                                                           | 32 |
| Tabela 5. Ocena dopasowania standardowych modeli parametrycznych dla OS wg kryteriów AIC i BIC (TREM+DURV); niezależne dopasowanie krzywych. ....                                                      | 35 |
| Tabela 6. Ocena dopasowania modeli <i>spline</i> dla OS wg kryteriów AIC i BIC (TREM+DURV); niezależne dopasowanie krzywych. ....                                                                      | 35 |
| Tabela 7. Ocena dopasowania standardowych modeli parametrycznych oraz modeli <i>spline</i> dla PFS wg kryteriów AIC i BIC dla schematu DURV+TREM. ....                                                 | 39 |
| Tabela 8. Ocena dopasowania standardowych modeli parametrycznych oraz modeli <i>spline</i> dla TTD wg kryteriów AIC i BIC dla schematu DURV+TREM. ....                                                 | 43 |
| Tabela 9. Schemat dawkowania leków stosowanych w dalszych liniach leczenia HCC (HIMALAYA, dane niepublikowane). ....                                                                                   | 44 |
| Tabela 10. Odsetki chorych otrzymujących dalsze linie leczenia HCC (CSR HIMALAYA 2022). ....                                                                                                           | 44 |
| Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia $\geq 3$ (HIMALAYA, IMbrave150). ....                                                                                      | 45 |
| Tabela 12. Roczny wskaźnik AEs u pacjentów leczonych DURV+TREM i ATEZO+BEWA. ....                                                                                                                      | 46 |
| Tabela 13. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT WT.543.5.2024). ....                                                                                            | 47 |
| Tabela 14. Koszty jednostkowe opakowań IMFINZI (durwalumab) i IMJUDO (tremelimumab). ....                                                                                                              | 48 |
| Tabela 15. Ceny jednostkowe ATEZO+BEWA (NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV, DGL 28/07/2025). ....                                                                                                       | 48 |
| Tabela 16. Średnie koszty oraz zużycie substancji czynnych w przeliczeniu na podanie. ....                                                                                                             | 49 |
| Tabela 17. Średni koszty oraz zużycie substancji czynnych w przeliczeniu na podanie. ....                                                                                                              | 50 |
| Tabela 18. Średnie miesięczne oraz roczne koszty interwencji i komparatorów. ....                                                                                                                      | 50 |
| Tabela 19. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia HCC, stosowanych w programie lekowym oraz chemioterapii (NFZ 72/2025/DGL, NFZ 71/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024). .... | 51 |
| Tabela 20. Koszt diagnostyki w trakcie leczenia we wnioskowanym programie lekowym (NFZ 72/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024). ....                                                                        | 52 |
| Tabela 21. Świadczenia związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia chorych w stanie <i>off treatment</i> . ....                                                                                   | 52 |
| Tabela 22. Koszty jednostkowe procedur związanych z diagnostyką i monitorowaniem leczenia poza programem lekowym, w podziale na stany zdrowotne. ....                                                  | 53 |
| Tabela 23. Schemat dawkowania leków stosowanych w dalszych liniach leczenia HCC. ....                                                                                                                  | 54 |
| Tabela 24. Koszty dalszego leczenia oraz administracji u chorych na HCC. ....                                                                                                                          | 54 |

|                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 25. Koszty dalszych linii leczenia HCC względem ramienia leczenia 1L (DURV+TREM). .....                                                                                | 55 |
| Tabela 26. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie. ....                                                                     | 56 |
| Tabela 27. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na tydzień leczenia. ....                                                                                     | 56 |
| Tabela 28. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022). ....                                                                                   | 57 |
| Tabela 29. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022). ....                       | 58 |
| Tabela 30. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022). ....                              | 58 |
| Tabela 31. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym. ....                                               | 60 |
| Tabela 32. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej. ....                                                                                                       | 60 |
| Tabela 33. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 5/2024/IV) .....                                                           | 61 |
| Tabela 34. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej. ....                                                                                           | 61 |
| Tabela 35. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 5/2024/IV).....                                                                                                  | 62 |
| Tabela 36. Koszt opieki paliatywnej w Polsce. ....                                                                                                                            | 62 |
| Tabela 37. Porównanie wyników modelu z wynikami odnalezionymi w badaniu. ....                                                                                                 | 64 |
| Tabela 38. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa. ....                                                                                                                  | 65 |
| Tabela 39. Warianty analizy wrażliwości minimalizacji kosztów. ....                                                                                                           | 66 |
| Tabela 40. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS. ....                                                                              | 68 |
| Tabela 41. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS. ....                                                                             | 69 |
| Tabela 42. Wyniki analizy progowej CMA, [REDACTED] .....                                                                                                                      | 70 |
| Tabela 43. Wyniki analizy progowej CMA, wariant dodatkowy, [REDACTED] .....                                                                                                   | 70 |
| Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, z uwzględnieniem RSS. ....                                                                                                       | 72 |
| Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, bez uwzględnienia RSS. ....                                                                                                      | 74 |
| Tabela 46. Autorzy analizy ekonomicznej. ....                                                                                                                                 | 83 |
| Tabela 47. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....                                                             | 84 |
| Tabela 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii DURV+TREM w leczeniu zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego – Pubmed. ....           | 85 |
| Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii DURV+TREM w leczeniu zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego – Cochrane Library. .... | 85 |
| Tabela 50. Charakterystyka metodyki oraz wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych. ....                                                                                      | 87 |
| Tabela 51. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych. ....                                                                                                              | 91 |

## Spis Wykresów

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykres 1. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego (PSM).....                                               | 29 |
| Wykres 2. Odsetki pacjentów w stanach zdrowotnych w czasie T. ....                                                 | 30 |
| Wykres 3. Krzywe K-M przeżycia całkowitego (OS) – badanie <i>HIMALAYA</i> . ....                                   | 33 |
| Wykres 4. Dopasowanie standardowych modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla OS,<br>DURV+TREM. ....   | 34 |
| Wykres 5. Dopasowanie modeli <i>spline</i> do krzywych Kaplana-Meiera dla OS, DURV+TREM.....                       | 34 |
| Wykres 6. Krzywe K-M przeżycia całkowitego (OS) – analiza podstawowa. ....                                         | 36 |
| Wykres 7. Krzywe K-M przeżycia wolnego od progresji (PFS) – badanie <i>HIMALAYA</i> .....                          | 37 |
| Wykres 8. Dopasowanie standardowych modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla PFS,<br>DURV+TREM. ....  | 38 |
| Wykres 9. Dopasowanie modeli <i>spline</i> do krzywych Kaplana-Meiera dla PFS, DURV+TREM. ....                     | 38 |
| Wykres 10. Krzywe K-M przeżycia wolnego od progresji (PFS) – analiza podstawowa.....                               | 40 |
| Wykres 11. Krzywe K-M czasu do zakończenia leczenia (TTD) – badanie <i>HIMALAYA</i> . ....                         | 41 |
| Wykres 12. Dopasowanie standardowych modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla TTD,<br>DURV+TREM. .... | 42 |
| Wykres 13. Dopasowanie modeli <i>spline</i> do krzywych Kaplana-Meiera dla TTD, DURV+TREM.....                     | 42 |
| Wykres 14. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - wariant z uwzględnieniem RSS.....                                | 68 |
| Wykres 15. Analiza wrażliwości CMA - Różnica kosztów względem analizy podstawowej, wariant z RSS.....              | 73 |
| Wykres 16. Analiza wrażliwości CMA - Różnica kosztów względem analizy podstawowej, wariant bez RSS.....            | 75 |
| Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji.....               | 86 |

## Piśmiennictwo

- Abou-Alfa 2022** Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence*. 2022;1(8). doi:10.1056/EVIDoA2100070
- Abou-Alfa 2022 Protocol** Protocol for: Ghassan K. Abou-Alfa, George Lau, Masatoshi Kudo, et al. Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid*. DOI: 10.1056/ EVI-Doa2100070.
- AKL IMFINZI + IMJUDO 2025** Aestimo s.c. IMFINZI (durvalumab) + IMJUDO (tremelimumab) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Analiza kliniczna. Kraków, 2025.
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, z ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT WT.521.5.2022** Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.521.5.2022. Świadczenia gwarantowane z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej
- AOTMiT WT.543.5.2024** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139)
- APD IMFINZI + IMJUDO 2025** Aestimo s.c. IMFINZI (durvalumab) + IMJUDO (tremelimumab) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2025.
- CADTH 2023** CADTH. Reimbursement recommendation. Tremelimumab (IMJUDO) in combination with durvalumab (IMFINZI) for the first-line treatment of adult patients with unresectable hepatocellular carcinoma who require systemic therapy. *Canadian Journal of Health Technologies*. November 2023 Volume 3 Issue 11. Dostęp online pod adresem: <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/PC0308/PC0308>. Data ostatniego dostępu: 27.02.2025 r.
- CADTH 2024** CADTH Reimbursement Review. Tremelimumab (IMJUDO) in Combination With Durvalumab (IMFINZI) in Unresectable hepatocellular carcinoma. *Canadian Journal of Health Technologies*. January 2024 Volume 4 Issue 1. Dostęp online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/durvalumab-and-tremelimumab>. Data ostatniego dostępu: 27.02.2025 r.
- Chau 2017** Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. *European Journal of Cancer*. 2017;81:17-25.
- Cheng 2022** Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2022;76(4):862-873. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.030
- ChPL IMFINZI** Charakterystyka produktu leczniczego IMFINZI (durvalumab). Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>. Data ostatniego dostępu: 17.02.2025 r.

IMFINZI (durvalumab)  
IMJUDO (tremelimumab)

w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego  
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

- ChPL IMJUDO** Charakterystyka produktu leczniczego IMJUDO (tremelimumab). Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imjudo>. Data ostatniego dostępu: 17.02.2025 r.
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab). Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>. Data ostatniego dostępu: 17.02.2025 r.
- CSR HIMALAYA 2022** AstraZeneca. Clinical Study Report (CSR): A Randomized, Open-label, Multi-centre Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). Study Code D419CC00002. Edition 1.0, 19th January 2022. Dokument niepublikowany.
- DGL 28/07/2025** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2025 r. opublikowany w związku z § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 9/2025/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
- Domagała 2019** Domagała K, Blacharska-Krzanowska K, Strzępek K. Parenteral nutrition in a patient with advanced cancer. *mp*. 2019;11(4):184-187. doi:10.5114/pm.2019.93187
- Gaugain 2023** Gaugain L, Cawston H, Dubois De Gennes C, et al. Cost-utility analysis of atezolizumab with bevacizumab in untreated unresectable or advanced hepatocellular carcinoma in France. Rizzo A, ed. *PLoS ONE*. 2023;18(1):e0280442. doi:10.1371/journal.pone.0280442
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polish Archives of Internal Medicine*. Published online April 20, 2021. doi:10.20452/pamw.15943
- GRD Durvalumab 2023** AstraZeneca. Durvalumab Global Reimbursement Dossier (GRD) for Durvalumab (IMFINZI®) as a treatment for patients with hepatocellular carcinoma (HCC). November 2023. Dokument niepublikowany.
- GUS 2024** Trwanie życia – tablice. Tablice trwania życia w 2023 roku. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>. Data ostatniego dostępu: 20.02.2025 r
- Ikeda 2021** Ikeda S, Kudo M, Izumi N, Kobayashi M, Azuma M, Meier G, Pan J, Ishii M, Kaneko S. Cost-Effectiveness of Lenvatinib in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinomas in Japan: An Analysis Using Data From Japanese Patients in the REFLECT Trial. *Value Health Reg Issues*. 2021 May;24:82-89. doi: 10.1016/j.vhri.2020.05.009. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33524900.
- Kim 2020** Kim JJ, McFarlane T, Tully S and Wong WW. Lenvatinib Versus Sorafenib as First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Cost–Utility Analysis. *The oncologist*. 2020; 25(3):e512.
- Kobayashi 2019** Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, et al. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. *J Gastroenterol*. 2019;54(6):558-570.
- KRN 2024** Krajowy Rejestr Nowotworów, dane za lata 1999-2021. Dostęp on-line: <https://onkologia.org.pl/>
- Kudo 2018 (badanie REFLECT)** Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with

- unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.
- Lian 2024** Lian D, Gan Y, Xiao D, Xuan D, Liu S, Wei Y. Cost-effectiveness of first-line systemic therapies for unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Dec 18. doi: 10.1111/bcp.16367. Epub ahead of print. PMID: 39694066.
- Liao 2024** Liao W, Xu H, Hutton D, Wu Q, Yang Y, Feng M, Lei W, Bai L, Li J, Li Q. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus tremelimumab as first-line therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2024 Sep 18;16:17588359241274625. doi: 10.1177/17588359241274625. PMID: 39301138; PMCID: PMC11412210
- Mollon 2019** Mollon P, Freemantle N, Benzaghoul F, et al. PCN294 DERIVATION OF UTILITY VALUES FOR PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA BASED ON HRQOL DATA FROM THE PHASE 3 CELESTIAL TRIAL. *Value in Health*. 2019;22:S112.
- MZ 17/06/2025** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.
- MZ 24/10/2023** 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.
- NFZ 02/09/2024** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 września 2024 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r.
- NFZ 71/2025/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 71/2025/DGL z dnia 04-08-2025 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 132/2024/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 72/2025/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 72/2025/DGL z dnia 04-08-2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
- NICE 2025** NICE. Single Technology Appraisal. Durvalumab with tremelimumab for untreated advanced or unresectable hepatocellular carcinoma [ID2725]. Committee Papers. 30th September 2024. Dostęp online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10571/documents/committee-papers>. Data ostatniego dostępu: 27.02.2025 r.
- NICE TA666** Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA666]. Published: 16.12.2020. Dostęp online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666/history>. Data ostatniego dostępu: 14.03.2025 r.
- Rimassa 2024** Rimassa, L. et al. 947MO Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Annals of Oncology*, Volume 35, S656
- Tang 2023** Tang T, Shi L. EE430 Cost-Effectiveness of Tremelimumab or Tremelimumab in Combination with Durvalumab Vs Durvalumab As Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Value in health*, 2023, 26(6), S138.

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Technical Report</b> | Pharmacoeconomic Report: Durvalumab Plus Tremelimumab (STRIDE) for First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Version, Final (Updated) — October 2023.                                                                                                                                                                                             |
| <b>IMFINZI +</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>IMJUDO 2023</b>      | Dokument niepublikowany, dostarczony przez Wnioskodawcę.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>UR</b>               | <b>NFZ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>29/2024/IV</b>       | Uchwała Nr 29/2024/IV z dnia 17-10-2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. Dostęp on-line: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html</a> |
| <b>UR</b>               | <b>NFZ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>5/2024/IV</b>        | Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02-04-2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. Dostęp on-line: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html</a>  |
| <b>Ustawa 2011</b>      | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.                                                                                                                                                                                          |
| <b>Wen 2024</b>         | Wen F, Huang P, Wu Q, Yang Y, Zhou K, Zhang M, Li Q. Promising first-line immuno-combination therapies for unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis. Cancer Med. 2024 Aug;13(16):e70094. doi: 10.1002/cam4.70094. PMID: 39149756; PMCID: PMC11327610.                                                                                      |
| <b>Xiong 2024</b>       | Xiong X, Guo JJ. Cost Effectiveness of Tremelimumab Plus Durvalumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in the USA. Pharmacoeconomics. 2025 Mar;43(3):271-282. doi: 10.1007/s40273-024-01453-0. Epub 2024 Nov 15. PMID: 39546248.                                                                                                                                |
| <b>Zhu 2020</b>         | Zhu AX, Nipp RD, Finn RS, et al. Ramucirumab in the second-line for patients with hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: patient-reported outcomes across two randomised clinical trials. ESMO Open. 2020;5(4):e000797. doi:10.1136/esmoopen-2020-000797                                                                                             |