

Analiza wpływu na budżet płatnika

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

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	5
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	14
1 Cel analizy	15
2 Metodyka	15
2.1 Porównywane scenariusze	16
2.2 Perspektywa analizy	17
2.3 Horyzont czasowy	18
3 Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych IMFINZI i IMJUDO oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
4 Populacja docelowa	22
4.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	22
4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	30
4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	31
5 Udziały technologii wnioskowanej i opcjonalnej w porównywanych scenariuszach	31
5.1 Scenariusz istniejący	33
5.2 Scenariusz nowy	33
5.2.1 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)	34
6 Analiza kosztów	35
7 Podsumowanie danych wejściowych modelu	37
8 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia	38
9 Wyniki analizy wpływu na budżet	40
9.1 Wariant podstawowy	40
9.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	40
9.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	43
9.1.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na leki IMFINZI i IMJUDO	46
9.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny	46

9.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	46
9.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	49
9.2.3	Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na leki IMFINZI i IMJUDO	50
9.3	Analiza wrażliwości	51
9.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	52
9.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	54
10	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	56
11	Aspekty etyczne i społeczne.....	56
12	Dyskusja i ograniczenia	57
13	Wnioski końcowe	61
14	Załączniki.....	64
14.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	64
14.2	Zestawienie oszacowań kosztów interwencji w kolejnych miesiącach terapii.....	65
	Spis Tabel	67
	Spis Wykresów	69
	Piśmiennictwo.....	70

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AIC	<i>Akaike information criterion</i>
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATEZO	Atezolizumab
ATEZO+BEWA	Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem
AW	Analiza wrażliwości
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
BEWA	Bewacyzumab
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget impact analysis</i>)
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
BSC	Najlepsze postępowanie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i>)
CEM	Model kosztowej-efektywności w programie Microsoft Excel® (z ang. <i>cost-effectiveness model</i>) udostępniony przez Wnioskodawcę
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Analiza typu użyteczności-kosztów (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>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
KM	Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mc.	Masa ciała
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Blżej nieokreślony (z ang. <i>not otherwise specified</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>progression of disease</i>)
PDD	Najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PMCID	Identyfikator przypisany do każdego cytowanego artykułu naukowego bazy PubMed (ang. PubMed Central Identifier)
PMID	Identyfikator przypisany do każdego artykułu naukowego bazy PubMed (ang. PubMed Identifier)
PPL	Projekt programu lekowego
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
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>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
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>)
S1, S2	Subpopulacja 1 (kwalifikujący się na ATEZO+BEWA), subpopulacja 2 (kwalifikujący się na SORA)
SORA	Sorafenib
STRIDE	Schemat leczenia: tremelimumab: 1 dawka 300 mg + durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie
TK	Tomografia komputerowa
TTD	Czas pozostawania na leczeniu (z ang. <i>time to off treatment</i>)
UR NFZ	Uchwały Rady NFZ
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Streszczenie

Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją 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, fiołka 10 ml,
- IMJUDO (tremelimumab) 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 15 ml.

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

Metodyka

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego

lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC), u których nie stosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego. Szczegółową charakterystykę populacji docelowej, określoną poprzez kryteria kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją (schemat DURV+TREM) w ramach wnioskowanego programu lekowego określono w analizie problemu decyzyjnego dla rozpatrywanej interwencji (APD IMFINZI+IMJUDO 2025).

Zgodnie z APD IMFINZI+IMJUDO 2025, skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem jest stosowane u polskich chorych na HCC z Child-Pugh A od 1 maja 2022 r., co powoduje że w chwili obecnej, po upływie 3 lat praktyka kliniczna w Polsce w zakresie stosowania immunoterapii u tych pacjentów jest ustabilizowana. Jednocześnie wskazuje to, że schemat durwalumab + tremelimumab będzie przejmował udziały skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem w populacji chorych na HCC z Child-Pugh A, z uwagi na jego lepszy profil bezpieczeństwa, niewymagający dodatkowych nakładów finansowych i specjalistycznej opieki związanej z profilaktyką/leczeniem krwawień.

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.**

Według aktualnych zaleceń, podstawę leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC dla pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii stanowi skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem (schemat STRIDE badania HIMALAYA) lub atezolizumabu z bewacyzumabem (schemat badania Imbrave 150).

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

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.

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- istniejącym, odzwierciedlającym stan aktualny tj. sytuację, w której terapia z zastosowaniem produktów leczniczych IMFINZI (durwalumab) i IMJUDO (tremelimumab) nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu; zgodnie z rzeczywistą praktyką założono, że pacjenci z populacji docelowej w zakresie Child-Pugh A, którzy kwalifikują się do leczenia immunoterapią otrzymują obecnie terapię skojarzoną atezolizumabu z bewacyzumabem w ramach programu lekowego B.5 - 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. Wytyczne ESMO rozdzielają sposób leczenia pacjentów w zależności od ich kwalifikacji do leczenia immunoterapią. Wnioskowany schemat DURV+TREM ma analogiczną pozycję w wytycznych ESMO

jak ATEZO+BEWA oraz charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa stąd zakładane dynamicznie rosnące rozpowszechnienie;

- nowym, odzwierciedlającym stan, w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją leczenia DURV+TREM we wnioskowanym programie lekowym, co będzie skutkować stopniowym zastępowaniem dotychczas stosowanej technologii opcjonalnej – tj. terapię ATEZO+BEWA w populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia immunoterapią z Child-Pugh A (ustabilizowane wysycenie rynku immunoterapia w populacji Child-Pugh A) ze względu na analogiczną pozycję w wytycznych ESMO i lepszy profil bezpieczeństwa – przez wnioskowaną interwencję.

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.

Polscy pacjenci nie mają dostępu do silnie rekomendowanego wytycznymi praktyki klinicznej leczenia skojarzonego durwalumabem i tremelimumabem, które w najnowszych wytycznych ESMO zostało uznane (obok skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu) za standard opieki wsparty najwyższym poziomem dowodów (1A).

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Należy także dodać, że istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia dodatkowych terapii, które mogłyby znacząco wydłużyć przeżycie u wszystkich pacjentów z neresekcyjnym 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.

Co więcej, w przeciwieństwie do wnioskowanej interwencji, żadna z dostępnych terapii nie wykazała dotychczas wydłużenia przeżycia powyżej 24 miesięcy - odnotowywane w badaniach mediany przeżycia wynosiły 12,3–13,4 miesiąca dla sorafenibu oraz 19,2 miesiąca dla skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem. 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*).

Biorąc pod uwagę powyższe szacuje się, że, skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem - w przypadku objęcia refundacją – będzie preferowaną opcją leczenia wobec schematu skojarzonego atezolizumabu 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.

Wynikiem głównym analizy były wydatki inkrementalne obliczone jako różnica pomiędzy rocznymi wydatkami płatnika publicznego ponoszonymi w populacji docelowej w scenariuszu nowym oraz rocznymi wydatkami płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym.

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym licząc od zakładanej daty wprowadzenia refundacji produktów IMFINZI i IMJUDO we wnioskowanym wskazaniu, tj. przedział czasowy od 1 stycznia 2026 r. do 31 grudnia 2027 r.

Ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjentów, w analizie przyjęto perspektywę ekonomiczną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W wariancie podstawowym analizy, liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie ekstrapolacji statystyk NFZ, dotyczących liczby pacjentów poddawanych leczeniu ATEZO + BEWA i zestawiono z oszacowaniem wykonanym w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów, dane literaturowe oraz raport *NICE TA666a* w celu bardziej wiarygodnego przybliżenia liczebności populacji docelowej.

W scenariuszu nowym założono, że terapia DURV+TREM przejmie docelowo (w drugim roku) █████ udziałów leczenia ATEZO+BEWA - wśród pacjentów Child-Pugh A kwalifikujących się do leczenia immunoterapią – ze względu na

lepszy profil bezpieczeństwa. Alternatywne założenia testowano w wariantach minimalnym i maksymalnym.

Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o model ekonomiczny dostarczony przez Wnioskodawcę, w szczególności o krzywe OS, PFS i TTD poszczególnych terapii, przy czym w przypadku terapii ATEZO+BEWA, dla każdej z powyższych krzywych stosunek hazardów względem terapii DURV+TREM przyjęto jako równy 1, zakładając brak różnic w wynikach klinicznych porównywanych terapii (ATEZO+BEWA vs DURV+TREM). W przebiegu choroby uwzględniono polską praktykę kliniczną (monitorowanie, diagnostyka, schematy leczenia, koszty z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne). Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach: bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Na analizę wpływu na budżet składają się: wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), analiza wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu. Warianty skrajne skonstruowano w oparciu o alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 365. Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania terapii DURV+TREM ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023).

Wyniki

Liczebność populacji i liczba leczonych

W wariancie podstawowym prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji leków IMFINZI i IMJUDO (2026 i 2027 rok).

W wariancie podstawowym analizy, prognozowana roczna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem wynosi [REDACTED].

Analiza podstawowa

Z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów IMFINZI i IMJUDO w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu programu.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego IMFINZI we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

w scenariuszu istniejącym. Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego IMJUDO wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Bez uwzględnienia RSS

W wariancie bez RSS, inkrementalne wydatki płatnika wynoszą kolejno [REDACTED] [REDACTED] w dwóch latach horyzontu analizy.

Kwota refundacji produktu leczniczego IMFINZI w wariancie bez uwzględnienia RSS wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowana kwota refundacji produktu leczniczego IMJUDO wynosi odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Analiza wariantów skrajnych

Z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów IMFINZI i IMJUDO w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach realizacji wnioskowanego programu wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego:

- w wariancie minimalnym: [REDACTED] (Rok 1), [REDACTED] (Rok 2);
- w wariancie maksymalnym: [REDACTED] (Rok 1), [REDACTED] (Rok 2).

Bez uwzględnienia RSS

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii,

inkrementalne wydatki płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach wynoszą:

- W wariancie minimalnym: [REDACTED] (Rok 1), [REDACTED] (Rok 2);
- W wariancie maksymalnym: [REDACTED] (Rok 1), [REDACTED] (Rok 2).

Analiza wrażliwości

Testowane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na względną stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Wydatki inkrementalne płatnika w horyzoncie dwuletnim w analizie z RSS mieściły się zakresie [REDACTED] zł. Największą zmianę w poziomie wydatków inkrementalnych (o [REDACTED] w stosunku do oszacowania podstawowego) zaobserwowano w scenariuszach związanych ze [REDACTED] [REDACTED].

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych IMFINZI i IMJUDO spowoduje nieznaczny wzrost wydatków płatnika o [REDACTED] w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2026-2027 r.) w wariancie z RSS. Należy zauważyć, że pomimo wykazanych oszczędności przy zastosowaniu terapii durwalumabem i tremelimumabem (IMFINZI+IMJUDO 2025) względem terapii atezolizumabem i bewacyzumabem (ATEZO+BEWA) w analizie minimalizacji kosztów, w analizie wpływu na budżet obserwowany jest dodatkowy koszt. Nie jest to jednak sprzeczność, lecz wynik istotnych różnic metodologicznych pomiędzy tymi analizami. W analizie minimalizacji kosztów porównanie obejmuje

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

cały planowy dwuletni okres leczenia, z założeniem ciągłego podawania leków bez uwzględnienia rzeczywistych czasów trwania terapii. Natomiast w analizie wpływu na budżet uwzględniono rzeczywiste krzywe czasu leczenia (TTOT), a koszty sumowane są oddzielnie w interwałach rocznych, uwzględniając dodatkowo miesięczne włączanie pacjentów do terapii. W efekcie tych różnic należy zauważyć, że:

- Koszty terapii durwalumabem z tremelimumabem charakteryzują się istotną asymetrią czasową – podanie tremelimumabu generuje znaczący koszt jednorazowy, który ponoszony jest na początku leczenia przez wszystkich pacjentów.
- W pierwszym roku analizy wpływu na budżet, ze względu na stopniowe (comiesięczne) włączanie pacjentów, średni koszt terapii durwalumabem i tremelimumabem będzie istotnie zawyżony względem kosztu przeciętnej pełnej terapii dwuletniej. Wynika to z faktu, że w tym okresie wysoki koszt tremelimumabu ponoszony jest dla każdego nowo włączanego pacjenta, podczas gdy udział pacjentów kontynuujących leczenie (z kosztem niższym niż średnia dla całej terapii) jest jeszcze niski.
- W kolejnych latach, gdy osiągnięty zostanie stan równowagi między pacjentami rozpoczynającymi terapię a kontynuującymi leczenie, średni koszt roczny terapii durwalumabem z tremelimumabem ulegnie obniżeniu, co powinno skutkować odwróceniem początkowej niekorzystnej relacji kosztowej. Wówczas, zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów, spodziewane są umiarkowane oszczędności względem terapii ATEZO+BEWA.

Analiza wrażliwości potwierdziła względną stabilność uzyskanych wyników. Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Według aktualnych zaleceń, podstawę leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC: dla pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii 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.

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 (APD IMFINZI+IMJUDO 2025).

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.

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. 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). Stąd prognozowane jest dynamicznie rosnące rozpowszechnienie schematu durwalumab z tremelimumabem pośród pacjentów kwalifikujących się dotychczas do leczenia schematem atezolizumab z bewacyzumabem.

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
WPŁYWU
NA BUDŻET PŁATNIKA**



1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją 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 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 rozpatrywanym wskazaniu. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD IMFINZI + IMJUDO 2025*).

2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla ocenianej interwencji (DURV+TREM) w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- Określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji durwalumabu i tremelimumabu w leczeniu chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;

- Prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktów IMFINZI i IMJUDO.

Koszty terapii DURV+TREM oszacowano w oparciu o krzywe OS, PFS i TTD dopasowane w analizie podstawowej modelu ekonomicznego (por. *AE IMFINZI+IMJUDO 2025*). Biorąc pod uwagę podobną efektywność kliniczną terapii DURV+TREM i ATEZO+BEWA (por. *AKL IMFINZI+IMJUDO 2025*), krzywe OS, PFS i TTD dla terapii ATEZO+BEWA przyjęto jako tożsame krzywym OS, PFS i TTD wnioskowanej interwencji (DURV+TREM).

Analizę wpływu na budżet wykonano w wariantach: podstawowym oraz skrajnych – minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o kluczowe parametry związane z oszacowaniem liczebności populacji docelowej i rozpowszechnieniem wnioskowanej interwencji. Opracowanie zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu związanych m.in. z ceną durwalumabu i tremelimumabu oraz prognozowaną wielkością populacji docelowej (szczegóły zawiera Rozdział 9.3).

Model wpływu na budżet przygotowano arkusza kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 365. Obliczenia w modelu farmakoekonomicznym przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone w celu zachowania przejrzystości prezentacji.

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym terapia z zastosowaniem produktów leczniczych IMFINZI (durwalumab) i IMJUDO (tremelimumab) nie jest refundowana w leczeniu chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. W scenariuszu istniejącym dostępne opcje leczenia obejmują zastosowanie terapii ATEZO+BEWA w ramach istniejącego programu lekowego (zał. B.5. do MZ 17/06/2025) w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego HCC z Child-Pugh A – terapia dostępna od 1 maja 2022 r., przez co 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.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o wprowadzeniu refundacji terapii DURV+TREM we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że wprowadzenie finansowania leczenia durwalumabu skojarzonego z tremelimumabem spowoduje stopniowe zastępowanie dotychczas stosowanej technologii opcjonalnej tj. ATEZO+BEWA (w zakresie pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii).

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).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji, w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016). Ze względu na znikome udziały wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia, w szczególności pełne finansowanie ze środków budżetowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (w zakresie programu lekowego i chemioterapii), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), uznając tym samym,

że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

2.3 Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem we wnioskowanym wskazaniu. Obejmuje on cały okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leków IMFINZI i IMJUDO w rozważanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono styczeń 2026 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2026 r. do 31 grudnia 2027 r.

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na cykle miesięczne, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach.

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):

- 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 1. 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 roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 2,4 ml	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
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 2. 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 ¹⁾		
Urzędowa cena zbytu ²⁾		
Cena hurtowa ³⁾		
Cena hurtowa brutto ⁴⁾		
Grupa limitowa ⁵⁾	1218.0, Durwalumab	1324.0, Tremelimumab
Podstawa limitu w grupie	nie	tak
PDD ⁶⁾	53,57 mg	300 mg
Liczba PDD w opakowaniu	9,33	1
Wysokość limitu finansowania		
Cena hurtowa / PDD		

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy	0 zł	0 zł
Koszt dziennej terapii ⁷⁾		
Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. <i>risk sharing scheme</i>)		

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

4 Populacja docelowa

4.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

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 (*APD IMFINZI + IMJUDO 2025*).

W epidemiologicznym oszacowaniu liczebności chorych kwalifikujących się do zastosowania wnioskowanej technologii w pierwszej kolejności korzystano z danych odnoszących się do populacji polskiej, natomiast w przypadku ich braku lub danych niskiej jakości, korzystano ze źródeł zagranicznych.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” 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 ≥ 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 żyłnej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna);
- brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność;
- stan sprawności 0-1 według ECOG;
- czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh;
- obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST,

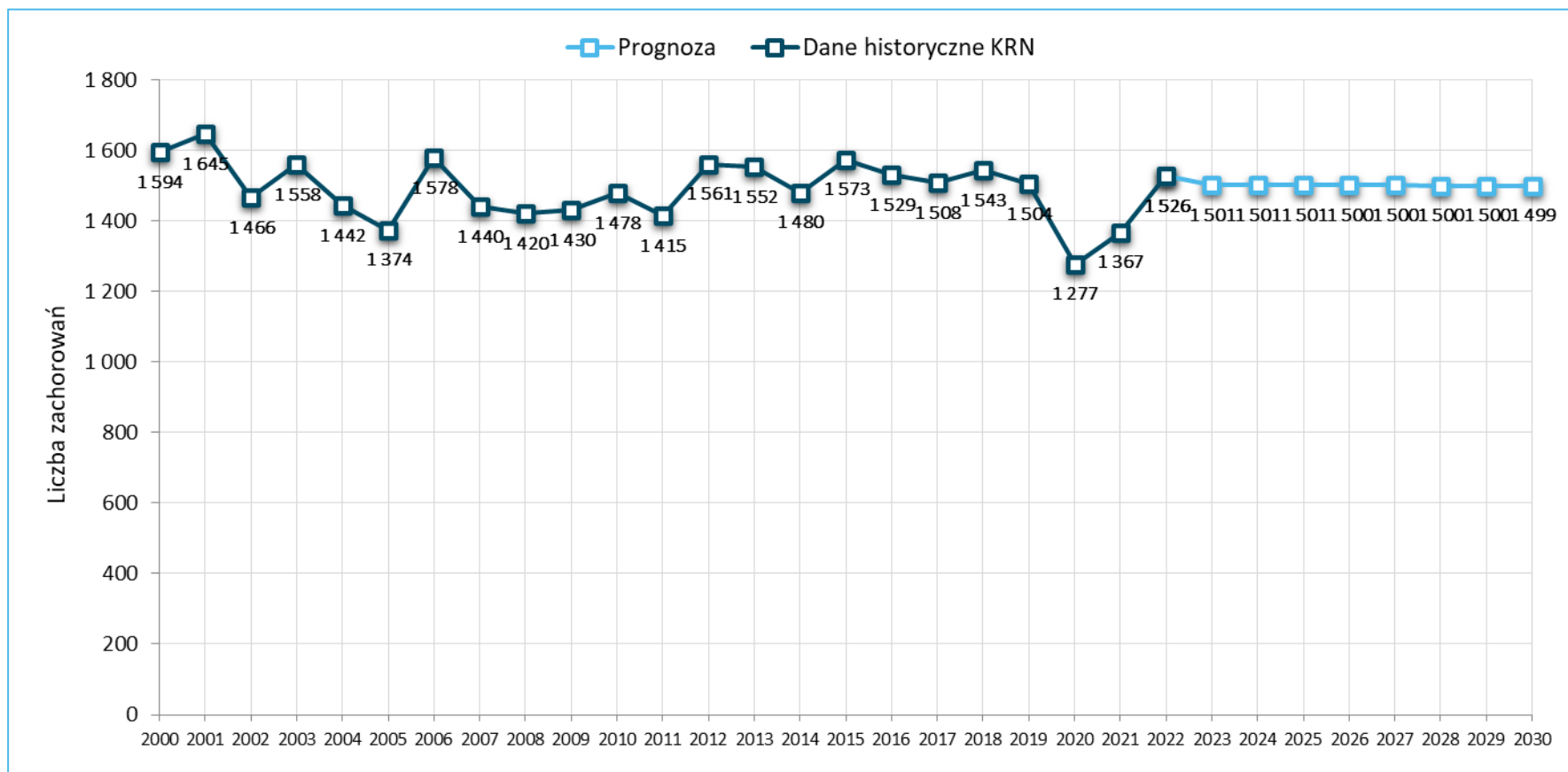
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

Szczegółowe omówienie kolejnych etapów oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższych punktach.

Liczba nowych zachorowań na raka wątroby (C.22) w Polsce

Zapadalność na raka wątroby w Polsce przyjęto na podstawie rocznych raportów udostępnianych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN 2025). Zapadalność raportowana przez KRN oznacza liczbę pacjentów, którzy zgodnie z bazą Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowali na raka wątroby w danym roku (w analizie wykorzystano najnowsze dostępne dane dla okresu od 2000 roku do 2022 roku). W związku z pandemią COVID-19 raportowana liczba zachorowań w latach 2020 oraz 2021 uległa nieznacznemu obniżeniu, jednak w 2022 roku raportowana liczebność wykazała trend zbliżony do wartości sprzed pandemii, wobec czego w oszacowaniu wykorzystano dane dla całego okresu 2020-2022. Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Liczbę nowych zachorowań przeliczono na lata obejmujące horyzont analizy wpływu na budżet (2026-2027), zakładając liniowy wzrost zachorowalności w latach 2023 – 2027.

Wykres 1. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka wątroby (ICD-10: C.22) w Polsce (w oparciu o dane KRN).



IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka wątroby w Polsce wynosi 1500 zarówno w 2026 roku jak i w 2027 roku.

Udział chorych na raka wątrobowokomórkowego

Rak wątroby, któremu zgodnie z klasyfikacją ICD-10 przypisany jest kod C.22 (MZ 17/06/2025), obejmuje rozpoznania raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C.22.0) oraz raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICD-10: C.22.1). Odsetek zachorowań na raka wątrobowokomórkowego w wysokości 85% zaczerpnięto z analizy *El-Serag 2011*, który wykorzystano również w ramach oceny efektywności terapii skojarzonej atezolizumabu i bewacyzumabu w leczeniu HCC (*NICE TA666a*). Tym samym uzyskano liczbę nowych zachorowań na raka wątrobowokomórkowego w wysokości 1275 w obu kolejnych latach horyzontu analizy (2026 i 2027).

Odsetek pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC

Wnioskowane wskazanie dotyczące leczenia terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem 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)” obejmuje pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii w zakresie pacjentów z Child-Pugh A, z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym.

Udziały chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC w momencie diagnozy przyjęto na poziomie 50% na podstawie analizy *Colagrande 2016*, wykorzystanej również w raporcie *NICE TA666a*. Liczebność chorych obliczono zatem na 638 pacjentów z HCC w stadium nieresekcyjnym lub zaawansowanym oraz 638 zdiagnozowanych na etapie choroby wczesnej.

Następnie przeprowadzono oszacowanie liczebności pacjentów z wczesnym HCC, u których doszło do nawrotu choroby. Do obliczeń wykorzystano dane z publikacji *Llovet 2024*, *Du 2024* i *Zhong 2024*, odnalezionych w ramach przeglądu zasobów internetowych. Zgodnie z informacjami w wymienionych przeglądach, nawrót choroby u zdiagnozowanych z wczesnym HCC następuje u znacznej części pacjentów (u 70% według *Du 2024* oraz u 50-70% według *Llovet 2024* i *Zhong 2024*), w okresie 5 lat od resekcji lub miejscowej ablacji HCC. W publikacji *Du 2024* zaznaczono dodatkowo, że u chorych zdiagnozowanych w stadium 0/A według BCLC, nawrót raportowano u 47,7% w okresie obserwacji wynoszącym 54,8 miesiąca (niecałych 5 lat), natomiast zgodnie z danymi w *Zhong 2024*, u pacjentów zdiagnozowanych

w stadium „bardzo wczesnym” lub „wczesnym” według BCLC, nawrót następuje w 29,3%-40,7% przypadków (odpowiednio: u 29,3% po lokalnej ablacji oraz u 40,7% po hepatektomii; z uwagi na brak wyników dotyczących liczebności pacjentów, w analizie uwzględniono konserwatywnie odsetek 40,7%). Ostatecznie do oszacowania liczby pacjentów z progresją do zaawansowanego stadium HCC wykorzystano wartość średnią z wymienionych wyżej dokumentów, uzyskując liczbę 337 chorych z progresją do zaawansowanego HCC w kolejnych latach horyzontu analizy. Szczegóły podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 3. Liczebność chorych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC.

	Odsetek	Rok 1	Rok 2	Źródło/komentarz
Chorzy z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC w momencie diagnozy				
Chorzy z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC	50%	638	638	Colagrande 2016
Chorzy z pierwotnym HCC, u których doszło do progresji do stadium zaawansowanego				
Chorzy z pierwotnym HCC, w tym:	50%	638	638	Colagrande 2016
	70,0%	446	446	Llovet 2024
	47,7%	304	304	Du 2024
chorzy z progresją do stadium zaawansowanego	40,7%	260	259	Zhong 2024
	52,8%	337	337	Wartość średnia z Llovet 2024, Du 2024, Zhong 2024
Pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC				
Pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC- łącznie	-	974	974	Suma powyższych (wg Colagrande 2016 oraz wartości średniej z Llovet 2024, Du 2024, Zhong 2024)

Liczba chorych, kwalifikujących się do pierwszej linii leczenia na etapie choroby zaawansowanej

Odsetek chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, którzy kwalifikują się do 1. linii leczenia przyjęto na 55,45% w oparciu o dane z raportu NICE TA666a. Tym samym liczbę pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC, kwalifikujących się do pierwszej linii leczenia obliczono na 540, odpowiednio w pierwszym oraz drugim roku analizy.

Podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej dorosłych chorych z rozpoznaniem zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, kwalifikujących się do leczenia 1. linii, w pierwszych dwóch latach od zakładanej daty objęcia refundacją produktów leczniczych IMFINZI oraz IMJUDO w rozważanym wskazaniu.

Tabela 4. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej – chorzy na zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC, w pierwszej linii leczenia.

Kryterium	Odsetek	Rok 1. (2026)	Rok 2. (2027)	Źródło/komentarz
Prognozowana zapadalność na raka wątroby (ICD-10: C.22)	-	1500	1500	KRN 2025
Prognozowana liczba nowych rozpoznań raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C.22.0)	85%	1275	1275	El-Serag 2011
Udział chorych z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC	50%	638	638	Colagrande 2016
Udział chorych z nowo zdiagnozowanym pierwotnym HCC	50%	638	638	
Udział chorych z pierwotnym HCC, u których doszło do progresji do stadium zaawansowanego	52,8%	337	337	Wartość średnia z Llovet 2024, Du 2024, Zhong 2024
Liczba pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym HCC (z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC + z pierwotnym HCC, u których doszło do progresji)	-	974	974	Suma z powyższych (wg Colagrande 2016 oraz wartości średniej z Llovet 2024, Du 2024, Zhong 2024)
Liczba chorych, kwalifikujących się do pierwszej linii leczenia na etapie choroby zaawansowanej	55,45%	540	540	NICE TA666a
Liczba chorych spełniających kryteria	100%	540	540	

Zgodnie ze wstępnym oszacowaniem, łączna liczba chorych spełniających kryteria włączenia wynosi 540 pacjentów w 2026 roku oraz 540 pacjentów w 2027 roku.

W celu zweryfikowania wielkości populacji docelowej, oszacowanej na podstawie rejestru KRN oraz źródeł literaturowych, wykonano ekstrapolację danych NFZ dotyczących liczby pacjentów rozpoczynających terapię atezolizumabem w ramach programu lekowego B.5 (statystyki.nfz.gov.pl) – terapia dostępna od 1 maja 2022 r., przez co 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 (statystyki NFZ uzyskane przez Wnioskodawcę). Poniżej omówiono kolejne kroki

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

wykonanej ekstrapolacji. Szczegółowe informacje dotyczące wykonanych ekstrapolacji znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym, dołączonym do niniejszej analizy.

Wyznaczenie liczby pacjentów nowo włączanych na terapię ATEZO+BEWA oraz ekstrapolacja na horyzont analizy

Tabela 5 przedstawia liczebności pacjentów leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem 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)”, zgodnie ze statystykami udostępnionymi przez NFZ.

Tabela 5. Liczebności pacjentów leczonych terapią ATEZO+BEWA w programie B.5 w kolejnych miesiącach (statystyki.nfz.gov.pl).

Okres	Leczeni w danym miesiącu	Narastająco	Nowi pacjenci
Wartości miesięczne			
05.2022	15	15	15
06.2022	31	33	18
07.2022	35	47	14
08.2022	46	64	17
09.2022	58	79	15
10.2022	61	89	10
11.2022	73	105	16
12.2022	81	120	15
01.2023	89	133	13
02.2023	80	140	7
03.2023	90	163	23
04.2023	100	183	20
05.2023	104	201	18
06.2023	121	224	23
07.2023	131	246	22
08.2023	144	265	19
09.2023	153	286	21
10.2023	153	302	16
11.2023	157	323	21
12.2023	152	343	20

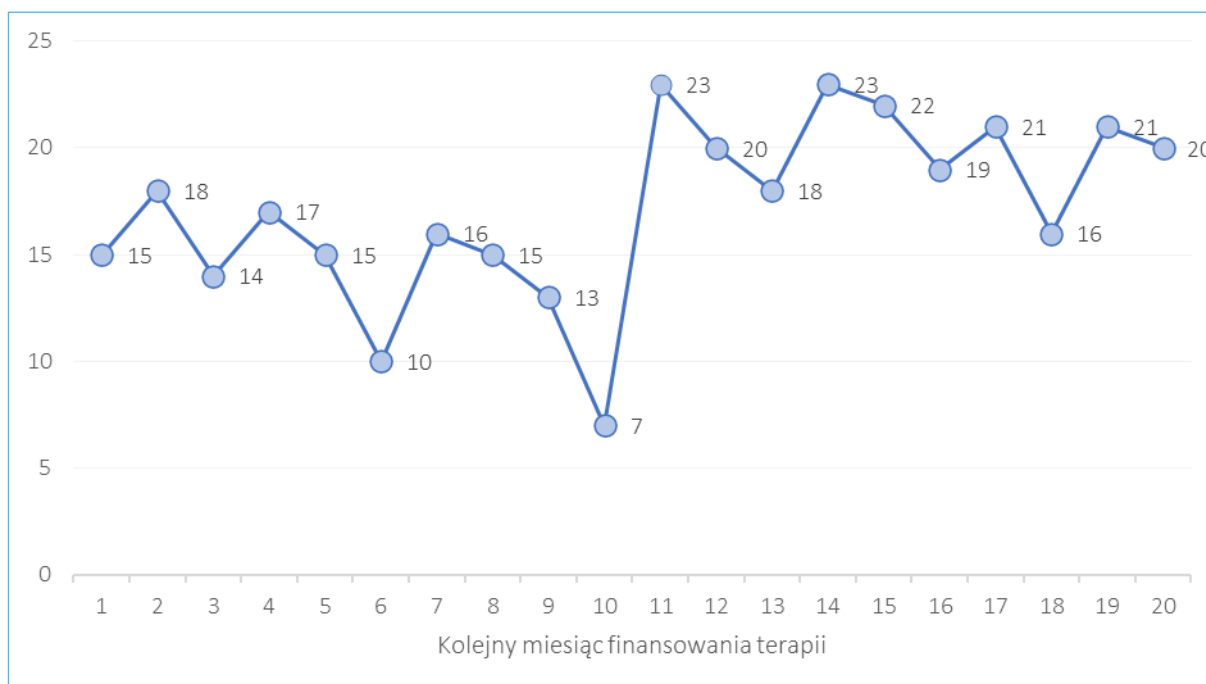
IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Okres	Leczeni w danym miesiącu	Narastająco	Nowi pacjenci
Wartości 4-miesięczne			
05-08.2022	-	64	64
09-12.2022	-	120	56
01-04.2023	-	183	63
05-08.2023	-	265	82
09-12.2023	-	343	78

Średnia liczba pacjentów nowo włączanych na terapię atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w 2023 roku wyniosła 223. Na podstawie zagregowanych (4-miesięcznych) danych przedstawionych w Tabeli 5, wyznaczono linię trendu o przebiegu logarytmicznym wykazującym powolny wzrost, co pozwoliło na oszacowanie liczby nowych pacjentów w horyzoncie niniejszej analizy (lata 2026 i 2027). Przyjęcie wartości zagregowanych podyktowane jest dużą miesięczną zmiennością oszacowanych liczb chorych nowo włączanych na terapię atezolizumabem.

Wykres 2. Szacowane liczby pacjentów nowo włączanych na terapię ATEZO+BEWA w programie lekowym B.5.



W analizie wrażliwości rozpatrywano scenariusz zakładający brak przyrostu (stała liczebność na poziomie 223 chorych wg 2023 roku).

Tabela 6. Ekstrapolacja liczby pacjentów rozpoczynających leczenie terapią ATEZO+BEWA w programie B.5 z dopasowaniem krzywej logarytmicznej.

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
liczebności nowych pacjentów (ekstrapolacja logarytmiczna)	■	■	■	■	■	■
przyrost względem poprzedniego roku	-	5,2%	3,6%	2,8%	2,2%	1,9%

Liczbę pacjentów nowo włączanych na leczenie terapią ATEZO+BEWA oszacowano na ■ odpowiednio w latach 2026 i 2027 horyzontu analizy.

4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualny zakres refundacji produktów leczniczych IMFINZI i IMJUDO w ramach programów lekowych przedstawiono w Rozdziale 3. Liczbę pacjentów objętych terapią durwalumabem, odpowiednio w całym 2023 roku oraz w pierwszym półroczu 2024 roku, zaczerpniętą z załączników do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 (UR NFZ 5/2024/IV) oraz za II kwartał 2024 roku (UR NFZ 29/2024/IV), przedstawiono w tabeli poniżej. Refundację durwalumabu w ramach programu 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)” wprowadzono od 1 października 2024 r., zatem dane dotyczące liczby leczonych w tym wskazaniu nie są jeszcze dostępne. Podobnie – w związku z objęciem refundacją tremelimumabu w ramach programu: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” od 1 kwietnia 2025 r., dane dotyczące liczby leczonych w tym wskazaniu nie są jeszcze dostępne.

Tabela 7. Liczba chorych aktualnie leczonych durwalumabem w ramach programów lekowych (UR NFZ 5/2024/IV, UR NFZ 29/2024/IV).

Program lekowy	Liczba leczonych w 2023 roku*	Liczba leczonych w 2024 roku*
Liczba leczonych durwalumabem – łącznie, w tym:	1 284	1 125
B.06. Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	1 284	1 125

* liczba osób o niepowtarzalnych numerach PESEL.

Łączna liczba leczonych durwalumabem w ramach programów lekowych wynosi 1 284 w 2023 roku (dane za cały rok) oraz 1 125 w 2024 roku (I półrocze).

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

W związku z brakiem informacji odnośnie do zastosowania wnioskowanej technologii w ramach innych form finansowania (takich jak RDTL, badania kliniczne) przyjęto, że liczebność populacji, w której obecnie stosowany jest schemat DURV+TREM, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, wynosi 0 pacjentów.

4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Wnioskowana technologia obejmuje zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. W obrębie wskazań zarejestrowanych dla tych leków nie ma innego wskazania, które dopuszczałoby zastosowanie analogicznego skojarzenia (*ChPL IMFINZI*, *ChPL IMJUDO*). Innymi słowy, nie ma możliwości analogicznego zastosowania terapii skojarzonej DURV+TREM w innych zarejestrowanych wskazaniach. Traktując zatem wnioskowaną technologię całościowo jako możliwość ich zastosowania w skojarzeniu, liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana jest równa liczbie populacji wnioskowanej w ramach niniejszego wskazania leczenia chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (zob. Rozdział 4.1). W związku z powyższym odstąpiono od przedstawienia oszacowania liczebności populacji dla oddzielnych wskazań rejestracyjnych produktów IMFINZI i IMJUDO.

5 Udziały technologii wnioskowanej i opcjonalnej w porównywalnych scenariuszach

W poniższym rozdziale przedstawiono założenia dotyczące prognozowanych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w populacji docelowej. Przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leków IMFINZI i IMJUDO oraz przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym, przedstawiającym sytuację, w której leki IMFINZI i IMJUDO zostają objęte refundacją w ramach proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami podstawę leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC dla pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii stanowi skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem (schemat STRIDE badania *HIMALAYA*) lub atezolizumabu z bewacyzumabem (schemat badania *Imbrave 150*).

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 (*APD IMFINZI+IMJUDO 2025*).

Dodatkowo, 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. 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.

Skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem jest stosowane u polskich chorych na HCC z Child-Pugh A od 1 maja 2022 r., co powoduje że w chwili obecnej, po upływie 3 lat praktyka kliniczna w Polsce w zakresie stosowania immunoterapii u tych pacjentów jest ustabilizowana. Jednocześnie wskazuje to, że schemat durwalumab + tremelimumab będzie przejmował udziały skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem w populacji chorych na HCC z Child-Pugh A, z uwagi na jego lepszy profil bezpieczeństwa, niewymagający dodatkowych nakładów finansowych i specjalistycznej opieki związanej z profilaktyką/leczaniem krwawień.

Dalsze oszacowania uzasadnione są więc **prognozowanym, dynamicznie rosnącym rozpowszechnieniem schematu durwalumab z tremelimumabem** wśród pacjentów kwalifikujących się dotychczas do leczenia schematem atezolizumab z bewacyzumabem. Szacuje się, że skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem - w przypadku objęcia refundacją – będzie preferowaną opcją leczenia wobec schematu skojarzonego atezolizumabu z bewacyzumabem ze względu na porównywalną skuteczność (analogiczna pozycja w wytycznych) i jednocześnie lepszy profil bezpieczeństwa (wskazywany również przez wytyczne).

5.1 Scenariusz istniejący

Zgodnie ze stanem aktualnym założono, że w scenariuszu istniejącym wnioskowana technologia nie będzie refundowana ze środków publicznych, zatem udziały DURV+TREM wynoszą 0%.

Udziały poszczególnych strategii leczenia aktualnie stosowanych w pierwszej linii leczenia HCC w populacji docelowej określono równoległe z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przedstawionym w rozdziale 4.1.

Liczbę aktualnie leczonych schematem ATEZO+BEWA przyjęto na podstawie danych NFZ (Rozdział 4.1) i stanowią oni całość populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia immunoterapią w zakresie populacji Child-Pugh A.

Tabela 8. Struktura rynku (udział i liczba pacjentów rozpoczynających leczenie) w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1.	Rok 2.
Udział w liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie		
DURV+TREM	0%	0%
ATEZO+BEWA	100%	100%
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		
DURV+TREM	0	0
ATEZO+BEWA	■	■

Zgodnie ze stanem aktualnym, liczba leczonych wnioskowaną technologią wynosi 0 pacjentów.

5.2 Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzenie terapii DURV+TREM do programu leczenia zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego spowoduje częściowe zastąpienie przez

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

wnioskowaną technologię, technologii aktualnie stosowanej w rozważanej populacji, tj. ATEZO+BEWA u pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii z Child-Pugh A (założenie wysycenia rynku immunoterapii po 3 latach refundacji schematu ATEZO+BEWA).

Pozycję rynkową terapii DURV+TREM oparto na prognozach Wnioskodawcy dotyczących spodziewanego odsetka pacjentów, który będzie stosować rozważaną technologię zamiast obecnego standardu leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono prognozy zastępowania schematu ATEZO+BEWA przez wnioskowaną interwencję w kolejnych latach refundacji.

Tabela 9. Prognozowany poziom zastępowania aktualnie refundowanych terapii przez technologię wnioskowaną w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1.	Rok 2.
Poziom zastępowania aktualnie stosowanych technologii przez IMFINZI+IMJUDO		
Rozpoczynający DURV+TREM zamiast ATEZO+BEWA	■	■
Leczeni ATEZO+BEWA	■	■
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		
Rozpoczynający DURV+TREM zamiast ATEZO+BEWA	■	■
Leczeni ATEZO+BEWA	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem wynosi ■ w drugim roku.

5.2.1 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)

Zgodnie z wytycznymi Agencji (AOTMiT 2016), w związku z niepewnością oszacowań liczebności populacji docelowej, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoważnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym oraz maksymalnym.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynnik, który ma znaczący wpływ na rozpowszechnienie stosowanej technologii, tj. prognozowany poziom zastępowania technologii opcjonalnej przez DURV+TREM. Biorąc pod uwagę przewidywany zakres penetracji rynku przez schemat STRIDE, w wariantach: minimalnym i maksymalnym przyjęto wartości niższe i wyższe względem udziałów założonych w wariantcie podstawowym. Zestawienie założeń wariantach skrajnych zamieszczono w tabeli poniżej.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Tabela 10. Prognozowany poziom zastępowania aktualnie refundowanych terapii przez technologię wnioskowaną w scenariuszu nowym (warianty skrajne: minimalny i maksymalny).

Strategia leczenia	Rok 1.	Rok 2.
Wariant minimalny		
Rozpoczynający DURV+TREM zamiast ATEZO+BEWA	■	■
Leczeni ATEZO+BEWA	■	■
Wariant maksymalny		
Rozpoczynający DURV+TREM zamiast ATEZO+BEWA	■	■
Leczeni ATEZO+BEWA	■	■

Prognozowaną strukturę leczenia w scenariuszu nowym (pacjenci rozpoczynający terapię) w wariantach skrajnych przedstawiono w kolejnej tabeli. Założenia scenariusza istniejącego nie zmieniły się względem wariantu podstawowego.

Tabela 11. Struktura rynku (liczba pacjentów rozpoczynających leczenie) w scenariuszu nowym (warianty skrajne).

Strategia leczenia	Rok 1.	Rok 2.
Wariant minimalny		
DURV+TREM	■	■
ATEZO+BEWA	■	■
Wariant maksymalny		
DURV+TREM	■	■
ATEZO+BEWA	■	■

Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie DURV+TREM w pierwszych dwóch latach refundacji wynosi – odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym – ■ (Rok 1.) i ■ (Rok 2.).

6 Analiza kosztów

W celu oszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika, w analizie wpływu na budżet posłużono się modelem ekonomicznym Wnioskodawcy, w szczególności krzywymi OS, PFS oraz TTD modelowanymi dla terapii DURV+TREM (por. *AE IMFINZI+IMJUDO 2025*). Ze względu na podobną skuteczność, jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii ATEZO+BEWA względem DURV+TREM zgodnie z analizą kliniczną (*AKL IMFINZI+IMJUDO 2025*), krzywe dla terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem przyjęto

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

jako tożsame z krzywymi wnioskowanej terapii i wykorzystano je do oszacowania rozpatrywanych kosztów w kolejnych miesiącach. Wyznaczone wartości kosztowe mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (model w formie przepływu populacji). Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z zaleceniami AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty porównywanych interwencji (DURV+TREM, ATEZO+BEWA)
- Koszty podania leków,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty stanów zdrowia (PFS, progresja, dalsze leczenie)
- Koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

W poniższej tabeli zestawiono oszacowania parametrów przyjęte w analizie kosztów. Pełny opis przedstawiono w dokumencie *AE IMFINZI+IMJUDO 2025*.

Tabela 12. Zestawienie parametrów analizy kosztów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry kosztowe		
Efektywny koszt opakowania leku (dla płatnika): IMFINZI 500 mg x 1 fiol.	Bez RSS: [REDACTED] Z RSS: [REDACTED]	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)
Efektywny koszt opakowania leku (dla płatnika): IMJUDO 300 mg x 1 fiol.	Bez RSS: [REDACTED] Z RSS: [REDACTED]	
Koszt atezolizumabu	8,33 zł/mg	NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV
Koszt bewacyzumabu	1,377 zł/mg	DGL 28/07/2025
Koszt sorafenibu (leczenie kolejnych linii)	0,036 zł/mg	DGL 28/07/2025
Koszt kapecytabiny (leczenie kolejnych linii)	0,003 zł/mg	DGL 28/07/2025
Koszt fluorouracylu (leczenie kolejnych linii)	0,013 zł/mg	DGL 28/07/2025

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszt oksaliplatyny (leczenie kolejnych linii)	0,438 zł/mg	DGL 28/07/2025
Koszt kabozantynibu (leczenie kolejnych linii)	7,06 zł/mg	platformazakupowa.pl
Koszty podania leków w programie lekowym	861,49 zł (za każde podanie)	zał. 1k do NFZ 72/2025/DGL
Koszty podania leków w ramach chemioterapii	690,30 zł (za każde podanie)	zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym (DURV+TREM, ATEZO+BEWA)	6 559,62 zł / rok	Przyjęto na poziomie ryczałtu w programie B.5 (NFZ 72/2025/DGL)
Roczny ryczałt diagnostyczny w chemioterapii (SORA)	478,61 zł / miesiąc	NFZ 71/2025/DGL
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Zestawienie tabelaryczne (zob. AE IMFINZI+IMJUDO 2025)	Źródła danych przedstawione w tabeli (zob. AE IMFINZI+IMJUDO 2025)
Koszt monitorowania pacjentów po zakończeniu leczenia, przed progresją choroby	205,23 zł / miesiąc	Zestawienie tabelaryczne źródeł oszacowania kosztów świadczeń w stanie off-treatment (zob. AE IMFINZI+IMJUDO 2025)
Koszt monitorowania pacjentów po progresji choroby	250,17 zł / miesiąc	
Koszt opieki terminalnej	21 646,15 zł	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 5/2024/IV

W Załączniku 14.2 przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia terapii.

7 Podsumowanie danych wejściowych modelu

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów (danych wejściowych) wykorzystywanych w analizie wpływu na budżet modelu ekonomicznego.

Tabela 13. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry epidemiologiczne oraz rynkowe		
Liczebność populacji docelowej (każdy rok horyzontu analizy)	pacjentów (Rok 1 i Rok 2)	Oszacowanie własne na podstawie statystyk NFZ ogólnodostępnych (statystyki.nfz.gov.pl) oraz tych uzyskanych przez Wnioskodawcę.
Struktura udziałów w scenariuszu istniejącym	ATEZO+BEWA – 100%	Założenie własne

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez DURV+TREM w scenariuszu nowym	DURV+TREM – [REDACTED] odpowiednio w 1 i 2 roku analizy	Oszacowania dostarczone przez Wnioskodawcę
Tempo włączania pacjentów do leczenia	Równomierne w skali roku (stała miesięczna liczba rozpoczynających leczenie w danym roku)	Założenie własne, uzasadnione bieżącym diagnozowaniem chorych (oraz brakiem populacji zastanej oczekującej na leczenie)
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (zob. Tabela 12).	AE IMFINZI+IMJUDO 2025
Inne parametry		
Data rozpoczęcia refundacji terapii IMFINZI+IMJUDO w leczeniu HCC	01.01.2026	Założenie własne
Długość horyzontu czasowego	2 lata (01.2026-12.2027)	Założenie własne
Długość cyklu obliczeniowego modelu	1 miesiąc	Założenie własne

8 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie oszacowania populacji oraz metodyki modelu (w tym analizy kosztów), analogicznych do przedstawionych w ramach scenariusza istniejącego, po przyjęciu liczebności populacji docelowej prognozowanej na 2025 rok, tj. [REDACTED] kwalifikujących się na ATEZO+BEWA.

W poniższej tabeli przedstawiano aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Tabela 14. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Kategoria	Wydatki płatnika (2025 r.)
Koszty lekowe STRIDE, w tym:	0 zł
IMFINZI 500 mg	0 zł
IMJUDO 300 mg	0 zł
Koszty lekowe ATEZO+BEVA	16 519 269 zł
Podanie leków	1 241 971 zł

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Kategoria	Wydatki płatnika (2025 r.)
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	1 035 244 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	118 476 zł
Dalsze leczenie	2 862 375 zł
Opieka końca życia	1 207 414 zł
Razem	22 984 749 zł

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

9 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariacie podstawowym analizy, wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym), a także wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości. Dla czytelności prezentacji, wydzielono podrozdziały, w których odrębnie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu ryzyka oraz bez jego uwzględnienia w analizie.

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.

Prognozuje się więc dynamiczny wzrost rozpowszechnienia schematu durwalumab z tremelimumabem wśród pacjentów kwalifikujących się dotychczas do leczenia schematem atezolizumab z bewacyzumabem. Szacuje się, że skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem - w przypadku objęcia refundacją – będzie preferowaną opcją leczenia wobec schematu skojarzonego atezolizumabu z bewacyzumabem ze względu na porównywalną skuteczność (analogiczna pozycja w wytycznych) i jednocześnie lepszy profil bezpieczeństwa (wskazywany również przez wytyczne) (APD IMFINZI+IMJUDO 2025).

9.1 Wariant podstawowy

9.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 15 przedstawia wyniki analizy podstawowej w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant podstawowy).

Scenariusz / terapia	Rok 1. (2026 r.)	Rok 2. (2027 r.)
Scenariusz nowy [zł], w tym:		
refundacja DURV (IMFINZI)		
refundacja TREM (IMJUDO)		
Scenariusz istniejący [zł]		

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

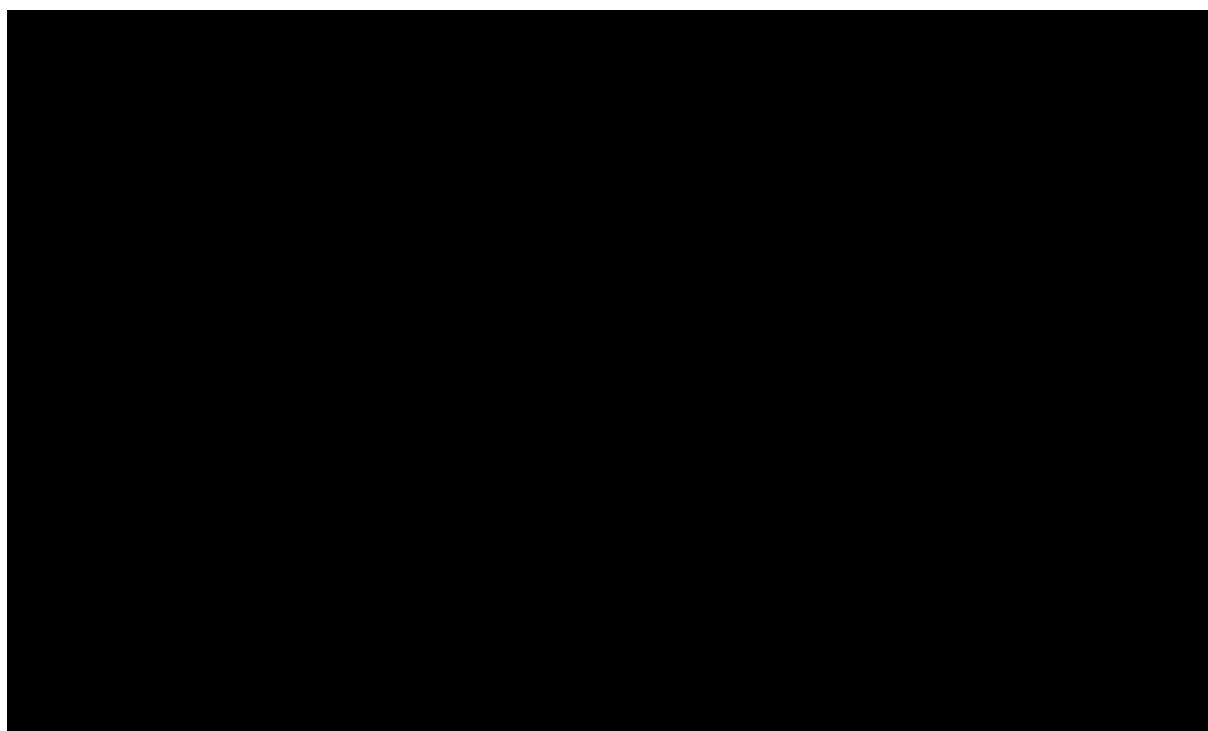
Scenariusz / terapia	Rok 1. (2026 r.)	Rok 2. (2027 r.)
Wydatki inkrementalne [zł] (sc. nowy vs sc. istniejący)		

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów IMFINZI i IMJUDO w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu programu.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego IMFINZI we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego IMJUDO wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Poniższy wykres graficznie przedstawia wyniki analizy w kolejnych latach.

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant podstawowy).

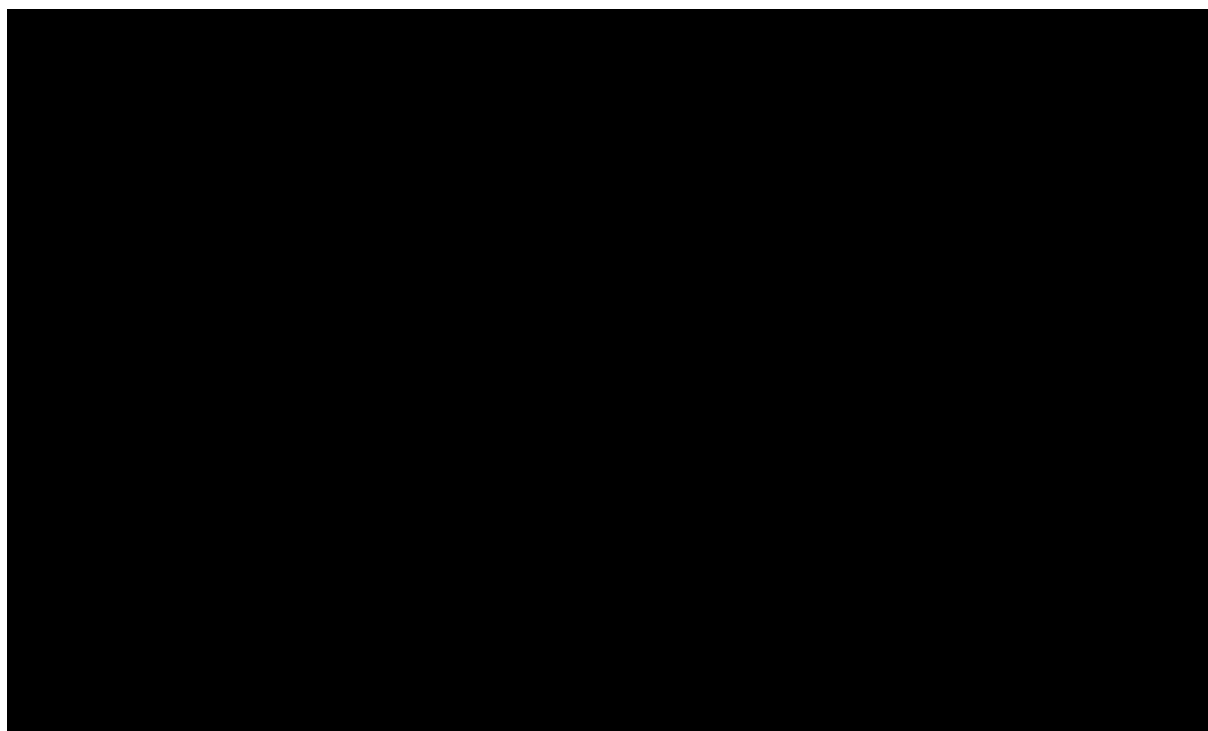


Wydatki płatnika ponoszone na wnioskowaną technologię w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej podsumowano na wykresie poniżej.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Wykres 4. Wydatki na refundację produktów Imfinzi i Imjudo z uwzględnieniem RSS (scenariusz nowy, wariant podstawowy).



Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Rok 1.	Rok 2.
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Koszty lekowe STRIDE, w tym:		
Imfinzi 500 mg		
Imjudo 300 mg		
Koszty lekowe ATEZO+BEVA	-5 136 544 zł	-12 254 647 zł
Podanie leków	-83 703 zł	-211 408 zł
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	0 zł	0 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	-29 007 zł	-70 319 zł
Dalsze leczenie	0 zł	0 zł
Opieka końca życia	0 zł	0 zł
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Koszty lekowe STRIDE, w tym:		
Imfinzi 500 mg		

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Kategoria	Rok 1.	Rok 2.
Imjudo 300 mg		
Koszty lekowe ATEZO+BEVA	11 985 269 zł	18 035 535 zł
Podanie leków	1 203 569 zł	2 065 904 zł
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	1 073 005 zł	2 781 582 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	93 791 zł	151 646 zł
Dalsze leczenie	2 966 781 zł	4 410 703 zł
Opieka końca życia	1 251 455 zł	2 924 373 zł
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Koszty lekowe STRIDE, w tym:	0 zł	0 zł
Imfinzi 500 mg	0 zł	0 zł
Imjudo 300 mg	0 zł	0 zł
Koszty lekowe ATEZO+BEVA	17 121 813 zł	30 290 181 zł
Podanie leków	1 287 272 zł	2 277 312 zł
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	1 073 005 zł	2 781 582 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	122 798 zł	221 966 zł
Dalsze leczenie	2 966 781 zł	4 410 703 zł
Opieka końca życia	1 251 455 zł	2 924 373 zł

Koszty lekowe terapii DURV+TREM stanowią główną składową różniącą się w porównanych scenariuszach.

9.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy z pominięciem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku IMFINZI i IMJUDO.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant podstawowy).

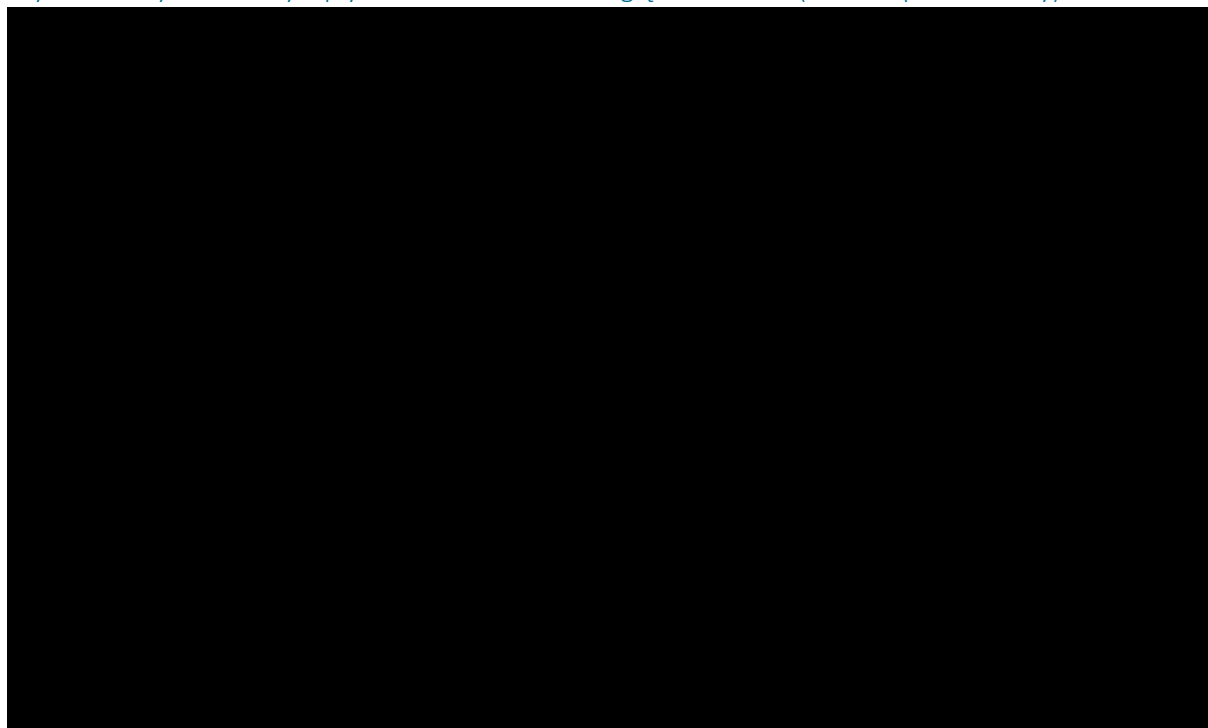
Scenariusz / terapia	Rok 1. (2026 r.)	Rok 2. (2027 r.)
Scenariusz nowy [zł], w tym:		
refundacja DURV (IMFINZI)		
refundacja TREM (IMJUDO)		
Scenariusz istniejący [zł]		
Wydatki inkrementalne [zł] (sc. nowy vs sc. istniejący)		

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

W wariantcie bez RSS, inkrementalne wydatki płatnika wynoszą kolejno [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu analizy.

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant podstawowy).



Kwota refundacji produktu leczniczego IMFINZI w wariantcie bez uwzględnienia RSS wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowana kwota refundacji produktu leczniczego IMJUDO wynosi odpowiednio [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Szczegółowy wpływ na budżet w podziale na wyróżnione w modelu kategorie kosztów przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Rok 1.	Rok 2.
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Koszty lekowe STRIDE, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
Imfinzi 500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Imjudo 300 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty lekowe ATEZO+BEVA	-5 136 544 zł	-12 254 647 zł
Podanie leków	-83 703 zł	-211 408 zł
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	0 zł	0 zł

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Kategoria	Rok 1.	Rok 2.
Leczenie zdarzeń niepożądanych	-29 007 zł	-70 319 zł
Dalsze leczenie	0 zł	0 zł
Opieka końca życia	0 zł	0 zł
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Koszty lekowe STRIDE, w tym:		
Imfinzi 500 mg		
Imjudo 300 mg		
Koszty lekowe ATEZO+BEVA	11 985 269 zł	18 035 535 zł
Podanie leków	1 203 569 zł	2 065 904 zł
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	1 073 005 zł	2 781 582 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	93 791 zł	151 646 zł
Dalsze leczenie	2 966 781 zł	4 410 703 zł
Opieka końca życia	1 251 455 zł	2 924 373 zł
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Koszty lekowe STRIDE, w tym:	0 zł	0 zł
Imfinzi 500 mg	0 zł	0 zł
Imjudo 300 mg	0 zł	0 zł
Koszty lekowe ATEZO+BEVA	17 121 813 zł	30 290 181 zł
Podanie leków	1 287 272 zł	2 277 312 zł
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	1 073 005 zł	2 781 582 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	122 798 zł	221 966 zł
Dalsze leczenie	2 966 781 zł	4 410 703 zł
Opieka końca życia	1 251 455 zł	2 924 373 zł

Należy zaznaczyć, że obliczenia przeprowadzone w wariantcie nieuwzględniającym instrument dzielenia ryzyka wynikają z wymagań minimalnych (MZ 24/10/2023), a proponowany mechanizm RSS jest nierozdzielalną częścią proponowanych warunków refundacji terapii IMFINZI+IMJUDO.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

9.1.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na leki IMFINZI i IMJUDO

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące zapotrzebowania na wnioskowaną interwencję w scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym, tj. liczbę pacjentów leczonych DURV+TREM oraz liczbę zrefundowanych opakowań w kolejnych latach analizy.

Tabela 19. Liczba leczonych pacjentów oraz liczba zrefundowanych opakowań DURV i TREM w kolejnych latach analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy).

Scenariusz / terapia	Rok 1. (2026 r.)	Rok 2. (2027 r.)
Liczba leczonych DURV+TREM		
Nowi (rozpoczynający leczenie w danym roku)	■	■
Kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednich latach	■	■
Łącznie otrzymujący leczenie (co najmniej 1 dawkę) w danym roku (nowi + kontynuujący)	■	■
Średnia liczba leczonych miesięcznie	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań		
IMFINZI 500 mg	■	■
IMJUDO 300 mg	■	■

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w schemacie DURV+TREM w programie wynosi kolejno ■ i ■ w latach 2026-2027.

Uwzględniając równomierne w skali roku tempo włączania pacjentów do programu, jak również rozkład czasu leczenia DURV+TREM, średniomiesięczna liczba leczonych w pierwszych dwóch latach realizacji programu wynosi kolejno ■ i ■.

9.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

Założenia wariantów skrajnych podsumowano w Rozdziale 5.2.1.

9.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawia kolejno Tabela 20 i Tabela 21.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

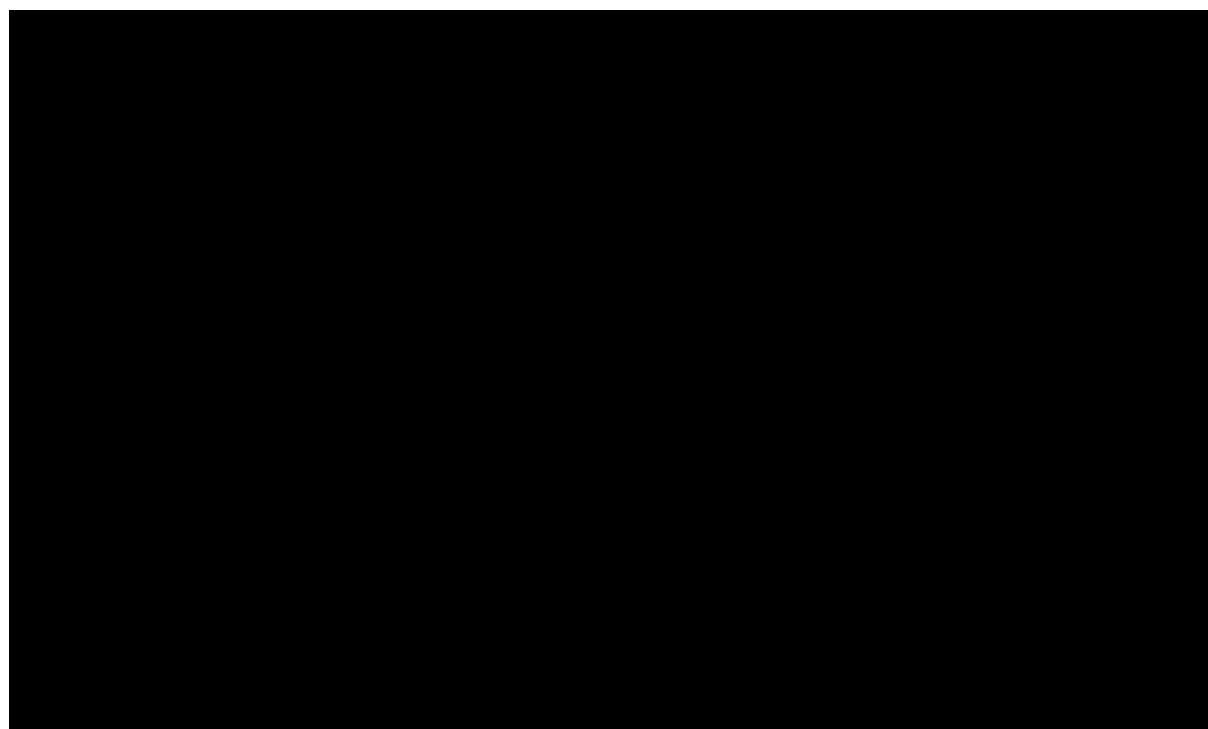
w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant minimalny).

Scenariusz / terapia	Rok 1. (2026 r.)	Rok 2. (2027 r.)
Scenariusz nowy [zł], w tym:		
refundacja DURV (IMFINZI)		
refundacja TREM (IMJUDO)		
Scenariusz istniejący [zł]	23 823 124 zł	42 906 117 zł
Wydatki inkrementalne [zł] (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wynoszą kolejno (Rok 1) i (Rok 2).

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant minimalny).



Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego IMFINZI we wnioskowanym programie, wynosi kolejno w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego IMJUDO wynosi kolejno w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

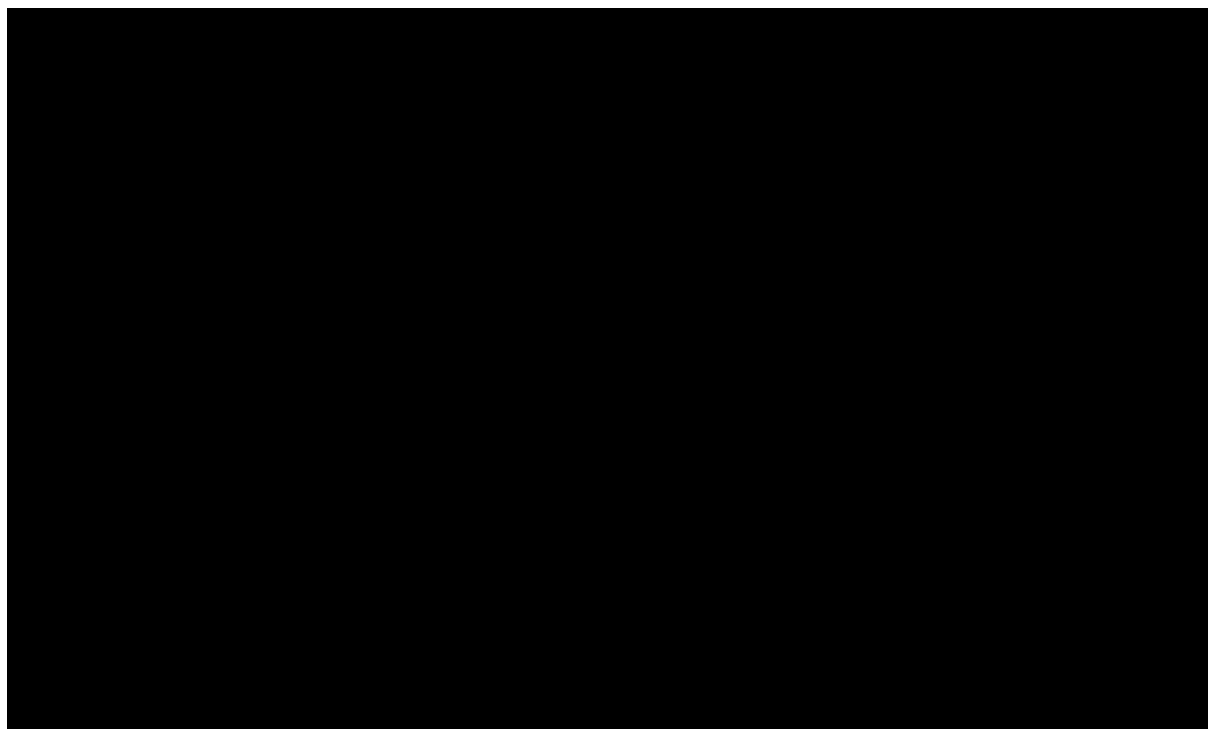
w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant maksymalny).

Scenariusz / terapia	Rok 1. (2026 r.)	Rok 2. (2027 r.)
Scenariusz nowy [zł], w tym:		
refundacja DURV (IMFINZI)		
refundacja TREM (IMJUDO)		
Scenariusz istniejący [zł]	23 823 124 zł	42 906 117 zł
Wydatki inkrementalne [zł] (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym wynoszą kolejno [REDACTED] (Rok 1) i [REDACTED] (Rok 2).

Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant maksymalny).



Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego IMFINZI we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego IMJUDO wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

9.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant minimalny).

Scenariusz / terapia	Rok 1. (2026 r.)	Rok 2. (2027 r.)
Scenariusz nowy [zł], w tym:		
refundacja DURV (IMFINZI)		
refundacja TREM (IMJUDO)		
Scenariusz istniejący [zł]		
Wydatki inkrementalne [zł] (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym bez uwzględnienia RSS wynoszą kolejno [REDACTED]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego IMFINZI we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego IMJUDO wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant maksymalny).

Scenariusz / terapia	Rok 1. (2026 r.)	Rok 2. (2027 r.)
Scenariusz nowy [zł], w tym:		
refundacja DURV (IMFINZI)		
refundacja TREM (IMJUDO)		
Scenariusz istniejący [zł]		
Wydatki inkrementalne [zł] (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym bez uwzględnienia RSS wynoszą kolejno [REDACTED]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego IMFINZI we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego IMJUDO wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

9.2.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na leki IMFINZI i IMJUDO

Prognozowany przepływ pacjentów w programie oraz wielkość zapotrzebowania na produkty lecznicze IMFINZI i IMJUDO przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno w wariancie minimalnym (Tabela 24) i maksymalnym (Tabela 25).

Tabela 24. Liczba leczonych pacjentów oraz liczba zrefundowanych opakowań DURV i TREM w kolejnych latach analizy wpływu na budżet (wariant minimalny).

Scenariusz / terapia	Rok 1. (2026 r.)	Rok 2. (2027 r.)
Liczba leczonych DURV+TREM		
Nowi (rozpoczynający leczenie w danym roku)	■	■
Kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednich latach	■	■
Łącznie otrzymujący leczenie (co najmniej 1 dawkę) w danym roku (nowi + kontynuujący)	■	■
Średnia liczba leczonych miesięcznie	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań		
IMFINZI 500 mg	■	■
IMJUDO 300 mg	■	■

Tabela 25. Liczba leczonych pacjentów oraz liczba zrefundowanych opakowań DURV i TREM w kolejnych latach analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny).

Scenariusz / terapia	Rok 1. (2026 r.)	Rok 2. (2027 r.)
Liczba leczonych DURV+TREM		
Nowi (rozpoczynający leczenie w danym roku)	■	■
Kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednich latach	■	■
Łącznie otrzymujący leczenie (co najmniej 1 dawkę) w danym roku (nowi + kontynuujący)	■	■
Średnia liczba leczonych miesięcznie	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań		
IMFINZI 500 mg	■	■
IMJUDO 300 mg	■	■

Średniomiesięczna liczba leczonych DURV+TREM w pierwszych dwóch latach realizacji programu wynosi ■■■■■■, odpowiednio w wariancie minimalnym i maksymalnym.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

9.3 Analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktów IMFINZI oraz IMJUDO.

Tabela 26. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło / komentarz
1	Cena leku IMFINZI			Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
2	Cena leku IMFINZI			Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
3	Cena leków IMFINZI i IMJUDO			Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
4	Cena leków IMFINZI i IMJUDO			Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
5	Ekstrapolacja statystyk NFZ dotyczących nowych pacj. kwalifikujących się na ATEZO+BEWA z założeniem braku przyrostu pacjentów	założenie przyrostu pacjentów w czasie	założenie braku przyrostu pacjentów w czasie	Statystyki NFZ
6	Brak uwzględnienia RDI	RDI TREM = 100% RDI ATEZO = 100% RDI BEWA = 100%	RDI = 100%	Założenie własne
7	OS: model log-normalny dla terapii DURV+TREM	Modelowanie z wykorzystaniem funkcji składanej (<i>spline</i>)	Modelowanie standardowe, rozkład log-normalny	Założenie wg. analizy wrażliwości modelu CEM Wnioskodawcy
8	TTD: model log-logistyczny dla terapii DURV+TREM	Modelowanie standardowe DURV+TREM: rozkład Weibulla	Modelowanie standardowe, rozkład log-logistyczny	Modele o jednym z najlepszych dopasowań przy ocenie wizualnej
9	TTD: model uog. gamma dla terapii DURV+TREM	Modelowanie standardowe DURV+TREM: rozkład Weibulla	Modelowanie standardowe, rozkład uog. gamma	Modele o jednym z najlepszych dopasowań przy ocenie wizualnej

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Lp.	Scenariusz AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło / komentarz
10	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	1,77	1,593	Założenie własne
11	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	1,77	1,947	Założenie własne
12	Brak korekty połowy cyklu dla kosztów	uwzględnienie korekty połowy cyklu	brak korekty połowy cyklu	Założenie własne

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono kolejno w wariantach: z uwzględnieniem (Rozdział 9.3.1) i bez uwzględnienia (Rozdział 9.3.2) proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

9.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Kolejna tabela prezentuje wyniki poszczególnych wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy	Rok 1.	Rok 2.
Wydatki inkrementalne [zł]		
Podstawowy		
AW 1: Cena leku IMFINZI		
AW 2: Cena leku IMFINZI		
AW 3: Cena leków IMFINZI i IMJUDO		
AW 4: Cena leków IMFINZI i IMJUDO		
AW 5: Brak przyrostu pacjentów w ekstrapolacji danych NFZ		
AW 6: Brak uwzględnienia RDI		
AW 7: OS: model log-normalny dla terapii DURV+TREM		
AW 8: TTD: model log-logistyczny dla terapii DURV+TREM		
AW 9: TTD: model uog. gamma dla terapii DURV+TREM		
AW 10: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%		
AW 11: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%		
AW 12: Brak korekty połowy cyklu dla kosztów		
Wydatki inkrementalne na leki IMFINZI + IMJUDO [zł]		
Podstawowy		
AW 1: Cena leku IMFINZI		
AW 2: Cena leku IMFINZI		
AW 3: Cena leków IMFINZI i IMJUDO		

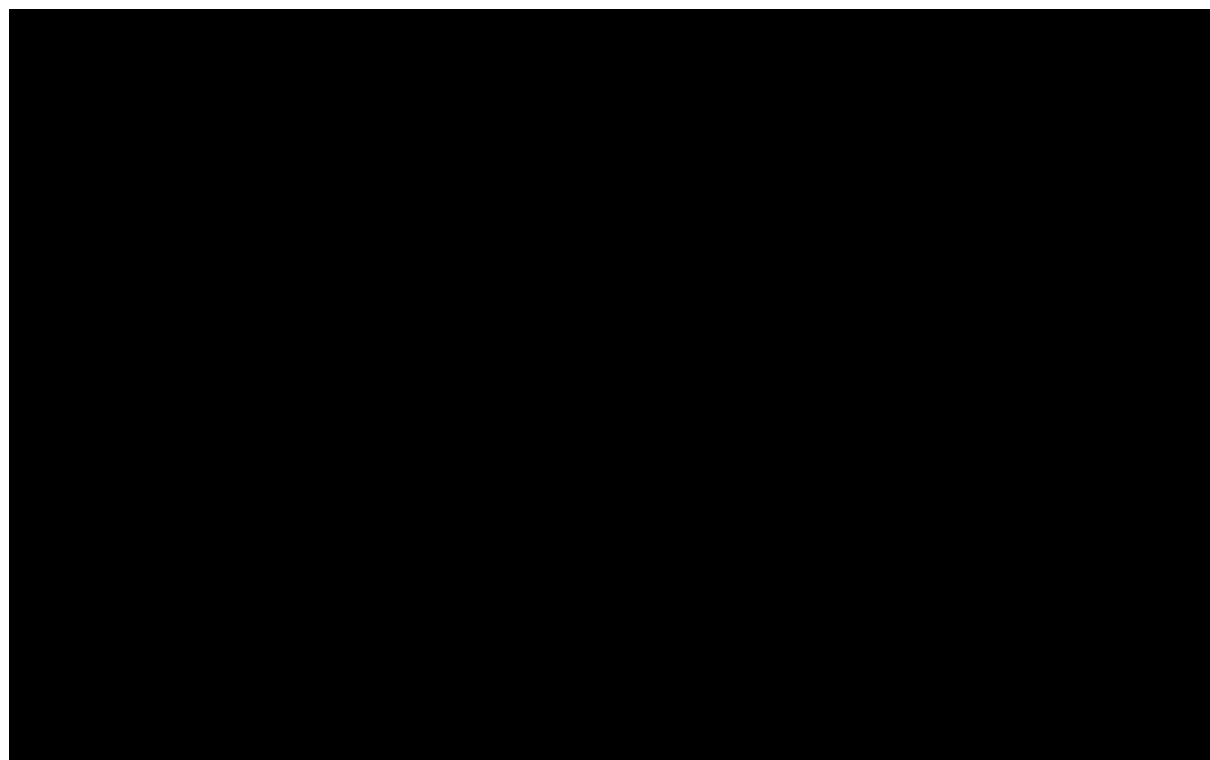
IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Wariant analizy	Rok 1.	Rok 2.
AW 4: Cena leków IMFINZI i IMJUDO		
AW 5: Brak przyrostu pacjentów w ekstrapolacji danych NFZ		
AW 6: Brak uwzględnienia RDI		
AW 7: OS: model log-normalny dla terapii DURV+TREM		
AW 8: TTD: model log-logistyczny dla terapii DURV+TREM		
AW 9: TTD: model uog. gamma dla terapii DURV+TREM		
AW 10: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%		
AW 11: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%		
AW 12: Brak korekty połowy cyklu dla kosztów		

Poniższy wykres przedstawia uzyskane wyniki analizy wrażliwości w wariancie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.



Wszystkie rozważane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na względną stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w zakresie [redacted]. Największy wpływ na wyniki inkrementalne miała zmiana ceny leków IMFINZI i IMJUDO.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

9.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 28 przedstawia wyniki analizy w przypadku nieuwzględniania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.

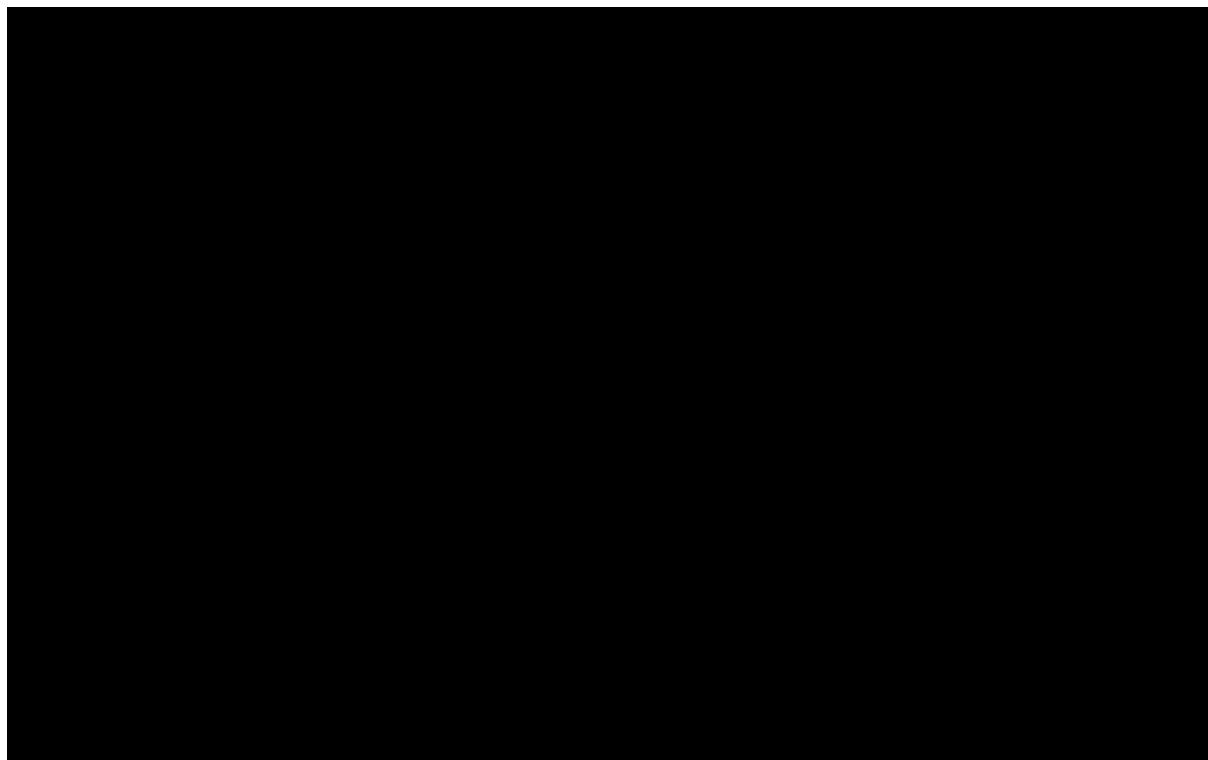
Wariant analizy	Rok 1.	Rok 2.
Wydatki inkrementalne [zł]		
Podstawowy		
AW 1: Cena leku IMFINZI		
AW 2: Cena leku IMFINZI		
AW 3: Cena leków IMFINZI i IMJUDO		
AW 4: Cena leków IMFINZI i IMJUDO		
AW 5: Brak przyrostu pacjentów w ekstrapolacji danych NFZ		
AW 6: Brak uwzględnienia RDI		
AW 7: OS: model log-normalny dla terapii DURV+TREM		
AW 8: TTD: model log-logistyczny dla terapii DURV+TREM		
AW 9: TTD: model uog. gamma dla terapii DURV+TREM		
AW 10: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%		
AW 11: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%		
AW 12: Brak korekty połowy cyklu dla kosztów		
Wydatki inkrementalne na leki IMFINZI + IMJUDO [zł]		
Podstawowy		
AW 1: Cena leku IMFINZI		
AW 2: Cena leku IMFINZI		
AW 3: Cena leków IMFINZI i IMJUDO		
AW 4: Cena leków IMFINZI i IMJUDO		
AW 5: Brak przyrostu pacjentów w ekstrapolacji danych NFZ		
AW 6: Brak uwzględnienia RDI		
AW 7: OS: model log-normalny dla terapii DURV+TREM		
AW 8: TTD: model log-logistyczny dla terapii DURV+TREM		
AW 9: TTD: model uog. gamma dla terapii DURV+TREM		
AW 10: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%		
AW 11: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%		
AW 12: Brak korekty połowy cyklu dla kosztów		

Poniższy wykres przedstawia uzyskane wyniki analizy wrażliwości w wariancie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS.



Wszystkie rozważane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na względną stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w zakresie [REDACTED]. Największy wpływ na wyniki inkrementalne miało podwyższenie ceny leków IMFINZI i IMJUDO oraz brak uwzględnienia przyrostu pacjentów w populacji docelowej.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

10 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania durwalumabu (IMFINZI) w skojarzeniu z tremelimumabem (IMJUDO) w ramach programu lekowego wśród pacjentów Child-Pugh A kwalifikujących się do immunoterapii nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia raka wątrobowokomórkowego zdefiniowane w opisie programu (*por. APD IMFINZI+IMJUDO 2025*).

11 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktów leczniczych IMFINZI oraz IMJUDO ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

Decyzja dotycząca finansowania IMFINZI oraz IMJUDO ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 29).

Tabela 29. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktów IMFINZI+IMJUDO.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Istotna korzyść dla populacji chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego.
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Kryterium	Ocena
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

12 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacją terapii skojarzonej z zastosowaniem durwalumabu i tremelimumabu (schemat DURV+TREM) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” w przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym czas trwania pierwszej decyzji refundacyjnej w warunkach polskich.

Głównymi aspektami analizy wpływu na budżet były oszacowanie liczebności populacji docelowej oraz estymacja kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC.

We wstępnym oszacowaniu liczebności populacji docelowej (por. Rozdział 4.1) wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, dane literaturowe oraz udziały pacjentów przedstawione w raporcie *NICE TA666a*. Jednocześnie, w ostatecznym oszacowaniu posłużono się ekstrapolacją statystyk NFZ (ogólnodostępnych: statystyki.nfz.gov.pl oraz tych dostarczonych przez Wnioskodawcę), dotyczących liczby pacjentów poddawanych leczeniu terapią ATEZO+BEWA, co pozwoliło na wiarygodne oszacowanie wielkości populacji docelowej. Prognozę poziomu zastępowania technologii opcjonalnej (ATEZO+BEWA) przez schemat DURV+TREM oparto na założeniach Wnioskodawcy.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

W celu zachowania spójności analizy wpływu na budżet wnioskowanej terapii (DURV+TREM) oraz obu rozważanego komparatora (ATEZO+BEWA), w oszacowaniach kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilości zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) posłużono się krzywymi OS, PFS i TTD poszczególnych terapii, wykorzystując model ekonomiczny Wnioskodawcy. W przypadku terapii skojarzonej ATEZO+BEWA, dla każdej z powyższych krzywych stosunek hazardów względem terapii DURV+TREM przyjęto jako równy 1, zakładając brak różnic w wynikach klinicznych porównywanych terapii ATEZO+BEWA vs DURV+TREM.

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 *IM-BRAVE 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.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

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).**

Wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet wskazują, że po uwzględnieniu zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka nastąpi nieznaczny wzrost wydatków płatnika, kolejno o [REDAKTOWANE] w okresie pierwszych dwóch lat realizacji programu. Inkrementalne wydatki spowodowane są przejściem części rynku terapii ATEZO+BEWA przez wnioskowaną terapię DURV+TREM. Pomimo wykazanych oszczędności przy zastosowaniu terapii durwalumabem i tremelimumabem (IMFINZI+IMJUDO 2025) względem terapii atezolizumabem i bewacyzumabem (ATEZO+BEWA) w analizie minimalizacji kosztów, w analizie wpływu na budżet obserwowany jest dodatkowy koszt. Nie jest to jednak sprzeczność, lecz wynik istotnych różnic metodologicznych pomiędzy tymi analizami. W analizie minimalizacji kosztów porównanie obejmuje cały planowy dwuletni okres leczenia, z założeniem ciągłego podawania leków bez uwzględnienia rzeczywistych czasów trwania terapii. Natomiast w analizie wpływu na budżet uwzględniono rzeczywiste krzywe czasu leczenia (TTOT), a koszty sumowane są oddzielnie w interwałach rocznych, uwzględniając dodatkowo miesięczne włączanie pacjentów do terapii. W efekcie tych różnic należy zauważyć, że:

- Koszty terapii durwalumabem z tremelimumabem charakteryzują się istotną asymetrią czasową – podanie tremelimumabu generuje znaczący koszt jednorazowy, który ponoszony jest na początku leczenia przez wszystkich pacjentów.
- W pierwszym roku analizy wpływu na budżet, ze względu na stopniowe (comiesięczne) włączanie pacjentów, średni koszt terapii durwalumabem i tremelimumabem będzie istotnie zawyżony względem kosztu przeciętnej pełnej terapii dwuletniej. Wynika to z faktu, że w tym okresie wysoki koszt tremelimumabu ponoszony jest dla każdego nowo włączanego pacjenta, podczas gdy udział pacjentów kontynuujących leczenie (z kosztem niższym niż średnia dla całej terapii) jest jeszcze niski.
- W kolejnych latach, gdy osiągnięty zostanie stan równowagi między pacjentami rozpoczynającymi terapię a kontynuującymi leczenie, średni koszt roczny terapii durwalumabem z tremelimumabem ulegnie obniżeniu, co powinno skutkować odwróceniem początkowej niekorzystnej

relacji kosztowej. Wówczas, zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów, spodziewane są umiarkowane oszczędności względem terapii ATEZO+BEWA.

Testowane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na względną stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Wydatki inkrementalne płatnika w horyzoncie dwuletnim w analizie z RSS mieściły się w zakresie [REDACTED]. Największą zmianę w poziomie wydatków inkrementalnych (o -35,3% w stosunku do oszacowania podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu z obniżeniem ceny leków IMFINZI i IMJUDO o [REDACTED]. Umiarkowane zmiany (odpowiednio o -28% i -17% w stosunku do oszacowania podstawowego) odnotowano w scenariuszu dotyczącym obniżenia ceny IMFINZI o [REDACTED] oraz w scenariuszu zakładającym brak przyrostu pacjentów w ekstrapolacji danych NFZ przy oszacowaniu populacji docelowej. Pozostałe testowane scenariusze AW nie wpływały znacząco na wyniki analizy.

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w kolejnych podpunktach:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone standardową niepewnością związaną z metodą ekstrapolacji danych NFZ dla terapii ATEZO+BEWA. Jednocześnie, przeprowadzona ekstrapolacja pozwoliła na najbardziej możliwe precyzyjne przybliżenie wielkości populacji docelowej w warunkach polskiej praktyki klinicznej, a zestawienie uzyskanych wyników z oszacowaniem z użyciem źródeł literaturowych – na dodatkową weryfikację uzyskanych liczebności.
- Istotnym ograniczeniem analizy może być także niepewność oszacowania Wnioskodawcy, dotyczącego poziomu zastępowania terapii ATEZO+BEWA terapią DURV+BEWA w przypadku rozpoczęcia jej refundacji w rozpatrywanym wskazaniu. Powyższą niepewność rozpatrywano poprzez zastosowanie wariantów minimalnego i maksymalnego wykonanej analizy.
- Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy również zwrócić uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej *AE IMFINZI+IMJUDO 2025*, gdyż odnoszą się one również do modelu wpływu na budżet.

13 Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych IMFINZI i IMJUDO spowoduje niewielki wzrost wydatków płatnika o [REDACTED] w okresie obowiązywania pierwszej

decyzji refundacyjnej (2026-2027 r.) w wariantcie uwzględniającym zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, obejmujący rabat na zakup produktów IMFINZI i IMJUDO oraz częściowy zwrot kosztów (por. Rozdział 3).

Analiza wrażliwości potwierdziła względną stabilność uzyskanych wyników. Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

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).

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.

14 Załączniki

14.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA NAUKOWA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[BIEŻĄCE KONSULTACJE]	bieżące konsultacje, ocena jakości raportu, oszacowanie populacji
[DYSKUSJA]	dyskusja
[PRZYGOTOWANIE MODELU]	przygotowanie modelu ekonomicznego, bieżące konsultacje
[PRZYGOTOWANIE MODELU I KOREKTA]	przygotowanie modelu ekonomicznego, oszacowanie populacji, korekta i formatowanie tekstu
[PRZYGOTOWANIE MODELU I OPIS]	przygotowanie modelu ekonomicznego, oszacowanie populacji, założenia i opis metodyki, opis wyników i wniosków końcowych

14.2 Zestawienie oszacowań kosztów interwencji w kolejnych miesiącach terapii

Na podstawie analizy ekonomicznej (AE IMFINZI+IMJUDO 2025) przygotowano zestawienie oszacowań kosztów płatnika ponoszonych na leczenie pacjenta w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia. W skład kosztów uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów bezpośrednich, między innymi koszty lekowe, administracji leczenia czy diagnostyki i monitorowania.

Tabela 30. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (DURV+TREM).

Mie- siąc	Koszty lekowe DURV+TREM (z RSS) [zł]	Koszty lekowe DURV+TREM (bez RSS) [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty diagno- styki i monito- rowania (w okresie leczenia i po przerwaniu leczenia) [zł]	Koszty leczenia zdarzeń niepo- żądanych [zł]	Koszty dalszego leczenia [zł]	Koszty opieki końca życia [zł]
1	■	■	1 544	664	27	4 087	310
2	■	■	599	567	18	1 903	758
3	■	■	537	738	20	1 756	1 130
4	■	■	469	592	14	1 556	891
5	■	■	407	590	12	1 368	825
6	■	■	354	731	13	1 400	918
7	■	■	311	578	9	872	658
8	■	■	277	569	8	687	605
9	■	■	251	695	9	664	700
10	■	■	229	541	6	420	524
11	■	■	212	528	6	348	498
12	■	■	382	640	7	360	593
13	■	■	174	495	5	241	452
14	■	■	165	481	5	209	433
15	■	■	157	580	6	226	513
16	■	■	150	448	4	157	388
17	■	■	143	435	4	140	369
18	■	■	138	525	5	156	434
19	■	■	133	406	4	112	327
20	■	■	128	394	4	102	310
21	■	■	124	477	4	115	364
22	■	■	120	369	3	84	274

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Mie- siąc	Koszty lekowe DURV+TREM (z RSS) [zł]	Koszty lekowe DURV+TREM (bez RSS) [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty diagno- styki i monito- rowania (w okresie leczenia i po przerwaniu leczenia) [zł]	Koszty leczenia zdarzeń niepo- żądanych [zł]	Koszty dalszego leczenia [zł]	Koszty opieki końca życia [zł]
23	■	■	229	447	4	96	322
24	■	■	110	347	3	71	242

Tabela 31. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (ATEZO+BEWA).

Mie- siąc	Koszty lekowe ATEZO+BEWA [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie lecze- nia i po przerwa- niu leczenia) [zł]	Koszty leczenia zdarzeń niepożą- danych [zł]	Koszty dalszego le- czenia [zł]	Koszty opieki końca życia [zł]
1	20 895	1 571	664	128	4 087	310
2	8 465	636	567	85	1 903	758
3	14 884	1 119	738	93	1 756	1 130
4	6 462	486	592	65	1 556	891
5	11 048	831	590	56	1 368	825
6	4 714	354	731	60	1 400	918
7	8 177	615	578	41	872	658
8	3 593	270	569	37	687	605
9	6 448	485	695	41	664	700
10	2 926	220	541	30	420	524
11	2 763	208	528	28	348	498
12	5 114	385	640	32	360	593
13	2 382	179	495	24	241	452
14	4 475	336	481	22	209	433
15	2 111	159	580	27	226	513
16	4 006	301	448	20	157	388
17	1 907	143	435	19	140	369
18	3 645	274	525	23	156	434
19	1 746	131	406	18	112	327
20	1 700	128	394	17	102	310
21	3 274	246	477	20	115	364
22	1 579	119	369	16	84	274
23	3 053	230	447	19	96	322
24	1 478	111	347	15	71	242

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Spis Tabel

Tabela 1. Obecne warunki finansowania produktów leczniczych IMFINZI 500 mg i IMJUDO 25 mg (MZ 17/06/2025).....	19
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych IMFINZI (durwalumab) i IMJUDO (tremelimumab).....	20
Tabela 3. Liczebność chorych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC.....	26
Tabela 4. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej – chorzy na zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC, w pierwszej linii leczenia.	27
Tabela 5. Liczebności pacjentów leczonych terapią ATEZO+BEWA w programie B.5 w kolejnych miesiącach (statystyki.nfz.gov.pl).....	28
Tabela 6. Ekstrapolacja liczby pacjentów rozpoczynających leczenie terapią ATEZO+BEWA w programie B.5 z dopasowaniem krzywej logarytmicznej.	30
Tabela 7. Liczba chorych aktualnie leczonych durwalumabem w ramach programów lekowych (UR NFZ 5/2024/IV, UR NFZ 29/2024/IV).....	30
Tabela 8. Struktura rynku (udział i liczba pacjentów rozpoczynających leczenie) w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).....	33
Tabela 9. Prognozowany poziom zastępowania aktualnie refundowanych terapii przez technologię wnioskowaną w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).....	34
Tabela 10. Prognozowany poziom zastępowania aktualnie refundowanych terapii przez technologię wnioskowaną w scenariuszu nowym (warianty skrajne: minimalny i maksymalny).....	35
Tabela 11. Struktura rynku (liczba pacjentów rozpoczynających leczenie) w scenariuszu nowym (warianty skrajne).....	35
Tabela 12. Zestawienie parametrów analizy kosztów – analiza podstawowa.	36
Tabela 13. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.	37
Tabela 14. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.	38
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant podstawowy).	40
Tabela 16. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	42
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant podstawowy).....	43
Tabela 18. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	44
Tabela 19. Liczba leczonych pacjentów oraz liczba zrefundowanych opakowań DURV i TREM w kolejnych latach analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy).....	46

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant minimalny).	47
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant maksymalny).	48
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant minimalny).	49
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant maksymalny).	49
Tabela 24. Liczba leczonych pacjentów oraz liczba zrefundowanych opakowań DURV i TREM w kolejnych latach analizy wpływu na budżet (wariant minimalny).	50
Tabela 25. Liczba leczonych pacjentów oraz liczba zrefundowanych opakowań DURV i TREM w kolejnych latach analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny).	50
Tabela 26. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	51
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.	52
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.	54
Tabela 29. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktów IMFINZI+IMJUDO.	56
Tabela 30. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (DURV+TREM).	65
Tabela 31. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (ATEZO+BEWA).	66

Spis Wykresów

Wykres 1. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka wątroby (ICD-10: C.22) w Polsce (w oparciu o <i>dane KRN</i>).....	24
Wykres 2. Szacowane liczby pacjentów nowo włączanych na terapię ATEZO+BEWA w programie lekowym B.5. ..	29
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant podstawowy).	41
Wykres 4. Wydatki na refundację produktów Imfinzi i Imjudo z uwzględnieniem RSS (scenariusz nowy, wariant podstawowy).	42
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant podstawowy).	44
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant minimalny).	47
Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant maksymalny).	48
Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.	53
Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS.	55

Piśmiennictwo

- AE IMFINZI + IMJUDO 2025** Aestimo s.c. IMFINZI (durwalumab) + IMJUDO (tremelimumab) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Analiza ekonomiczna. Kraków, 2025.
- AKL IMFINZI + IMJUDO 2025** Aestimo s.c. IMFINZI (durwalumab) + 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/>
- APD IMFINZI + IMJUDO 2025** Aestimo s.c. IMFINZI (durwalumab) + IMJUDO (tremelimumab) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2025.
- Colagrande 2016** Colagrande S, Inghilesi AL, Aburas S, Taliani GG, Nardi C, Marra F. Challenges of advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2016 Sep 14;22(34):7645-59. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7645. PMID: 27678348; PMCID: PMC5016365.
- 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
- Du 2024** Du JS, Hsu SH, Wang SN. The Current and Prospective Adjuvant Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers.* 2024;16(7):1422. doi:10.3390/cancers16071422
- El-Serag 2011** El-Serag HB, Davila JA. Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how? *Therap Adv Gastroenterol.* 2011 Jan;4(1):5-10. doi: 10.1177/1756283X10385964.
- KRN 2024 / KRN 2025** Krajowy Rejestr Nowotworów, dane za lata 2000-2022. Dostęp on-line: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>.
- Llovet 2024** Llovet JM, Pinyol R, Yarchoan M, et al. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024;21(4):294-311. doi:10.1038/s41571-024-00868-0
- 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.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

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 lekowe.
NICE TA666a	NICE. Resource impact report: Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (TA666). Published: December 2020.
UR 29/2024/IV	NFZ 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: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html
UR NFZ 5/2024/IV	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: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html
Zhong 2024	Zhong JH. Adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma: Dilemmas at the start of a new era. World J Gastroenterol. 2024;30(8):806-810. doi:10.3748/wjg.v30.i8.806