



Rekomendacja nr 126/2025

z dnia 17 września 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu
lekowego B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego
(ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych
(ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9).

Uzasadnienie

Oceniane wskazanie obejmuje stosowanie durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi) w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy Imjudo) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC), z zachowaną czynnością wątroby (skala Child-Pugh A). Obecnie w analizowanej populacji dostępne i refundowane jest leczenie z wykorzystaniem schematu skojarzonego atezolizumabu z bewacyzumabem (w programie lekowym B.5). Oba schematy tj. durwalumab z tremelimumabem i atezolizumab z bewacyzumabem są zalecane, w wytycznych postępowania medycznego, w pierwszej linii leczenia systemowego nieoperacyjnego lub zaawansowanego HCC.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii z przyjętym w analizie komparatorem. Wnioskowanie opiera się zatem na wynikach analiz pośrednich, na podstawie których stwierdzono brak znamiennych różnic pomiędzy interwencjami (durwalumab + tremelimumab vs atezolizumab + bewacyzumab) w zakresie wpływu na przeżycie całkowite. Jednocześnie odnotowano istotne statystycznie wyniki, na niekorzyść ocenianej technologii, w odniesieniu do czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS), zarówno w analizie z dopasowaniem populacji MAIC (HR=1,73 [95%CI: 1,30; 2,32]) jak i w porównaniu metodą Buchera (HR=2,00 [95%CI:1,52; 2,64]).

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą ekonomiczną (CMA), szacowany w horyzoncie dwuletnim, koszt stosowania schematu durwalumabu z tremelimumabem jest [redacted] od leczenia atezolizumabem z bewacyzumabem. Natomiast w analizie wpływu na budżet, przewidywane są dodatkowe wydatki płatnika związane z objęciem finansowaniem produktów leczniczych Imfinzi i Imjudo, w ramach analizowanego programu B.5, które zostały oszacowane na [redacted]

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz oraz Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05000456031493, w cenie zbytu netto: [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1218.0, Durwalumab.

Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, z ang. hepatocellular carcinoma; ICD-10: C22.0) to nowotwór złośliwy wątroby wywodzący się z hepatocytów stanowiących właściwe komórki wątrobowe. HCC stanowi około 90% pierwotnych nowotworów wątroby. W Europie odnotowuje się około 87 000 nowych przypadków HCC rocznie i około 78 000 zgonów z tej przyczyny.

Według danych NFZ, liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C22.0 (rak komórek wątroby), stosujących leczenie atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach programu lekowego B.5, w 2024 roku, wynosiła 382.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano: atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem. W analizie klinicznej uwzględniono także sorafenib (dostępny w katalogu chemioterapii).

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1).

Wskazanie wnioskowane jest jednym ze wskazań rejestracyjnych ocenianego leku - produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem (STRIDE) względem leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATEZO+BEV), w populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Wnioskodawca przedstawił wyniki analiz pośrednich przeprowadzonych metodą MAIC i metodą Buchera, uwzględniając badania z randomizacją HIMALAYA (STRIDE vs sorafenib) i IMbrave150 (ATEZO+BEV vs sorafenib).

Do analizy klinicznej włączono ponadto 7 badań obserwacyjnych i 19 opracowań wtórnych.

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań (w tym porównanie z sorafenibem) przedstawiono w AWA i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Porównanie pośrednie

Nie wykazano istotnych statystycznie (IS) różnic pomiędzy analizowanymi grupami STRIDE vs ATEZO+BEV w zakresie przeżycia całkowitego (OS), zarówno w analizie MAIC jak i porównaniu metodą Buchera. Ponadto, nie stwierdzono IS różnic w odniesieniu do ogólnej oceny jakości życia wg kwestionariusza QLQ-C30.

Odnotowano natomiast IS różnice na niekorzyść interwencji STRIDE w porównaniu do ATEZO+BEV w ocenie czasu do progresji choroby (PFS), wyniki odpowiednio - analiza MAIC: HR=1,73 (95%CI: 1,30; 2,32), porównanie metodą Buchera: HR=2,00 (95%CI: 1,52; 2,64).

Skuteczność praktyczna

W badaniach obserwacyjnych (Fujii 2024, Fujiwara 2024 i Tomonari 2024) oceniających leczenie schematem STRIDE, w których mediany okresu obserwacji wynosiły od 6,4 do 8,8 mies., mediany OS nie zostały osiągnięte. Mediany PFS wynosiły natomiast od 4,5 mies. do 6,8 mies. (Fujiwara 2024, Ito 2024, Shimose 2024, Fujii 2024 oraz Tomonari 2024).

W badaniu Uchikawa 2025 przedstawiono ocenę przeżycia całkowitego pacjentów stosujących różne terapie w 1. linii leczenia HCC. Mediana OS pacjentów leczonych schematem STRIDE wyniosła

16,0 mies., natomiast w przypadku leczenia skojarzonego ATEZO+BEV - 22,3 mies. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy STRIDE a terapią ATEZO+BEV.

Opracowania wtórne

W opracowaniach przedstawiono spójne wnioski, wynikające z porównania pośredniego terapii STRIDE i ATEZO+BEV, w postaci braku IS różnic pomiędzy ww. terapiami w zakresie OS oraz stwierdzenia IS różnic w zakresie wyższego ryzyka progresji choroby po stronie terapii STRIDE względem ATEZO + BEV.

Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy stosowaniem schematu STRIDE a leczeniem ATEZO+BEV w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) w stopniu 3. lub 4, ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych (SAEs) oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia (wg wyników analizy MAIC). Zgodnie z wynikami analizy techniką Buchera istotnie rzadziej w grupie STRIDE względem ATEZO+BEV występowały AEs prowadzące do zakończenia leczenia (OR = 0,48 [95%CI: 0,24; 0,99]).

W badaniach obserwacyjnych najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: biegunka (od 19% do 30%), wysypka/świąd (0-39%), zmniejszenie apetytu (5% do 23%), wzrost aktywności enzymów wątrobowych (10% do 82%) i niewydolność przysadki lub nadnerczy (7% do 10%).

ChPL

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE) były: zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (8,9%), zwiększenie aktywności lipazy (7,1%), zwiększenie aktywności amylazy (4,3%) i biegunka (3,9%).

Częstość zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiła 6,5%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie wątroby (1,5%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (1,3%).

Ograniczenia

Brak danych w postaci badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z aktualnie stosowanym leczeniem (atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Przedstawiono propozycje mechanizmu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), w dwuletnim horyzoncie czasowym. Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy koszt stosowania schematu durwalumab + tremelimumab [redacted] od leczenia schematem atezolizumab + bewacyzumab (441 974 zł).

Ograniczenia

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów przy założeniu podobnej skuteczności ocenianych technologii. Brak jest jednak badań bezpośrednio dowodzących, że porównywane technologie są równorzędne pod tym względem, w analizie pośredniej stwierdzono istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji dla punktu końcowego PFS.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Szacowana cena zbytu netto produktu leczniczego produktu Imfinzi (durwalumab), przy której koszt nie jest wyższy niż koszt komparatora (atezolizumab + bewacyzumab) wynosi: [REDACTED]

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na [REDACTED] pacjentów w I roku i [REDACTED] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktów Imfinzi (durwalumab) i Imjudo (tremelimumab) we wnioskowanym wskazaniu, z uwzględnieniem RSS, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o [REDACTED]

Z kolei w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, wzrost wydatków płatnika szacowany jest na ok. 13,3 mln zł w I roku i 25,5 mln zł w II roku refundacji.

Ograniczenia

Ograniczeniem przedstawionych wyników jest niepewność związana z szacowaniem udziałów w rynku ocenianej interwencji. W tym zakresie przyjęto założenia własne. Jednocześnie nie uwzględniono zastosowania leczenia u pacjentów z pierwotnymi przeciwwskazaniami do terapii atezolizumabem i bewacyzumabem, którzy aktualnie stosują leczenie sorafenibem (wg ekspertów łącznie około 15% chorych).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Bez uwag.

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA i SRP.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnalezione wytyczne (AASLD, ASCO, ESMO, NCCN) w pierwszej linii leczenia systemowego nieoperacyjnego lub zaawansowanego HCC u dorosłych pacjentów z zachowaną czynnością wątroby (skala Child-Pugh A), jako terapię pierwszego wyboru wymieniają atezolizumab + bewacyzumab lub durwalumab + tremelimumab. Zgodnie z zaleceniami przed terapią atezolizumabem z bewacyzumabem pacjenci powinni zostać poddani ocenie ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono cztery rekomendacje refundacyjne, wydane przez CADTH, HAS, NICE i SMC, odnoszące się do oceny zasadności finansowania leczenia skojarzonego Imfinzi (durwalumab) + Imjudo (tremelimumab) stosowanego w I linii leczenia zaawansowanego HCC. W opracowaniu analitycznym uwzględniono także ocenę G-BA.

Instytucje NICE i CADTH wydały rekomendacje pozytywne warunkowo, w których wskazano na konieczność obniżenia ceny (CADTH 2023) lub ustalenia porozumienia handlowego (NICE 2025).

Rekomendacja HAS była pozytywna z uwagi na istotne korzyści z zastosowania skojarzenia Imjudo z Imfinzi, w porównaniu z sorafenibem, pod względem całkowitego czasu przeżycia, niemniej zwrócono uwagę na profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (wysoki odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych) oraz brak wykazanego wpływu na jakość życia chorych z HCC.

Negatywna rekomendacja wydana przez SMC w 2025 roku wynikała z niewystarczającego uzasadnienia kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych (niedostateczna analiza ekonomiczna).

Z kolei w ocenie IQWiG/G-BA wskazano na brak udowodnionej dodatkowej korzyści terapeutycznej względem wybranych komparatorów.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Imfinzi (durwalumab) i Imjudo (tremelimumab) w skojarzeniu są finansowane w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.07.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.863.2025.14.DWI, PLR.4500.864.2025.16.DWI), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z Imjudo (tremelimumab) w programie lekowym: B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 119/2025 z dnia 15 września 2025 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych”.

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr DAS.423.1.1.2025 Wniosek o objęcie refundacją leków Imfinzi (durwalumab) Imjudo (tremelimumab) w programie lekowym: B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2025 z dnia 15 września 2025 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych”.