# Rekomendacja nr 181/2026
# z dnia 6 listopada 2026 r.
# Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
# w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”) **pod warunkiem** dalszego pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz zabezpieczenia maksymalnych wydatków płatnika.

**Uzasadnienie**

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią FLOT w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, po którym następuje monoterapia produktem duwalumabem w leczeniu adjuwantowym, w leczeniu dorosłych chorych z operacyjnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego.

Obecnie dla pacjentów z populacji docelowej dostępną technologią refundowaną jest chemioterapia FLOT (fluoroacyl, leukoworyna, oksaliplatyna, docetaksel), będąca dotychczas złotym standardem terapeutycznym. Zarówno chemioterapia FLOT jak i leczenie skojarzone durwalumab+FLOT są technologiami zalecanymi w aktualnych wytycznych europejskich i międzynarodowych (ESMO 2026, NCCN 2026).

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją (MATTERHORN) bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią FLOT a następnie w monoterapii w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego. W badaniu wykazano, iż wnioskowana technologia jest skuteczniejsza w zakresie: czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych, przeżycia całkowitego, patologicznej odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 24 mies. po resekcji guza. Równocześnie stwierdzono IS wzrost zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii oraz zdarzeń o podłożu immunologicznym, w tym stopnia 3-4. Nie wykazano różnic w zakresie jakości życia oraz czasu do pogorszenia jakości życia pacjentów stosujących DUR+FLOT vs PLC+FLOT. Należy zaznaczyć, iż dane o przeżyciu całkowitym nie osiągnęły mediany w badanym okresie, co ogranicza możliwość wnioskowania o długoterminowych różnicach między ocenianymi schematami postępowania. W analizie podgrup dla pierwszorzędowego punktu końcowego obserwowano dodatkowo różnice w skuteczności terapii w zależności od: ekspresji PD-L1, wyjściowego stanu sprawności oraz typu histologicznego nowotworu.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną wnioskowana interwencja jest droższa i skuteczniejsza od aktualnego leczenia, jednocześnie oszacowany ICUR w wariancie z RSS ( PLN/QALY) nie przekracza progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (244 821 PLN/QALY). Ponadto, wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab), tj. o PLN w I roku oraz PLN w II roku refundacji.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, znaczną niepewność dotyczącą wielkości populacji docelowej, szacowane znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego oraz Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za zasadne wyłącznie po spełnieniu dodatkowych warunków opisanych jak w sentencji.

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol., 10 ml, GTIN: 05000456031493; cena zbytu netto: [redacted] PLN;

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1218.0, Durwalumab).

**Problem zdrowotny**

Rak żołądka (ang. *gastric cancer*, GC) i połączenia przełykowo-żołądkowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*, GEJC) są nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego. Najczęściej występującym (ok. 90%-95% rozpoznań) typem histologicznym jest gruczolakorak (rak gruczołowy żołądka).

Rokowanie w raku żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego jest uzależnione od możliwości wykonania resekcji radykalnej jak i stadium zaawansowania choroby. Pięcioletnie przeżycie całkowite (OS) w raku żołądka wynosi około 70–90% w stadium I, 45–60% w stadium II, 20–30% w stadium III oraz <5% w stadium IV. Dla nowotworów połączenia przełykowo-żołądkowego wartości te są konsekwentnie niższe i wynoszą odpowiednio ok. 60–80%, 30–45%, 10–20% oraz <5%. Całkowite usunięcie guza z ujemnymi marginesami chirurgicznymi poprawia rokowanie na długotrwałe przeżycie lub wyleczenie. Szacuje się, że około 40–50% chorych kwalifikuje się do leczenia operacyjnego z intencją radykalną.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2023 roku stwierdzono 4 896 zachorowań na nowotwór żołądka (ICD-10: C16).

**Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator dla wnioskowanej terapii wskazano okołooperacyjną chemioterapię według schematu FLOT (5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna, docetaksel) stanowiąca dotychczasowy standard postępowania refundowany w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Wybór komparatora uznano za właściwy.

**Opis wnioskowanego świadczenia**

Durwalumab (kod ATC: L01FF03) jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.
Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Imfinzi jest wskazany m.in. w skojarzeniu z chemioterapią FLOT w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, po którym następuje monoterapia produktem leczniczym INFINZI w leczeniu adjuwantowym, jest wskazany w leczeniu dorosłych z operacyjnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego. Powyższe wskazanie jest jednym ze wskazań rejestracyjnych leku (rejestracja w ocenianym wskazaniu – 16.03.2026 r.).

**Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

Uwzględniono jedno badanie kliniczne - randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie fazy III MATTERHORN, w którym oceniono stosowanie okołooperacyjne durwalumabu (DUR) w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FLOT (fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna i docetaksel) a następnie DUR w monoterapii (DUR+FLOT) względem placebo (PLC) skojarzonego z chemioterapią FLOT a następnie PLC w monoterapii (PLC+FLOT), w populacji pacjentów dorosłych, u których histologicznie udokumentowano resekcyjnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (stopień zaawansowanie II do IVA, kwalifikujący się do radykalnej operacji, z >T2 N0–3 M0 lub T0–4N1–3 M0 wg AJCC) i którzy nie otrzymywali leczenia przeciwnowotworowego.

Do analizy klinicznej włączono ponadto 5 przeglądów systematycznych uwzględniających badania dla wnioskowanej interwencji (Fan 2025, Zhao 2025, Revillas 2024, ECRI 2025, Gosh 2025).

Nie zidentyfikowano badań rzeczywistej praktyki klinicznej odpowiadających problemowi decyzyjnemu.

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) i dokumentacji Wnioskodawcy.

*Skuteczność*

Zgodnie z wynikami badania MATTERHORN (N=948) w porównaniach DUR+FLOT vs PLC+FLOT stwierdzono (HR – współczynnik ryzyka, RR – ryzyko względne, RB – korzyść względna, OR – iloraz szans) istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść DUR w zakresie:

- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) – I-rzędowy punkt końcowy:
  - pacjenci bez zdarzeń w 24 mies.: 67,4% vs 58,5%; HR=0,71 (95%CI:0,58; 0,86);
  - mediana EFS: nieosiągnięta dla DUR vs 32,8 mies. dla PLC.;
- przeżycia całkowitego (OS):
  - pacjenci pozostali przy życiu w 36 mies.: 68,6% vs 61,9%; RB=1,11 (95%CI:1,01; 1,22);
  - mediana OS: nieosiągnięta w obu ramionach; stratyfikowany HR=0,78 (95%CI: 0,63; 0,96);
- patologicznej odpowiedzi na leczenie:
  - całkowita: 19,2% vs 7,2%; OR=3,08 (95%CI: 2,03; 4,67);
  - całkowita lub prawie całkowita: 27% vs 14%; OR=2,19 (95%CI: 1,58; 3,04);
- przeżyciem wolnym od choroby po 24 mies. u pacjentów z całkowitą resekcją guza: 75,2% vs 66,2%; HR=0,70 (95%CI: 0,53; 0,93).

Nie wykazano IS różnic w zakresie czasu do pogorszenia jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia, mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-30.

*Bezpieczeństwo*

W badaniu MATTERHORN po medianie okresu ekspozycji na DUR i PLC wynoszącym odpowiednio 12,7 mies. i 12,5 mies., a także na FLOT wynoszącym 3,7 mies. stwierdzono IS różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii w:

- częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do przerwania jakiegokolwiek elementu terapii (RR=1,31 [95%CI: 1,06; 1,63]);
- AEs prowadzących do przerwania terapii DUR/PLC (RR=1,58 [95%CI: 1,02; 2,44]),
- AEs o podłożu immunologicznym ogółem (RR=3,19 [95%CI:2,23; 4,59]);
- AEs o podłożu immunologicznym stopnia 3-4 (RR=1,97 [95%CI: 1,13; 3,46]).

Dla pozostałych ocenianych PK dotyczących bezpieczeństwa nie stwierdzono IS różnic., w tym w zakresie zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych (5,1% vs 4.3%) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (48,2% vs 44,1%).

Do najczęściej (>30%) raportowanych zdarzeń niepożądanych w ramieniu DUR+FLOT należały – biegunka (62,3%), nudności (50,7%), neutropenia (32,2%), łysienie (30,5%), obniżenie apetytu (30,5%). IS częściej w ramieniu DUR+FLOT raportowano: osłabienie (RR=1,32), gorączkę (RR=1,32); wysypkę (RR=1,69) oraz świąd (RR=2,01), natomiast rzadziej raportowano niedokrwistość (RR=0,80).

Zgodnie z ChPL najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią (w 6 badaniach uwzględniających 2 244 pacjentów) są: neutropenia (44,6%), nudności (42,4%), uczucie zmęczenia (41,2%), niedokrwistość (37,4%), biegunka (27,5%), zaparcia (26,7%), zmniejszone łaknienie (24,0%), łysienie (22,0%), neuropatia obwodowa (21,6%), małopłytkowość (19,7%), wysypka (19,7%), wymioty (18,8%), ból brzucha (17,9%), gorączka (15,2%), leukopenia (14,9%), świąd (12,5%), niedoczynność tarczycy (11,1%), ból stawów (10,9%), kaszel/kaszel mokry (10,8%), i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (10,5%). Najczęstszymi (>2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥3. według NCI CTCAE były: neutropenia (28,5%), niedokrwistość (11,9%), małopłytkowość (5,6%), leukopenia (4,9%), uczucie zmęczenia (3,3%), zapalenie płuc (2,5%), gorączka neutropeniczna (2,4%) i biegunka (2,3%), reakcje w miejscu infuzji (33%) i infekcje górnych dróg oddechowych (33%).

*Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, iż badanie MATTERHORN nie dostarcza informacji o wpływie poszczególnych elementów strategii (osobno leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego) na wyniki kliniczne. Dodatkowo, różnice w efekcie klinicznym dla pierwszorzędowego punktu końcowego obserwowane są dopiero w okresie po zakończeniu terapii (>12 mies.), gdzie we wcześniejszym okresie pacjenci narażeni są na zwiększoną częstość działań niepożądanych. Nie przedstawiono także wyników wpływu terapii na jakość życia w okresie przed i pooperacyjnym. W analizie subpopulacji nie stwierdzono dodatkowo IS różnic w zakresie EFS u chorych z ekspresją PD-L1 TAP<1% (HR=0,77 [95%CI: 0,40; 1,46]),

u chorych z wyjściowym ECOG=1 (HR=0,69 [95%CI:0,46; 1,02]) oraz chorych z rozlanym typem histologicznym nowotworu (HR=0,93 [95%CI: 0,66; 1,32]).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

**Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy.

Oszacowany przez wnioskodawcę inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł PLN/QALY w wariancie z RSS oraz 213 749 PLN/QALY w wariancie bez RSS. Oszacowane wartości znajdują się poniżej progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Dla przedstawionych współczynników ICUR progowa cena zbytu netto wynosi PLN/opak. Oszacowana progowa CZN jest wyższa od cen proponowanych.

*Ograniczenia*

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są: ekstrapolacja długoterminowa na podstawie niedojrzałych danych z badania MATTERHORN, przyjęte założenia o skuteczności terapii bezpieczeństwie, kosztach i trwałości efektów klinicznych (w tym szansa całkowitego wyleczenia), a także niepewność dotycząca parametryzacji modelu, w tym założeń dotyczących użyteczności stanów zdrowia. W ramach analizy probabilistycznej stwierdzono znaczą dyspersję wyników zdrowotnych mierzonych w QALY i współczynnika ICUR .

*Obliczenia własne Agencji*

Nie dotyczy.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.).**

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

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

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

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na (min. ; maks. ) pacjentów w I roku oraz (min. ; maks. ) pacjentów w II roku refundacji.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Imfinzi (durwalumab) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
  - ok. 72,9 mln PLN w I roku refundacji;
  - ok. 167,6 mln PLN w II roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:
  - ok. PLN (min. PLN; maks. PLN) w I roku refundacji;
  - ok. PLN (min. PLN; maks. PLN) w II roku refundacji;

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab), w wariancie z RSS wynosi PLN w I roku oraz PLN w II roku analizy (łącznie ok. PLN).

*Ograniczenia*

W analizie podstawowej wielkość populacji określono na podstawie różnych źródeł, w tym: opinii ekspertów klinicznych, danych literaturowych, rejestrów klinicznych. Oszacowania analizy wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie założeń analizy ekonomicznej, stąd wszelkie ograniczenia analizy opłacalności mają przełożenie na oszacowania BIA.

*Obliczenia własne Agencji*

Nie dotyczy.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[redacted]

**Uwagi do programu lekowego**

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA.

Dodatkowo należy poddać ocenie możliwość ponownego zastosowania immunoterapii po niepowodzeniu leczenia okołooperacyjnego z zastosowaniem durwalumabu. W ocenie eksperta klinicznego zastosowanie durwalumabu w leczeniu okołooperacyjnym (zgodnie z aktualnym brzmieniem programu lekowego) uniemożliwi ponowne użycie immunoterapii po nawrocie choroby.

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

**Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

*Rekomendacje kliniczne*

Uwzględniono dwa dokumenty wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania – NCCN 2026 (amerykańskie) oraz ESMO 2026 (europejskie).

Wytyczne amerykańskie NCCN 2026 zalecają okołooperacyjne stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią FLOT u pacjentów z resekcyjnym gruczolakorakiem żołądka. Najwyższą kategorię zalecenia, tj. kategorię 1, schemat uzyskał u pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥1 lub TAP ≥1%. W przypadku klinicznie ujemnych węzłów chłonnych zalecenie ma kategorię 2A, natomiast u pacjentów z PD-L1 CPS <1 lub TAP <1% oraz w rozlanym typie raka żołądka kategorię 2B.

Wytyczne ESMO 2026 zalecają stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z okołooperacyjną chemioterapią FLOT u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (≥cT2 lub cN+, M0), operacyjnym gruczolakorakiem żołądkowo-przełykowym, obejmującym gruczolakoraka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego oraz żołądka. Schemat DUR+FLOT wskazano jako opcję preferowaną, jeżeli durwalumab jest dostępny.

*Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono pięć rekomendacji odnoszących się do finansowania ocenianej technologii: trzy pozytywne (HAS 2026, NICE 2026, Medicinrådet 2026) oraz dwie pozytywną warunkowo (PBAC 2026, CDA-AMC 2026).

W rekomendacjach wskazuje się na klinicznie istotną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń oraz ograniczone korzyści w zakresie przeżycia całkowitego względem chemioterapii FLOT. W przypadku rekomendacji warunkowych wskazano na konieczność redukcji kosztu stosowanego schematu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Imfinzi (durwalumab) jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

**Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4 września 2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.720.2026.20.DWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: leczenie okołooperacyjne durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią FLOT w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, a następnie kontynuację leczenia durwalumabem w monoterapii pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo z powodu raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których potwierdzono możliwość przeprowadzenia zabiegu radykalnej gastrektomii lub gastroezofagektomii (z limfadenektomią, jeśli dotyczy), w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na

raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 175/2026 z dnia 2 listopada 2026 r.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 175/2026 z dnia 2 listopada 2026 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durvalumabum) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”. Analiza weryfikacyjna OTAD.4131.26.2026. Data ukończenia: 20 października 2026 r.