AESTIMO

Analiza Kliniczna

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Wersja 1.0
Kraków 2025

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
[redacted]
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: http://www.aestimo.eu
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[redacted]

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 07 kwietnia 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów 7
Streszczenie 13
ANALIZA KLINICZNA 29
1 Cel opracowania 30
2 Metodyka 30
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych 30
2.1.1 Źródła danych pierwotnych 30
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych 31
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych 34
2.1.4 Źródła danych wtórnych 35
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych 35
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych 36
2.2 Ocena bezpieczeństwa 36
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników 36
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych 37
2.5 Analiza statystyczna 37
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych 38
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 55
5 Durwalumab + tremelimumab vs sorafenib – badanie z randomizacją HIMALAYA 57
5.1 Opis metodyki włączonych badań 57
5.2 Charakterystyka włączonej populacji 66
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania 66
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych 70
5.2.2.1 Analiza podgrupy długoprzeżywających pacjentów (*long-term survivors*) 72
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna 74
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 76
5.4 Skuteczność kliniczna 82
5.4.1 Przeżycie całkowite (OS) 83
5.4.1.1 Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk 86
5.4.1.2 Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie etiologii choroby wątroby 90

5.4.1.3 Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynności wątroby 91
5.4.1.4 Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie obecności chorób towarzyszących 92
5.4.1.5 Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wielkości odpowiedzi 93
5.4.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS) 95
5.4.3 Czas do progresji (TTP) 95
5.4.4 Odpowiedź na leczenie (ORR) 96
5.4.5 Czas trwania odpowiedzi (DOR) 98
5.4.6 Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) 99
5.4.7 Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) 100
5.4.7.1 Czas do pogorszenia jakości życia (TTD) 102
5.4.7.2 Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18 105
5.4.7.3 Klinicznie istotna poprawa 106
5.5 Bezpieczeństwo 108
5.5.1 Ogólne kategorie AEs 108
5.5.2 Poszczególne AEs 112
5.5.3 Poszczególne AEs związane z leczeniem 116
5.5.4 Kategorie ciężkich AEs 119
5.5.5 Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym 120
5.5.6 Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zakończenia leczenia ... 122
5.5.7 Wątrobowe AEs 122
6 Durwalumab + tremelimumab vs atezolizumab + bewacyzumab – porównanie pośrednie 127
6.1 Metodyka porównania pośredniego 127
6.2 Skuteczność kliniczna 129
6.2.1 Jakość życia 132
6.3 Bezpieczeństwo 134
6.4 Podsumowanie wyników 135
7 Badania w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej 137
7.1 Opis metodyki włączonych badań 137
7.2 Charakterystyka włączonej populacji 142
7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania 142
7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych 144
7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 147

7.4 Skuteczność kliniczna ... 150
7.4.1 Przeżycie całkowite ... 150
7.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby ... 150
7.4.3 Odpowiedź na leczenie ... 151
7.1 Bezpieczeństwo ... 152
8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Imfinzi 156
9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Imjudo 173
10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA ... 187
11 Badania w toku ... 190
12 Wyniki ... 192
13 Dyskusja ... 205
14 Ograniczenia ... 213
15 Wnioski końcowe ... 216
16 Załączniki ... 218
16.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie ... 218
16.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie ... 221
16.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) ... 221
16.2.2 Skala Jadad ... 225
16.2.3 Skala NICE ... 226
16.2.4 Skala NOS ... 226
16.2.5 Skala AMSTAR 2 ... 230
16.2.6 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 ... 236
16.2.7 Kwestionariusz EORTC QLQ-HCC18 ... 237
16.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą ... 238
16.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ... 248
16.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 250
16.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu ... 253
16.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń ... 255
16.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend ... 258
16.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu ... 260

16.9.1 Badanie HIMALAYA 260
16.9.2 Badanie *Fujii 2024* 267
16.9.3 Badanie Fujiwara 2024 268
16.9.4 Badanie *Ito 2024* 270
16.9.5 Badanie *Shao 2025* 272
16.9.6 Badanie *Shimose 2024* 273
16.9.7 Badanie *Tomonari 2024* 275
16.9.8 Badanie *Uchikawa 2025* 277
Wkład autorów w opracowanie raportu 279
Spis Tabel 280
Spis Wykresów 285
Piśmiennictwo 286

Wykaz skrótów

AASLD	Amerykańskie stowarzyszenie badań nad chorobami wątroby (z ang. American Association For The Study Of Liver Diseases)
ADA	Przeciwciała skierowane przeciw stosowanemu lekowi (z ang. antidrug antibody)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. *Adverse Events*)
AFP	Alfa-fetoproteina (z ang. *Alpha-Fetoprotein*)
ALBI	Wskaźnik oceniający wydolność wątroby (salbumina:bilirubina)
ALP	Fosfataza zasadowa (z ang. *Alkaline Phosphatase*)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. *Alanine Aminotransferase*)
AMSTAR 2	Narzędzie oceny przeglądów systematycznych (z ang. *A Measurement Tool To Assess Systematic Reviews*)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofili (z ang. *Absolute Neutrophil Count*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. *Aspartate Aminotransferase*)
ATEZO	Atezolizumab
BCLC	Barceloński system klasyfikacji zaawansowania nowotworu wątroby (z ang. *Barcelona Clinic Liver Cancer*)
bd.	Brak danych
BEV	Bewacyzumab
BEVA	Bewacyzumab
BICR	Zaślepiona niezależna komisja centralna (z ang. *Blinded Independent Central Review*)
BID	Dwa razy na dobę (z ang. *Twice A Day, łac. Bis In Die*)
BOR	Najlepsza ogólna odpowiedź (z ang. *Best Overall Response*)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. *Best Supportive Care*)
CHF	Zastoinowa niewydolność serca (z ang. *Congestive Heart Failure*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. *Confidence Interval*)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (z ang. *Complete Response*)
CT	Tomografia komputerowa
CTLA-4	Białko cytotoksyczne związane z limfocytami T (ang. *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4*)
CV	Zaburzenia sercowo-naczyniowe (z ang. *Cardiovascular*)
DBP	Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (z ang. *Diastolic Blood Pressure*)
DCO	Data odcięcia danych (z ang. *Data Cut-Off*)
DCP	Des-gammakarboksyprotrombina (z ang. *Des-Gammacarboxy Pro-Thrombin*)

DCR	Odsetek kontroli choroby (z ang. *Disease Control Rate*) – suma odpowiedzi całkowitej, częściowej oraz choroby stabilnej
DGN	Dolna granica normy
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. *Duration Of Response*)
DURV	Durwalumab
EBM	Medycyna oparta na faktach (z ang. *Evidence Based Medicine*)
ECOG	Organizacja *Eastern Cooperative Oncology Group*
EGD	Panendoskopia (z ang. *Esophagogastroduodenoscopy*)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*)
EHS	Rozsiew pozawątrobowy (z ang. *Extrahepatic Spread*)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. *European Medicines Agency*)
ESS	Efektywna wielkość próby (z ang. Effective Sample Size)
FAERS	System raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (z ang. *FDA Adverse Event Reporting System*)
FAS	Pełny zestaw analiz (z ang. *Full Analysis Set*)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. *Food And Drug Administration*)
FFPE	Próbki guza utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie (z ang. *Formalin-Fixed Parafin-Embeded*)
FU	Fluorouracyl
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor Su-port*)
GGN	Górna granica normy
GHS	Ogólny stan zdrowia (z ang. *General Healtj Status*)
GKS	Glikokortykosteroidy
HAIC	Chemioterapia infuzyjna do tętnicy wątrobowej
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu b (z ang. *Hepatitis B Virus*)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (z ang. *Hepatocellular Carcinoma*)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu c (z ang. *Hepatitis C Virus*)
HDV	Wirus zapalenia wątroby typu D (z ang. *Hepatitis D Virus*)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. *Human Immunodeficiency Virus*)
HR	Hazard względny (z ang. *Hazard Ratio*)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. *Health Related Quality of Life*)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. *Health Technology Assessment*)
IC	Komórki układu immunologicznego (ang. *Immunologic Cells*)
ICI	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *Immune Checkpoints Inhibitors*)
ICS	Wziewne kortykosteroidy (z ang. *Inhalled Corticosteroids*)
IDMC	Niezależny Komitet Monitorujący Dane (z ang. *Independent Data Monitoring Committee*)
IFN	Interferon

IL	Interleukina
ILD	Śródmiąższowa choroby płuc (ang. *Interstitial Lung Disease*)
INR	Czas protrombinowy standaryzowany (z ang. *International Normalized Ratio*)
IPD	Dane na poziomie pacjenta (z ang. *Patient Level Data*)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (z ang. *Interquartile Range*)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Intention To Treat*)
IU	Jednostki międzynarodowe (z ang. International Unit)
IVRS	interaktywny system głosowy (z ang. interactive voice response system)
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. *Interactive Web Response System*)
LTS	Pacjenci o długim przeżyciu (z ang. *Long-Term Survivors*)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*)
MAIC	Skorygowane porównanie pośrednie (z ang. *Matching Adjusted Indirect Comparison*)
MB	Zaburzenia metaboliczne (z ang. *Metabolic*)
MD	Średnia różnica (z ang. *Mean Difference*)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Modified Intention To Treat*)
MMRM	Model mieszany dla powtarzalnych pomiarów (z ang. *Mixed Model for Repeated Measures*)
MODS	Niewydolność wielonarządowa (z ang. *Multiple-Organ Dysfunction Syndrome*)
MRI	Rezonsans magnetyczny (z ang. *Magnetic Resonance Imaging*)
MTA	Lek ukierunkowany molekularnie (z ang. *Moleculary Targeted Agent*)
MVI	Naciekanie dużych naczyń krwionośnych wątroby (z ang. *Macrovascular Invasion*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Niemożliwe do oceny (z ang. *Not Assessable*, *Not Evaluable*)
ND	nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NE	Niemożliwe do oceny
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. *National Institutes of Health*)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NLR	Stosunek neutrofili do limfocytów (z ang. *Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio*)
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. *Network Meta-Analysis*)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Harm*)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Treat*)
NO	Nie osiągnięto
NOS	*Newcastle-Ottawa Scale*

NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Klasyfikacja ciężkości objawów niewydolności serca według organizacji *New York Heart Association*
OR	Iloraz szans (z ang. *Odds Ratio*)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. *Objective Response Rate*)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. *Overall Survivall*)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. *Polymerase Chain Reaction*)
PD	Progresja choroby (z ang. *Progressive Disease*)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. *Programmed Death 1*)
per	Percentyl
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. progression-free survival)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*, *Study design*)
PLR	Stosunek liczby płytek krwi do limfocytów (z ang. *Platelet-To-Lymphocyte Ratio*)
PLT	płytki krwi
PP	Populacja *Per Protocol*
PR	Odpowiedź częściowa na leczenia (z ang. *Partial Response*)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (z ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (z ang. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)
PRO	Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (z ang. *Patient-Reported Outcomes*)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	*Quality of Reporting of Meta-analyses*
RB	Korzyść względna (z ang. *Relative Benefit*)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. *Randomized Controlled Trial*)
RD	Różnica ryzyka (z ang. *Risk Difference*)
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)
RFA	Termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości (z ang. *Radiofrequency Ablation*)
RNA	Kwas rybonukleinowy
ROB	Ryzyko błędu systematycznego (z ang. *Risk Of Bias*)
RR	Ryzyko względne (z ang. *Relative Risk*)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
RWE	Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. *Real-World Evidence*)

SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. *Serious Adverse Events*)
SAP	Plan analizy statystycznej (z ang. *Statistical Analysis Plan*)
SBP	Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (z ang. *Systolic Blood Pressure*)
SD	Odchylenie standardowe (z and. *Standard Deviation*)
SE	Błąd standardowy (z ang. *Standard Error*)
SOR	Sorafenib
SORA	Sorafenib
StD	Choroba stabilna (z ang. *Stable Disease*)
STRIDE	Schemat leczenia: tremelimumab: 1 dawka 300 mg + durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie
TACE	Chemoembolizacja przeztętnicza (z ang. *Transarterial Chemoembolization*)
TAP	Wynik dodatniości obszaru guza (z ang. *Tumor Area Positivity*)
TC	Komórka guza (z ang. *Tumor Cell*)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*)
TEM	Czynniki modyfikujące efektywność leczenia (z ang. *Treatment Effect Modifiers*)
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (z ang. *Transient Ischemic Attack*)
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. *Thyrosine Kinase Inhibitor*)
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (z ang. *Tumor Necrosis Factor*)
TNM	Klasyfikacja określenia stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych, której nazwa pochodzi od pierwszych liter słów angielskich: *tumour* – guz (pierwotny), *node* – węzeł (chłonny), *metastasis* – przerzut (odległy)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. *Treatment-Related Adverse Events*)
TREM	Tremelimumab
TSH	Hormon tyreotropowy
TTD	Czas do pogorszenia objawów choroby (z ang. *Time to Deterioration*)
TTP	Czas do progresji choroby (z ang. *Time To Disease Progression*)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (z ang. *Time to Response*)
TTRP	Czas do progresji radiologicznej (z ang. *Time To Radiological Progression*)
TTSP	Czas do progresji objawowej (z ang. *Time To Symptomatic Progression*)
uHCC	Nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy (z ang. *Unresectable Hepatocellular Carcinoma*)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. *UnTreated*)
UVA	Promieniowanie ultrafioletowe A
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (z ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*)
VTE	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowe (z ang. *Venous Thromboembolism*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa durwalumabu (produkt leczniczy IMFINZI) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produktem leczniczym IMJUDO) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular cancer*, HCC), w ramach programu lekowego.

Niezaspokojone potrzeby kliniczne

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.

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). Co istotne, w wytycznych ESMO wyraźnie podkreślono, że kluczowe znaczenie dla wyboru pomiędzy tymi 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 zarządzenia profilem bezpieczeństwa zastosowania terapii schematem atezolizumab z bewacyzumabem.

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.

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 i wymaga zapewnienia specjalistycznej opieki w trakcie leczenia tym schematem.

Obecność wysokiego ryzyka krwawienia może zwiększać ryzyko ciężkich działań

niepożądanych, co wykazano w przypadku terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem ocenianym w badaniu *IMBRAVE 150*. Konieczność wykonania gastroskopii 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.

Z uwagi na znany profil toksyczności terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem nieoptymalny profil bezpieczeństwa tym schematem obejmuje również pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Z faktu tego bezpośrednio wynika istotna potrzeba kliniczna alternatywy terapeutycznej dla skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem. 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/leczeniem krwawień.

Z kolei populacja chorych z Child-Pugh B7, obecnie nie kwalifikuje się do finansowanego ze środków publicznych leczenia immunoterapią skojarzoną atezolizumabem z bewacyzumabem. Dla grupy tej jedyną opcją terapii pozostaje sorafenib, pomimo iż wytyczne ESMO wskazują, że również w tej grupie można (warunkowo) rozważać zastosowanie immunoterapii. Rekomendacje te w dalszej perspektywie mogą potwierdzić wyniki trwające oceny skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem wramach badania *SIERRA* (NCT05883644), gdzie uwzględnia się m.in. pacjentów z Child-Pugh B7/8., a dla której wstępne wyniki spodziewane są w połowie tego roku. Dla chorych na HCC z Child-Pugh B7 jedyną opcją leczenia jest sorafenib, dlatego zakłada się, że schemat STRIDE będzie przejmował udziały sorafenibu w tej populacji u pacjentów, którzy będą się kwalifikować do leczenia immunoterapią.

Umożliwienie finansowania terapii skojarzonej durwalumabem z tremelimumabem jest wskazywane jako jeden z priorytetów refundacyjnych w onkologii przez polskie środowisko eksperckie – lek był umieszczony na liście TOP ONKO zarówno w 2024, jak i 2025 r. (*TOP ONKO 2024, TOP ONKO 2025*). Jak wskazała prof. Barbara Radecka na szczególną uwagę zasługuje unikalna forma dawkowania terapii, gdzie „*tremelimumab, lek anty-CTLA4 jest podany w postaci jednorazowego boostu, a więc mamy tylko pierwszą dawkę terapii immunologicznej skojarzonej, a następnie kontynuujemy leczenie wyłącznie durwalumabem. Dzięki krótkiej ekspozycji na dwa leki immunologiczne, leczenia to charakteryzuje niski odsetek działań niepożądanych*" (*TOP ONKO 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.**

Dobór komparatorów

W ramach wnioskowanego programu lekowego zakłada się objęcie refundacją durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem u dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, z czynnościowym stanem wątroby w kategorii A lub B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh i w stanie sprawności 0-1 według ECOG, u których brak jest możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub stwierdzono ich nieskuteczność i u których niestosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego. Zakłada się więc objęcie leczeniem chorych w ramach pierwszej linii leczenia HCC

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

W wytycznych ESMO skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem zostało uznane na równi ze skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem za standard leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC wsparty najwyższym poziomem dowodów (kategoria rekomendacji I, A), z najwyższym stopniem klinicznej korzyści według ESMO (stopień 5), nadawanym terapiom znacząco wydłużającym przeżycie i poprawiającym czas do pogorszenia jakości życia. **Dodatkowo w wytycznych ESMO wyraźnie podkreślono, że kluczowe znaczenie dla wyboru pomiędzy tymi opcjami leczenia ma uwzględnienie profilu działań niepożądanych**. W przypadku, gdy rozważane jest zastosowanie skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem należy uwzględnić, że zwiększa ono ryzyko krwawienia z żylaków przełyku, a przed jego podaniem zaleca się wykonanie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu diagnostyki i leczenia ewentualnych żylaków – celem uniknięcia potencjalnych krwawień **w toku leczenia schematem skojarzonym atezolizumabem z bewacyzumabem**. **Powoduje to, że skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem - w przypadku objęcia refundacją – będzie preferowaną opcją leczenia wobec schematu skojarzonego atezolizumab z bewacyzumabem** ze względu na porównywalną skuteczność (analogiczna pozycja w wytycznych) i jednocześnie lepszy profil bezpieczeństwa (wskazywany również przez wytyczne). **Stąd prognozowane jest dynamicznie rosnące rozpowszechnienie schematu durwalumab z tremelimumabem pośród pacjentów kwalifikujących się dotychczas do leczenia schematem atezolizumab z bewacyzumabem.** Wobec powyższego oba schematy (STRIDE z Himalaya oraz Imbrave 150) są alternatywnymi do siebie opcjami terapeutycznymi **u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia immunoterapią** w I linii zaawansowanego HCC w Child-Pugh A. Należy więc wskazać, że **skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem, jako opcja terapeutyczna rekomendowana i finansowana w rozpatrywanym wskazaniu, dostępna dla chorych z czynnościowym stanem wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh, stanowi właściwy komparator dla ocenianej interwencji.**

Inne rekomendowane wytycznymi ESMO jako standardowe terapie to kamrelizumab + riwoceranib oraz niwolumab + ipilimumab, jednak należy podkreślić, że otrzymały one niższą

kategorię rekomendacji (I, B) i wciąż nie są zatwierdzone przez EMA ani FDA. Ponadto wytyczne praktyki klinicznej wskazują, jako inne zalecane metody leczenia systemowego sorafenib (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 1; PTOK/PTG: I, A; ESMO: I, A, MCBS 4; ASCO: rekomendacja silna) lub lenwatynib (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 1; PTOK/PTG: I, B; ESMO: I, A; ASCO: rekomendacja silna) lub durwalumab (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 1; ASCO: rekomendacja silna) lub tislelizumabu (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 1) lub niwolumab + ipilimumab (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 2A) lub pembrolizumab (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 2B). **Spośród wymienionych finansowaniem w warunkach polskich W ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.89.b) jest dostępny z kolei sorafenib w I linii chorych na zaawansowanego HCC niezależnie od klasyfikacji Child-Pugh tj. pacjenci niekwalifikujący się do immunoterapii z Child-Pugh A oraz pacjenci z Child-Pugh B**. Spośród chorych kwalifikujących się do leczenia immunoterapią I linii zaawansowanego HCC do terapii sorafenibem kwalifikowani będą wyłącznie chorzy z czynnościowym stanem wątroby w kategorii B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh, którzy obecnie nie spełniają kryteriów leczenia dla terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach obowiązującego programu lekowego, a którzy będą mogli być leczeni z zastosowaniem wnioskowanej interwencji. Z uwagi na powyższe należy wskazać, że **monoterapia sorafenibem, wymieniana jako jedna z opcji terapeutycznych i finansowana w rozpatrywanym wskazaniu, dostępna dla chorych z czynnościowym stanem wątroby w kategorii B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh, stanowi właściwy komparator dla ocenianej interwencji w tej populacji.**

Podsumowując, oba schematy (durwalumab z tremelimumabem i atezolizumab z bewacyzumabem) są alternatywnymi do siebie opcjami terapeutycznymi u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia immunoterapią w I linii zaawansowanego HCC w Child-Pugh A. W ramach przedkładanych analiz wnioskowane jest objęcie refundacją schematu durwalumab z tremelimumabem w populacji chorych z Child-Pugh A - gdzie alternatywą jest atezolizumab z bewacyzumabem – oraz Child-Pugh B7, gdzie alternatywą obecnie refundowaną w katalogu chemioterapii jest sorafenib w zakresie pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, 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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny terapii durwalumabem stosowanego w skojarzeniu z

tremelimumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC).

Do analizy skuteczności klinicznej terapii durwalumabem (produkt leczniczy IMFINZI) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produktem leczniczym IMJUDO) włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- Populacja (P, z ang. *population*):
  - wiek 18 lat i powyżej;
  - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy;
  - brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność;
  - niestosowanie w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego;
  - stan sprawności 0-1 według ECOG;
  - czynnościowy stan wątroby w kategorii A-B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh.
- Interwencja (I, z ang. *Intervention*): durwalumab w skojarzeniu tremelimumabem (DURV + TREM) stosowane zgodnie z aktualnymi ChPL IMFINZI i IMJUDO.
- Komparatory (C, z ang. *Comparison*): atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATEZO + BEVA) stosowane zgodnie z aktualnymi ChPL sorafenib stosowany zgodnie z aktualną ChPL.
- Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):
  - przeżycie całkowite (OS)
  - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP)
  - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR)
  - jakość życia (QoL)
  - bezpieczeństwo.
- Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):
  - durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo;
  - porównanie pośrednie vs atezolizumab+bewacyzumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego lub korygowane porównania pośrednie (opublikowane pełnotekstowo lub dostępne w formie doniesień konferencyjnych lub materiałów niepublikowanych);
  - porównanie pośrednie vs atezolizumab+bewacyzumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego lub korygowane porównania pośrednie (opublikowane pełnotekstowo lub dostępne w formie doniesień konferencyjnych lub materiałów niepublikowanych).

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń

czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009*, *Moher 2009, Page 2021*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 19 przeglądów systematycznych: 14 z nich przedstawiało wyniki dużych metaanaliz sieciowych (NMA), w ramach których uwzględniano oceniane porównania, 3 prezentowały wyniki metaanaliz, w których prezentowano wyniki ocenianego porównania, 2 przeglądy prezentowały wyniki omówienia terapii skojarzonej durwalumabu i tremelimumabu bez metaanalizy, przy czym jeden z nich został poświęcony badaniom prowadzonym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Ogółem, odnalezione przeglądy systematycznie zgodnie wskazywały na badanie *HIMALAYA* jako jedyną próbę kliniczną, prezentującą wyniki porównawczej oceny schematu STRIDE z sorafenibem.

Durwalumab + tremelimumab vs sorafenib - badanie z randomizacją HIMALAYA

Badanie *HIMALAYA* [NCT03298451] to rejestracyjne, wieloośrodkowe, globalne badanie 3 fazy oceniające terapię durwalumabem (DURV) w skojarzeniu z tremelimumabem (TREM) – schemat STRIDE, w pierwszej linii leczenia populacji dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC), nie leczonych wcześniej terapią systemową.

W ramach niniejszego raportu w analizie uwzględniono wyniki dwóch porównywanych grup:

- Terapia skojarzona tremelimumab 300 mg pojedyncza dawka w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg, wlew dożylny; następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, wlew dożylny – schemat STRIDE (*Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*), N = 393;
- Sorafenib 400 mg dwa razy dziennie, w postaci tabletek powlekanych – grupa SORA, N = 389.

Badanie prowadzono w 181 ośrodkach na terenie 16 krajów na całej Ziemi. Badanie jest finansowane przez firmę AstraZeneca.

Badanie rozpoczęto 11.10.2017. Aktualnie badanie jest cały czas w toku (nie rekrutuje pacjentów), szacowana data zakończenia badania 27.08.2026. Dostępne są wyniki z 3 dat odcięcia danych:

- Analiza pierwotna: DCO: 27.08.2021; mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 (31,74-34,53), SORA: 32,23 (30,42-33,71) mies.;
- Uaktualniona analiza po 4 latach obserwacji: DCO: 23.01.2023; mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 49,12 (46,95; 50,17), SORA: 47,31 (45,08; 49,15) mies.;

- Uaktualniona analiza po 5 latach obserwacji: DCO: 01.03.2024; mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,5 (59,5; 64,8), SORA: 59,9 (58,3; 61,5) mies.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). W momencie odcięcia danych 27.08.2021 zmarło 262 pacjentów (66,7%) w ramieniu STRIDE i 293 (75,3%) w ramieniu sorafenibu. Mediana całkowitego przeżycia (główny punkt końcowy) w ramieniu STRIDE wyniosła 16,43 miesiąca (95% CI: 14,16; 19,58) w porównaniu z 13,77 miesiąca (95% CI: 12,25; 16,13) w przypadku sorafenibu. W analizie pierwotnej wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS w grupie STRIDE względem SORA: **HR = 0,78 (96,02% CI: 0,65; 0,93), p = 0,0035**. W dłuższym okresie obserwacji istotność utrzymała się, analiza po 4 latach obserwacji – mediany OS: 16,43 vs 13,77 miesiąca; **HR = 0,78 (95% CI: 0,67; 0,92), p = 0,0037**. W uaktualnionej ocenie po 5 latach obserwacji (mediana okresu obserwacji 62,49 miesięcy dla STRIDE i 59,86 miesięcy dla sorafenibu) zgon wystąpił u 309 (78,6%) chorych w STRIDE i 332 (85,3%) w SORA. Prawdopodobieństwo zgonu była znamiennie niższe w STRIDE: **HR = 0,76 (95% CI: 0,65; 0,89), p=0,0008** (mediana OS: 16,43 vs 13,77 miesiąca). Przeżycie 48-miesięczne wyniosło 25,2% (95% CI: 20,9; 29,7) w ramieniu STRIDE i 15,1% (95% CI: 11,5; 19,1) w sorafenibie, natomiast 60- miesięczne odpowiednio: 19,6% (95% CI: 15,6; 23,8) i 9,4% (95% CI: 6,5; 13,0). Natomiast w podgrupie pacjentów z kontrolą choroby wartości te wyniosły odpowiednio dla wspomnianych punktów czasowych: 36,3% (95% CI: 30,0; 42,5) i 20,2% (95% CI: 15,1; 25,9) oraz 28,7% (95% CI: 22,8; 34,9) i 12,7% (95% CI: 8,4; 17,9). Wyniki oceny OS w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne w przeważającej większości przypadków wskazywały na spójny efekt zgodny z oceną główną. Dodatkowe analizy z użyciem czynników prognostycznych (zajęcie pozawątrobowe, wydolność wątroby) potwierdziły wydłużenie OS w przypadku schematu STRIDE niezależnie od etiologii choroby wątroby (wirusowej i niewirusowej), a także w podgrupach wyróżnionych ze względu na wydolność wątroby i obecność chorób towarzyszących (sercowo-naczyniowych i metabolicznych). Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wielkości odpowiedzi wskazywała, że większą odpowiedź (>50% zmniejszenie guza) uzyskało więcej pacjentów leczonych schematem STRIDE niż sorafenibem, a większe odpowiedzi były związane z dłuższym przeżyciem. Nawet niewielka odpowiedź (mniej niż 30% zmniejszenie guza) w przypadku grupy STRIDE przyniosła zauważalną korzyść w zakresie długoterminowego przeżycia.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza. Ogółem 335 pacjentów (85,2%) w ramieniu STRIDE i 327 (84,1%) w ramieniu sorafenibu miało progresję lub zmarło w momencie odcięcia danych. Mediany czasu do progresji wyniosły 5,4 miesiąca (95% CI, 3,8 do 5,6) w ramieniu STRIDE i 5,6 miesiąca (95% CI, 5,1 do 5,8) w ramieniu sorafenibu. Różnice pomiędzy schematem STRIDE a SORA w czasie do progresji choroby lub zgonu nie przekroczyły istotności statystycznej: HR = 0,90 (95% CI: 0,77; 1,05). Jest to zgodne z profilem działania immunoterapii, gdzie poprawa OS nie zawsze idzie w parze z poprawą PFS z powodu zjawiska pseudoprogresji i opóźnieniem efektu odpowiedzi immunologicznej. Odsetek pacjentów pozostających bez progresji w momencie odcięcia danych wyniósł 12,5% dla STRIDE i 4,9% dla sorafenibu. Mediany **czasu do progresji choroby** (ang. *time to progression*, TTP) były porównywalne w grupie STRIDE i SORA, odpowiednio 5,42 (95% CI: 3,81; 5,62) i 5,55 (95% CI: 5,13; 5,75).

Odpowiedź na leczenie (ORR). Odsetki potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi (ORR) w ocenie badacza wyniosły 20,1% dla STRIDE i 5,1% dla sorafenibu. Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej ORR w grupie STRIDE było istotnie statystycznie większe niż w grupie SORA: **RB = 3,91 (95% CI: 2,44; 6,26)**, NNT = 7 (95% CI: 6; 10), p < 0,0001. W ramach ORR, odpowiedź całkowitą (CR) uzyskało 3,1% chorych w grupie STRIDE i żaden w grupie SORA, **RB = 24,75 (95% CI: 1,47; 416,51)**, NNT = 33 (95% CI: 21; 78), p = 0,0259.

W analizie uaktualnionej, po 4 latach obserwacji, wśród pacjentów długoprzeżywających (którzy przeżyli ≥36 miesięcy po randomizacji) z grupy STRIDE 51,5% uzyskało potwierdzoną obiektywną odpowiedź na leczenie, a w grupie SORA odsetek ten wyniósł 15,6%. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było znamiennie statystycznie większe u chorych leczonych STRIDE niż SORA, **RB = 3,29 (95% CI: 1,81; 6,00)**, NNH = 3 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001. Również w analizie po 5 latach obserwacji, wśród pacjentów długoprzeżywających (którzy przeżyli ≥48 miesięcy po randomizacji), odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią obiektywną wyniósł 61,4% w grupie STRIDE i 15,6% w grupie SORA, wskazując na istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi u chorych leczonych schematem STRIDE, **RB = 3,95 (95% CI: 1,96; 7,97)**, NNH = 3 (95% CI: 2; 4), p = 0,0001.

Mediana **czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi** (ang. *duration of response*, DOR) wynosiła 22,3 miesiąca (IQR: 8,5 do nieosiągniętego) w przypadku STRIDE i 18,4 miesiąca (IQR: 6,5-26,0) w przypadku sorafenibu. W uaktualnionej analizie, dla 5-letniego okresu obserwacji, mediany DOR w obu grupach nie zmieniły się.

Mediana **czasu do wystąpienia potwierdzonej odpowiedzi** (ang. *time to response*, TTR) wynosiła 2,17 miesiąca (IQR: 1,84-3,98) w przypadku STRIDE i 3,78 miesiąca (IQR: 1,89-8,44) w przypadku sorafenibu. W uaktualnionej analizie, dla 5-letniego okresu obserwacji, mediany DOR w obu grupach nie zmieniły się.

Jakość życia. W badaniu *HIMALAYA* ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 i jego modułu dedykowanego HCC (EORTC QLQ HCC18). Wyniki dotyczą pierwszego odcięcia danych, dla okresu obserwacji o medianie 33,18 miesiące dla STRIDE i 32,23 miesiące dla SORA.

W przypadku oceny kwestionariusza **EORTC QLQ-C30** w każdej ocenianej domenie mediana **czasu do istotnego klinicznie pogorszenia (ang. *time to deterioration*, TTD)** ogólnego stanu zdrowia lub jakości życia (domena GHS/QoL) była dłuższa w STRIDE w porównaniu do SORA. Mediana czasu wyniosła 7,5 miesiąca w przypadku STRIDE i 5,7 miesiąca w przypadku SORA. Oszacowany **HR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,96)** był istotny statystycznie przy progu istotności 0,05, wskazując na istotne wydłużenie TTD w grupie STRIDE. Podobnie, istotne statystycznie wyniki na korzyść STRIDE vs SORA wykazano w ocenie czasu do pogorszenia funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w roli społecznej, funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego i społecznego. W przypadku oceny TTD dla poszczególnych objawów istotne statystycznie wyniki uzyskano w ocenie zmęczenia (EORTC QLQ-C30), utraty apetytu, nudności, biegunki, bólu (EORTC QLQ-C30) oraz nudności/wymiotów.

W ocenie kwestionariusza **EORTC QLQ-HCC18** (moduł dedykowany pacjentom z rakiem wątrobowokomórkowym) również wykazano liczbowo większą medianę TTD w zakresie poszczególnych domen w trakcie leczenia STRIDE w porównaniu do SORA (z wyjątkiem żółtaczki). Istotne statystycznie wyniki uzyskano dla oceny bólu brzucha, obrzęku brzucha, utraty masy

mięśniowej, wczesnego uczucia sytości, utraty masy ciała, odżywiania oraz gorączki.

W okresie 24 tygodni oceny **średniej zmiany wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18** w żadnej z grup nie zaobserwowano klinicznie istotnego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, funkcjonowania fizycznego i pełnienia ról społecznych, a także funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego i społecznego, ani klinicznie istotnego pogorszenia nasilenia objawów. W przypadku STRIDE w żadnym z ocenianych objawów nie odnotowano klinicznie istotnego pogorszenia, natomiast w grupie sorafenibu zaobserwowano klinicznie istotne pogorszenie w ocenie utraty apetytu i biegunki.

Podczas kilku wizyt kontrolnych (tygodnie 8., 16., 24. i/lub 32.), pogorszenie wyników zgłaszanych przez pacjentów (PROs) było nominalnie istotnie mniejsze (dwustronne $p < 0,05$) w grupie leczonej schematem STRIDE niż w grupie otrzymującej sorafenib podczas jednej lub więcej wizyt, w zakresie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poznawczego i społecznego oraz pod względem zmęczenia, utraty apetytu, bólu brzucha i obrzęków. Żaden z wyników nie osiągnął progu 10-punktowej bezwzględnej zmiany względem wartości wyjściowej, uznawanego za klinicznie istotny.

Pacjenci leczeni schematem STRIDE w porównaniu z monoterapią SORA mieli większą szansę (OR >1) wystąpienia **klinicznie istotnej poprawy** w zakresie GHS/QoL, funkcjonowania fizycznego, roli społecznych, funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego, społecznego oraz w przypadku większości objawów związanych z chorobą. Istotne statystycznie różnice między grupami (dolna granica 95% CI >1) dla porównania STRIDE vs SORA obserwowano w zakresie funkcjonowania poznawczego, funkcjonowania społecznego, zmęczenia (EORTC QLQ-C30), biegunki, bezsenności, obrzęku brzucha, utraty masy mięśniowej, utraty masy ciała, bólu (EORTC QLQ-HCC18), odżywiania i zmęczenia (EORTC QLQ-HCC18).

Bezpieczeństwo

Dane na temat bezpieczeństwa odnaleziono w publikacji *Abou-Alfa 2022* (data odcięcia danych: 27.08.2021 r.; mediana okresu obserwacji wyniosła 33,18 miesiąca dla STRIDE i 32,23 miesiąca dla SORA, a mediana czasu leczenia odpowiednio 5,5 [zakres: 0,4-42,7] miesiąca i 4,1 [zakres: 0,1-38,6] miesiąca), *Sangro 2024a* i doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024a* (data odcięcia danych: 23.01.2023 r.; mediana okresu obserwacji wyniosła 49,12 miesiąca dla STRIDE i 47,31 miesiąca dla SORA, a mediana czasu leczenia odpowiednio 5,5 [zakres: 0,3-58,8] miesiąca i 4,1 [zakres: 0,1-53,7] miesiąca) oraz doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024* i posterze *Rimassa 2024b* (data odcięcia danych: 01.03.2024 r.; 5-letni okres obserwacji [60 miesięcy]). Większość poniższych wyników pochodzi z okresu obserwacji dla daty odcięcia danych w dniu 27.08.2021 r., chyba, że zaznaczono inaczej.

Ogólne kategorie AEs. W przypadku zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (*treatment-emergent AEs*) stwierdzono, że ryzyko występowania jakichkolwiek ciężkich AEs, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym wymagających dużych dawek GKS, AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym, AEs o podłożu immunologicznym, ciężkich AEs o podłożu immunologicznym i AEs o podłożu immunologicznym prowadzących do zakończenia leczenia było istotnie wyższe w grupie STRIDE w porównaniu do grupy SORA, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,12; 1,66), NNH = 10 (95% CI: 6; 25), p = 0,0021, RR = 10,74 (95% CI: 5,02; 22,97), NNH = 6 (95%

CI: 5; 8), p < 0,0001 i RR = 5,25 (95% CI: 2,62; 10,53), NNH = 10 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001, RR = 2,09 (95% CI: 1,61; 2,71), NNH = 6 (95% CI: 5; 9), p < 0,0001, RR = 9,88 (95% CI: 3,57; 27,31), NNH = 11 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001 i RR = 3,53 (95% CI: 1,45; 8,62), NNH = 25 (95% CI: 15; 70), p = 0,0055. Z kolei AEs prowadzące do opóźnienia podania dawki były znamiennie rzadsze podczas terapii STRIDE, RR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,86), NNT = 8 (95% CI: 6; 17), p = 0,0003.

Biorąc pod uwagę AEs związane z leczeniem, istotnie mniejsze ryzyko występowania podczas leczenia STRIDE w odniesieniu do grupy SORA stwierdzono dla: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (RR = 0,89 [95% CI: 0,83; 0,96], NNT = 12 [95% CI: 7; 30], p = 0,0019), AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia (RR = 0,70 [95% CI: 0,56; 0,87], NNT = 9 [95% CI: 6; 22], p = 0,0011) i AEs prowadzących do opóźnienia podania dawki (RR = 0,56 [95% CI: 0,44; 0,70], NNT = 6 [95% CI: 5; 10], p < 0,0001). Natomiast jakiekolwiek ciężkie AEs, AEs o podłożu immunologicznym, ciężkie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym były istotnie częstsze w grupie STRIDE, RR = 1,87 (95% CI: 1,28; 2,74), NNH = 13 (95% CI: 8; 30), p = 0,0013, RR = 6,15 (95% CI: 3,97; 9,53), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001, RR = 9,88 (95% CI: 3,57; 27,31), NNH = 11 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001 oraz RR = 5,25 (95% CI: 2,62; 10,53), NNH = 10 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001.

Dodatkowo w publikacji *Sangro 2024a*, doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024* i posterze *Rimassa 2024b* podano dane na temat częstości występowania ciężkich AEs związanych z leczeniem dla dwóch innych dat odcięcia danych, odpowiednio 23.01.2023 r. i 01.03.2024 r. Dane te zebrano w kolejnej tabeli – podobnie, jak w analizie dla daty odcięcia danych w dniu 27.08.2021 r. ich ryzyko występowania było istotnie, prawie 2-krotnie wyższe podczas terapii STRIDE w porównaniu do leczenia SORA, odpowiednio RR = 1,82 (95% CI: 1,25; 2,66), NNH = 13 (95% CI: 8; 33), p = 0,0019 i RR = 1,77 (95% CI: 1,22; 2,58), NNH = 14 (95% CI: 9; 36), p = 0,0028. Nie stwierdzono żadnych nowych ciężkich AEs związanych z leczeniem w porównaniu do analizy pierwotnej.

Co więcej w doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024* przedstawiono także odsetki ciężkich AEs niezwiązanych z leczeniem z analizy pierwotnej, jak i po 5 latach obserwacji – wyniosły one odpowiednio w grupie STRIDE 23,0% i 24,8% oraz 20,3% i 20,3% w grupie SORA. Różnice między STRIDE, a SORA w obu okresach obserwacji były nieistotne, odpowiednio RR = 1,13 (95% CI: 0,86; 1,48), p = 0,3812 i RR = 1,22 (95% CI: 0,93; 1,59), p = 0,1459.

Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024a* (data odcięcia danych: 23.01.2023 r.) podano, że odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie różnił się między chorymi z sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi chorobami współtowarzyszącymi zarówno w grupie STRIDE, jak i SORA, odpowiednio 21% vs 21% oraz 10% vs 11%.

Poszczególne AEs. W analizie poszczególnych AEs bez względu na stopień nasilenia istotnie częściej podczas terapii STRIDE w porównaniu do leczenia SORA występowały: świąd (RR = 3,57 [95% CI: 2,33; 5,48], NNH = 7 [95% CI: 5; 9], p < 0,0001), wysypka (RR = 1,64 [95% CI: 1,20; 2,25], NNH = 12 [95% CI: 8; 30], p = 0,0020), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 1,93 [95% CI: 1,21; 3,08], NNH = 17 [95% CI: 10; 55], p = 0,0061), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (RR = 1,74 [95% CI: 1,02; 2,94], NNH = 26 [95% CI: 14; 397], p = 0,0407), zwiększenie aktywności amylazy (RR = 2,80

[95% CI: 1,38; 5,66], NNH = 21 [95% CI: 13; 59], p = 0,0042), zwiększenie aktywności lipazy (RR = 2,18 [95% CI: 1,21; 3,94], NNH = 22 [95% CI: 13; 77], p = 0,0095), bezsenność (RR = 2,41 [95% CI: 1,37; 4,23], NNH = 17 [95% CI: 11; 43], p = 0,0022) i niedoczynność tarczycy (RR = 2,83 [95% CI: 1,63; 4,90], NNH = 13 [95% CI: 9; 26], p = 0,0002). Natomiast znamiennie mniejsze ryzyko pojawienia się podczas leczenia STRIDE w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczyło: łysienia (RR = 0,04 [95% CI: 0,01; 0,15], NNT = 8 [95% CI: 6; 10], p < 0,0001), zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 0,02 [95% CI: 0,01; 0,05], NNT = 3 [95% CI: 2; 3], p < 0,0001) i nadciśnienia (RR = 0,33 [95% CI: 0,21; 0,51], NNT = 9 [95% CI: 6; 13], p < 0,0001).

Dla oceny AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia znamiennie mniejsze ryzyko pojawienia się podczas terapii STRIDE w odniesieniu do grupy SORA odnotowano dla zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,23], NNT = 11 [95% CI: 9; 17], p = 0,0027) i nadciśnienia (RR = 0,29 [95% CI: 0,13; 0,68], NNT = 24 [95% CI: 15; 64], p = 0,0040). Znamiennie częściej w grupie STRIDE odnotowano natomiast zwiększenie aktywności amylazy, RR = 3,37 (95% CI: 1,12; 10,16), NNH = 40 (95% CI: 22; 244), p = 0,0306 i zwiększenie aktywności lipazy, RR = 2,10 (95% CI: 1,05; 4,23), NNH = 31 (95% CI: 17; 335), p = 0,0372.

Poszczególne AEs związane z leczeniem. W przypadku oceny AEs bez względu na stopień nasilenia istotnie częściej podczas terapii STRIDE w porównaniu do leczenia SORA występowały: niedoczynność tarczycy (RR = 5,06 [95% CI: 2,41; 10,63], NNH = 12 [95% CI: 9; 19], p < 0,0001), świąd (RR = 3,03 [95% CI: 1,89; 4,85], NNH = 9 [95% CI: 7; 15], p < 0,0001), wysypka (RR = 1,59 [95% CI: 1,14; 2,23], NNH = 14 [95% CI: 9; 48], p = 0,0069), zwiększenie aktywności amylazy (RR = 5,06 [95% CI: 1,75; 14,60], NNH = 24 [95% CI: 15; 54], p = 0,0027), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 2,12 [95% CI: 1,02; 4,42], NNH = 34 [95% CI: 18; 577], p = 0,0447) i zwiększenie aktywności lipazy (RR = 2,41 [95% CI: 1,17; 4,95], NNH = 27 [95% CI: 15; 121], p = 0,0166). Z kolei znamiennie mniejsze ryzyko pojawienia się podczas leczenia STRIDE w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczyło: nadciśnienia (RR = 0,05 [95% CI: 0,02; 0,16], NNT = 8 [95% CI: 6; 10], p < 0,0001), biegunki (RR = 0,43 [95% CI: 0,33; 0,55], NNT = 5 [95% CI: 4; 7], p < 0,0001), łysienia (RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,15], NNT = 9 [95% CI: 7; 12], p < 0,0001), zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,05], NNT = 3 [95% CI: 3; 3], p < 0,0001), astenii (RR = 0,39 [95% CI: 0,20; 0,78], NNT = 23 [95% CI: 14; 78], p = 0,0076) i zmęczenia (RR = 0,53 [95% CI: 0,34; 0,80], NNT = 15 [95% CI: 9; 40], p = 0,0028).

Dla analizy uwzględniającej tylko AEs związane z leczeniem w 3. lub 4. stopniu nasilenia istotnie mniejsze ryzyko pojawienia się podczas terapii STRIDE w odniesieniu do grupy SORA odnotowano dla nadciśnienia (RR = 0,05 [95% CI: 0,01; 0,36], NNT = 20 [95% CI: 14; 37], p = 0,0030), zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,23], NNT = 12 [95% CI: 9; 17], p = 0,0029) i astenii (RR = 0,21 [95% CI: 0,05; 0,98], NNT = 53 [95% CI: 28; 549], p = 0,0478). Znamiennie częściej w grupie STRIDE odnotowano natomiast zwiększenie aktywności amylazy, RR = 9,64 (95% CI: 1,24; 74,93), NNH = 44 (95% CI: 26; 155), p = 0,0303. Dodatkowo autorzy publikacji *Abou-Alfa 2022* podali, że częstość występowania zdarzeń krwotocznych związanych z terapią w 3. lub 4. stopniu nasilenia była podobna między wyróżnionymi grupami – podczas terapii STRIDE wynosiła 0,5%, a u pacjentów leczonych SORA 1,1%, RR = 0,48 (95% CI: 0,09; 2,62), p = 0,3977.

Kategorie ciężkich AEs. W większości analizowanych przypadków (data odcięcia danych: 23.01.2023 r.) nie stwierdzono różnic między STRIDE, a SORA, ale dla zakażeń i zarażeń, zaburzeń metabolizmu i odżywiania oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stwierdzono, że ryzyko ich występowania jest znamiennie wyższe w grupie STRIDE, odpowiednio RR = 1,85 (95% CI: 1,15; 2,96), NNH = 19 (95% CI: 11; 73), p = 0,0109, RR = 2,48 (95% CI: 1,05; 5,87), NNH = 37 (95% CI: 19; 379), p = 0,0389 i RR = 18,32 (95% CI: 1,07; 313,58), NNH = 44 (95% CI: 26; 135), p = 0,0448.

Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym. W większości analizowanych przypadków nie stwierdzono znamiennych różnic między wyróżnionymi grupami, jedynie zdarzenia wątrobowe i biegunka/zapalenie jelita grubego występowały znamiennie częściej w grupie STRIDE niż w grupie SORA, odpowiednio RR = 27,95 (95% CI: 3,83; 204,17), NNH = 14 (95% CI: 11; 23), p = 0,0010 i RR = 39,52 (95% CI: 2,40; 651,15), NNH = 20 (95% CI: 14; 35), p = 0,0101.

Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zakończenia leczenia. W większości analizowanych przypadków nie stwierdzono znamiennych różnic między wyróżnionymi grupami, jedynie zdarzenia wątrobowe odnotowano istotnie częściej w grupie STRIDE niż w grupie SORA, odpowiednio RR = 18,32 (95% CI: 1,07; 313,58), NNH = 44 (95% CI: 26; 135), p = 0,0448.

Wątrobowe AEs. W przypadku oceny ogólnych zdarzeń niepożądanych tego typu istotne różnice na niekorzyść STRIDE odnotowano dla zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (RR = 1,74 [95% CI: 1,02; 2,94], NNH = 26 [95% CI: 14; 397], p = 0,0407), zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 1,93 [95% CI: 1,21; 3,08], NNH = 17 [95% CI: 10; 55], p = 0,0045), jakiegokolwiek niezakaźnego zapalenia wątroby (RR = 37,74 [95% CI: 2,28; 620,45], NNH = 21 [95% CI: 15; 38], p = 0,0112) i zapalenia wątroby (RR = 26,03 [95% CI: 1,55; 436,28], NNH = 30 [95% CI: 20; 67], p = 0,0235).

Z kolei biorąc pod uwagę AEs związane z prowadzoną terapią istotnie częściej podczas terapii STRIDE w odniesieniu do grupy kontrolnej stwierdzono: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 2,12 [95% CI: 1,02; 4,42], NNH = 34 [95% CI: 18; 577], p = 0,0447), jakiekolwiek niezakaźne zapalenie wątroby (RR = 35,67 [95% CI: 2,16; 589,75], NNH = 22 [95% CI: 15; 41], p = 0,0125) i zapalenie wątroby (RR = 26,03 [95% CI: 1,55; 436,28], NNH = 30 [95% CI: 20; 67], p = 0,0235).

Durwalumab + tremelimumab vs atezolizumab + bewacyzumab – porównanie pośrednie

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań, które bezpośrednio porównywałyby terapię schematem STRIDE z uwzględnianym komparatorem – leczeniem skojarzonym atezolizumabem i bewacyzumabem. Zleceniodawca dostarczył jednak wyniki zakotwiczonej (ang. *anchored*) analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji), w ramach której oceniano wzajemną skuteczność obu wspomnianych schematów poprzez wspólny komparator (sorafenib), po dopasowaniu populacji badania *HIMALAYA* (indywidualne dane pacjentów otrzymujących terapię STRIDE – wyniki dla mediany okresu obserwacji 33,2 mies. – analiza pierwotna) do populacji badania *IMbrave150* (opublikowane wyniki, dane z uaktualnionej analizy dla mediany okresu obserwacji 15,6 mies.), oceniającego zastosowanie ATEZO+BEVA w populacji chorych z uHCC, nie otrzymujących wcześniejszego leczenia systemowego. Wyniki wspomnianej analizy

MAIC zostały przedstawione na konferencji ISPOR 2023 i obecnie są dostępne w postaci doniesienia konferencyjnego *Qin 2023* wraz z towarzyszącym posterem *Qin 2023a* oraz w dodatkowych materiałach dostarczonych przez Zleceniodawcę [redacted].

Autorzy analizy przeprowadzili również dodatkową analizę weryfikacyjną, w której porównano oceniane terapie pośrednio (przez wspólny komparator - sorafenib), bez dopasowania względem potencjalnych różnic w populacji analizowanych badań, wykorzystując metodą Buchera.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w analizie było OS. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), a także ocenę bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) o nasileniu 3-4 stopnia i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Raportowano dodatkowo również PFS, czas trwania odpowiedzi, czas do pogorszenia jakości życia (według ogólnego wskaźnika narzędzia QLQ-C30 oraz według podskali oceny opuchlizny brzucha), a w ramach oceny bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonej analizy MAIC, nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy schematami STRIDE oraz ATEZO+BEVA w zakresie oceny **przeżycia całkowitego** – zarówno w ramach podstawowego wariantu analizy, HR = 1,09 (95% CI: 0,80; 1,48), [redacted]

[redacted]

W ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie **odpowiedzi na leczenie**, a także w czasie trwania odpowiedzi – w analizie MAIC iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie dla porównania STRIDE vs ATEZO+BEVA wynosił OR = 1,18 (95% CI: 0,44; 3,21), natomiast hazard względny dla czasu trwania odpowiedzi wynosił HR = 1,09 (95% CI: 0,25; 4,75). [redacted]

[redacted]

[redacted]

Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa, analiza MAIC nie wykazała istotnych różnic pomiędzy schematami STRIDE oraz ATEZO+BEVA, co może świadczyć o podobnym profilu bezpieczeństwa obu tych terapii: OR = 0,73 (95% CI: 0,44; 1,19) dla oceny AEs w stopniu 3 lub 4, [redacted] oraz OR = 0,49 (95% CI: 0,23; 1,04) dla oceny zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. [redacted]

Badania w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego do analizy włączono 7 badań prezentujących ocenę terapii durwalumabem z tremelimumabem (w schemacie STRIDE) chorych na nieoperacyjnego HCC prowadzonej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE).

Wszystkie badania, z wyjątkiem *Shao 2025*, prezentowały ocenę retrospektywną ocenę i były prowadzone w japońskich ośrodkach klinicznych – badania *Fujii 2024*, *Fujiwara 2024* i *Uchikawa 2025* były prowadzone w pojedynczych ośrodkach, a pozostałe badania były wieloośrodkowe (2 ośrodki w *Tomonari 2024*, 16 w *Ito 2024* i *Shimose 2024*). Natomiast badanie *Shao 2025* było to jednoramienne, prospektywne badanie klinicznie 2 fazy, typu „*investigator-initiated*" prowadzone w 1 ośrodku klinicznym na Tajwanie. Badania prowadzono od marca lub kwietnia 2023 roku do stycznia-maja 2024 roku. Mediany okresu obserwacji w poszczególnych badaniach były zbliżone, wynosiły od około pół roku do około 9 miesięcy. Mediana okresu obserwacji w badaniu *Shao 2025* wynosiła 16,1 miesiąca dla całej włączonej populacji, nie podano okresu w jakim prowadzone było badanie. Wyjątkiem było badanie *Uchikawa 2025*, dla którego nie podano mediany okresu obserwacji, a badanie obejmowało okres z lat 2020 do 2023 dla uwzględnionej w raporcie kohorty. Uzyskały 5 lub 6 punktów na max 8 możliwych w ocenie jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (punktacja obniżona za retrospektywne zbieranie danych, brak informacji o konsekutywnym włączaniu pacjentów, oraz niektóre za prowadzenie badania w jednym ośrodku).

Celem analizowanych badań, głównie, była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu STRIDE u nieoperacyjnych chorych na HCC jako pierwszej linii terapii. W ramach oceny skuteczności leczenia analizowano częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz uzyskania kontroli choroby (DCR), a także przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i w niektórych badaniach przeżycie całkowite (OS). Każde z badań, z wyjątkiem *Fujii 2024*, prezentowało ocenę bezpieczeństwa terapii. W badaniach przyjęto standardowy poziom istotności statystycznej, p<0,05.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). W opisywanych badaniach, przy zbliżonym okresie obserwacji (mediany od 6,4 do 8,8 miesięcy), nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego podczas terapii schematem STRIDE.

W badaniu *Uchikawa 2025* przedstawiono ocenę przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych różnymi terapiami pierwszej linii. Mediana

OS pacjentów leczonych schematem STRIDE wyniosła 16,0 miesięcy, dla terapii sorafenibem – 9,5 miesiąca, a dla leczenia skojarzonego atezolizumabem z bewacyzumabem 22,3 miesięcy. Autorzy badania podali, że różnice były istotne statystycznie dla porównania sorafenibu względem pozostałych terapii, ale nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapią STRIDE a ATEZO + BEVA.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Mediany przeżycia wolnego od progresji choroby były nieco zróżnicowane w analizowanych badaniach. W przypadku 3 prób (*Fujiwara 2024*, *Ito 2024*, *Shimose 2024*), mediany PFS były zbliżone, wynosząc od 4,5 miesięcy do 4,8 miesięcy. Z kolei w badaniach *Fujii 2024* oraz *Tomonari 2024*, mediany PFS były wyraźnie dłuższe, wynosząc odpowiednio 6,8 oraz 6,5 miesięcy.

Odpowiedź na leczenie. Odpowiedź na leczenie była zróżnicowana pomiędzy analizowanymi badaniami – obiektywną odpowiedź (sumę odpowiedzi całkowitej oraz częściowej) odnotowano u 15,8% chorych z badania *Shimose 2024*, 19,0% chorych w badaniu *Ito 2024*, 23,8% chorych z próby *Tomonari 2024* oraz u 52,4% chorych z badania *Fujii 2024*. W przypadku badania *Fujiwara 2024* (gdzie uwzględniono jedynie 10 pacjentów leczonych w 1 linii), nie odnotowano żadnego przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie. Stosunkowo duży odsetek pacjentów uzyskiwał kontrolę choroby (sumę odpowiedzi obiektywnej i choroby stabilnej): od 60% w badaniu *Fujiwara 2024* do 83,9% w badaniu *Tomonari 2024*. Z kolei w badaniu *Shao 2025*, w którym również było 10 chorych wcześniej nieleczonych, ORR uzyskało 60% pacjentów, po 30% CR i PR. Kontrolę choroby (DCR) stwierdzono u 90% pacjentów.

Bezpieczeństwo

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi bez względu na stopień były biegunka (od 19% do 30%), wysypka/świąd (0-39%), zmniejszenie apetytu (5% do 23%) oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych (10% do 82%) i niewydolność przysadki lub nadnerczy (7% do 10%). Spośród zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, najczęściej obserwowano biegunkę (10% do 20%), niewydolność przysadki lub nadnerczy (7% do 10%) oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych (0% do 20%). W przypadku zdarzeń raportowanych tylko w dwóch spośród opisywanych badań, często obserwowano reakcje w miejscu podania (5% do 20%) oraz gorączkę (10% do 25%). Spośród zdarzeń niepożądanych raportowanych tylko w pojedynczych badaniach, często obserwowano konieczność zastosowania sterydów w wysokiej dawce (27%), wycofanie pacjenta z badania (24%), oraz zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (19%).

Wnioski

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęściej występującym pierwotnym nowotworem wątroby, a rokowanie w większości przypadków jest niekorzystne. Obecnie w Polsce pacjenci z zaawansowanym HCC w 1 linii mają dostęp do refundowanej terapii atezolizumabem (inhibitor PD-L1) i bewacyzumabem (inhibitor VEGF), a w przypadku braku kwalifikacji pacjenta do immunoterapii – do terapii sorafenibem (inhibitor kinaz tyrozynowych), który jest jednak mniej skuteczną opcją terapeutyczną. Ponadto zastosowanie inhibitora VEGF może wiązać się ze zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, białkomocz, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, upośledzone gojenie się ran i krwotoki, w tym krwawienia z przewodu pokarmowego.

Stąd konieczność wykonywania przed rozpoczęciem leczenia badań w kierunku żylaków przełyku i w razie potrzeby ich leczenie, ponieważ krwawienie z przewodu pokarmowego jest dobrze znanym zdarzeniem związanym z bewacyzumabem i może prowadzić do zgonów. Schemat leczenia STRIDE (durwalumab + tremelimumab) reprezentuje nowoczesną podwójną terapię immunologiczną stosowaną w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC. Durwalumab działa poprzez blokowanie receptora PD-L1, natomiast tremelimumab jest inhibitorem CTLA-4. Połączenie tych dwóch mechanizmów prowadzi do aktywacji układu odpornościowego, poprawiając zdolność organizmu do zwalczania komórek nowotworowych. **Skojarzenie to stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów, zwłaszcza z grup chorych, których może dotyczyć nieoptymalny profil bezpieczeństwa terapii atezolizumabem z bewacyzumabem, oferując dostęp do podobnie skutecznej terapii.**

W rejestracyjnym badaniu klinicznym *HIMALAYA* odnotowano istotne wydłużenie przeżycia pacjentów otrzymujących leczenie durwalumabem i tremelimumabem, a także zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa oraz poprawy jakości życia pacjentów – w porównaniu z monoterapią sorafenibem. Z kolei porównanie pośrednie z atezolizumabem skojarzonym z bewacyzumabem, przeprowadzone przy dopasowaniu zestawianych populacji, wskazywało na podobną skuteczność i bezpieczeństwo obu tych schematów w zakresie przeżycia całkowitego i jakości życia. Obserwowany mniej wyraźny wpływ na PFS jest zgodny z profilem działania immunoterapii, gdzie poprawa OS nie zawsze idzie w parze z poprawą PFS, m.in. z powodu zjawiska pseudoprogresji i opóźnionej odpowiedzi immunologicznej.

Podsumowując, schemat STRIDE jest skuteczną alternatywą w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC, zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Zapewnia podobne korzyści w zakresie OS i jakości życia jak obecnie stosowane skojarzenie immunoterapii z lekiem antyangiogennym, oferując dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów, dla których zastosowanie ich wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych – nieoptymalnym profilem bezpieczeństwa.

ANALIZA KLINICZNA

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa durwalumabu (produkt leczniczy IMFINZI) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produktem leczniczym IMJUDO) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular cancer*, HCC), w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby ([redacted]) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza ([redacted]) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 31.03.2025 r.):

- *American Association of Cancer Research Annual Meeting* – lata 2008-2024;
- *World Congress on Gastrointestinal Cancer* – lata 2008-2024;
- *European Society for Medical Oncology Congress* (w latach 2008 i 2010 sekcje: *developmental therapeutics*, *gastrointestinal tumors*, *supportive care*, *palliative care* i *late-breaking abstract*) – lata 2008, 2010, 2012, 2014, 2016-2024;
- *International Liver Congress* – lata 2009-2024;
- *Annual Conference of APASL* – lata 2008, 2014-2025;
- *Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver* – lata 2008-2017;
- *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting* – lata 2011-2024;
- *Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Disease* – lata 2008-2024.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Dodatkowo strategia objęła badania prowadzone dla komparatorów (atezolizumab +

bewacyzumab) celem oceny możliwości porównania pośredniego (zastosowano filtr na badania RCT). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	durvalumab[all] OR durvalumab[nm]
2	tremelimumab[all] OR tremelimumab[nm]
3	cancer[all] OR carcinoma[all] OR carcinoma[mh]
4	hepatic[all] OR liver[all] OR liver[mh] OR hepatocellular[all]
5	#3 AND #4
6	"Carcinoma, Hepatocellular"[mh]
7	#5 OR #6
8	#1 AND #2
9	#8 AND #7
10	atezolizumab[all] or atezolizumab[nm]
11	bevacizumab[all] OR bevacizumab[mh]
12	#10 AND #11
13	#7 AND #12
14	randomized controlled trial[pt]
15	random allocation[mh]
16	random*[tiab]
17	controlled[tiab]
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17
19	#13 AND #18
20	#9 OR #19

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('durvalumab' OR 'durvalumab'/exp) AND [embase]/lim
2	('tremelimumab' OR 'tremelimumab'/exp) AND [embase]/lim
3	(cancer OR carcinoma) AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
4	(hepatic OR liver OR hepatocellular) AND [embase]/lim
5	#3 AND #4
6	'liver cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim
7	#5 OR #6
8	#1 AND #2
9	#7 AND #8
10	('atezolizumab'/exp OR 'atezolizumab') AND [embase]/lim
11	('bevacizumab'/exp OR 'bevacizumab') AND [embase]/lim
12	#10 AND #11
13	#7 AND #12
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
15	random*:ab,ti AND [embase]/lim
16	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
17	randomization:de AND [embase]/lim
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17
19	#13 AND #18
20	#9 OR #19

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	durvalumab
2	tremelimumab
3	cancer OR carcinoma OR [mh "carcinoma"]
4	hepatic OR liver OR [mh "liver"] OR hepatocellular
5	#3 AND #4
6	[mh "Carcinoma, Hepatocellular"]
7	#5 OR #6
8	#1 AND #2
9	#8 AND #7
10	atezolizumab
11	bevacizumab
12	#10 AND #11
13	#7 AND #12
14	#13 in Trials
15	#9 OR #14

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Imfinzi + Imjudo 2025*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (**P.** z ang. *Population*)	• wiek 18 lat i powyżej; • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy • brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność • niestosowanie w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego • stan sprawności 0-1 według ECOG; • czynnościowy stan wątroby w kategorii A-B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh • obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST	• wiek poniżej 18 lat • możliwość zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych • uprzednie stosowanie leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego • stan sprawności według ECOG >1 • czynnościowy stan wątroby na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh inny niż A-B7 • w przypadku badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej dopuszczano także te prowadzone w szerszej populacji poszukując następnie grup docelowych • obecność przeciwwskazań do stosowania leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego
Interwencja (**I.** z ang. *Intervention*)	• durwalumab w skojarzeniu tremelimumabem stosowane zgodnie z aktualnymi ChPL IMFINZI i IMJUDO	• durwalumab w innym skojarzeniu lub monoterapii • durwalumab w skojarzeniu tremelimumabem stosowane niezgodnie z aktualnymi ChPL IMFINZI i IMJUDO
Komparatory (**C.** z ang. *Comparison*)	• sorafenib stosowany zgodnie z aktualną ChPL • atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem stosowane zgodnie z aktualnymi ChPL	• komparatory inne niż określone • atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem lub sorafenib stosowane niezgodnie z aktualnymi ChPL
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (**O.** z ang. *Outcomes*)	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR) • jakość życia (QoL) • bezpieczeństwo	• farmakokinetyka i farmakodynamika • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (**S.** z ang. *Study design*)	• durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (w tym pragmatyczne	• badania wczesnej, I/II fazy • badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo • porównanie pośrednie vs atezolizumab+bewacyzumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego lub korygowane porównania pośrednie (opublikowane pełnotekstowo lub dostępne w formie doniesień konferencyjnych lub materiałów niepublikowanych)	• analizy ekonomiczne, badania kosztów • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (z wyjątkiem korygowanych porównań pośrednich)

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009*, *Moher 2009, Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
    - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
    - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
    - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produktem leczniczym Imjudo) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC), pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009*, *Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi) stosowany w skojarzeniu z tremelimumabem (produktem leczniczym Imjudo) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC). Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy ([redacted]) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby ([redacted]).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (P.K., M.R.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2024*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2024*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ogółem, w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 958 opracowań wtórnych, które następnie analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. Poszukiwano opracowań będących przeglądami systematycznymi, które przedstawiałyby porównawczą analizę ocenianego schematu leczenia (durwalumab skojarzony z tremelimumabem – schemat STRIDE) względem komparatorów uwzględnianych w niniejszej analizie – sorafenibu oraz atezolizumabu skojarzonego z bewacyzumabem. W ramach przeglądu tytułów oraz streszczeń, wyselekcjonowano wstępnie 38 rekordów, które analizowano w postaci pełnotekstowej. Analiza ta pozwoliła na dalsze wykluczenie 19 rekordów – szczegółowe przyczyny wykluczenia tych opracowań przedstawiono w tabeli zamieszczonej w załączniku do niniejszej analizy.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 19 przeglądów systematycznych: 14 z nich przedstawiało wyniki dużych metaanaliz sieciowych (NMA), w ramach których uwzględniano oceniane porównania, 3 prezentowały wyniki metaanaliz, w ramach których uwzględniono oceniane porównania, 2 przeglądy prezentowały wyniki omówienia terapii skojarzonej durwalumabu i tremelimumabu bez metaanalizy, przy czym jeden z nich został poświęcony badaniom prowadzonym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Ogółem, odnalezione przeglądy systematycznie zgodnie wskazywały na badanie *HIMALAYA* jako jedyną próbę kliniczną, prezentującą wyniki porównawczej oceny schematu STRIDE z sorafenibem. Dodatkowo, przegląd *Dalbeni 2025* wskazywał również 2 badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Fujii 2024*, *Fujiwara 2024*), które również zostały zidentyfikowane w ramach niniejszej analizy.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabelach poniżej, oddzielnie dla opracowań z metaanalizą (również sieciową), oraz dla badania bez metaanalizy. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
Celsa 2024	-	+/–	–	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
Chen 2024	+	+/–	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
Ciliberto 2023	–	+/–	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
Fong 2023	–	+/–	–	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
Fulgenzi 2022	+	+/–	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
Fulgenzi 2023	+	+/–	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
Lei 2022	+	+/–	–	+	+	–	+	Krytycznie niska wiarygodność
Leung 2024	–	+/–	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
Li 2024	–	+/–	–	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
Ndirangu 2025	+	+/–	–		–	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
Peng 2024	+	+/–	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
Peng 2024a	+	+/–	–	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
She 2024	–	+/–	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
Vogel 2023	–	+/–	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
Wang 2025	+	+/–	–	+		+	–	Krytycznie niska wiarygodność
Wu 2023	+	+/–	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
Zhang 2023	+	+/–	–	+	+	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
Dalbeni 2025	+	+/–	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
France 2024	–	+/–	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem w leczeniu chorych na HCC.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki i wnioski
Celsa 2024 Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu systemowym 1 linii uHCC w ramach analizy NMA Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Przeszukane bazy danych: MEDLINE, Embase, SCOPUS, ręczne przeszukiwanie list referencyjnych, abstrakty z konferencji ASCO i ESMO (ostatnie 5 lat) Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC, wcześniej nieleczeni systemowo ▪ Oceniana interwencja: TKI w monoterapii, ICI w monoterapii lub skojarzeniach ▪ Punkty końcowe: OS, PFS, TRAEs ≥3 stopnia ▪ Rodzaj badań: badania RCT III fazy	▪ Do analizy włączono łącznie 9 badań RCT, opisanych w 6 publikacjach i 3 doniesieniach konferencyjnych ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W analizie nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy schematem STRIDE a schematem ATEZO+BEV w zakresie 30-miesięcznego przeżycia całkowitego; wynik dla 6-miesięcznego PFS znajdował się na granicy istotności (na niekorzyść schematu STRIDE), natomiast w ocenie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej
Chen 2024 Przegląd miał na celu przedstawienie najbardziej aktualnych danych dotyczących preferowanych schematów leczenia pierwszej linii zaawansowanego HCC opartych na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) za pomocą metaanalizy sieciowej (NMA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Przeszukane bazy danych: Pubmed, Web of Science, Embase, Cochrane do maja 2022 (uaktualnienie październik 2022) Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC, wcześniej nieleczeni systemowo ▪ Oceniana interwencja: TKI (sorafenib, lenwatynib, donafenib), ICI, kombinacje ICI	▪ Do analizy włączono łącznie 12 badań RCT ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W analizie nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy schematem STRIDE a schematem ATEZO+BEV w zakresie przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie, natomiast w ocenie PFS obserwowano istotne różnice wskazujące na zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu po stronie ATEZO+BEV; w ocenie bezpieczeństwa nie obserwowano różnic w ogólnej częstości zdarzeń 3 lub 4 stopnia nasilenia, ale odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs u osób otrzymujących schemat STRIDE ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki i wnioski
	▪ Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, TRAEs ≥3 stopnia, TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia ▪ Rodzaj badań: badania RCT III fazy		
Ciliberto 2023 Przegląd miał na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nowych strategii terapeutycznych w leczeniu HCC w ramach pierwszej linii, w ramach analizy sieciowej NMA Konflikt interesów: nie przedstawiono informacji o potencjalnych konfliktach interesów Źródło finansowania: nie podano informacji o źródle finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane Central Register od 2008 roku do września 2022 roku, konferencje ASCO oraz ESMO Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC, wcześniej nieleczeni systemowo ▪ Oceniana interwencja: ICI, anty-VEGF, lub ich kombinacje ▪ Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, TRAEs ≥3 stopnia ▪ Rodzaj badań: badania RCT	▪ Do analizy włączono łącznie 22 badania RCT ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W analizie odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po stronie schematu ATEZO+BEV, również wynik oceny PFS wskazywał na istotnie mniejsze ryzyko progresji lub zgonu po stronie tego schematu; nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie, choć szansa jej uzyskania była liczbowo wyższa w grupie STRIDE; odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia po stronie terapii STRIDE ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej
Dalbeni 2025 Przegląd miał na celu identyfikację i ocenę badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej które oceniały terapie systemowe stosowane w leczeniu zaawansowanego HCC Konflikt interesów: zadeklarowano brak potencjalnych konfliktów interesów Źródło finansowania: zadeklarowano brak zewnętrznego finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny badań RWE: Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, Scopus do 30 czerwca 2024 r. Podano wykorzystane słowa kluczowe Nie wprowadzono restrykcji językowych ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC ▪ Oceniana interwencja: ICI, TKI, kombinacje tych leków	▪ Ogółem, autorzy przedstawili podsumowanie 31 odnalezionych badań RWE ▪ Wśród badań uwzględniono 2 badania oceniające terapię skojarzoną durwalumabu oraz tremelimumabu	▪ Wczesne badania RWE wskazują na korzyść terapii STRIDE w zakresie przeżycia całkowitego, nawet wśród pacjentów z większym upośledzeniem czynności wątroby ▪ Terapia skojarzona STRIDE wydaje się szczególnie korzystna w populacji chorych z niskim obciążeniem chorobą, w której skutkuje trwałą odpowiedzią ▪ Badania RWE wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa terapii STRIDE, z mniejszą liczbą AEs związanych z układem odpornościowym niż np. w przypadku terapii

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki i wnioski
	▪ Punkty końcowe: nie definiowano (nie ograniczano) ▪ Rodzaj badań: badania RWE		ATEZO+BEV, co czyni ją atrakcyjną alternatywą dla pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawień (które są częste w przypadku terapii ATEZO+BEV)
Fong 2023 Celem przeglądu było porównanie różnych terapii systemowych pierwszej linii dla zaawansowanego HCC poprzez metaanalizę sieciową danych na poziomie pacjenta (IPD-NMA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane Controlled Register of Trials do 7 czerwca 2022 Podano wykorzystane słowa kluczowe Nie stosowano restrykcji językowych ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC, wcześniej nieleczeni systemowo ▪ Oceniana interwencja: inhibitory VEGF, TKI oraz immuno-onkologiczne terapie systemowe ▪ Punkty końcowe: OS, PFS (IPD odtwarzane z krzywych Kaplan-Meiera raportowanych w badaniach) ▪ Rodzaj badań: badania RCT III fazy	▪ Do analizy włączono łącznie 12 badań RCT ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W ramach analizy rozpatrywano ogólnie porównanie grupy otrzymującej leczenie anty-PD-L1/PD-1 + anty VEGF z pozostałymi terapiami i ostatecznie grupa ta obejmowała ATEZO+BEV oraz sinitilimab + preparat biopodobny dla bewacyzumabu; zarówno w ocenie OS jak i PFS odnotowano istotne różnice wskazujące na mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń zgonu oraz progresji lub zgonu po stronie terapii anty PD-(L)1/VEGF w porównaniu z terapią STRIDE ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej
France 2024 Celem przeglądu było omówienie roli tremelimumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym HCC Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów Źródło finansowania: podano że przegląd nie był finansowany ze źródeł zewnętrznych	Przegląd systematyczny: Przeszukane bazy danych: Embase, MEDLINE, Pubmed, rejestr badań klinicznych, wyszukiwanie do 5 grudnia 2023 Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC	▪ W przeglądzie opisano jedynie próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*)	▪ W ramach opracowania wtórnego przedstawiono opis badania *HIMALAYA*, zidentyfikowanego również w niniejszej analizie, jako jedyne badanie z randomizacją oceniające schemat STRIDE; autorzy przeglądu stwierdzili, że tremelimumab stosowany jako część schematu STRIDE jest użyteczną interwencją poszerzającą dostępne opcje leczenia dla pacjentów z HCC leczonych w pierwszej linii

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki i wnioski
	▪ Oceniana interwencja: tremelimumab i jego skojarzenia ▪ Punkty końcowe: nie sprecyzowano ▪ Rodzaj badań: nie sprecyzowano		
Fulgenzi 2022 Przegląd miał na celu ocenę różnych terapii systemowych pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC w ramach metaanalizy sieciowej (NMA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Przeszukane bazy danych: Medline, Cochrane, Embase od 1 stycznia 2007 r. do 28 lutego 2022 r., konferencje ASCO, ESMO, EASL, AASLD Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC, wcześniej nieleczeni systemowo ▪ Oceniana interwencja: ICI, sorafenib, lenwatynib, donafenib ▪ Punkty końcowe: OS lub PFS jako główny punkt końcowy, dodatkowo przedstawiono wyniki oceny ORR oraz bezpieczeństwo w kontekście ryzyka wystąpienia ogólnie AEs, AEs w stopniu ≥3 nasilenia, oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia ▪ Rodzaj badań: badania RCT III fazy	▪ Do analizy włączono łącznie 9 badań RCT ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W analizie nie odnotowano różnic pomiędzy terapiami ATEZO+BEV oraz STRIDE w zakresie oceny OS oraz ORR, natomiast obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu po stronie ATEZO+BEV ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej
Fulgenzi 2023 Przegląd miał na celu ocenę różnych terapii systemowych pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC za pomocą metaanalizy sieciowej (NMA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Przeszukane bazy danych: Medline, Cochrane, Embase od 1 stycznia 2007 do 24 września 2022, konferencje ASCO, ESMO, EASL, AASLD Podano wykorzystane słowa kluczowe	▪ Do analizy włączono łącznie 15 badań RCT ▪ Wśród badań uwzględniono próbę HIMALAYA (Abou-Alfa 2022); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W analizie nie odnotowano różnic pomiędzy terapiami ATEZO+BEV oraz STRIDE w zakresie oceny OS oraz PFS, dla pozostałych punktów końcowych nie przedstawiono bezpośrednio porównania ATEZO+BEV i STRIDE ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki i wnioski
Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC, wcześniej nieleczeni systemowo ▪ Oceniana interwencja: ICI, TKI, przeciwciała monoklonalne – w monoterapii lub skojarzeniu ▪ Punkty końcowe: OS lub PFS jako główny punkt końcowy, dodatkowo przedstawiono wyniki oceny ORR, DCR oraz bezpieczeństwo w kontekście ryzyka wystąpienia ogólnie AEs oraz AEs w stopniu ≥3 nasilenia ▪ Rodzaj badań: badania RCT III fazy		
Lei 2022 Przegląd miał na celu ocenę różnych terapii systemowych pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC za pomocą metaanalizy oraz metaanalizy sieciowej (NMA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą oraz metaanalizą sieciową: Przeszukane bazy danych: Pubmed, Web of Science, Embase, clinicaltrials.gov do 11 sierpnia 2022 Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC, wcześniej nieleczeni systemowo ▪ Oceniana interwencja: ICI, w monoterapii lub skojarzeniu z innymi terapiami ▪ Punkty końcowe: PFS, OS, DCR, ORR, ocena bezpieczeństwa w kontekście TRAEs ▪ Rodzaj badań: badania kliniczne	▪ Do analizy włączono łącznie 24 badania (12 publikacji oraz 12 abstraktów) ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W ramach porównania pośredniego ATEZO+BEV i STRIDE, raportowano jedynie wynik oceny odpowiedzi na leczenie – nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy tymi schematami w częstości uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej
Leung 2024	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	▪ Do analizy włączono łącznie 15 badań RCT	▪ W ramach porównania pośredniego ATEZO+BEV i STRIDE, odnotowano istotne

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki i wnioski
Celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych metod leczenia zaawansowanego HCC z zakrzepami w żyle wrotnej za pomocą metaanalizy sieciowej z danymi indywidualnych pacjentów (IPD-NMA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase od 1 stycznia 2018 r. do 31 czerwca 2022 r. Nie podano wykorzystanych słów kluczowych Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC, wcześniej nieleczeni systemowo ▪ Oceniana interwencja: terapie celowane, immunoterapie, HAIC (chemioterapia podawana do tętnicy wątrobowej, ang. *hepatic arterial infusion chemotherapy*) ▪ Punkty końcowe: PFS, OS, bezpieczeństwo w kontekście wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs) ▪ Rodzaj badań: badania RCT 2 lub 3 fazy	▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	zmniejszenie szansy wystąpienia zdarzenia progresji lub zgonu po stronie terapii ATEZO+BEV, natomiast w ocenie OS oraz SAEs nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi terapiami ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej
Li 2024 Przegląd miał na celu porównanie różnych terapii systemowych pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC za pomocą metaanalizy sieciowej (NMA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Przeszukane bazy danych: Cochrane Controlled Trial Register, EMBASE, Pubmed, baza clinicaltrials.gov, lata 2012-2024, oraz doniesienia z konferencji ASCO Podano wykorzystane słowa kluczowe Nie podano informacji o restrykcjach językowych. ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC, wcześniej nieleczeni systemowo ▪ Oceniana interwencja: nie precyzowano ▪ Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, ocena bezpieczeństwa w kontekście AEs ≥3 stopnia, TRSAEs (ciężkie AEs związane z leczeniem),	▪ Do analizy włączono łącznie 17 badań RCT ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W ramach analizy rozpatrywano ogólnie grupę otrzymującą leczenie ICS + anty VEGF, przedstawiono porównanie tej grupy z terapią STRIDE; w żadnym z ocenianych punktów końcowych (PFS, OS, ORR, AEs ≥3 stopnia, TRSAEs) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki i wnioski
	▪ Rodzaj badań: badania RCT III fazy		
Ndirangu 2025 Przegląd miał na celu porównanie lenwatynibu z innymi terapiami systemowymi pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC za pomocą metaanalizy sieciowej (NMA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Przeszukane bazy danych: Embase, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, do 5 lipca 2022 r. Podano wykorzystane słowa kluczowe Nie podano informacji o restrykcjach językowych. ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC, wcześniej nieleczeni systemowo ▪ Oceniana interwencja: różne monoterapie oraz terapie skojarzone ▪ Punkty końcowe: OS, PFS ▪ Rodzaj badań: badania RCT, badania jednoramienne	▪ Ogółem, w ramach przeglądu zidentyfikowano 15 badań RCT, spośród których w NMA uwzględniono 10 badań ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); w ramach wrażliwości uwzględniano również badanie *Kelley 2021*, które zostało wykluczone w niniejszej analizie z uwagi na heterogeniczną populację, obejmującą pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie systemowe	▪ W ramach porównania pośredniego STRIDE i ATEZO+BEV, odnotowano istotne zmniejszenie szansy wystąpienia zdarzenia progresji lub zgonu po stronie terapii ATEZO+BEV, natomiast w ocenie OS nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi terapiami ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej
Peng 2024 Przegląd miał na celu ocenę efektywności leczenia zaawansowanego HCC za pomocą przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą Przeszukane bazy danych: Pubmed, Cochrane, Embase do 30 listopada 2022 r. Podano wykorzystane słowa kluczowe Nie podano informacji o restrykcjach językowych. ▪ Oceniana populacja: zaawansowany HCC, wcześniej nieleczony systemowo ▪ Oceniana interwencja: inhibitory PD-1/PD-L1 ▪ Punkty końcowe: ORR, DCR, PFS, OS, TRAEs ▪ Rodzaj badań: prospektywne badania kliniczne lub analizy RWE	▪ Do analizy włączono łącznie 14 badań (6 RCT, 8 RWE) ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W analizie metaanalizowano ogólnie dane dla terapii anty PD-1/PD-L1, metaanalizując dane z badań niezależnie od interwencji oraz linii leczenia (podano wyniki również dla I linii leczenia, ale bez wyróżnienia poszczególnych interwencji) ▪ Analiza potwierdzała, że badanie HIMALAYA było jedyną próbą kliniczną z randomizacją, oceniającą durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem u wcześniej nieleczonych pacjentów z HCC

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki i wnioski
Peng 2024a Przegląd miał na celu ocenę różnych terapii systemowych pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC za pomocą metaanalizy sieciowej (NMA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Przeszukane bazy danych: Cochrane Controlled Trial Register, EMBASE, Pubmed, baza clinicaltrials.gov, od 1 stycznia 2010 r. do 1 grudnia 2023 r., dodatkowo przejrzano abstrakty konferencji ASCO oraz ESMO od 2014 do 2023 roku Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC, wcześniej nieleczeni systemowo ▪ Oceniana interwencja: terapie stosowane w leczeniu 1 linii, porównywane z sorafenibem lub lenwatynibem ▪ Punkty końcowe: OS, PFS, ORR oraz TRAEs w stopniu nasilenia ≥3 ▪ Rodzaj badań: badania RCT III fazy	▪ Do analizy włączono łącznie 17 badań RCT ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W ramach porównania pośredniego ATEZO+BEV i STRIDE, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie OS oraz ORR, natomiast po stronie ATEZO+BEV odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej
She 2024 Przegląd miał na celu ocenę efektywności leczenia zaawansowanego HCC za pomocą przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano że przegląd nie był finansowany ze źródeł zewnętrznych	Przegląd systematyczny z metaanalizą: Przeszukane bazy danych: Embase, Pubmed, Cochrane, Web of Science do 16 września 2023 r. Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: zaawansowany HCC ▪ Oceniana interwencja: immunologiczne terapie skojarzone w porównaniu z sorafenibem	▪ Do analizy włączono łącznie 5 badań RCT ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W analizie metaanalizowano ogólnie dane dla terapii anty PD-1/PD-L1, metaanalizując dane z badań niezależnie od interwencji oraz linii leczenia ▪ Analiza potwierdzała, że badanie *HIMALAYA* było jedyną próbą kliniczną z randomizacją, oceniającą durwalumab w skojarzeniu z temelimumabem u wcześniej nieleczonych pacjentów z HCC

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki i wnioski
	▪ Punkty końcowe: OS, PFS, CR (całkowita odpowiedź), PR (częściowa odpowiedź), bezpieczeństwo (AEs w poszczególnych stopniach nasilenia) ▪ Rodzaj badań: prospektywne badania RCT II i III fazy		
Vogel 2023 Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu z bewacyzumabem z innymi lekami stosowanymi w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego HCC, w ramach metaanalizy sieciowej (NMA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Przeszukane bazy danych: Embase, Medline, EBM Reviews, do maja 2019 roku z późniejszymi aktualizacjami w marcu 2020 roku oraz we wrześniu 2022 roku; wyszukiwanie uzupełniono przeglądem doniesień konferencyjnych, badań w toku, oraz przeglądem referencji odnalezionych rekordów Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: pacjenci z HCC, wcześniej nieleczeni systemowo ▪ Oceniana interwencja: atezolizumab+bewacyzumab, durwalumab (również w skojarzeniu z tremelimumabem) oraz inne terapie przeciwciałami monoklonalnymi stosowanymi w monoterapii lub w skojarzeniach ▪ Punkty końcowe: OS, PFS, zdarzenia niepożądane ▪ Rodzaj badań: badania RCT III fazy	▪ Do analizy włączono łącznie 113 publikacji, prezentujących wyniki 49 unikalnych badań, spośród których w NMA uwzględniono 8 ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W ramach porównania pośredniego ATEZO+BEV i STRIDE, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie OS oraz PFS, bezpieczeństwo terapii nie było oceniane w ramach NMA, tylko podsumowano opisowo wyniki poszczególnych badań ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej
Wang 2025 Celem przeglądu było podsumowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w 1	Przegląd systematyczny z metaanalizą:	▪ Ogółem, uwzględniono 79 badań oceniających 7 różnych interwencji ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie	▪ W badaniu podano przewidywane na podstawie dopasowanego modelu wartości OS oraz PFS dla terapii STRIDE: mediana OS wynosiła 20 (95% CI: 18,5; 21,5) miesięcy, natomiast

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki i wnioski
linii leczenia HCC, w ramach metaanalizy opartej na modelowaniu (MBMA, ang. *model-based metaanalysis*) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przeszukane bazy danych: Embase, Pubmed, Cochrane, dane z okresu od 2007 r. do 25 maja 2023 r. Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: zaawansowany HCC, wcześniej nieleczony systemowo, dorośli chorzy ▪ Oceniana interwencja: immunologiczne terapie oraz terapie celowane, stosowane w monoterapii lub skojarzeniu ▪ Punkty końcowe: OS, PFS ▪ Rodzaj badań: opublikowane badania spełniające powyższe kryteria, uwzględniające przynajmniej 10 chorych w danym ramieniu	oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	2-letnie przeżycie 38% (95% CI: 41%; 44,3%), natomiast mediana PFS wyniosła 5,2 (95% CI: 4,7; 5,7) miesięcy, z jednorocznym PFS wynoszącym 17% (95% CI: 14,8%; 19,7%) ▪ Przedstawiono również wyniki oceny bezpieczeństwa dla schematu STRIDE: nie stwierdzono przypadków zespołu ręka/stopa, natomiast częstość (95% CI) pozostałych zdarzeń wynosiła 2% (1%; 4%) dla nadciśnienia tętniczego, 5% (3%; 8%) dla zwiększonej aktywności AST, 4% (3%; 5%) dla zwiększonej aktywności ALT, 4% (3%; 7%) dla biegunki oraz 2% (1%; 4%) dla zmęczenia
Wu 2023 Przegląd miał na celu ocenę skuteczności różnych terapii systemowych leczenia zaawansowanego HCC za pomocą metaanalizy sieciowej (NMA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane, dodatkowo przejrzano konferencje towarzystw ASCO oraz ESMO; wyszukiwanie prowadzono do 1 grudnia 2022 r. Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: pacjenci z zaawansowanym HCC (1 i 2 linia leczenia) ▪ Oceniana interwencja: leki anty-angiogeniczne, ICI, lub ich kombinacje ▪ Punkty końcowe: OS, PFS, ORR oraz bezpieczeństwo (AEs ≥3 stopnia)	▪ Do analizy włączono łącznie 23 badania, spośród których 15 oceniało leczenie w 1 linii, natomiast 8 – w 2 linii leczenia HCC ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W ramach porównania pośredniego ATEZO+BEV i STRIDE, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie OS oraz ORR, natomiast po stronie ATEZO+BEV odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki i wnioski
	▪ Rodzaj badań: badania RCT III fazy		
Zhang 2023 Celem przeglądu była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii systemowych w leczeniu zaawansowanego HCC za pomocą metaanalizy sieciowej (NMA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane od grudnia 2022 do stycznia 2023, z uaktualnieniem 5 lutego 2023 roku Podano wykorzystane słowa kluczowe Nie zastosowano restrykcji językowych ▪ Oceniana populacja: pacjenci z zaawansowanym HCC (w praktyce poszukiwano chorych w pierwszej linii leczenia) ▪ Oceniana interwencja: terapie celowane lub immunoterapie, lub skojarzenia terapii sorafenibem, w porównaniu do monoterapii sorafenibem (w celu wykluczenia badań prowadzonych w 2 linii leczenia, gdzie komparatorem było placebo) ▪ Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, bezpieczeństwo w kontekście TRAEs ▪ Rodzaj badań: badania RCT	▪ Do analizy włączono łącznie 29 badań RCT, w tym 4 w postaci doniesień konferencyjnych ▪ Wśród badań uwzględniono próbę *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*); było to jedyne badanie oceniające durwalumab (w monoterapii i skojarzeniu z tremelimumabem)	▪ W ramach porównania pośredniego ATEZO+BEV i STRIDE, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie OS oraz ORR, również zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) w stopniu nasilenia ≥3 występowały z podobną częstością podczas stosowania tych interwencji ▪ szczegółowe wyniki analizy NMA przedstawiono w osobnej tabeli poniżej

Przegląd bez metaanalizy (*France 2024*) oraz przeglądy przedstawiające jedynie podsumowanie ocenianych danych w ramach zwykłej metaanalizy (*Peng 2024*, *She 2024*), wskazywały w zasadzie jedynie na fakt, że obecnie opublikowane zostało tylko jedno badanie dotyczące schematu STRIDE – próba *HIMALAYA*, i że jedyne dostępne dane w populacji docelowej dotyczą porównania schematu STRIDE z sorafenibem. W ramach tych opracowań, raportowano wyniki przedstawione w publikacji *Abou-Alfa 2022*, nie odnotowano dodatkowych danych, które nie zostałyby opublikowane, a byłyby przytaczane w ramach przeglądów. Tym samym, potwierdzono brak badań, które bezpośrednio porównywałyby ocenianą interwencję z drugim zakładanym komparatorem – atezolizumabem stosowanym w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATEZO+BEV), w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, by porównać oba te schematy leczenia. W ramach przeglądu *Dalbeni 2025* oceniano jedynie badania RWE – autorzy tej analizy zidentyfikowali dwa badania, które uwzględniono również w niniejszym raporcie. Ogółem, wnioskowano o korzyści terapii STRIDE u pacjentów z HCC, w szczególności u chorych z niskim obciążeniem chorobą, wskazywano również na możliwość zastosowania schematu STRIDE u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawień, dla których terapia atezolizumabem i bewacyzumabem nie oferuje optymalnego profilu bezpieczeństwa. Z kolei, przegląd *Wang 2025*, gdzie zastosowano niestandardowe podejście do metaanalizy (metaanaliza oparta o model statystyczny) prezentował przewidywane wyniki odnośnie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, uzyskane w oparciu o dopasowany model - mediana OS wynosiła 20 (95% CI: 18,5; 21,5) miesięcy, natomiast 2-letnie przeżycie 38% (95% CI: 41%; 44,3%), natomiast mediana PFS wyniosła 5,2 (95% CI: 4,7; 5,7) miesięcy, z jednorocznym PFS wynoszącym 17% (95% CI: 14,8%; 19,7%).

Pozostałe odnalezione przeglądy systematyczne przedstawiały wyniki metaanaliz sieciowych, w ramach których między innymi przedstawiano porównanie pośrednie schematu STRIDE ze schematem ATEZO+BEV. Wyniki porównań tych schematów dla punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na fakt, że obecnie dostępne jest tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące schemat STRIDE z sorafenibem (próba *HIMALAYA*), wyniki analiz sieciowych dotyczących tego porównania były tożsame z wynikami tego badania i nie zostały przedstawione w tabeli poniżej (skupiono się na wynikach porównania pośredniego z ATEZO+BEV).

Tabela 8. Wyniki oceny skuteczności klinicznej w poszczególnych metaanalizach sieciowych dla porównania STRIDE vs ATEZO+BEV.

Opracowanie	STRIDE vs ATEZO+BEV		
	OS, efekt (95% CI)	PFS, efekt (95% CI)	ORR, efekt (95% CI)
Celsa 2024	30-miesięczne przeżycie: MD = -1,41 (-3,86; 1,06)	6-miesięczne PFS: **MD = -0,46 (-0,91;-0,01)**	-

Opracowanie	STRIDE vs ATEZO+BEV		
	OS, efekt (95% CI)	PFS, efekt (95% CI)	ORR, efekt (95% CI)
Chen 2024	HR = 1,18 (0,88; 1,59)	**HR = 1,39 (1,06; 1,79)**	RR = 1,49 (0,77; 2,86)
Ciliberto 2023	**HR = 1,39 (1,35; 1,45)**	**HR = 2,33 (2,27; 2,38)**	OR = 2,19 (0,63; 7,63)
Fong 2023	**HR = 1,33 (1,04; 1,72)**	**HR = 1,45 (1,18; 1,82)**	-
Fulgenzi 2022	HR = 1,35 (0,94; 1,92)	**HR = 1,52 (1,15; 2,04)**	OR = 1,67 (0,80; 3,57)
Fulgenzi 2023	HR = 1,18 (0,88; 1,59)	HR = 1,39 (0,83; 2,33)	-
Lei 2022	-	-	RR = 1,39 (0,81; 2,38)
Leung 2024	OR = 0,91 (0,52; 1,58)	**OR = 2,22 (1,14; 4,55)**	-
Li 2024	HR = 1,00 (0,66; 1,52)	HR = 0,66 (0,40; 1,09)	OR = 1,14 (0,57; 2,22)
Ndirangu 2025	HR = 1,18 (0,88; 1,60)	**HR = 1,38 (1,06; 1,80)**	-
Peng 2024a	HR = 1,35 (0,93; 1,92)	**HR = 1,52 (1,15; 2,04)**	OR = 1,68 (0,80; 3,53)
Vogel 2023	HR = 1,15 (0,60; 2,22)	HR = 1,37 (0,39; 5,00)	-
Wu 2023	HR = 1,35 (0,93; 1,92)	**HR = 1,52 (1,14; 2,04)**	OR = 1,67 (0,20; 14,29)
Zhang 2023	HR = 1,19 (0,88; 1,59)	**HR = 1,39 (1,06; 1,79)**	OR = 1,49 (0,70; 3,15)

W ramach oceny skuteczności klinicznej w opisywanych metaanalizach sieciowych uwzględniano przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz ogólną odpowiedź na leczenie (ORR). W większości przeprowadzonych porównań, obserwowano podobną skuteczność obu schematów w zakresie oceny przeżycia całkowitego (brak istotnych statystycznie różnic), choć w przypadku dwóch analiz – *Ciliberto 2023* oraz *Fong 2023* odnotowano istotne różnice wskazujące na zwiększone ryzyko zgonu po stronie schematu STRIDE. Na istotność różnic w analizie mogło wpłynąć kilka czynników, np. wybór punktu czasowego oceny przeżycia w badaniu *IMbrave150* (badanie oceniające ATEZO+BEV vs sorafenib), który w badaniu *Ciliberto 2023* uwzględniono dla dłuższego okresu obserwacji, dodatkowo na ocenę mogły wpływać inne czynniki, jak np. wybrane metody statystyczne, użyte oprogramowanie czy przyjęte wartości początkowe dla rozkładów *prior* w przypadku metod bayesowskich. Dodatkowo w przypadku opracowania *Fong 2023* należy zaznaczyć, że przedstawione porównanie nie dotyczyło bezpośrednio porównania schematu STRIDE z ATEZO+BEV, a raczej z grupą otrzymującej leczenie anty-PD-L1/PD-1 + anty VEGF, która obejmowała schematy ATEZO+BEV oraz sinitilimab + preparat biopodobny dla bewacyzumabu, co mogło wpływać na wyniki i ograniczać wnioskowanie na podstawie tej analizy.

Z kolei, w ramach oceny przeżycia wolnego od progresji choroby obserwowano w większości przeprowadzonych analiz istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami, które wskazywały na zwiększenie ryzyka progresji lub zgonu po stronie schematu STRIDE, a raportowane wartości HR mieściły się w zakresie od 0,66 do 2,33. W przypadku oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie, w opisywanych

metaanalizach zgodnie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami STRIDE oraz ATEZO+BEV.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w praktyce opisywane metaanalizy sieciowe uwzględniały jedynie po jednym badaniu oceniającym porównywane schematy – badanie *HIMALAYA* oceniało porównanie STRIDE vs sorafenib, natomiast badanie *IMbrave150* – porównanie ATEZO+BEV vs sorafenib. Analizy nie były korygowane na różnice pomiędzy tymi dwoma badaniami, więc wyniki mogą być obarczone ryzykiem błędu wynikającym z różnic w populacji badań, których wyniki są zestawiane pośrednio. Ponadto, dodatkową heterogeniczność wprowadzała możliwość wykorzystania danych z różnych okresów obserwacji dla badania *IMbrave150* (finalnie, najdłuższy dostępny okres obserwacji w badaniu *IMbrave150* był znacznie krótszy niż okres obserwacji, w którym raportowano dane badania *HIMALAYA*: 15,6 miesięcy vs 33,2 miesiące). Ogółem, bardziej wiarygodne porównanie pośrednie obu schematów wymagałoby analizy z dopasowaniem (MAIC) – analiza taka została wykonana (doniesienie konferencyjne *Qin 2023*) i przedstawiona w niniejszym raporcie, w osobnym rozdziale poświęconym porównaniu pośredniemu obu schematów (STRIDE vs ATEZO+BEV). W analizie tej odnotowano jednak podobne wnioski, co w analizach metaanalizy sieciowej – brak różnic w przeżyciu całkowitym dla obu terapii, przy istotnie gorszym PFS dla schematu STRIDE.

Ocenę bezpieczeństwa raportowano tylko w części odnalezionych przeglądów – dane odnośnie tej oceny podsumowano w tabeli poniżej. W analizach stosowano różne miary efektu (RD, RR, OR), co utrudnia wzajemne porównanie. Raportowano również różne zdarzenia niepożądane – część opracowań oceniała ogólne zdarzenia niepożądane, część – zdarzenia związane z leczeniem (TRAEs).

Tabela 9. Wyniki oceny bezpieczeństwa w poszczególnych metaanalizach sieciowych dla porównania STRIDE vs ATEZO+BEV.

Opracowanie	STRIDE vs ATEZO+BEV		
	AEs ≥3 stopnia	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	SAEs
Celsa 2024	RD = -0,09 (-0,20; 0,03)	RD = -0,02 (-0,09; 0,05)	-
Chen 2024	RR = 0,77 (0,57; 1,03) [TRAEs]	RR = 0,40 (0,20; 0,77) [TRAEs]	-
Ciliberto 2023	RR = 0,16 (0,11; 0,24) [TRAEs]	-	-
Leung 2024	-	-	OR = 0,61 (0,18; 2,04)
Li 2024	OR = 1,46 (0,97; 2,19)	-	OR = 1,37 (0,70; 2,63) [TRSAEs]
Wu 2023	RR = 0,63 (0,06; 6,25)	-	-
Zhang 2023	OR = 0,62 (0,38; 1,02)	-	-

Opracowanie	STRIDE vs ATEZO+BEV		
	AEs ≥3 stopnia [TRAEs]	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	SAEs

Ogółem, w prowadzonych metaanalizach sieciowych nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy schematami STRIDE oraz ATEZO+BEV w zakresie ryzyka wystąpienia AEs w 3 stopniu nasilenia lub wyższym, AEs prowadzących do zakończenia leczenia czy też ciężkich (ang. *serious*, SAEs) zdarzeń niepożądanych.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 31 marca 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 267 w Pubmed, 1566 w Embase oraz 315 w Cochrane (łącznie 2148). Wśród nich zidentyfikowano 431 duplikatów.

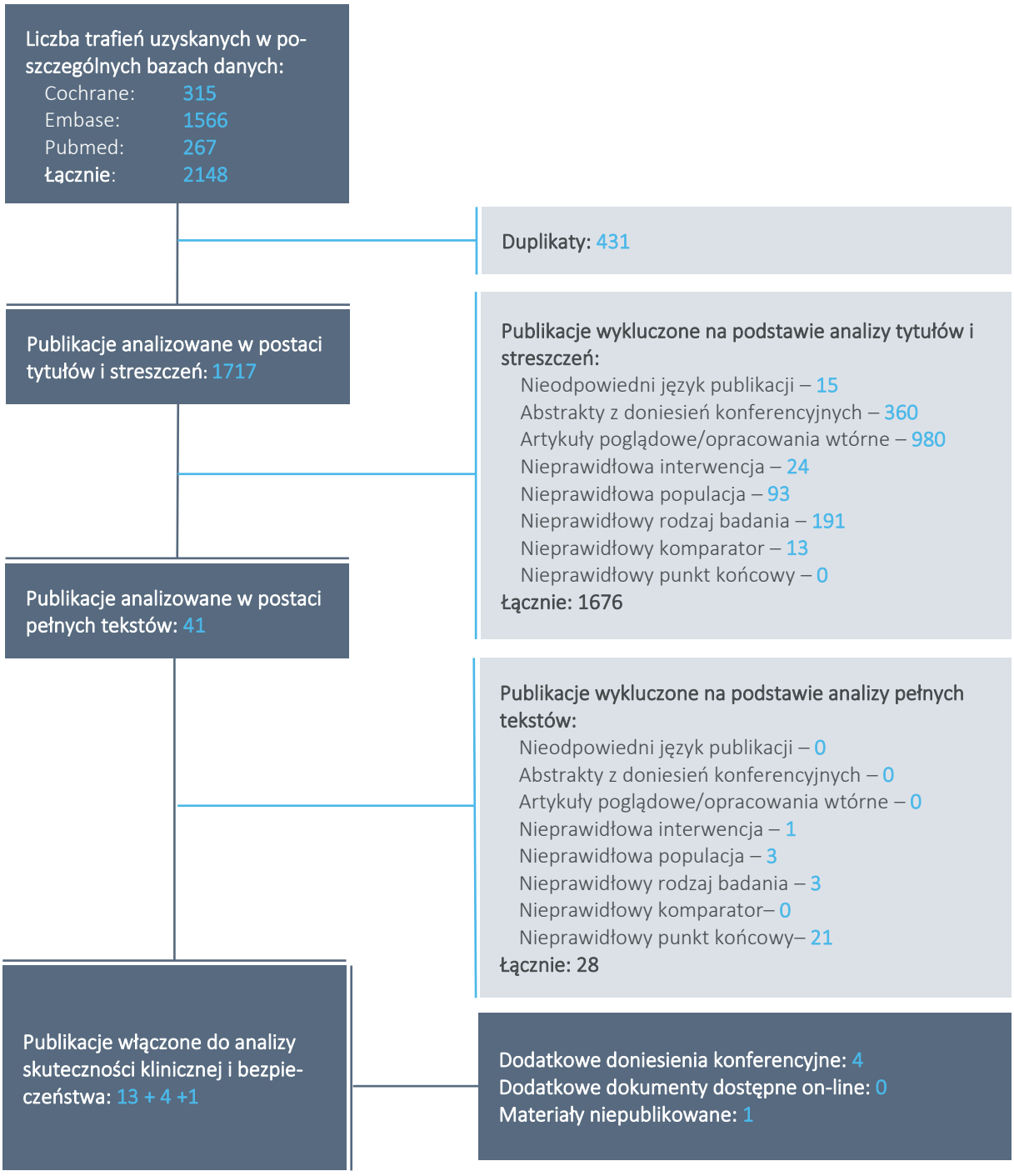
Analiza tytułów i streszczeń objęła 1717 pozycji, spośród których 1676 wykluczono na tym etapie – 15 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 360 było doniesieniami konferencyjnymi, a 980 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 191 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 24 oceniało niewłaściwą interwencję, a 93 nieprawidłową populację. W 13 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni komparator.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 41 publikacji, spośród których 28 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 3 publikacje przedstawiały badania o nieprawidłowej metodyce, natomiast w 3 była oceniana nieodpowiednia populacja. Dwadzieścia jeden publikacji wykluczono z uwagi prezentację brak poszukiwanych wyników. Dodatkowo w ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji zidentyfikowano dodatkowo 3 doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe dane do badań uwzględnionych w raporcie. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 13 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, a także 4 doniesienia konferencyjne i materiały otrzymane od Zleceniodawcy (1):

- Badanie RCT *HIMALAYA* [NCT03298451] – porównanie bezpośrednie durwalumab + tremelimumab vs sorafenib: publikacje *Abou-Alfa 2022*, *Sangro 2024*, *Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022*, *Rimassa 2024* (wraz z towarzyszącą prezentacją *Rimassa 2024b*), *Rimassa 2024a*;
- Zakotwiczona analiza pośrednia korygowana charakterystykami populacji MAIC (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących durwalumab + tremelimumab vs atezolizumab + bewacyzumab) – doniesienia konferencyjne *Qin 2023* wraz z towarzyszącym posterem *Qin 2023a* oraz dodatkowe materiały dostarczone przez Zleceniodawcę [redacted] z wykorzystaniem wyników badania RCT *IMbrave150* [NCT03434379] – atezolizumab + bewacyzumab vs sorafenib: publikacje *Cheng 2022*, *Finn 2020*, *Galle 2021*;
- Badania bez randomizacji (RWE) – durwalumab + tremelimumab: *Fujii 2024*, *Fujiwara 2024*, *Ito 2024*, *Shao 2025*, *Shimose 2024*, *Tomonari 2024*, *Uchikawa 2025*.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 31 marca 2025 roku.

5 Durwalumab + tremelimumab vs sorafenib – badanie z randomizacją HIMALAYA

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *HIMALAYA* [NCT03298451] to rejestracyjne, wieloośrodkowe, globalne badanie 3 fazy oceniające terapię durwalumabem (DURV) w skojarzeniu z tremelimumabem (TREM) – schemat STRIDE, w pierwszej linii leczenia populacji dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC), nie leczonych wcześniej terapią systemową.

W badaniu wprowadzono 3 ramiona interwencji:

1. Terapia skojarzona tremelimumab 300 mg pojedyncza dawka w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg, wlew dożylny; następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, wlew dożylny – schemat STRIDE (*Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*);
2. Sorafenib 400 mg dwa razy dziennie, w postaci tabletek powlekanych – grupa SORA;
3. Durwalumab 1500 mg w monoterapii, wlew dożylny co 4 tygodnie – grupa DURV [interwencja nie stanowiąca komparatora w niniejszym raporcie – grupa nie uwzględniona w raporcie].

Badanie rozpoczęto 11.10.2017. Aktualnie badanie jest cały czas w toku (nie rekrutuje pacjentów), szacowana data zakończenia badania 27.08.2026.

Badanie prowadzono w 181 ośrodkach na terenie 16 krajów. Badanie jest finansowane przez firmę AstraZeneca.

Tabela 10. Charakterystyka metodyki badania *HIMALAYA, STRIDE vs SORA.*

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
HIMALAYA [NCT03298451]	*superiority*	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 (31,74-34,53), DURV: 32,56 (31,57-33,71), SORA: 32,23 (30,42-33,71)	Tak	N=1171 STRIDE: N=393, DURV: N=389, SORA: N=389	Analiza skuteczności w pop. ITT, analiza bezp. w pop. chorych poddanych leczeniu	181 ośrodków w 16 krajach	AstraZeneca

DURV – durwalumab; SORA – sorafenib.

W tabeli poniżej podano źródła danych prezentujących wyniki badania.

Tabela 11. Źródła danych prezentujące wyniki badania *HIMALAYA*.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
HIMALAYA	Publikacja *Abou-Alfa 2022*	DCO: 27.08.2021; Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 (31,74-34,53), DURV: 32,56 (31,57-33,71), SORA: 32,23 (30,42-33,71) mies.	Główna publikacja
	Doniesienie konferencyjne *Vogel 2022*		Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynności wątroby
	Publikacja *Sangro 2024*		Ocena PROs
	Publikacja *Sangro 2024a*	DCO: 23.01.2023; Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 49,12 (46,95; 50,17), DURV: 48,46 (46,82; 49,81), SORA: 47,31 (45,08; 49,15) mies.	Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji
	Doniesienie konferencyjne *Rimassa 2024a*		Analiza w podgrupie chorych z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi (CV) i metabolicznymi (MB)
	Doniesienie konferencyjne *Rimassa 2024*	DCO: 01.03.2024; FU 5 lat Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,5 (59,5; 64,8), DURV: 62,7 (60,8; 63,8), SORA: 59,9 (58,3; 61,5) mies.	Uaktualniona analiza OS – 5 lat obserwacji

Początkowo w badaniu obecne były cztery grupy interwencji, w których pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:1:1 do otrzymywania następujących dawek: 300 mg tremelimumabu w jednej dawce plus 1500 mg durwalumabu co 4 tygodnie (schemat o nazwie STRIDE), 1500 mg durwalumabu co 4 tygodnie (grupa DURV), 75 mg tremelimumabu co 4 tygodnie przez cztery dawki plus 1500 mg durwalumabu co 4 tygodnie (schemat o nazwie T75+D) lub 400 mg sorafenibu dwa razy na dobę (grupa SORA). Gdy rozpoczęto badanie *HIMALAYA*, trwało pomocnicze badanie (określane jako „Study 22", próba fazy 2) oceniające schemat STRIDE, monoterapię durwalumabem lub tremelimumabem oraz schemat T75+D u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym w większości w drugiej linii leczenia, które miało na celu dostarczenie informacji dla doprecyzowania metodyki badania *HIMALAYA*. Dane z zaplanowanej wcześniej analizy badania „Study 22" wykazały, że chociaż wszystkie schematy miały akceptowalne zdarzenia niepożądane i kontrolowalne profile bezpieczeństwa, schemat T75+D nie różnił się znacząco od monoterapii durwalumabem pod względem skuteczności. W związku z tym nabór do ramienia T75+D w badaniu *HIMALAYA* został zamknięty 29 listopada 2018 r., a protokół zmieniono w celu losowego przydzielenia pacjentów w stosunku 1:1:1 do otrzymywania schematu STRIDE, oraz monoterapii durwalumabu lub sorafenibu. Dane dotyczące bezpieczeństwa z ramienia T75+D zostały uwzględnione w prezentowanych przez autorów wynikach badania *HIMALAYA*.

Leczenie kontynuowano do momentu progresji, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody lub spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia. Pacjenci mogli kontynuować leczenie po progresji, jeśli badacz ocenił, że odnosili korzyści z leczenia i spełniali kryteria kontynuacji po progresji choroby. Pacjenci otrzymujący schemat STRIDE, którzy według opinii badacza odnosili korzyści z leczenia, ale mieli

dowody progresji choroby w fazie leczenia STRIDE, gdy durwalumab był podawany w monoterapii, kwalifikowali się do jednorazowego ponownego leczenia tremelimumabem (300 mg) w połączeniu z durwalumabem, jeśli spełniali kryteria ponownego leczenia.

Dane dotyczące skuteczności analizowano w populacji ITT, którą stanowili wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do schematu STRIDE, oraz ramion durwalumabu i sorafenibu; nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności dla pacjentów w ramieniu T75+D. Pacjentów oceniano według ramienia, do którego zostali losowo przydzieleni. Dane dotyczące bezpieczeństwa analizowano w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, w tym pacjentów w ramieniu T75+D.

Guzy oceniano za pomocą tomografii komputerowej lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przy użyciu kryteriów RECIST v1.1 na początku badania (28 dni przed randomizacją), co 8 (±1) tygodni przez pierwsze 48 tygodni po randomizacji i co 12 (±1) tygodni do momentu potwierdzenia progresji choroby. Wyniki zgłaszane przez pacjentów oceniano za pomocą 30-elementowego Kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Wyniki dotyczące ogólnego stanu zdrowia wahały się od 1 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazywały na lepszy stan zdrowia. Bezwzględna zmiana wyniku od początku badania o 10 lub więcej była uważana za klinicznie istotną. Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z kryteriami NCI CTCAE, wersja 4.03. Przeciwciała przeciwlekowe dla durwalumabu i tremelimumabu oceniano przed pierwszą dawką próbną, raz w trakcie leczenia i raz po zakończeniu leczenia. Ekspresję PD-L1 w próbkach biopsji guza dostarczonych podczas badania przesiewowego określano za pomocą testu VENTANA SP263 przy użyciu połączonej metody punktacji dodatniości komórek guza i komórek odpornościowych związanych z guzem. Wynik dodatniości obszaru guza (TAP) obliczano jako proporcję obszaru guza zajmowanego przez komórki guza i komórki odpornościowe z barwieniem PD-L1 o dowolnej intensywności. Status PD-L1 zdefiniowano jako dodatni (TAP ≥1%) lub ujemny (TAP <1%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, dla schematu STRIDE w porównaniu z sorafenibem. Wykazanie niemniejszej skuteczności (*non-inferiority*) i wyższości (*superiority*) w przeżyciu całkowitym dla DURV w porównaniu do SORA były kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały całkowite wskaźniki przeżycia (po 18, 24 i 36 miesiącach), przeżycie bez progresji choroby (PFS, z ang. *Progression Free Survival*), odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*) w ocenie badacza, wskaźnik kontroli choroby (DCR, z ang. *Disease Control Rate*), czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. *Duration Of Response*) według kryteriów RECIST v1.1, czas do progresji choroby (TTP, z ang. *Time To Progression*) –

zdefiniowany w ramach czasowych od randomizacji do obiektywnej progresji guza, ocenianej do 4 lat, jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *Health-related quality of life*) oraz bezpieczeństwo.

Tabela 12. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *HIMALAYA*.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
HIMALAYA	5 (R2;B0;W1)	Randomizacja w stosunku 1:1:1, za pomocą IVRS/IWRS. Schemat randomizacji generowany komputerowo (program zawierający standardową procedurę generowania numerów randomizacji). Lista randomizacji wygenerowana dla każdej z warstw randomizacji. Czynniki stratyfikacji: ▪ Zajęcie makronaczyniowe (tak vs nie) ▪ Etiologia choroby wątroby (wirus zapalenia wątroby typu B lub C [ale nie oba] lub inny/niewirusowy) ▪ Stan sprawności według ECOG: 0 (w pełni aktywny, zdolny do wykonywania wszystkich czynności sprzed choroby bez ograniczeń) lub 1 (ograniczony w aktywności fizycznej, ale chodzący i zdolny do wykonywania pracy o lekkim lub siedzącym charakterze, takiej jak lekkie prace domowe lub praca biurowa)	Zaślepienie: brak. Mimo braku zaślepienia, badanie prowadzone w trybie „*sponsor-blind*". Aby zachować integralność badania, personel sponsora bezpośrednio zaangażowany w jego prowadzenie powstrzyma się od dostępu do dokumentacji leczenia, o ile będzie to możliwe, i pod żadnym pozorem nie będzie przeglądał danych agregowanych według ramienia leczenia w trakcie trwania badania, a w szczególności w żadnym wypadku nie będzie wykonywał żadnej analizy skuteczności w trakcie badania. Zostanie wygenerowany dokument integralności badania, w którym zostaną wstępnie określone osoby, którym zostanie przyznany dostęp do danych ujawniających leczenie, wraz ze szczegółowym uzasadnieniem potrzeby dostępu.	Tak

W procesie randomizacji uwzględniono czynniki stratyfikacji: zajęcie makronaczyniowe (tak lub nie), etiologia choroby wątroby (wirus zapalenia wątroby typu B lub C [ale nie oba] lub inny/niewirusowy) i stan sprawności według ECOG: 0 lub 1.

Badanie to miało charakter otwarty, ponieważ zaślepienie przydziału leczenia jest trudne ze względu na unikalne różnice w profilu bezpieczeństwa między durwalumabem i tremelimumabem w porównaniu z sorafenibem oraz różne drogi podawania powodujące nadmierne obciążenie dla pacjentów. Ponadto leki badane mają różne harmonogramy podawania i czasy trwania leczenia. Chociaż badanie jest otwarte, zostało przeprowadzone w trybie „*sponsor-blind*". Aby zachować integralność badania, dostęp sponsora do dokumentacji leczenia był ograniczony, a w szczególności sponsor nie przeprowadził w żadnych okolicznościach żadnej analizy skuteczności według ramienia leczenia w trakcie badania. Zaplanowano wygenerowanie dokumentu integralności badania, w którym zostaną wstępnie określone osoby, którym zostanie przyznany dostęp do danych ujawniających leczenie, wraz ze szczegółowym uzasadnieniem potrzeby dostępu.

Badanie obejmuje dwie analizy okresowe (*interim*), które zostaną przeprowadzone przez niezależny komitet monitorujący dane (IDMC). Zaplanowano, że ocena skanów radiologicznych zostanie

przeprowadzona przez BIRC dla osób objętych pierwszą analizą *interim*, tj. gdy około 100 osób w każdej grupie interwencji będzie miało możliwość uzyskania obserwacji przez co najmniej 32 tygodnie, nie przed zarejestrowaniem ostatniego pacjenta. W analizie BIRC zostanie uwzględniona tylko podgrupa osób, które miały okres obserwacji co najmniej 32 tygodnie w momencie DCO. Skany obrazowe zostaną sprawdzone przez 2 głównych radiologów przy użyciu kryteriów RECIST 1.1. Jeśli ogólne oceny punktów czasowych różnią się w dowolnym punkcie czasowym między 2 głównymi recenzentami, sprawę rozstrzygnie trzeci radiolog. Dla każdego pacjenta BIRC zdefiniuje ogólne dane dotyczące uzyskanej odpowiedzi na leczenie (CR, PR, StD, PD, NED [istotne tylko dla pacjentów, u których nie zidentyfikowano choroby na początku badania] lub NE [niemożliwe do oceny]) oraz odpowiednie daty skanów dla każdego punktu czasowego (tj. dla wizyt, w których odpowiedź lub progresja nie zostały zidentyfikowane).

Początkowo planowano skryningowi poddać około 1600 pacjentów i losowo przydzielić 1200 pacjentów do grup STRIDE, durwalumab, T75+D i sorafenib (po 300 na ramię). Po zamknięciu naboru do ramienia T75+D protokół zmieniono, aby losowo przydzielić 1310 pacjentów: 385 do STRIDE, durwalumabu i sorafenibu, a także utrzymać liczbę 155 chorych w grupie T75+D, którzy zostali już losowo przydzieleni przed zamknięciem naboru do tej grupy.

W protokole zaplanowano jedną analizę *interim* dla przeżycia całkowitego. W celu kontroli ogólnego błędu typu I na poziomie α=0,05, dla wszystkich analiz OS (głównych oraz w ramach analizy *interim*) przyjęto poziom istotności α=0,049, podczas gdy α=0,001 wyznaczono dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie w ramach analizy *interim*. Analiza końcowa została zaplanowana na okres obserwacji około 37,5 miesięcy po losowym przydzieleniu pierwszego pacjenta; szacowano, że po tym czasie zaobserwuje się 515 zdarzeń dla OS w grupach STRIDE i sorafenibu łącznie, co zapewniłoby około 97% mocy do wykrycia statystycznie istotnej różnicy.

Do 27 sierpnia 2021 r., po 47 miesiącach badania, wystąpiło 555 zdarzeń OS [zgonów] łącznie w ramionach STRIDE i sorafenibu. Przeżycie całkowite analizowano przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. W badaniu zakładano ocenę *superiority* dla porównania schematu STRIDE z sorafenibem, oraz analizę *non-inferiority* dla porównania DURV vs sorafenib. Efekt schematu STRIDE w porównaniu z sorafenibem szacowano przy użyciu stratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, z dopasowaniem na czynniki stratyfikacji. Zakładana wielkość efektu leczenia wynosiła HR = 0,70. Dla analizy *non-inferiority* (DURV vs SORA) założono, że potrzeba 560 zdarzeń w analizie końcowej w ramionach durwalumabu i sorafenibu, aby zapewnić 84% moc statystyczną dla tego rodzaju analizy. Założono, że hipoteza *non-inferiority* zostanie przyjęta w przypadku, gdy górna granica CI (dwustronny test, przy odpowiednim zakładanym dla danej analizy poziomie istotności) HR dla OS,

dla porównania DURV vs SORA, będzie mniejsza niż 1,08. Do 27 sierpnia 2021 r. wystąpiło łącznie 573 zdarzeń OS w ramionach durwalumabu i sorafenibu. Badanie nie zostało zaprojektowane, ani nie miało mocy, aby porównywać ramiona STRIDE i monoterapii durwalumabem.

W okresie od października 2017 do czerwca 2019 skryningowi do badania poddano 1950 pacjentów i 1171 poddano randomizacji do grup: STRIDE N=393, DURV N=389, SORA N=389 (grupa DURV nie jest uwzględniana w niniejszym raporcie). Po zakończeniu leczenia 40,7%, 43,2% i 45,0% pacjentów w grupach STRIDE, durwalumab i sorafenib otrzymało następnie drugą linię leczenia przeciwnowotworowego (Tabela 20). W populacji analizy bezpieczeństwa 182 pacjentów (46,9%) w grupie STRIDE, 188 (48,5%) w grupie durwalumab i 134 (35,8%) w grupie sorafenib kontynuowało leczenie po progresji choroby przez co najmniej jeden cykl (zdefiniowany jako minimum 7 dni leczenia w ciągu 28 dni dla sorafenibu). Trzydziestu pacjentów (7,6%) przydzielonych losowo do grupy STRIDE otrzymało ponownie leczenie tremelimumabem i durwalumabem.

W momencie pierwszego odcięcia danych (DCO: 27.08.2021) mediana okresu obserwacji wyniosła 33,18 miesięcy (zakres: 31,74-34,53) dla grupy STRIDE i 32,23 miesięcy (zakres: 30,42-33,71) dla grupy SORA. Dla 4-letniego okresu obserwacji (DCO: 23.01.2023) mediany FU wyniosły odpowiednio 49,12 miesięcy (95% CI: 46,95; 50,17) i 47,31 miesięcy (95% CI: 45,08; 49,15). Natomiast w najdłuższym aktualnie dostępnym okresie obserwacji, 5-letnim (DCO: 01.03.2024), mediany FU wyniosły 62,5 miesięcy (95% CI: 59,5; 64,8) dla STRIDE i 59,9 miesięcy (95% CI: 58,3; 61,5) dla SORA. W tabeli poniżej przedstawiono schematycznie przepływ pacjentów w badaniu. Do grupy STRIDE przydzielono 393 pacjentów, spośród których prawie wszyscy (389, 99,0%) otrzymali przydzieloną terapię, natomiast do grupy SORA włączono 389 chorych, spośród których 96,1% (n=374) otrzymało przypisane leczenie.

Tabela 13. Przepływ pacjentów w badaniu *HIMALAYA*.

	Badanie *HIMALAYA*			
	STRIDE	DURV	T75+D	SORA
Źródło	Publikacje *Abou-Alfa 2022*, *Sangro 2024a*			
Ramy czasowe badania	Październik 2017 do czerwca 2019			
Skryning	1950			
▪ Wykluczenie	687 wykluczono – 654 nie spełniło kryteriów włączenia – 33 wykluczono z innych przyczyn			
Randomizacja	1324			
	393 (100%)	389 (100%)	153 (100%)	389 (100%)
Otrzymanie leczenia	389 (99,0%)	386 (99,2%)	153 (100%)	374 (96,1%)

		Badanie *HIMALAYA*			
		STRIDE	DURV	T75+D	SORA
▪ Nie otrzymanie leczenia		4 (1,0%)	3 (0,8%)	0 (0,0%)	15 (3,9%)
Zakończenie leczenia (DCO: 27.08.2021)		345 (87,8%)	342 (87,9%)	148 (96,7%)	353 (90,7%)
– Decyzja pacjenta		19 (4,8%)	23 (5,9%)	6 (3,9%)	34 (8,7%)
– AEs		52 (13,2%)	30 (7,7%)	24 (15,7%)	63 (16,2%)
– Ciężki brak *compliance*		0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
– Obiektywna PD		183 (46,6%)	222 (57,1%)	88 (57,5%)	170 (43,7%)
– Spełnienie kryteriów zakończenia leczenia		5 (1,3%)	3 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)
– Utrata z obserwacji		1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
– Subiektywna PD		61 (15,5%)	44 (11,3%)	21 (13,7%)	66 (17,0%)
– Inne		24 (6,1%)	19 (4,9%)	9 (5,9%)	17 (4,4%)
Zakończenie leczenia (DCO: 23.01.2023)		359 (91,3%)	359 (92,3%)		362 (93,1%)
– Decyzja pacjenta		20 (5,1%)	22 (5,7%)		36 (9,3%)
– AEs		52 (13,2%)	32 (8,2%)		64 (16,5%)
– Ciężki brak *compliance*		0 (0,0%)	1 (0,3%)		1 (0,3%)
– Obiektywna PD		189 (48,1%)	230 (59,1%)		172 (44,2%)
– Spełnienie kryteriów zakończenia leczenia		5 (1,3%)	3 (0,8%)		2 (0,5%)
– Utrata z obserwacji		1 (0,3%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)
– Subiektywna PD		64 (16,3%)	47 (12,1%)		68 (17,5%)
– Inne		27 (6,9%)	20 (5,1%)		17 (4,4%)
– Brakujące dane^		1 (0,3%)	4 (1,0%)		2 (0,5%)
Kontynuacja leczenia w momencie DCO	27.08.2021	44 (11,3%)	5 (3,3%)	21 (5,4%)	21
	23.01.2023	28 (7,1%)	24 (6,2%)		10 (2,6%)
Kontynuacja udziału w badaniu w momencie DCO	27.08.2021	125 (31,8%)	104 (26,7%)	Ramię zamknięte 29.11.2018 na podstawie wstępnych wyników Badania 22* – pacjenci kontynuujący leczenie mogli je kontynuować	80 (20,6%)
	23.01.2023	96 (24,4%)	79 (20,3%)		56 (14,4%)
Analiza skuteczności		393 (100%)	389 (100%)		389 (100%)
Analiza bezpieczeństwa		388 (98,7%)	388 (99,7%)		374 (96,1%)

* Zaplanowana wcześniej analiza badania 22 wykazała, że ramię T75+D nie różniło się znacząco od monoterapii durwalumabem pod względem skuteczności, a toksyczność była nieznacznie zwiększona. W związku z tym nabór do ramienia T75+D w badaniu *HIMALAYA* został zamknięty 29 listopada 2018 r.

^ Uczestnicy, u których brakowało powodu przerwania leczenia, ale nie brakowało daty zgonu.

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *HIMALAYA* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *HIMALAYA* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
HRQoL	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Proces randomizacji w badaniu *HIMALAYA* przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację 1:1:1 do grup z użyciem programu komputerowego i wprowadzono stratyfikację wg kluczowych czynników prognostycznych w postaci zajęcia makronaczyniowego (tak lub nie), etiologii choroby wątroby (wirus zapalenia wątroby typu B lub C [ale nie oba] lub inny/niewirusowy), stanu sprawności według ECOG (0 lub 1). Chorych włączono do grup przy użyciu interaktywnego systemu głosowego, a charakterystyka populacji była dobrze zbalansowana między grupami. W związku z tym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji uznano za niskie.

Nie stwierdzono również odstępstw od zaplanowanej interwencji i nieprawidłowości wynikających z możliwości braku danych dla analizowanych punktów końcowych – ogółem, nie stwierdzono omyłkowych podań planowanych interwencji, skuteczność kliniczną analizowano w populacji ITT (wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, według przydzielonej grupy), natomiast analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji obejmującej większość pacjentów z populacji ITT (388/393 [98,7%] w grupie STRIDE i 374/389 [96,1%] w SORA).

Podobnie, nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka wystąpienia błędów systematycznych w wyniku sposobu pomiaru punktu końcowego czy wyboru prezentowanych wyników – ogólnie, główne punkty końcowe oparte na ocenie odpowiedzi/progresji były oceniane były według kryteriów RECIST v1.1, natomiast ocena przeżycia obejmowała obiektywne zdarzenie (wystąpienie zgonu). W przypadku oceny bezpieczeństwa brak zaślepienia mógł co prawda w pewien sposób wpływać na ocenę, szczególnie w przypadku samodzielnego raportowania zdarzeń przez pacjenta, jednak większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter obiektywny (AEs stwierdzane na podstawie wyniku

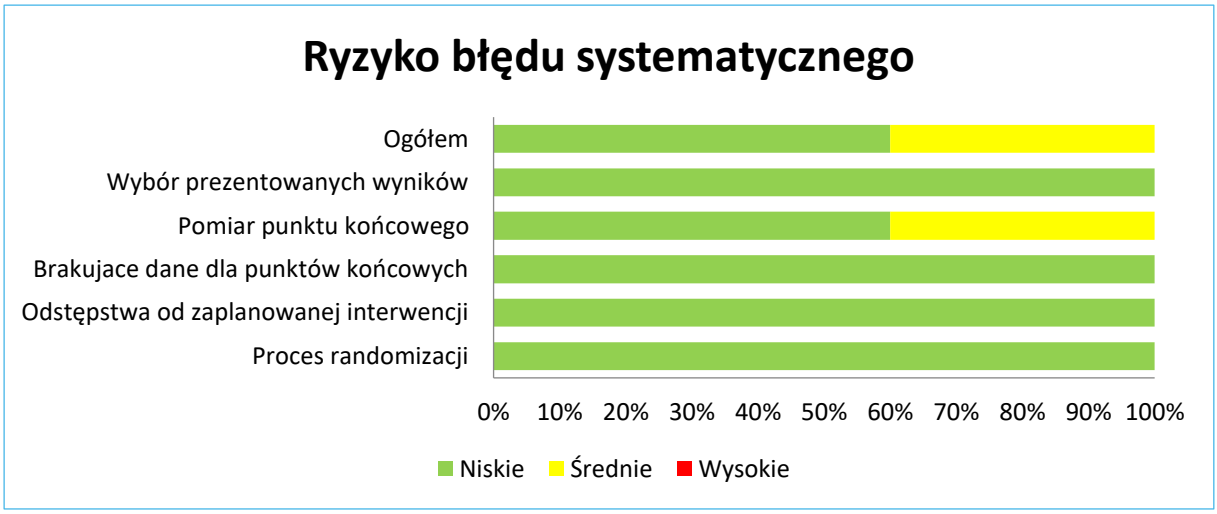
badania laboratoryjnego lub „widoczne gołym okiem"). Mimo że badanie *HIMALAYA* nie było badaniem zaślepionym w odniesieniu do pacjentów i lekarzy prowadzących badanie, badanie prowadzone w trybie „sponsor-blind". To podejście pozwoliło na zminimalizowanie ryzyka błędu systematycznego i zwiększenie obiektywności i wiarygodności wyników badania. Uznano więc ryzyko błędu systematycznego wynikające z oceny i raportowania punktów końcowych za niskie w przypadku głównych punktów końcowych (OS, PFS, ocena odpowiedzi na leczenie). W przypadku oceny jakości życia oraz bezpieczeństwa, ryzyko to uznano za średnie, ponieważ wiedza pacjentów o stosowanej interwencji mogła potencjalnie wpływać na raportowaną ocenę lub zdarzenia subiektywne (chociaż jest to mało prawdopodobne, ponieważ w ocenie jakości życia stosuje się zwalidowane kwestionariusze, które uwzględniają możliwość posiadania informacji przez pacjenta o stosowanym leczeniu).

Analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich punktów końcowych.

Ogółem, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w badaniu *HIMALAYA* uznano za niskie w zakresie głównych punktów końcowych.

Wyniki oceny RoB2 podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *HIMALAYA*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *HIMALAYA* włączano pacjentów w wieku przynajmniej 18 lat, z histologicznie potwierdzonym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), którzy nie byli wcześniej poddawani leczeniu systemowemu i nie kwalifikowali się do terapii miejscowej. Pacjenci musieli mieć raka wątroby w stadium B lub C według BCLC, oraz klasę A w skali Child-Pugh.

Włączani chorzy musieli się charakteryzować się dobrym statusem sprawności wg ECOG równym 0 lub 1 i mieć co najmniej jedną mierzalną zmianę zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi RECIST v1.1. Ponadto, aby wziąć udział w badaniu pacjenci musieli charakteryzować się odpowiednią czynnością narządów wewnętrznych i szpiku.

Pacjenci musieli dostarczyć świeżą próbkę biopsji guza podczas badania przesiewowego (preferowana metoda) lub dostarczyć próbkę archiwalną pobraną w ciągu 3 lat przed badaniem przesiewowym, jeśli pobranie nowej próbki nie było możliwe.

Kryteria wykluczenia obejmowały między innymi klinicznie istotne wodobrzusze (zdefiniowane jako wodobrzusze wymagające interwencji niefarmakologicznej), zakrzepicę głównej żyły wrotnej lub koinfekcję wirusami zapalenia wątroby typu B i C, a także aktywne lub wcześniejsze udokumentowane krwawienie z przewodu pokarmowego (np. żylaki przełyku lub krwawienie z wrzodu) w ciągu 12 miesięcy. Znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub substancje pomocnicze również stanowiła przeciwskazanie do włączenia. Ogółem wykluczano osoby ze schorzeniami współistniejącymi, które mogłyby powodować ryzyko dla pacjentów albo wpływać na uzyskiwane wyniki lub ich interpretację (szczegółowo wymieniono je w poniższej tabelki z kryteriami selekcji).

Chorzy nie mogli być równocześnie stosować innej terapii przeciwnowotworowej (chemioterapia, terapia biologiczna lub hormonalna). Czynnikiem wykluczającym było również otrzymanie radioterapii obejmującej ponad 30% szpiku kostnego lub szerokiego pola oraz przebycie poważnego zabiegu chirurgicznego w ciągu 28 dni od podania pierwszej dawki badanej interwencji. Wykluczano również chorych, którzy otrzymali anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4 przed pierwszą dawką badanego leku. Podanie żywej szczepionki atenuowanej w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia również wykluczało z udziału w badaniu.

Nie włączano kobiet w ciąży, ani karmiących piersią.

Szczegółową listę kryteriów selekcji do badania *HIMALAYA* zawiera poniższa tabela.

Tabela 15. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *HIMALAYA*.

Badanie *HIMALAYA*
Kryteria włączenia
▪ Wiek ≥18 lat w momencie badania
▪ Masa ciała >30 kg
▪ Potwierdzony HCC na podstawie wyników badań histopatologicznych tkanek nowotworowych.
▪ Brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego z powodu HCC
▪ Niekwalifikujący się do leczenia miejscowego z powodu nieresekcyjnego HCC. W przypadku pacjentów, u których nastąpiła progresja po terapii miejscowej z powodu HCC, terapia miejscowa musiała zostać zakończona ≥28 dni przed wyjściowym skanem dla bieżącego badania.
▪ Pisemna świadoma zgoda i wszelkie wymagane lokalnie zezwolenia uzyskane od pacjenta/przedstawiciela prawnego przed wykonaniem jakichkolwiek procedur związanych z protokołem, w tym ocen przesiewowych.
▪ BCLC w stadium B (tj. niekwalifikujący się do leczenia miejscowego) lub w stadium C
▪ Klasa A w skali Child-Pugh
▪ Stan sprawności ECOG 0 lub 1 w momencie rejestracji
▪ Pacjenci z zakażeniem HBV, charakteryzujący się dodatnim HBsAg i/lub anty-HBcAb oraz wykrywalnym DNA HBV (≥10 IU/ml lub powyżej granicy wykrywalności zgodnie z lokalnym lub centralnym standardem laboratoryjnym), muszą być leczeni terapią przeciwwirusową, zgodnie z praktyką instytucjonalną, w celu zapewnienia odpowiedniej supresji wirusa (HBV DNA ≤ 2000 IU/ml) przed włączeniem do badania. Pacjenci mieli pozostać na terapii przeciwwirusowej przez cały czas trwania badania i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku. ▪ Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność HBc z niewykrywalnym HBV DNA (<10 IU/ml lub poniżej granicy wykrywalności według lokalnego lub centralnego standardu laboratoryjnego) nie wymagali leczenia przeciwwirusowego przed włączeniem do badania. Pacjenci ci byli badani w każdym cyklu w celu monitorowania poziomu DNA HBV i rozpoczynano u nich terapię przeciwwirusową w przypadku wykrycia DNA HBV (≥10 IU/ml lub powyżej granicy wykrywalności według lokalnego lub centralnego standardu laboratoryjnego). Pacjenci z wykrywalnym DNA HBV mieli rozpocząć i pozostać na terapii przeciwwirusowej przez czas trwania badania i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce badanego leczenia.
▪ Pacjenci z zakażeniem HCV: Potwierdzona diagnoza HCV charakteryzująca się obecnością wykrywalnego RNA HCV lub przeciwciał anty-HCV w momencie rejestracji.
▪ Co najmniej 1 mierzalna, nienapromieniowana wcześniej zmiana, którą można było dokładnie zmierzyć na początku badania jako ≥ 10 mm w najdłuższej średnicy (z wyjątkiem węzłów chłonnych, które muszą mieć krótką oś ≥ 15 mm) za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego i które są odpowiednie do dokładnych powtarzanych pomiarów zgodnie z wytycznymi RECIST 1.1 ▪ Zmiana, która uległa progresji po wcześniejszej ablacji lub chemoablacji przeztętniczej może być mierzalna, jeśli spełnia te kryteria.
▪ Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych i szpiku, zgodnie z definicją poniżej. Kryteria "a", "b", "c" i "f" nie mogą być spełnione za pomocą transfuzji, wlewów lub wsparcia czynnikiem wzrostu podanych w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki. a. Hemoglobina ≥9 g/dl b. Bezwzględna liczba neutrofili ≥1000/µl c. Liczba płytek krwi ≥75000/µl d. Bilirubina całkowita ≤2,0 × GGN e. AST i ALT ≤5 × GGN f. Albumina ≥2,8 g/dl g. INR ≤1,6. Wyjątkiem może być wydłużenie INR spowodowane stosowaniem leków przeciwzakrzepowych w profilaktyce (np. migotania przedsionków) u pacjentów bez marskości wątroby. h. Obliczony klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min określony metodą Cockcrofta-Gaulta (przy użyciu rzeczywistej masy ciała) lub 24-godzinnego klirensu kreatyniny w moczu.
▪ Stan pomenopauzalny lub ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy pacjentek przed menopauzą

Badanie *HIMALAYA*
▪ Oczekiwana długość życia wynosząca ≥12 tygodni
Kryteria wykluczenia
▪ Zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania (dotyczy zarówno pracowników AstraZeneca i/lub personelu w ośrodku badawczym)
▪ Poprzednie przypisanie do leczenia w obecnym badaniu. ▪ Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym, chyba że jest to obserwacyjne (nieinterwencyjne) badanie kliniczne lub w obserwacji badania interwencyjnego.
▪ Otrzymanie leku będącego w fazie badań w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu
▪ Jakakolwiek niewyleczona toksyczność NCI CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) ≥2 stopnia, po wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej, z wyjątkiem łysienia, bielactwa i wartości laboratoryjnych określonych w kryteriach włączenia: a. Pacjenci z neuropatią stopnia ≥ 2 byli oceniani indywidualnie po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie. b. Pacjenci z nieodwracalną toksycznością, u których nie można racjonalnie oczekiwać zaostrzenia przez leczenie durwalumabem lub tremelimumabem, mogli zostać włączeni do badania wyłącznie po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie.
▪ Jakakolwiek jednoczesna chemioterapia, leczenie lub terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka. ▪ Dopuszczalne było jednoczesne stosowanie terapii hormonalnej w stanach niezwiązanych z rakiem (np. hormonalna terapia zastępcza).
▪ Znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub substancje pomocnicze.
▪ Radioterapia obejmująca ponad 30% szpiku kostnego lub z szerokim polem napromieniania w ciągu 28 dni od podania pierwszej dawki badanego leku
▪ Poważny zabieg chirurgiczny (zgodnie z definicją badacza) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku. ▪ Dopuszczalna była miejscowa operacja izolowanych zmian w celach paliatywnych.
▪ Allogeniczny przeszczep narządów (np. przeszczep wątroby) w wywiadzie.
▪ Encefalopatia wątrobowa w wywiadzie w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub konieczność stosowania leków w celu zapobiegania lub kontrolowania encefalopatii (np. brak laktulozy, ryfaksyminy itp. w przypadku stosowania w celu zapobiegania encefalopatii wątrobowej).
▪ Klinicznie istotne wodobrzusze, zdefiniowane jako wodobrzusze wymagające interwencji niefarmakologicznej (np., paracenteza) w celu utrzymania kontroli objawów w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej zaplanowanej dawki. ▪ Pacjenci przyjmujący stabilne dawki leków moczopędnych z powodu wodobrzusza przez ≥2 miesiące kwalifikowali się do badania.
▪ Zakrzepica żyły wrotnej (tj. zakrzepica w głównym pniu żyły wrotnej, z przepływem krwi lub bez przepływu krwi) w obrazowaniu wyjściowym
▪ Aktywne lub wcześniejsze udokumentowane krwawienie z przewodu pokarmowego (np. żylaki przełyku lub krwawienie z wrzodu) w ciągu 12 miesięcy. ▪ W przypadku pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego w wywiadzie trwającym dłużej niż 12 miesięcy lub ryzykiem wystąpienia żylaków przełyku, wymagana była odpowiednia terapia endoskopowa zgodnie ze standardami instytucjonalnymi.
▪ Obecne objawowe lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze zdefiniowane jako DBP >90 mmHg lub SBP >140 mmHg
▪ Wszelkie stany utrudniające połykanie tabletek, niekontrolowana biegunka lub inne przeciwwskazania do terapii doustnej
▪ Aktywne lub wcześniejsze udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (w tym nieswoiste zapalenie jelit [np. zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna], zapalenie uchyłków [z wyjątkiem uchyłkowatości], układowy toczeń rumieniowaty, zespół sarkoidozy lub zespół Wegenera [ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń], choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie przełyku, zapalenie błony naczyniowej oka itp.) ▪ Pacjenci bez aktywnej choroby w ciągu ostatnich 5 lat powinni zostać wykluczeni, chyba że omówiono to z lekarzem prowadzącym badanie i uznano za odpowiednie do udziału w badaniu. ▪ Pacjenci stanowiący wyjątek od tego kryterium:

Badanie *HIMALAYA*
1. Bielactwo lub łysienie. 2. Niedoczynność tarczycy (np. w następstwie zespołu Hashimoto) stabilna na hormonalnej terapii zastępczej. 3. Wszelkie przewlekłe choroby skóry niewymagające leczenia ogólnoustrojowego. 4. Pacjenci z celiakią kontrolowaną wyłącznie dietą.
▪ Współzakażenie HBV i HCV lub HBV i HDV. Dodatni wynik HBV (obecność HBsAg i/lub antyHBcAb z wykrywalnym DNA HBV); HCV dodatni (obecność przeciwciał anty-HCV); lub HDV dodatni (obecność przeciwciał anty-HDV).
▪ Niekontrolowane współistniejące choroby, w tym między innymi trwające lub aktywne zakażenie, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa, arytmia serca, śródmiąższowa choroby płuc (ang. *Interstitial Lung Disease*, ILD), poważne przewlekłe choroby przewodu pokarmowego związane z biegunką, zakrzepica żyły głównej dolnej lub choroby psychiczne/sytuacje społeczne, które uniemożliwiają przestrzeganie wymogów badania, i znacznie zwiększyłyby ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wpływałyby na zdolność pacjenta do wyrażenia pisemnej świadomej zgody
▪ Inne pierwotne nowotwory złośliwe w wywiadzie, z wyjątkiem: 1. Nowotworu złośliwego leczonego z zamiarem wyleczenia i bez obecności oznak choroby ≥5 lat przed pierwszą dawką badanej terapii i z niskim potencjalnym ryzyku nawrotu 2. Pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w stadium ≤ T2cN0M0 w wywiadzie bez nawrotu biochemicznego lub progresji i którzy w opinii badacza nie wymagają aktywnej interwencji. 3. Odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry lub lentigo maligna (czerniak soczewicowaty złośliwy) bez objawów choroby w momencie włączenia. 4. Odpowiednio leczonego raka *in situ* bez objawów choroby.
▪ Przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie
▪ Przerzuty do mózgu lub ucisk rdzenia kręgowego w wywiadzie lub obecnie. Pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu powinni mieć wykonane badanie MRI (preferowane) lub CT, każde najlepiej z kontrastem dożylnym
▪ Wykryty włókniakomięsak HCC, sarkomatoidalny HCC lub mieszany rak dróg żółciowych i HCC
▪ Aktywny pierwotny niedobór odporności w wywiadzie
▪ Aktywne zakażenie, w tym gruźlica (ocena kliniczna obejmująca wywiad kliniczny, badanie fizykalne i wyniki badań radiograficznych oraz testy na gruźlicę zgodnie z lokalną praktyką) lub HIV (dodatnie przeciwciała HIV1/2)
▪ Obecne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku w skojarzeniu durwalumabem, z wyjątkiem następujących produktów leczniczych: – donosowe, wziewne, miejscowe sterydy lub miejscowe zastrzyki steroidowe (np. zastrzyki dostawowe), – ogólnoustrojowe kortykosteroidy w dawkach fizjologicznych nieprzekraczających 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika, – sterydy jako premedykacja w przypadku reakcji nadwrażliwości (np. premedykacja w przypadku tomografii komputerowej)
▪ Otrzymanie żywej szczepionki atenuowanej w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. ▪ Pacjenci, jeśli zostali włączeni do badania, nie powinni otrzymywać żywej szczepionki w trakcie otrzymywania badanego leczenia i do 30 dni po ostatniej dawce badanego leku.
▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, lub pacjenci płci męskiej lub żeńskiej, którzy nie chcieli stosować skutecznej metody kontroli urodzeń w okresie od badania przesiewowego do 90 dni po podaniu ostatniej dawki monoterapii durwalumabem lub 180 dni po ostatniej dawce terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem. ▪ Dopuszczalny jest brak całkowity aktywności seksualnej, zgodnie z preferowanym i zwyczajowym stylem życia pacjenta, przez całkowity okres leczenia.
▪ Wcześniejsza randomizacja lub leczenie w poprzednim badaniu klinicznym z durwalumabem i/lub tremelimumabem niezależnie od przypisania do ramienia leczenia
▪ Pacjenci, którzy otrzymali anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4 przed pierwszą dawką badanego leku

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W okresie od października 2017 do czerwca 2019 skryningowi do badania poddano 1950 pacjentów i 1171 poddano randomizacji do grup: STRIDE N=393, DURV N=389, SORA N=389 (grupa DURV nie jest uwzględniana w niniejszym raporcie, więc nie przedstawiono charakterystyki pacjentów z tej grupy). Wyjściowe charakterystyki pacjentów były ogółem dobrze zbalansowane między grupami.

Do badania włączono chorych o medianie wieku około 65 lat, spośród których kilkanaście procent było w wieku przynajmniej 75 lat. Częstotliwość występowania HCC jest 2-3 razy wyższa u mężczyzn niż u kobiet, podobnie było w badaniu – odsetek włączonych mężczyzn był znacznie większy niż kobiet, wynosił ponad 80%. Około 40% włączonych pacjentów pochodziło z Azji (z wyłączeniem Japonii, w której rekrutowało około 8% pacjentów), pozostali pochodzili z reszty świata, w tym trochę ponad 30% z Europy i kilkanaście procent z Ameryk Północnej (USA i Kanady), a około 5% włączonych pacjentów pochodziło z Brazylii. Około połowę włączonych pacjentów stanowili Azjaci, a 46% pacjenci rasy białej. Przeważająca większość chorych miała bardzo dobry status sprawności ECOG równy 0 (62%) lub 1 (38%).

Trzy czwarte włączonych chorych (ok. 75%) miało wynik A/5 w skali Child-Pugh, wskazujący na chorobę dobrze skompensowaną, a około 24% miało wynik B/7, świadczący o znacznym upośledzeniu czynnościowym. Około 80% chorych miało raka w stadium zaawansowanym, stadium C w klasyfikacji BCLC, a pozostali stadium B – pośrednie. U 60% chorych HCC miał etiologię wirusową (ok. 30% HBV, ok 28% HCV), a u ok. 40% niewirusową (nie zidentyfikowano żadnego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby). Czynność wątroby oceniano za skali ALBI, ponad połowa chorych miała wynik 1 wskazujący na najlepszą czynność wątroby z najwyższym wskaźnikiem przeżycia, mieszczącym się w zakresie od 18,5 do 85,6 miesięcy, a pozostali (prawie wszyscy) uzyskali wynik 2, oznaczający umiarkowaną czynność wątroby ze wskaźnikiem przeżycia w zakresie od 5,3 do 46,5 miesięcy. Zajęcie makronaczyniowe (MVI) stwierdzono u ok. 25% chorych. U ponad połowy chorych nowotwór był rozsiany poza wątrobę. Duże stężenie alfa-fetoproteiny (AFP), markera nowotworowego, ≥400 ng/ml stwierdzono u 30-kilku procent pacjentów, u ponad 60% stężenie AFP wynosiło <400 ng/ml. Dodatni status ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych stwierdzono u prawie 40% pacjentów, a u nieco ponad 10% status ekspresji był ujemny.

Około 10% chorych miało wcześniej radioterapię związaną z chorobą.

Szczegółową charakterystykę włączone populacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *HIMALAYA*.

Parametr			Badanie *HIMALAYA*	
			STRIDE, N=393	SORA, N=389
Wiek [lata]		Mediana (zakres)	65,0 (22-86)	64,0 (18-88)
	<65 lat	n (%)	195 (49,6%)	195 (50,1%)
	65 do <75 lat	n (%)	145 (36,9%)	137 (35,2%)
	≥75 lat	n (%)	53 (13,5%)	57 (14,7%)
Płeć	Mężczyźni	n (%)	327 (83,2%)	337 (86,6%)
	Kobiety	n (%)	66 (16,8%)	52 (13,4%)
Region geograficzny	Azja (z wyłączeniem Japonii)	n (%)	156 (39,7%)	156 (40,1%)
	Reszta świata (w tym Japonia) †	n (%)	237 (60,3%)	233 (59,9%)
	Europa	n (%)	135 (34,4%)	129 (33,2%)
	Ameryka Północna #	n (%)	44 (11,2%)	56 (14,4%)
	Japonia	n (%)	34 (8,7%)	29 (7,5%)
	Brazylia	n (%)	24 (6,1%)	19 (4,9%)
Rasa	Biała	n (%)	182 (46,3%)	179 (46,0%)
	Czarna lub Afroamerykanie	n (%)	7 (1,8%)	10 (2,6%)
	Azjatycka	n (%)	195 (49,6%)	189 (48,6%)
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub wysp Pacyfiku	n (%)	1 (0,3%)	0
	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	n (%)	0	0
	Inna	n (%)	7 (1,8%)	5 (1,3%)
	Brak danych	n (%)	1 (0,3%)	6 (1,5%)
Status sprawności ECOG ‡	0	n (%)	244 (62,1%)	241 (62,0%)
	1	n (%)	148 (37,7%)	147 (37,8%)
	2	n (%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Klasa/wynik skali Child-Pugh §	A/5	n (%)	295 (75,1%)	277 (71,2%)
	A/6	n (%)	92 (23,4%)	102 (26,2%)
	B/7	n (%)	4 (1,0%)	10 (2,6%)
	Inny ¶	n (%)	2 (0,5%)	0
Wynik ALBI ^	1	n (%)	217 (55,2%)	203 (52,2%)
	2	n (%)	174 (44,3%)	185 (47,6%)
	3	n (%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Stadium BCLC ⇈	B	n (%)	77 (19,6%)	66 (17,0%)
	C	n (%)	316 (80,4%)	323 (83,0%)
Etiologia	HBV	n (%)	122 (31,0%)	119 (30,6%)
	HCV	n (%)	110 (28,0%)	104 (26,7%)

Parametr			Badanie *HIMALAYA*	
			STRIDE, N=393	SORA, N=389
	Nie wirusowe *	n (%)	161 (41,0%)	166 (42,7%)
Zajęcie makronaczyniowe (MVI)	Tak	n (%)	103 (26,2%)	100 (25,7%)
	Nie	n (%)	290 (73,8)	289 (74,3)
Rozprzestrzenianie się poza wątrobę (EHS)	Tak	n (%)	209 (53,2%)	203 (52,2%)
	Nie	n (%)	182 (46,3)	185 (47,6)
	Brak danych	n (%)	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Stężenie alfa-fetoproteiny (AFP)	<400 ng/ml	n (%)	243 (61,8%)	256 (65,8%)
	≥400 ng/ml	n (%)	145 (36,9%)	124 (31,9%)
	Brak danych	n (%)	5 (1,3%)	9 (2,3%)
Status PD-L1 ††	Dodatni	n (%)	148 (37,7%)	148 (38,0%)
	Ujemny	n (%)	189 (48,1%)	181 (46,5%)
	Brak danych	n (%)	52 (13,2%)	45 (11,6%)
Wcześniejsza radioterapia związana z chorobą		n (%)	48 (12,2%)	37 (9,5%)

† Obejmuje Brazylię, Kanadę, Francję, Niemcy, Włochy, Japonię, Rosję, Hiszpanię, Ukrainę i Stany Zjednoczone.
# włączając Kanadę i USA.
‡ Skala stanu sprawności ECOG mieści się w zakresie od 0 do 5, przy czym wyższe liczby odpowiadają większej niepełnosprawności.
§ Klasyfikacja ciężkości choroby wątroby Child-Pugh jest określana na podstawie stopnia wodobrzusza, stężenia bilirubiny i albuminy w surowicy, czasu protrombinowego i stopnia encefalopatii i klasyfikowana jest w następujący sposób: klasa A (choroba dobrze skompensowana), wynik od 5 do 6; klasa B (znaczne upośledzenie czynnościowe), wynik od 7 do 9; i klasa C (choroba zdekompensowana), wynik od 10 do 15.
¶ Żadne z powyższych.
^ Skala albuminy i bilirubiny w raku wątrobowokomórkowym (ALBI Score) to prosty model oceniający czynność wątroby na podstawie stężeń albuminy i bilirubiny w surowicy u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, umożliwiający określenie stopnia nowotworu wraz z powiązanymi wartościami mediany przeżycia. Wynik ALBI obliczono jako (log10[bilirubina] × 0,66) - (albumina × 0,085). Stopień 1 ALBI zdefiniowano jako wynik ALBI ≤-2,60, stopień 2 ALBI zdefiniowano jako wynik ALBI >-2,60 do ≤-1,39, a stopień 3 ALBI zdefiniowano jako wynik ALBI >-1,39.
‼ System klasyfikacji stadiów BCLC obejmuje stadia 0 (bardzo wczesne), A (wczesne), B (pośrednie), C (zaawansowane) i D (stadium końcowe).
* Nie zidentyfikowano żadnego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby.
†† Wyniki początkowe dotyczące ekspresji PD-L1 nie były dostępne dla pacjentów randomizowanych, ale nieleczonych. Poziom ekspresji PD-L1 ustalono na podstawie metody punktacji dodatniości komórek nowotworowych i układu odpornościowego jako PD-L1 dodatni (≥1%) lub PD-L1 ujemny (<1%).

5.2.2.1 Analiza podgrupy długoprzeżywających pacjentów (*long-term survivors*)

Podgrupę pacjentów o długim przeżyciu (LTS, z ang. *long-term survivors*) zdefiniowano jako wszystkich uczestników, którzy przeżyli 36 miesięcy od randomizacji. W podgrupie długoprzeżywających pacjentów przeprowadzono analizy eksploracyjne wyjściowych danych demograficznych, charakterystyki choroby i późniejszych terapii przeciwnowotworowych (*Sangro 2024a*).

W badaniu *HIMALAYA* pacjentów o długim przeżyciu było 103 w ramieniu STRIDE i 64 w grupie SORA. W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe charakterystyki kliniczne tej podgrupy. Porównując wybrane

charakterystyki grupy STRIDE z całej populacji badania (FAS, z ang. *full analysis set*) oraz z podgrupy LTS można stwierdzić, że były zbliżone do siebie.

Tabela 17. Charakterystyka kliniczna i demograficzna podgrupy długoprzeżywających pacjentów; analiza uaktualniona, DCO: 23.01.2023; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024a*).

Parametr			Populacja FAS	Podgrupa LTS	
			STRIDE, N=393	STRIDE, N=103	SORA, N=64
Wiek [lata]		Mediana (zakres)		66,0 (32-86)	64,0 (32-84)
Płeć	Mężczyźni	n (%)		90 (87,4%)	54 (84,4%)
Region geograficzny	Azja (z wyłączeniem Japonii)	n (%)	39,7%	41 (39,8%)	23 (35,9%)
	Reszta świata (w tym Japonia)	n (%)	60,3%	62 (60,2%)	41 (64,1%)
Status sprawności ECOG	0	n (%)		75 (72,8%)	51 (79,7%)
	1	n (%)		28 (27,2%)	13 (20,3%)
	2	n (%)		0	0
Klasa/wynik skali Child-Pugh	A/5	n (%)		87 (84,5%)	54 (84,4%)
	A/6	n (%)		15 (14,6%)	9 (14,1%)
	B/7	n (%)		1 (1,0%)	1 (1,6%)
Stadium BCLC	B	n (%)	19,6%	28 (27,2%)	14 (21,9%)
	C	n (%)	80,4%	75 (72,8%)	50 (78,1%)
Etiologia	HBV	n (%)	31,0%	33 (32,0%)	16 (25,0%)
	HCV	n (%)	28,0%	30 (29,1%)	26 (40,6%)
	Nie wirusowe	n (%)	41,0%	40 (38,8%)	22 (34,4%)
Zajęcie makronaczyniowe (MVI)		n (%)		19 (18.4)	11 (17,2%)
Rozprzestrzenianie się poza wątrobę (EHS)		n (%)		52 (50.5)	27 (42,2%)
MVI i/lub EHS		n (%)	66,9%	61 (59.2)	37 (57,8%)
Stężenie alfa-fetoproteiny (AFP)	<400 ng/ml	n (%)		69 (67,0%)	53 (82,8%)
	≥400 ng/ml	n (%)		33 (32,0%)	10 (15,6%)
Kolejna (druga) linia leczenia przeciwnowotworowego		n (%)	40,7%	42,7%	
Reterapia tremelimumabem plus durwalumabem		n (%)	7,6%	9,7%	

LTS – chorzy długoprzeżywający (ang. *long-term survivors*).

5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Do programu lekowego, podobnie jak w badaniu *HIMALAYA*, będą kwalifikowani dorośli (≥18 lat) chorzy na raka wątrobowokomórkowego (HCC) potwierdzonego histopatologicznie, u których niestosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu (HCC). W programie lekowym zaznaczono, że wymagany był brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność. Podobnie, w badaniu *HIMALAYA* uwzględniano pacjentów z rakiem nieresekcyjnym, niekwalifikującym się do leczenia miejscowego.

W obu przypadkach włączano chorych w dobrym stanie sprawności 0-1 według ECOG oraz wymagano obecności przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST. Chorzy musieli wykazywać czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh, przy czym w programie lekowym dopuszcza się również pacjentów w kategorii B7 wg klasyfikacji Child-Pugh. W kryteriach selekcji do badania *HIMALAYA* dopuszczano jedynie chorych w klasie A skali Child-Pugh, jednak w we włączonej populacji do badania znalazło się 14 (1,8%) pacjentów z kategorią B7 wg klasyfikacji Child-Pugh. Pacjenci, zarówno w programie lekowym jak i badaniu, musieli mieć adekwatną wydolność narządową określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi, umożliwiającą bezpieczne rozpoczęcie terapii.

W programie lekowym zaznaczono, że włączani pacjenci nie mogli mieć istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii. Również z badania *HIMALAYA* wykluczano osoby z niekontrolowanymi chorobami współistniejącymi i innymi istotnymi schorzeniami – w kryteriach wkluczeniach zaprezentowano szczegółową listę wykluczających schorzeń. Pacjenci nie mogli mieć również przeciwskazań do stosowania każdego z leków.

Nie włączano kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniu RCT uwzględnionym w raporcie bardzo dobrze reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 18. Wiarygodność zewnętrzna, badanie *HIMALAYA*.

Kryteria w programie lekowym	Kryteria w badaniu *HIMALAYA*
Kryteria kwalifikacji	

Kryteria w programie lekowym	Kryteria w badaniu *HIMALAYA*
Leczenie raka wątrobowokomórkowego (HCC) u pacjentów, u których niestosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego.	Brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego z powodu HCC
1) wiek 18 lat i powyżej	Wiek ≥18 lat w momencie badania
2) 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 odstąpienie 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 tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żylnej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna)	Potwierdzony HCC na podstawie wyników badań histopatologicznych tkanek nowotworowych.
3) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność	Niekwalifikujący się do leczenia miejscowego z powodu nieresekcyjnego HCC.
4) stan sprawności 0-1 według ECOG	Stan sprawności ECOG 0 lub 1 w momencie rejestracji
5) czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh	Klasa A wg klasyfikacji Child-Pugh
6) czynnościowy stan wątroby w kategorii B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh	W kryteriach selekcji dopuszczano jedynie chorych w klasie A skali Child-Pugh, jednak w we włączonej populacji do badania znalazło się 14 (1,8%) pacjentów z kategorią B7 wg klasyfikacji Child-Pugh
7) obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST	Co najmniej 1 mierzalna, nienapromieniowana wcześniej zmiana, którą można było dokładnie zmierzyć na początku badania jako ≥ 10 mm w najdłuższej średnicy (z wyjątkiem węzłów chłonnych, które muszą mieć krótką oś ≥ 15 mm) za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego i które są odpowiednie do dokładnych powtarzanych pomiarów zgodnie z wytycznymi RECIST 1.1
8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego	Brak niekontrolowanych chorób współistniejących i innych istotnych schorzeń (szczegółowo wymienione w kryteriach wykluczenia z badania *HIMALAYA*)
9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii	Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych i szpiku, które nie mogą być spełnione za pomocą transfuzji, wlewów lub wsparcia czynnikiem wzrostu podanych w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki
10) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków	Brak znanej alergii lub nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych w badaniu leków lub ich substancji pomocniczych
11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem	Wykluczano chorych z innymi pierwotnymi nowotworami złośliwymi w wywiadzie, z wyjątkiem: – Nowotworu złośliwego leczonego z zamiarem wyleczenia i bez obecności oznak choroby ≥5 lat przed pierwszą dawką badanej terapii i z niskim potencjalnym ryzyku nawrotu – Pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w stadium ≤ T2cN0M0 w wywiadzie bez nawrotu biochemicznego lub

Kryteria w programie lekowym	Kryteria w badaniu *HIMALAYA*
	progresji i którzy w opinii badacza nie wymagają aktywnej interwencji. – Odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry lub lentigo maligna (czerniak soczewicowaty złośliwy) bez objawów choroby w momencie włączenia. – Odpowiednio leczonego raka *in situ* bez objawów choroby.
12) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią	Wykluczane kobiety w ciąży oraz karmiące piersią

Legenda:

pełna zgodność	częściowa zgodność	brak zgodności

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *HIMALAYA* wprowadzono 3 ramiona interwencji:

1. Terapia skojarzona tremelimumab 300 mg pojedyncza dawka w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg, wlew dożylny; następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, wlew dożylny – schemat STRIDE (*Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*);
2. Sorafenib 400 mg dwa razy dziennie, w postaci tabletek powlekanych – grupa SORA;
3. Durwalumab 1500 mg w monoterapii, wlew dożylny co 4 tygodnie – grupa DURV [interwencja nie stanowiąca komparatora w niniejszym raporcie – grupa nie uwzględniona w raporcie].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły opisu interwencji stosowanych w badaniu *HIMALAYA*.

Tabela 19. Opis interwencji stosowanych w badaniu *HIMALAYA*.

	STRIDE	DURV	SORA
Dawkowanie leków	Terapia skojarzona tremelimumab 300 mg pojedyncza dawka w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg, wlew dożylny; następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, wlew dożylny – schemat STRIDE (*Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*)	Durwalumab 1500 mg w monoterapii, wlew dożylny co 4 tygodnie – grupa DURV [interwencja nie stanowiąca komparatora w niniejszym raporcie – grupa nie uwzględniona w raporcie]	Sorafenib 400 mg dwa razy dziennie, w postaci tabletek powlekanych – grupa SORA
Czas leczenia	Leczenie kontynuowano do momentu progresji, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody lub spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia. Pacjenci mogli kontynuować leczenie po progresji, jeśli badacz ocenił, że odnosili korzyści z leczenia i spełniali kryteria kontynuacji po progresji choroby. Pacjenci otrzymujący schemat STRIDE, którzy według opinii badacza odnosili korzyści z leczenia, ale mieli dowody progresji choroby w fazie leczenia STRIDE, gdy durwalumab był podawany w monoterapii, kwalifikowali się do jednorazowego ponownego leczenia tremelimumabem (300 mg) w połączeniu z durwalumabem, jeśli spełniali kryteria ponownego leczenia.		

IMFINZI (durwalumab) IMJUDO (tremelimumab)	w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

	STRIDE	DURV	SORA
Leczenie zabronione	Dla wszystkich ramion leczenia: • Jakakolwiek badana terapia przeciwnowotworowa inna niż w badaniu • mAbs przeciwko CTLA-4, PD-1 lub PD-L1 inne niż w badaniu • Jakakolwiek jednoczesna chemioterapia, radioterapia, immunoterapia lub terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka inna niż w badaniu • Żywe atenuowane szczepionki do 30 dni po ostatniej dawce leku w badaniu Dla wszystkich ramion immunoterapii: • Leki immunosupresyjne, w tym m.in. kortykosteroidy ogólnoustrojowe w dawkach przekraczających 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika, metotreksat, azatiopryna i blokery czynnika martwicy nowotworu-α – Wyjątki: stosowanie leków immunosupresyjnych w celu leczenia AEs związanych z badanym lekiem, środki kontrastowe stosowane u pacjentów z alergiami, stosowanie wziewnych, miejscowych i donosowych kortykosteroidów. Tymczasowe stosowanie sterydów będzie dozwolone, jeśli będzie to klinicznie wskazane i uznane za niezbędne w leczeniu zdarzeń niezwiązanych z immunoterapią, których doświadczył pacjent (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc, radioterapia, nudności). • Leki o właściwościach przeczyszczających oraz ziołowe lub naturalne środki na zaparcia (należy zachować ostrożność do 90 dni po podaniu ostatniej dawki tremelimumabu w trakcie badania) • Sunitynib (należy zachować ostrożność do 90 dni po podaniu ostatniej dawki tremelimumabu w trakcie badania) • EGFR TKIs (nie należy podawać jednocześnie; należy zachować ostrożność do 90 dni po podaniu ostatniej dawki durwalumabu; zgłaszano zwiększoną częstość występowania zapalenia płuc [w przypadku inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji] i zwiększoną częstość występowania wzrostu aktywności aminotransferaz [w przypadku inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej generacji) w przypadku jednoczesnego podawania durwalumabu]) • Ziołowe i naturalne środki lecznicze, które mogą mieć działanie immunomodulujące (nie można podawać jednocześnie bez zgody Sponsora)		
Leki wspomagające	• Należy podawać zgodnie z zaleceniami badacza: Leki lub terapie towarzyszące (np. acetaminofen lub difenhydramina) uznane za niezbędne do zapewnienia odpowiedniej opieki profilaktycznej lub wspomagającej, z wyjątkiem leków określonych jako „zabronione". • Należy stosować w razie konieczności u wszystkich pacjentów: Najlepsza opieka wspomagająca (w tym antybiotyki, wsparcie żywieniowe, korygowanie zaburzeń metabolicznych, optymalna kontrola objawów i leczenie bólu [w tym paliatywna radioterapia zmian niebędących celem leczenia itp.]) . • Dozwolone: Inaktywowane wirusy, takie jak te w szczepionce przeciw grypie. • Leki inne niż opisane powyżej, które są uważane za niezbędne dla bezpieczeństwa i dobrego samopoczucia pacjentów, mogą być podawane według uznania badacza.		
Kryteria zakończenia leczenia	• Wycofanie zgody na dalsze leczenie badanym lekiem/lekami. Pacjent ma prawo w każdej chwili przerwać leczenie. Od pacjenta, który przerywa leczenie, oczekuje się zazwyczaj kontynuowania udziału w badaniu, chyba że wyraźnie wycofa zgodę na dalszy udział w procedurach i ocenach badania. • Zdarzenie niepożądane (AE), które zdaniem badacza lub firmy AstraZeneca stanowi przeciwwskazanie do dalszego kontynuowania leczenia. • Jakiekolwiek AE spełniające kryteria przerwania leczenia określone w lokalnych ulotkach informacyjnych dotyczących sorafenibu 400 mg BID. • Ciąża lub zamiar zajścia w ciążę. • Nieprzestrzeganie protokołu badania, które zdaniem badacza lub AstraZeneca uzasadnia wycofanie się z leczenia (np. odmowa przestrzegania zaplanowanych wizyt).		

	STRIDE	DURV	SORA
	• Rozpoczęcie alternatywnej terapii przeciwnowotworowej, w tym innego leku będącego w fazie badań. • Wystąpienie PD i ustalenie przez badacza, że pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia badanym lekiem (lekami).		
Obserwacja po zakończeniu leczenia	• Pacjenci, którzy trwale zakończyli leczenie zostaną objęci obserwacją. U pacjentów, u których przerwano leczenie z powodów innych niż obiektywna PD potwierdzona wg RECIST należy dalej wykonywać ocenę RECIST co 8 tygodni (±1 tydzień) przez pierwsze 48 tygodni od daty randomizacji, a następnie co 12 tygodni (±1 tydzień) aż do potwierdzonej PD. • Wszyscy pacjenci będą obserwowani pod kątem przeżycia do końca badania. • U pacjentów, którzy odmówią powrotu do ośrodka na ocenę, powinien zostać zapewniony kontakt telefoniczny. • W przypadku wycofania zgody i braku kontaktu z pacjentem w momencie zakończenia badania, pacjent zostanie uznany za „utraconego z obserwacji" (*lost to follow-up*). Natomiast pacjenci, którzy odmówią kontynuacji badania, również telefonicznej, zostaną zaklasyfikowani jako „wycofanie zgody".		

Leczenie kontynuowano do momentu progresji, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody lub spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia. Pacjenci mogli kontynuować leczenie po progresji, jeśli badacz ocenił, że odnosili korzyści z leczenia i spełniali kryteria kontynuacji po progresji choroby. Pacjenci otrzymujący schemat STRIDE, którzy według opinii badacza odnosili korzyści z leczenia, ale mieli dowody progresji choroby w fazie leczenia STRIDE, gdy durwalumab był podawany w monoterapii, kwalifikowali się do jednorazowego ponownego podania tremelimumabu (300 mg) w połączeniu z durwalumabem, jeśli spełniali kryteria ponownego leczenia.

Kryteria leczenia w trakcie progresji lub ponownego leczenia

W przypadku wszystkich pacjentów leczonych w trakcie progresji lub ponownie leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem należy ustalić, że spełnione zostały następujące kryteria:

- Po potwierdzonej odpowiedzi (zdefiniowanej jako całkowita lub częściowa odpowiedź zgodnie z RECIST 1.1) progresja choroby nie wystąpiła w zmianach nowotworowych (niezależnie od pojawienia się nowych zmian); tj. zdarzenia odpowiedzi i progresji wystąpiły w guzach w tym samym okresie leczenia.
- Nie wystąpiły żadne istotne, niedopuszczalne lub nieodwracalne toksyczności wskazujące, że kontynuowanie leczenia nie przyniesie pacjentowi dalszych korzyści.
- Nie wystąpiły żadne objawy kliniczne ani oznaki wskazujące na klinicznie istotną progresję choroby, której towarzyszył spadek sprawności WHO lub ECOG do wartości większej niż 1.
- Nie wystąpiła szybka progresja choroby ani zagrożenie dla ważnych narządów lub krytycznych miejsc anatomicznych (np. przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, niewydolność

oddechowa spowodowana uciskiem guza lub uciskiem rdzenia kręgowego), które wymagałyby pilnej alternatywnej interwencji medycznej.

- Spełniono wszystkie kryteria kwalifikowalności, z wyjątkiem (1) braku wcześniejszej terapii systemowej raka wątrobowokomórkowego, (2) ≥1 mierzalnej zmiany, niepoddawanej wcześniej napromieniowaniu, której najdłuższy wymiar można dokładnie zmierzyć na początku badania za pomocą tomografii komputerowej lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, wynoszącej ≥10 mm, lub (3) znanego raka wątrobowokomórkowego włóknisto-płytkowego, mięsakowatego raka wątrobowokomórkowego lub mieszanego raka dróg żółciowych i raka wątrobowokomórkowego.

W przypadku braku kontynuowania ocenianego leczenia po progresji, chorzy mogli otrzymać kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące drugiej linii leczenia przeciwnowotworowego w populacji ITT.

Tabela 20. Kolejna (druga) linia leczenia przeciwnowotworowego w populacji ITT w badaniu *HIMALAYA*.

Terapia	STRIDE, N=393	SORA, N=389
Kolejna, druga linia leczenia	160 (40,7%)	175 (45,0%)
Terapia systemowa	7 (1,8%)	67 (17,2%)
Immunoterapia	1 (0,3%)	5 (1,3%)
Atezolizumab	0	1 (0,3%)
Awelumab	0	2 (0,5%)
Durwalumab	0	4 (1,0%)
Immunoterapia	0	2 (0,5%)
Ipilimumab	1 (0,3%)	2 (0,5%)
Mgd 013	2 (0,5%)	3 (0,8%)
Przeciwciała monoklonalne	3 (0,8%)	36 (9,3%)
Pembrolizumab	0	13 (3,3%)
Spartalizumab	0	1 (0,3%)
Tremelimumab	0	2 (0,5%)
Terapia celowana	143 (36,4%)	89 (22,9%)
Kabozantynib	2 (0,5%)	6 (1,5%)
Kapmatynib	0	1 (0,3%)
Lenwatynib	47 (12,0%)	23 (5,9%)
Regorafenib	3 (0,8%)	49 (12,6%)
Sorafenib	89 (22,6%)	10 (2,6%)

Terapia	STRIDE, N=393	SORA, N=389
Inhibitory kinazy tyrozynowej	2 (0,5%)	0
Chemoterapia	7 (1,8%)	13 (3,3%)
Kapecytabina	0	2 (0,5%)
Karboplatyna;etopozyd	1 (0,3%)	0
Cisplatana	1 (0,3%)	0
Cisplatyna;fluorouracyl	0	1 (0,3%)
Doksorubicyna	3 (0,8%)	5 (1,3%)
Fluorouracyl	1 (0,3%)	5 (1,3%)
FOLFOX	1 (0,3%)	0
Gemcytabina	0	0
Oksaliplatyna	1 (0,3%)	6 (1,5%)
Terapia antyangiogenna	1 (0,3%)	6 (1,5%)
Bewacyzumab	1 (0,3%)	5 (1,3%)
Ramucirumab	0	1 (0,3%)
Talidomid	0	0
Terapia homeopatyczna	0	1 (0,3%)
Ziołowe środki przeciwnowotworowe	0	1 (0,3%)
Inne	1 (0,3%)	7 (1,8%)
Fenbendazol	0	1 (0,3%)
Kwas folinowy	1 (0,3%)	2 (0,5%)
Leki przeciwnowotworowe będące w fazie badań	0	2 (0,5%)
Leki będące w fazie badań	0	2 (0,5%)

W momencie odcięcia danych analizy zaktualizowanej po 4 latach, mediana (95% CI) czasu obserwacji wynosiła 49,12 miesiąca (46,95; 50,17) dla STRIDE i 47,31 miesiąca (45,08; 49,15) dla sorafenibu. W ramieniu STRIDE 24,4% (96/393) uczestników pozostało w obserwacji, a 7,2% (28/389) kontynuowało leczenie. W grupie otrzymującej sorafenib 14,4% (56/389) uczestników pozostało w obserwacji, a 2,6% (10/374) kontynuowało leczenie. Wśród uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego, odsetek uczestników leczonych po progresji wynosił 47,4% (184/388) w przypadku STRIDE i 51,3% (192/374) w przypadku sorafenibu. Odsetek uczestników ponownie leczonych tremelimumabem i durwalumabem w ramieniu STRIDE wynosił 8,0% (31/388). Po przerwaniu leczenia w ramach badania, 42,2% (166/393) i 45,8% (178/389) uczestników w ramionach STRIDE i sorafenibu zgłosiło co najmniej jedną kolejną terapię przeciwnowotworową (dane w suplemencie *Sangro 2024a*, tabela S2 i S3).

W grupie STRIDE było 103 chorych o długoterminowym przeżyciu, a w grupie sorafenibu – 64 (długoterminowe przeżycie definiowano jako przeżycie ≥36 miesięcy od randomizacji). Wśród uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, odsetek chorych o długoterminowym przeżyciu, którzy kontynuowali leczenie po progresji, wyniósł 38,8% (40/103) uczestników w grupie STRIDE i 59,4% (38/63) uczestników w grupie sorafenibu. Większość chorych o długoterminowym przeżyciu w grupie STRIDE nie miała podanej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (57,3%, 59/103). Odwrotnie, większość chorych o długoterminowym przeżyciu w grupie sorafenibu miała podaną kolejną terapię przeciwnowotworową (56,3%, 36/64), a odsetek ten był wyższy niż w analiza ITT (45,8%, 178/389). Ponadto odsetek chorych o długoterminowym przeżyciu, u których zastosowano ponownie tremelimumab plus durwalumab w grupie STRIDE, wyniósł 9,7% (10/103), co stanowiło podobny odsetek do populacji ITT. Dane na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 21. Leczenie po progresji stwierdzonej wg RECIST; badanie *HIMALAYA*.

Leczenie po PD	Populacja analizy bezpieczeństwa^		Chorzy z długoterminowym przeżyciem*	
	STRIDE, N=388	SORA, N=374	STRIDE, N=103	SORA, N=63
Analiza uaktualniona, DCO: 23.01.2023 (*Sangro 2024a*)				
Ponowne leczenie TREM lub DURV	31 (8,0%)	–	10 (9,7%)	–
Leczenie do PD wg RECIST	184 (47,4%)	192 (51,3%)	41 (39,8%)	38 (60,3%)
Kolejna, druga linia leczenia	166 (42,2%)	178 (45,8%)	44 (42,7%)	36 (56,3%)
Terapia celowana	152 (38,7%)	112 (28,8%)	40 (38,8%)	20 (31,3%)
Terapia antyangiogenna	14 (3,6%)	21 (5,4%)	0	3 (4,7%)
Immunoterapia	21 (5,3%)	91 (23,4%)	1 (1,0%)	13 (20,3%)
Chemioterapia cytotoksyczna	24 (6,1%)	27 (6,9%)	2 (1,9%)	1 (1,6%)
Inne	4 (1,0%)	11 (2,8%)	0	2 (3,1%)

^ Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
* *Long-term survivors*.

W doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024b*, prezentującym wyniki 5 lat obserwacji, podano informację, że w długim okresie obserwacji więcej uczestników leczonych schematem STRIDE niż sorafenibem pozostawało przy życiu, oraz nadal otrzymywało leczenie w ramach badania, a mniej otrzymało kolejną terapię przeciwnowotworową; a kolejną terapię przeciwnowotworową rozpoczęto później u pacjentów leczonych STRIDE niż sorafenibem.

5.4 Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności przeprowadzona w populacji ITT, zgodnie z interwencją przydzieloną w wyniku randomizacji, niezależnie od faktycznie otrzymanego leczenia. Pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji, ale nie otrzymali następnie przydzielonego leczenia, są włączeni do populacji ITT.

W tabeli poniżej przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniu *HIMALAYA*.

Tabela 22. Punkty końcowe z badaniu *HIMALAYA*.

Punkt końcowy	Definicja
Całkowite przeżycie (OS)	Zdefiniowane w ramach czasowych od daty randomizacji do śmierci z jakiejkolwiek przyczyny, ocenianej do 4 lat
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Określane w ramach czasowych od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu, ocenianej do 4 lat.
Czas do progresji (TTP)	Zdefiniowany w ramach czasowych od randomizacji do obiektywnej progresji guza, ocenianej do 4 lat
Obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR)	Zdefiniowany w ramach czasowych do progresji choroby, oceniany do 4 lat
Najlepsza ogólna odpowiedź (BOR)	Zdefiniowany w ramach czasowych do progresji choroby, oceniany do 4 lat
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	Oceniany w ramach czasowych od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (RECIST 1.1.) do pierwszej daty udokumentowanej progresji lub zgonu w przypadku braku progresji choroby, ocenianej do 4 lat
Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)	Ocena za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 i jego modułu HCC (EORTC QLQ HCC18)

Zaplanowano dwie analizy *interim* i analizę końcową, jak opisano poniżej:

- Analiza *interim* 1 (IA1): Pierwsza analiza okresowa zostanie przeprowadzona po tym, jak około 100 pacjentów w każdym ramieniu leczenia będzie obserwowana 32 tygodni. Celem jest ocena skuteczności ramienia DURV i ramienia STRIDE w zakresie ORR i DOR. Analiza skuteczności obejmie wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy mieli obserwację co najmniej 32 tygodni w momencie odcięcia danych IA1 (tj. poddani randomizacji ≥32 tygodnie przed DCO IA1). Przedstawione wyniki ORR, w tym dokładne 95% przedziały ufności (CI). W tej analizie okresowej nie zostaną przeprowadzone żadne formalne porównania między ramionami.
- Analiza *interim* 2 (IA2): Druga analiza okresowa zostanie przeprowadzona, po wystąpieniu około 404 zdarzeń OS [zgon] w łącznie ramieniu STRIDE i ramieniu SORA (~52% dojrzałości danych), około 30 miesięcy po randomizacji pierwszego pacjenta. Celem jest ocena skuteczności ramienia STRIDE w porównaniu z ramieniem SORA w zakresie OS (główny punkt końcowy; ocena *superiority*) i ramienia DURV w porównaniu z ramieniem SORA pod względem OS (kluczowe punktu drugorzędowe; najpierw analiza *non-inferiority*, a następnie *superiority*). OS zostanie przeanalizowane przy użyciu

stratyfikowanego testu log-rank (stratyfikowanego na podstawie zajęcia makronaczyniowego, etiologii choroby wątroby i stanu sprawności ECOG). Efekt leczenia zostanie oszacowany na podstawie współczynnika ryzyka (HR) wraz z odpowiadającym mu 95% przedziałem ufności (CI) i wartością p dla każdego porównania.

- Włączanie do badania musi zostać zakończone przed wykonaniem analizy *interim* 1 (IA1).
- Analiza końcowa (FA): końcowa analiza zostanie przeprowadzona, gdy wystąpi około 515 zdarzeń OS w połączonych grupach STRIDE i SORA (~67% dojrzałości), około 37,5 miesięcy po randomizacji pierwszego pacjenta. Głównym celem jest ocena skuteczności grupy STRIDE w porównaniu z grupą SORA w zakresie OS (ocena *superiority*). Kluczowymi celami drugorzędnymi jest ocena skuteczności grupy DURV w porównaniu z grupą SORA w zakresie OS (najpierw ocena *non-inferiority*, a następnie *superiority*). OS zostanie przeanalizowane zgodnie z opisem w IA2. Dane dotyczące skuteczności grupy T75+D (która została zamknięta w trakcie 4 poprawki do protokołu) zostaną podsumowane opisowo, ale nie zostaną formalnie przeanalizowane.

Aktualnie dla badania *HIMALAYA* dostępne są wyniki oceny skuteczności z pierwszej analizy *interim* oraz wyniki po 4 i 5 latach obserwacji, a także wyniki oceny jakości życia.

5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS), zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, oceniano w całej populacji pacjentów poddanych randomizacji (ITT). Dostępne wyniki zamieszczono w poniższej tabeli, pogrubioną czcionką wyróżniając wyniki istotne statystycznie.

Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS); STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022, Sangro 2024a, Rimassa 2024*).

Analiza	STRIDE, N=393		SORA, N=389		HR (95% CI)
	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SORA: 32,23 mies. (30,42-33,71) (*Abou-Alfa 2022*)					
OS, pop. ITT	262 (66,7%)	16,43 (14,16; 19,58)	293 (75,3%)	13,77 (12,25; 16,13)	**0,78 (96,02% CI: 0,65; 0,93)**
▪ 18-mies. OS	48,7% (95% CI: 43,6; 53,5)		41,5% (95% CI: 36,5; 46,4)		Rate Ratio = 1,17
▪ 24-mies. OS	40,5% (95% CI: 35,6:45,3)		32,6% (95% CI: 27,9; 37,4)		Rate Ratio = 1,24
▪ 36-mies. OS	30,7% (95% CI: 25,8; 35,7)		20,2% (95% CI: 15,8; 25,1)		Rate Ratio = 1,54
Analiza OS do 9 mies. FU	-		-		0,87 (0,68; 1,11)
Analiza OS po 9 mies. FU	-		-		0,70 (0,56; 0,89)
Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji (*Sangro 2024a*) Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 49,12 mies. (46,95; 50,17), SORA: 47,31 mies. (45,08; 49,15)					

Analiza	STRIDE, N=393		SORA, N=389		HR (95% CI)
	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
OS, pop. ITT	291 (74,0%)	16,4 (14,2; 19,6)	316 (81,2%)	13,8 (12,3; 16,1)	**0,78 (0,67; 0,92), p=0,0037**
▪ 36-mies. OS, podgr. z kontrolą choroby		44,6%		27,9%	Rate Ratio = 1,60*
▪ 36-mies. OS, podgr. bez kontroli choroby		9,7%		6,8%	Rate Ratio = 1,43*
▪ 48-mies. OS, podgr. z kontrolą choroby		36,2%		20,3%	Rate Ratio = 1,78*
▪ 48-mies. OS, podgr. bez kontroli choroby		8,7%		6,8%	Rate Ratio = 1,30*
Uaktualniona analiza OS – 5 lat obserwacji (*Rimassa 2024*) Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,49 mies. (59,47; 64,79), SORA: 59,86 mies. (58,32; 61,54)					
OS, pop. ITT	309 (78,6%)	16,43 (14,1 6; 19,58)	332 (85,3%)	13,77 (12,25; 16,13)	**0,76 (0,65; 0,89), p=0,0008**
▪ 48-mies. OS	25,2% (95% CI: 20,9; 29,7)		15,1% (95% CI: 11,5; 19,1)		-
▪ 60-mies. OS	19,6% (95% CI: 15,6; 23,8)		9,4% (95% CI: 6,5; 13,0)		Rate Ratio = 2,09
▪ 36-mies. OS, podgr. z kontrolą choroby [N=236 vs N=236]		44,6%		28,0%	Rate Ratio = 1,59
▪ 48-mies. OS, podgr. z kontrolą choroby [N=236 vs N=236]	36,3% (95% CI: 30,0; 42,5)		20,2% (95% CI: 15,1; 25,9)		Rate Ratio = 1,80
▪ 60-mies. OS, podgr. z kontrolą choroby [N=236 vs N=236]	28,7% (95% CI: 22,8; 34,9)		12,7% (95% CI: 8,4; 17,9)		Rate Ratio = 2,26

* - obliczono na podstawie dostępnych danych

W momencie odcięcia danych 27.08.2021 zmarło 262 pacjentów (66,7%) w ramieniu STRIDE i 293 (75,3%) w ramieniu sorafenibu. Mediana całkowitego przeżycia w ramieniu STRIDE wyniosła 16,43 miesiąca (95% CI: 14,16; 19,58) w porównaniu z 13,77 miesiąca (95% CI: 12,25; 16,13) w przypadku sorafenibu. Oszacowany hazard względny zgonu w grupie STRIDE vs SORA wyniósł 0,78 (96,02% CI: 0,65; 0,93) i był istotny statystycznie (p = 0,0035). Estymowane wskaźniki przeżycia dla STRIDE i sorafenibu wynosiły odpowiednio 48,7% (95% CI: 43,6; 53,5) i 41,5% (95% CI: 36,5; 46,4) po 18 miesiącach, 40,5% (95% CI: 35,6:45,3) i 32,6% (95% CI: 27,9; 37,4) po 24 miesiącach oraz 30,7% (95% CI: 25,8; 35,7) i 20,2% (95% CI: 15,8; 25,1) po 36 miesiącach.

Opóźnione rozdzielenie krzywych przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera sugerowało możliwość niespełnienia założenia o proporcjonalności ryzyka. HR dla okresu do 9 miesięcy wyniósł 0,87 (95% CI: 0,68; 1,11) oraz 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89) po 9 miesiącach leczenia.

W momencie odcięcia danych analizy zaktualizowanej po 4 latach obserwacji, dojrzałość danych OS (odsetek zdarzeń OS w stosunku do liczby uczestników) wynosiła 74,0% dla STRIDE i 81,2% dla sorafenibu.

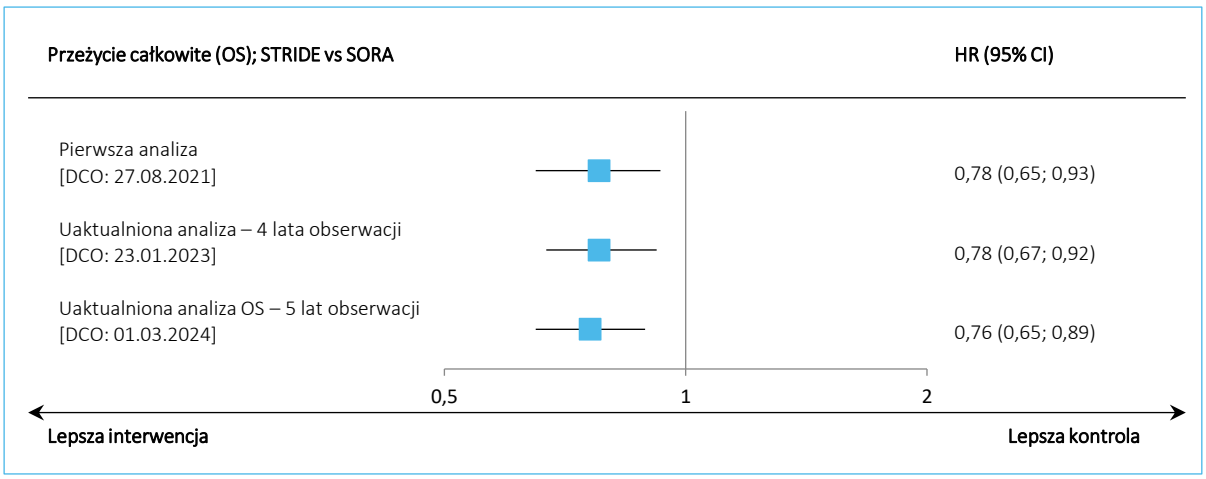
Mediana (95% CI) czasu obserwacji wynosiła 49,12 miesięcy (95% CI: 46,95; 50,17) dla STRIDE i 47,31 miesięcy (95% CI: 45,08; 49,15) dla sorafenibu. W ramieniu STRIDE 24,4% (96/393) uczestników pozostało w obserwacji, a 7,2% (28/389) kontynuowało leczenie. W grupie otrzymującej sorafenib 14,4% (56/389) uczestników pozostało w obserwacji, a 2,6% (10/374) kontynuowało leczenie.

W okresie 4 lat obserwacji odnotowano 291 (74,0%) zgonów w ramieniu STRIDE i 316 (81,2%) zgonów w ramieniu sorafenibu. HR dla OS dla porównania schematu STRIDE z monoterapią sorafenibem wynosił 0,78 (95% CI: 0,67; 0,92), podobnie jak HR raportowany w momencie analizy pierwotnej. Estymowany wskaźnik przeżycia po 36 miesiącach wynosił 30,7% w ramieniu STRIDE i 19,8% w ramieniu sorafenibu (p=0,0006). Wskaźnik przeżycia po 48 miesiącach wyniósł odpowiednio 25,2% i 15,1%.

W populacji chorych, którzy uzyskali kontrolę choroby (CR, PR lub StD), pacjenci z grupy STRIDE wykazali wyższy estymowany wskaźnik OS po 3 i 4 latach (odpowiednio 44,6% i 36,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi sorafenib (odpowiednio 27,9% i 20,3%).

W uaktualnionej ocenie po 5 latach obserwacji (mediana okresu obserwacji 62,49 miesięcy dla STRIDE i 59,86 miesięcy dla sorafenibu) zgon wystąpił u 309 (78,6%) chorych w STRIDE i 332 (85,3%) w SORA. Prawdopodobieństwo zgonu była znamiennie niższe w STRIDE: HR = 0,76 (95% CI: 0,65; 0,89), p=0,0008 (mediana OS: 16,43 vs 13,77 miesiąca). Przeżycie 48-miesięczne wyniosło 25,2% (95% CI: 20,9; 29,7) w ramieniu STRIDE i 15,1% (95% CI: 11,5; 19,1) w sorafenibie, natomiast 60- miesięczne odpowiednio: 19,6% (95% CI: 15,6; 23,8) i 9,4% (95% CI: 6,5; 13,0). Natomiast w podgrupie pacjentów z kontrolą choroby wartości te wyniosły odpowiednio dla wspomnianych punktów czasowych: 36,3% (95% CI: 30,0; 42,5) i 20,2% (95% CI: 15,1; 25,9) oraz 28,7% (95% CI: 22,8; 34,9) i 12,7% (95% CI: 8,4; 17,9).

Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA*.



5.4.1.1 Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk

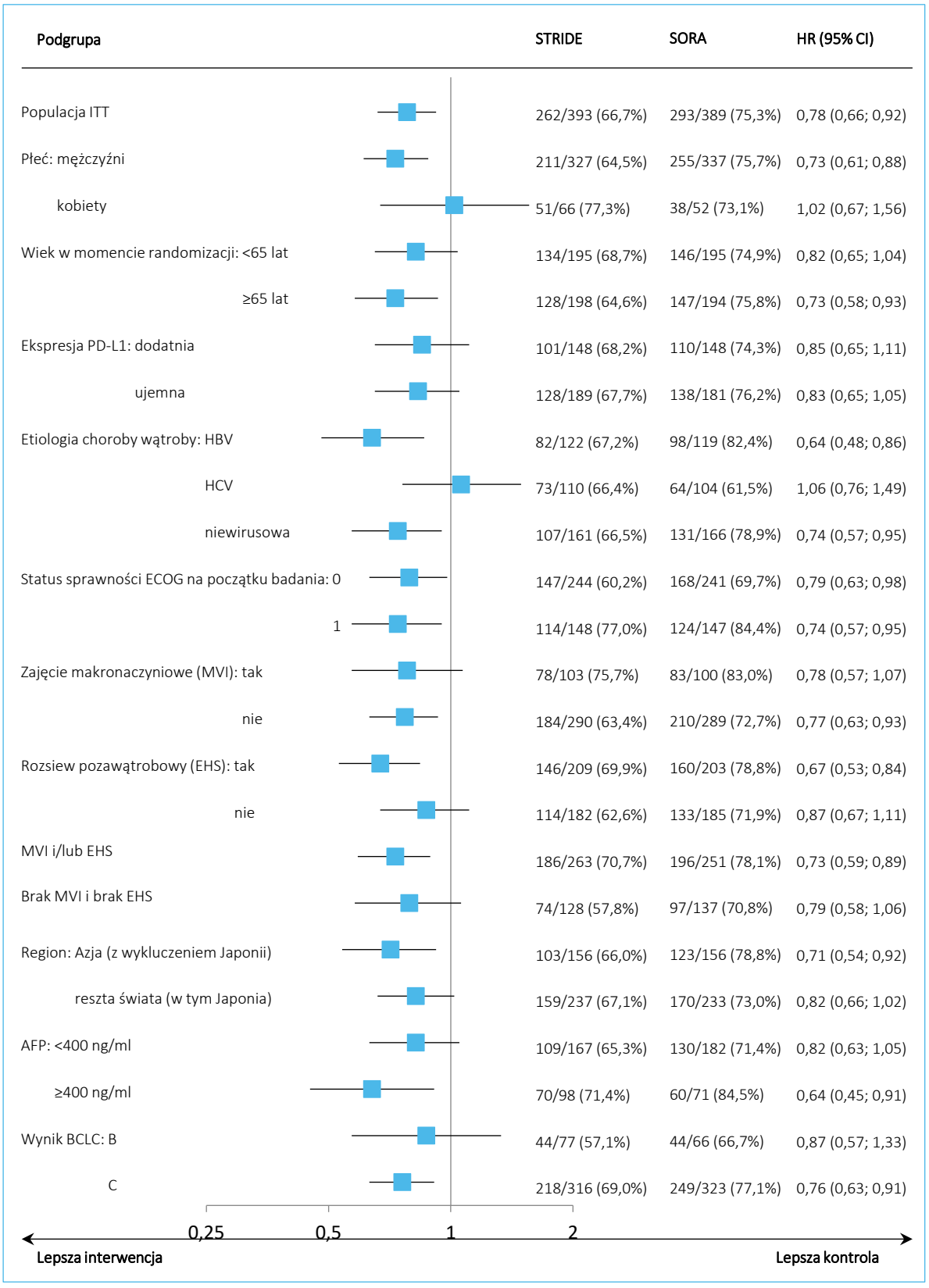
W badaniu *HIMALAYA* przedstawiono również analizę całkowitego w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk, wyniki takie dostępne są dla pierwszego odcięcia danych (*Abou-Alfa 2022*) oraz dla analizy uaktualnionej po 4 latach obserwacji (*Sangro 2024a*). Autorzy badania zaznaczyli, że efekty leczenia STRIDE w porównaniu z sorafenibem były na ogół spójne we wszystkich klinicznie istotnych podgrupach – każdorazowo leczenie schematem STRIDE w większym stopniu zmniejszało ryzyko zgonu, w porównaniu do monoterapii sorafenibem. Istotne statystycznie wyniki uzyskano w następujących podgrupach: mężczyźni, pacjenci w wieku ≥65 lat, HCC o etiologii choroby HBV i nie wirusowej, ze statusem ECOG 0 i 1, bez zajęcia makronaczyniowego, z rozsiewem pozawątrobowym, z zajęciem makronaczyniowym i/lub rozsiewem pozawątrobowym, u pacjentów z Azji (z wyłączeniem Japonii), w podgrupie z AFP ≥400 ng/ml oraz wynikiem skali BCLC C. Wyniki analiz przedstawiono poniżej w tabeli oraz graficznie na wykresach poniżej.

Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022, Sangro 2024a*).

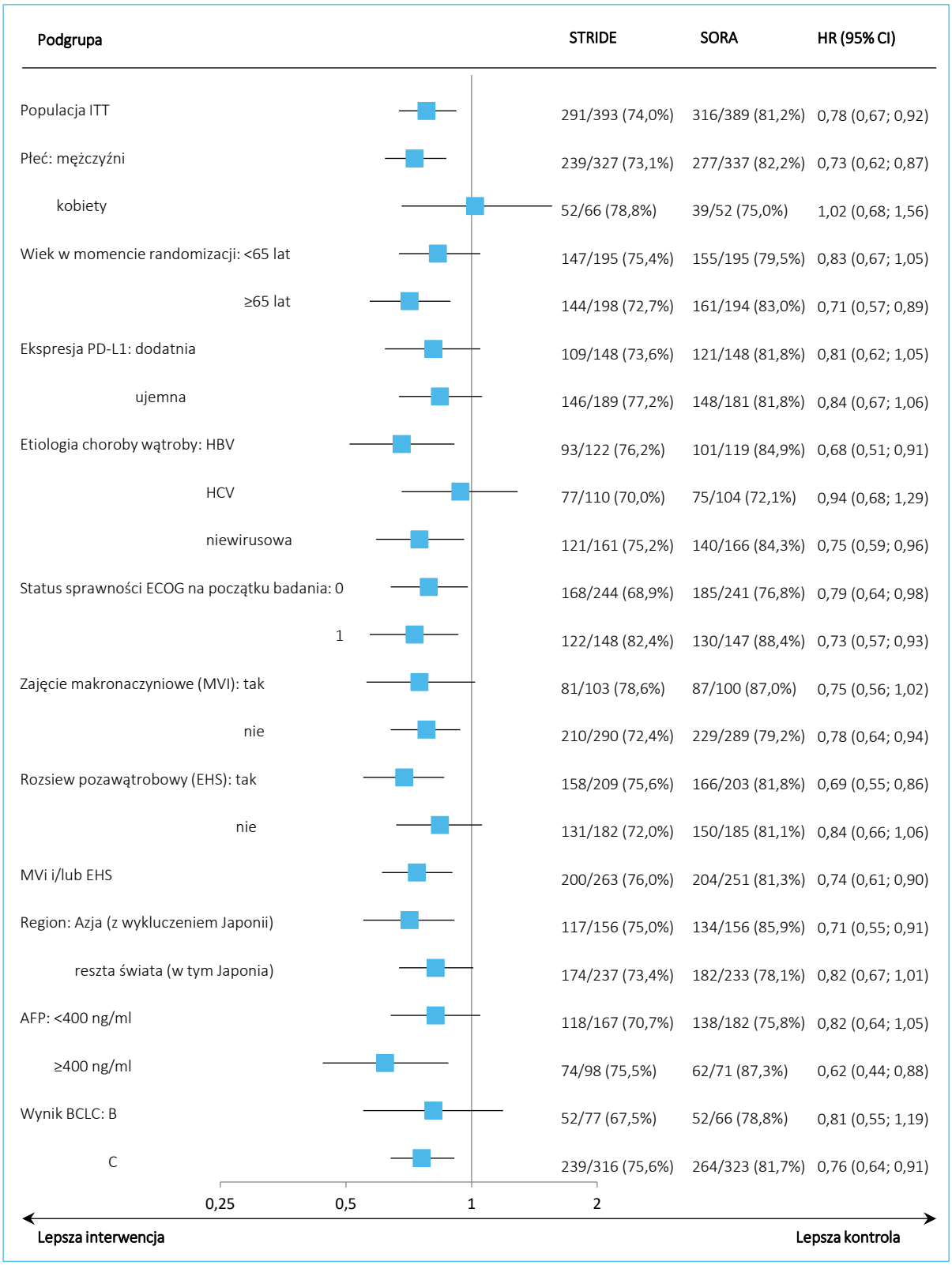
Podgrupa		STRIDE n/N (%)	SORA n/N (%)	HR (95% CI)
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SORA: 32,23 mies. (30,42-33,71) (*Abou-Alfa 2022*)				
Populacja ITT		262/393 (66,7%)	293/389 (75,3%)	**0,78 (0,66; 0,92)**
Płeć	Mężczyźni	211/327 (64,5%)	255/337 (75,7%)	**0,73 (0,61; 0,88)**
	Kobiety	51/66 (77,3%)	38/52 (73,1%)	1,02 (0,67; 1,56)
Wiek w momencie randomizacji	<65 lat	134/195 (68,7%)	146/195 (74,9%)	0,82 (0,65; 1,04)
	≥65 lat	128/198 (64,6%)	147/194 (75,8%)	**0,73 (0,58; 0,93)**
Ekspresja PD-L1	Dodatnia	101/148 (68,2%)	110/148 (74,3%)	0,85 (0,65; 1,11)
	Ujemna	128/189 (67,7%)	138/181 (76,2%)	0,83 (0,65; 1,05)
Etiologia choroby wątroby	HBV	82/122 (67,2%)	98/119 (82,4%)	**0,64 (0,48; 0,86)**
	HCV	73/110 (66,4%)	64/104 (61,5%)	1,06 (0,76; 1,49)
	Niewirusowa	107/161 (66,5%)	131/166 (78,9%)	**0,74 (0,57; 0,95)**
Status sprawności ECOG na początku badania	0	147/244 (60,2%)	168/241 (69,7%)	**0,79 (0,63; 0,98)**
	1	114/148 (77,0%)	124/147 (84,4%)	**0,74 (0,57; 0,95)**
Zajęcie makronaczyniowe (MVI)	Tak	78/103 (75,7%)	83/100 (83,0%)	0,78 (0,57; 1,07)
	Nie	184/290 (63,4%)	210/289 (72,7%)	**0,77 (0,63; 0,93)**
Rozsiew pozawątrobowy (EHS)	Tak	146/209 (69,9%)	160/203 (78,8%)	**0,67 (0,53; 0,84)**
	Nie	114/182 (62,6%)	133/185 (71,9%)	0,87 (0,67; 1,11)
Zajęcie makronaczyniowe i/lub rozsiew pozawątrobowy		186/263 (70,7%)	196/251 (78,1%)	**0,73 (0,59; 0,89)**

Podgrupa		STRIDE n/N (%)	SORA n/N (%)	HR (95% CI)
Brak zajęcia makronaczyniowego i brak rozsiewu pozawątrobowego		74/128 (57,8%)	97/137 (70,8%)	0,79 (0,58; 1,06)
Region	Azja (z wykluczeniem Japonii)	103/156 (66,0%)	123/156 (78,8%)	**0,71 (0,54; 0,92)**
	reszta świata (w tym Japonia)	159/237 (67,1%)	170/233 (73,0%)	0,82 (0,66; 1,02)
AFP	<400 ng/ml	109/167 (65,3%)	130/182 (71,4%)	0,82 (0,63; 1,05)
	≥400 ng/ml	70/98 (71,4%)	60/71 (84,5%)	**0,64 (0,45; 0,91)**
Wynik skali BCLC	B	44/77 (57,1%)	44/66 (66,7%)	0,87 (0,57; 1,33)
	C	218/316 (69,0%)	249/323 (77,1%)	**0,76 (0,63; 0,91)**
Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji (*Sangro 2024a*) Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 49,12 mies. (46,95; 50,17), SORA: 47,31 mies. (45,08; 49,15)				
Populacja ITT		291/393 (74,0%)	316/389 (81,2%)	**0,78 (0,67; 0,92)**
Płeć	Mężczyźni	239/327 (73,1%)	277/337 (82,2%)	**0,73 (0,62; 0,87)**
	Kobiety	52/66 (78,8%)	39/52 (75,0%)	1,02 (0,68; 1,56)
Wiek w momencie randomizacji	<65 lat	147/195 (75,4%)	155/195 (79,5%)	0,83 (0,67; 1,05)
	≥65 lat	144/198 (72,7%)	161/194 (83,0%)	**0,71 (0,57; 0,89)**
Ekspresja PD-L1	Dodatnia	109/148 (73,6%)	121/148 (81,8%)	0,81 (0,62; 1,05)
	Ujemna	146/189 (77,2%)	148/181 (81,8%)	0,84 (0,67; 1,06)
Etiologia choroby wątroby	HBV	93/122 (76,2%)	101/119 (84,9%)	**0,68 (0,51; 0,91)**
	HCV	77/110 (70,0%)	75/104 (72,1%)	0,94 (0,68; 1,29)
	Niewirusowa	121/161 (75,2%)	140/166 (84,3%)	**0,75 (0,59; 0,96)**
Status sprawności ECOG na początku badania	0	168/244 (68,9%)	185/241 (76,8%)	**0,79 (0,64; 0,98)**
	1	122/148 (82,4%)	130/147 (88,4%)	**0,73 (0,57; 0,93)**
Zajęcie makronaczyniowe (MVI)	Tak	81/103 (78,6%)	87/100 (87,0%)	0,75 (0,56; 1,02)
	Nie	210/290 (72,4%)	229/289 (79,2%)	**0,78 (0,64; 0,94)**
Rozsiew pozawątrobowy (EHS)	Tak	158/209 (75,6%)	166/203 (81,8%)	**0,69 (0,55; 0,86)**
	Nie	131/182 (72,0%)	150/185 (81,1%)	0,84 (0,66; 1,06)
Zajęcie makronaczyniowe i/lub rozsiew pozawątrobowy		200/263 (76,0%)	204/251 (81,3%)	**0,74 (0,61; 0,90)**
Region	Azja (z wykluczeniem Japonii)	117/156 (75,0%)	134/156 (85,9%)	**0,71 (0,55; 0,91)**
	reszta świata (w tym Japonia)	174/237 (73,4%)	182/233 (78,1%)	0,82 (0,67; 1,01)
AFP	<400 ng/ml	118/167 (70,7%)	138/182 (75,8%)	0,82 (0,64; 1,05)
	≥400 ng/ml	74/98 (75,5%)	62/71 (87,3%)	**0,62 (0,44; 0,88)**
Wynik skali BCLC	B	52/77 (67,5%)	52/66 (78,8%)	0,81 (0,55; 1,19)
	C	239/316 (75,6%)	264/323 (81,7%)	**0,76 (0,64; 0,91)**

Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*).



Wykres 5. Przeżycie całkowite (OS), 4 lata obserwacji – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024a*).



5.4.1.2 Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie etiologii choroby wątroby

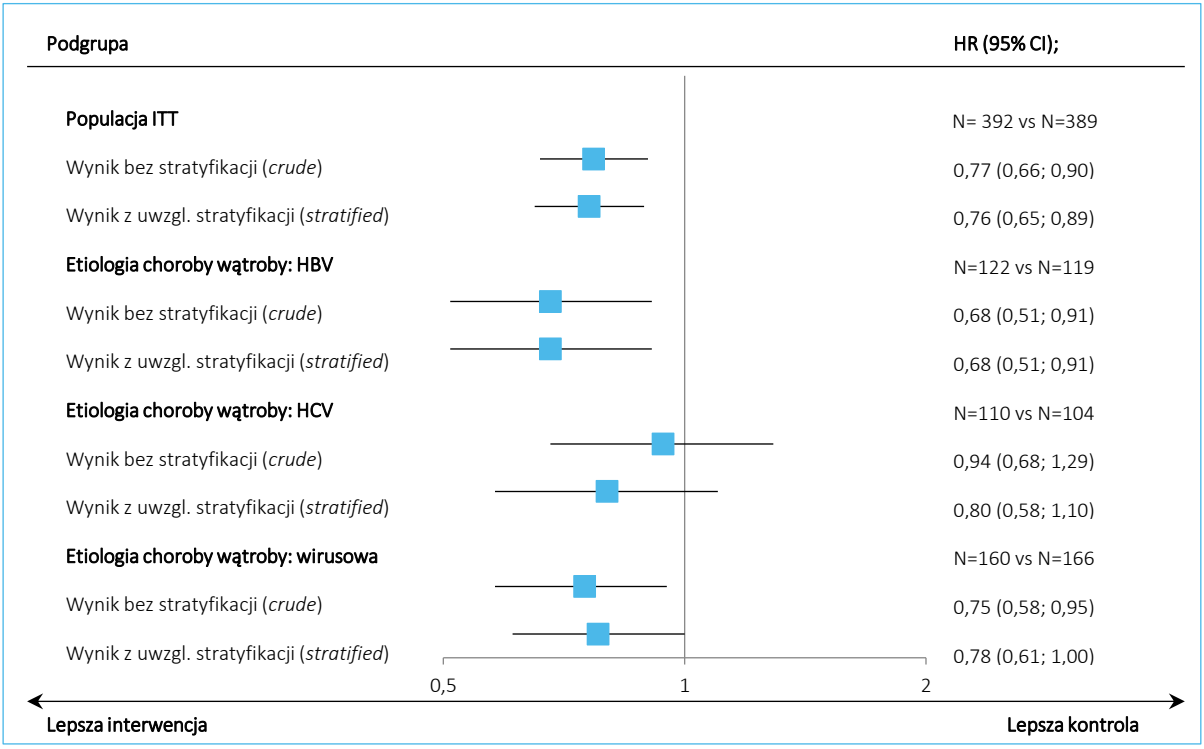
W uaktualnionej analizie (4 lata obserwacji) przeprowadzono również analizę przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych na podstawie etiologii choroby wątroby. Przeprowadzono analizy z uwzględnieniem czynników stratyfikacji oraz bez. Analizę bez stratyfikacji, tzw. *crude* HR i 95% przedziały ufności (CI) dla OS oszacowano na podstawie niestratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, w którym jedyną zmienną objaśniającą było leczenie. Do kontroli powiązań (*ties*) wykorzystano metodę Efrona. Analiza *post-hoc* z wykorzystaniem analizy wieloczynnikowej wykazała brak równowagi w wyjściowych czynnikach prognostycznych, takich jak EHS (rozsiew pozawątrobowy, z ang. *extrahepatic spread*) oraz stopień ALBI (wskaźnik oceniający wydolność wątroby). W związku z tym skorygowane współczynniki hazardu dla całkowitego przeżycia oraz ich 95% przedziały ufności zostały oszacowane na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, uwzględniającego zmienne EHS (brak lub brak/dane brakujące) oraz ALBI grade (stopień 1 lub 2/3), przy jednoczesnym zastosowaniu metody Efrona do kontroli powiązań. Analizę przeprowadzono dla odcięcia danych: 23 stycznia 2023 r. (*Sangro 2024a*). Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie etiologii choroby wątroby; analiza z uwzględnieniem czynników stratyfikacji; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022, Sangro 2024a*).

Analiza			STRIDE N	SORA N	HR (95% CI)
Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji (*Sangro 2024a*)					
Populacja ITT		bez stratyfikacji (*crude*)	392	389	**0,77 (0,66; 0,90)**
		z uwzgl. stratyfikacji (*stratified*)			**0,76 (0,65; 0,89)**
Etiologia choroby wątroby	HBV	bez stratyfikacji (*crude*)	122	119	**0,68 (0,51; 0,91)**
		z uwzgl. stratyfikacji (*stratified*)			**0,68 (0,51; 0,91)**
	HCV	bez stratyfikacji (*crude*)	110	104	0,94 (0,68; 1,29)
		z uwzgl. stratyfikacji (*stratified*)			0,80 (0,58; 1,10)
	niewirusowa	bez stratyfikacji (*crude*)	160	166	**0,75 (0,58; 0,95)**
		z uwzgl. stratyfikacji (*stratified*)			0,78 (0,61; 1,00)

Dodatkowe analizy uwzględniające brak równowagi w podgrupach dwóch kluczowych czynników prognostycznych, EHS i wyniku ALBI, potwierdziły wnioskowanie głównej analizy o większym wpływie schematu STRIDE na wydłużenie OS w porównaniu z monoterapią sorafenibem, niezależnie od etiologii choroby wątroby (wirusowej i niewirusowej).

Wykres 6. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie etiologii choroby wątroby; analiza z uwzględnieniem czynników stratyfikacji; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024a*).



5.4.1.3 Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynności wątroby

Badanie *HIMALAYA* obejmowało pacjentów z klasą A według skali Child-Pugh. W doniesieniu konferencyjnym *Vogel 2022* analizowano uzyskiwane wyniki terapii w podgrupach wyróżnionych według wyjściowych wyników albuminy i bilirubiny (wskaźnik ALBI) (log10[bilirubiny] × 0,66 – albumina × 0,085), czyli obiektywnej miary opartej na wartościach laboratoryjnych. Wyniki są podzielone na trzy klasy: stopień 1: wynik ≤ -2,60, stopień 2: wynik > -2,60 do ≤ -1,39, stopień 3: wynik > -1,39. Ze względu na małą liczebność próby, wyniki dla podgrupy ALBI stopnia 3 (STRIDE, n=1; sorafenib, n=1) zostały połączone z podgrupą ALBI stopnień 2. Wartości ALBI (albumina-bilirubina) służą do oceny funkcjonowania wątroby u pacjentów z różnymi stanami chorobowymi. Im niższy wynik ALBI, tym lepsze funkcjonowanie wątroby. Oznacza to, że stopień 1 wskazuje na najlepiej funkcjonującą wątrobę, a stopień 3 na wątrobę o najgorszej wydolności. Czynność wątroby jest często zaburzona u pacjentów z HCC, dlatego ważne jest ocenianie skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowych dla tych pacjentów.

Autorzy analizy podali, że wyniki oceny skuteczności wskazują na większą skuteczność oraz lepszy profil korzyści-ryzyka terapii STRIDE względem monoterapii sorafenibem we wszystkich wyróżnionych podgrupach ALBI.

Tabela 26. Przeżycie całkowite (OS) i odpowiedź na leczenie (ORR), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynności wątroby – wskaźnik ALBI; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Vogel 2022*).

Analiza	ALBI stopień 1		ALBI stopień 2/3	
	STRIDE, N=217	SORA, N=203	STRIDE, N=175	SORA, N=186
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies., SORA: 32,23 mies. (*Vogel 2022*)				
OS, mediana (95% CI) [mies.]	23,43 (19,19; 28,75)	19,02 (15,67; 23,16)	11,30 (9,33; 14,19)	9,72 (7,23; 11,76)
HR (95% CI)	0,79 (0,62; 1,01)		0,83 (0,65; 1,05)	
ORR	21,7%	7,4%	18,3%	2,7%
DOR, mediana (95% CI) [mies.]	22,34 (8,71; NO)	22,06 (6,51; 25,99)	26,55 (7,43; NO)	12,25 (7,69; NO)
TTR, mediana (95% CI) [mies.]	2,07 (1,84; 3,94)	3,52 (1,84; 5,49)	3,52 (1,91; 5,40)	9,10 (7,79; 11,01)

5.4.1.4 Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie obecności chorób towarzyszących

W doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024a* przedstawiono wyniki analizy eksploracyjnej przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych na podstawie obecności chorób towarzyszących, sercowo-naczyniowych (CV, ang. *cardiovascular*) i metabolicznych (MB, ang. *metabolic*), które często są stwierdzane u osób chorych na HCC i mogą wpływać na wybór terapii oraz uzyskiwane wyniki. Prezentowane wyniki dotyczą drugiego odcięcia danych: 23 stycznia 2023.

Informacje o chorobach towarzyszących opierały się na historii medycznej zgłoszonej na początku badania i kwalifikowano je przy użyciu terminów MedDRA. Pacjenci z >1 schorzeniem towarzyszącym byli liczeni jeden raz. OS w tych podgrupach oceniano w pełnym zestawie analiz (FAS; pacjenci poddani randomizacji), oraz wśród chorych o długim przeżyciu (LTS; pacjenci, którzy przeżyli 36 miesięcy od randomizacji). Wyniki analizy oszacowano przy użyciu niestratyfikowanych modeli Coxa. Bezpieczeństwo oceniano w zestawie analiz bezpieczeństwa (SAS; pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku).

Najczęstszą sercowo-naczyniową chorobą towarzyszącą było nadciśnienie (STRIDE u 212 chorych [54%]; SORA u 197 [51%]), a cukrzyca typu 2 była najczęstszym metabolicznym schorzeniem towarzyszącym (STRIDE u141 [36%]; SORA u 110 [28%]). W grupie STRIDE ryzyko zgonu u pacjentów z vs bez chorób towarzyszących wyniosło HR = 0,86 (95% CI: 0,68; 1,08) dla chorób sercowo-naczyniowych i HR = 1,16

(95% CI: 0,92; 1,47) dla chorób metabolicznych. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia 36-mies. i 48-mies. Było wyższe dla schematu STRIDE niż SORA. Wśród pacjentów leczonych schematem STRIDE z obecnymi chorobami towarzyszącymi było więcej pacjentów długoprzeżywających (LTS) niż w grupie monoterapii sorafenibem. W grupie STRIDE częstość występowania ciężkich TRAEs była podobna u pacjentów z chorobami towarzyszącymi (21%) co całej populacji bezpieczeństwa (18%).

Autorzy wnioskują, że pacjenci z chorobami towarzyszącymi uzyskują takie same korzyści z terapii schematem STRIDE jak pacjenci bez chorób towarzyszących, a przeżycie długoterminowe uzyskuje więcej z nich niż podczas monoterapii sorafenibem. Nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie obecności chorób towarzyszących; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Rimassa 2024a*).

Analiza	STRIDE, N=393		SORA, N=389	
	CV, N=216	MB, N=159	CV, N=207	MB, N=135
Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji (*Rimassa 2024a*)				
OS HR (95% CI) w podgr. z vs bez chorób towarzyszących	0,86 (0,68; 1,08)	1,16 (0,92; 1,47)	0,93 (0,74; 1,16)	0,86 (0,68; 1,08)
▪ 36-mies. OS	33% (27%; 39%)	26% (19%; 33%)	19% (14%; 24%)	21% (14%; 29%)
▪ 48-mies. OS	28% (22%; 34%)	20% (14%; 27%)	15% (10%; 21%)	16% (10%; 23%)
LTS, n (%)	61 (28%)	36 (23%)	34 (16%)	21 (16%)
Nadciśnienie tętnicze, n/N (%)*	61/212 (29%)	–	34/197 (17%)	–
T2DM,y n/N (%)*	–	31/141 (22%)	–	17/110 (15%)
Ciężkie (*serious*) TRAEs, n/N (%)*	45/215 (21%)	33/157 (21%)	19/201 (10%)	14/131 (11%)

* odsetki obliczone dla pacjentów z danym schorzeniem towarzyszącym.

5.4.1.5 Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wielkości odpowiedzi

W doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024b* przedstawiono dodatkowe wyniki analizy przeżycia całkowitego z okresu po 5 latach obserwacji – wyniki analizy eksploracyjnej różnych alternatywnych rodzajów odpowiedzi na leczenie i ich przełożenie na długoterminowe przeżycie.

Więcej uczestników leczonych schematem STRIDE niż sorafenibem miało większą odpowiedź (>50% zmniejszenie guza), a większe odpowiedzi były związane z dłuższym przeżyciem. Nawet niewielka odpowiedź (mniej niż 30% zmniejszenie guza) w przypadku grupy STRIDE przyniosła zauważalną korzyść w zakresie długoterminowego przeżycia.

Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 28. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wielkości odpowiedzi na leczenie; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Rimassa 2024b*).

Wielkość odpowiedzi		STRIDE, N=393		SORA, N=389	
		n	Mediana OS (95% CI) [mies.]	n	Mediana OS (95% CI) [mies.]
Uaktualniona analiza – wyniki 5 lat okresu obserwacji (*Rimassa 2024b*)					
Brak zmniejszenia guza i wzrostu	OS	168	12,4 (10,3; 14,4)	169	10,1 (8,3; 13,2)
	▪ 48-mies. OS		12,2%		8,2%
	▪ 60-mies. OS		6,6%		4,9%
≤25%	OS	80	15,3 (11,5; 20,9)	114	23,0 (16,5; 27,3)
	▪ 48-mies. OS		18,0%		21,9%
	▪ 60-mies. OS		10,8%		13,2%
>25% do ≤50%	OS	46	40,0 (18,8; 54,0)	24	23,9 (11,2; 47,5)
	▪ 48-mies. OS		39,4%		24,1%
	▪ 60-mies. OS		32,0%		24,1%
>50% do ≤75%	OS	34	NO (32,3; NO)	12	47,3 (34,0; NO)
	▪ 48-mies. OS		64,2%		48,1%
	▪ 60-mies. OS		57,8%		32,1%
>75% do 100%	OS	27	NO (NO; NO)	3	51,6 (30,9; NO)
	▪ 48-mies. OS		81,2%		66,7%
	▪ 60-mies. OS		72,7%		33,3%
>25% do 100%	OS	107	NO (47,5; NO)	39	34 (23,2; 51,6)
	▪ 48-mies. OS		58,0%		36,0%
	▪ 60-mies. OS		50,7%		26,3%

Tabela 29. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie redukcji wielkości guza; STRIDE; badanie *HIMALAYA* (*Rimassa 2024b*).

Redukcja wielkości guza	STRIDE, N=393		
	36-mies. OS	48-mies. OS	60-mies. OS
Uaktualniona analiza – wyniki 5 lat okresu obserwacji (*Rimassa 2024b*)			
Redukcja 50-100%	75,7%	70,6%	63,4%
Redukcja 30-50%	53,1%	39,1%	30,7%
Redukcja <30%	24,7%	19,7%	11,1%
Wzrost <20%	21,1%	12,3%	8,8%
Wzrost ≥20%	11,9%	9,9%	5,3%

5.4.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu, w ocenie badacza, za pomocą kryteriów RECIST v1.1, oceniano do 4 lat obserwacji. Wyniki dla tego punktu końcowego pochodzą z pierwszego odcięcia danych, dla mediany okresu obserwacji 33,18 mies. dla STRIDE i 32,23 mies. dla SORA, z publikacji *Abou-Alfa 2022*. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Przeżycie wolne od progresji (PFS); STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*).

Analiza	STRIDE, N=393		SORA, N=389		HR (95% CI)
	n (%)	Mediana (95% CI)	n (%)	Mediana (95% CI)	
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SORA: 32,23 mies. (30,42-33,71) (*Abou-Alfa 2022*)					
PFS, w ocenie badacza, pop. ITT	335 (85,2%)	3,78 (3,68; 5,32)	327 (84,1%)	4,07 (3,75; 5,49)	0,90 (0,77; 1,05)

Ogółem 335 pacjentów (85,2%) w ramieniu STRIDE i 327 (84,1%) w ramieniu sorafenibu miało progresję lub zmarło w momencie odcięcia danych 27.08.2021. Mediany czasu do progresji wyniosły 5,4 miesiąca (95% CI, 3,8 do 5,6) w ramieniu STRIDE i 5,6 miesiąca (95% CI, 5,1 do 5,8) w ramieniu sorafenibu. Oszacowany hazard względny dla przeżycia bez progresji wyniósł 0,90 (95% CI, 0,77 do 1,05) dla grupy STRIDE w porównaniu z sorafenibem. Jest to zgodne z profilem działania immunoterapii, gdzie poprawa OS nie zawsze idzie w parze z poprawą PFS z powodu zjawiska pseudoprogresji i opóźnieniem efektu odpowiedzi immunologicznej. Odsetek pacjentów pozostających bez progresji w momencie odcięcia danych wyniósł 12,5% dla STRIDE i 4,9% dla sorafenibu.

5.4.3 Czas do progresji (TTP)

Czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP) zdefiniowano jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji guza (przy braku zgonu), ocenianej do 4 lat. Jeśli uczestnicy zmarli bez progresji guza, byli cenzurowani w momencie zgonu. Wyniki dla tego punktu końcowego pochodzą z raportu dla badania *HIMALAYA* w bazie danych badań klinicznych, ze strony internetowej clinicaltrials.gov.

Tabela 31. Czas do progresji (TTP); STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA*.

Analiza ^	STRIDE, N=393		SORA, N=389		HR (95% CI)
	n (%)	Mediana (95% CI)	n (%)	Mediana (95% CI)	
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SORA: 32,23 mies. (30,42-33,71) (*Abou-Alfa 2022*)					
TTP , pop. ITT	bd.	5,42 (3,81; 5,62)	bd.	5,55 (5,13; 5,75)	bd.

^ dane z clinicaltrials.gov.

Mediany czasu do progresji choroby były porównywalne w grupie STRIDE i SORA, odpowiednio 5,42 (95% CI: 3,81; 5,62) i 5,55 (95% CI: 5,13; 5,75).

5.4.4 Odpowiedź na leczenie (ORR)

Odpowiedź obiektywną na leczenie definiowano jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR). Kontrolę choroby (DCR) zdefiniowano jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej, częściowej lub choroby stabilnej (CR, PR lub StD). Dane dotyczące obiektywnej odpowiedzi i kontroli choroby zebrano w momencie odcięcia danych analizy pierwotnej (27 sierpnia 2021 r.) (*Abou-Alfa 2022*). W uaktualnionych analizach (po 4 i 5 latach obserwacji) prezentowane wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie były takie same jak w analizie pierwotnej (*Sangro 2024a*, *Rimassa 2024b*). W uaktualnionych analizach scharakteryzowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych długoprzeżywających (LTS oraz eLTS, zdefiniowanych jako pacjenci, którzy przeżyli odpowiednio ≥36 i ≥48 miesięcy po randomizacji). Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli, pogrubioną czcionką wyróżniając wyniki istotne statystycznie.

Tabela 32. Odpowiedź na leczenie; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*, *Sangro 2024a*, *Rimassa 2024b*).

Analiza	STRIDE, N=393 n (%)	SORA, N=389 n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (*Abou-Alfa 2022*); Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SORA: 32,23 mies. (30,42-33,71)				
Odpowiedź potwierdzona				
Odpowiedź obiektywna (ORR), w ocenie badacza †	79 (20,1%)	20 (5,1%)	**3,91 (2,44; 6,26) p < 0,0001**	**0,15 (0,10; 0,19) NNT = 7 (6; 10) p < 0,0001**
Odpowiedź całkowita (CR)	12 (3,1%)	0	**24,75 (1,47; 416,51) p = 0,0259**	**0,03 (0,01; 0,05) NNT = 33 (21; 78) p = 0,0007**
Odpowiedź częściowa (PR)	67 (17,0%)	20 (5,1%)	**3,32 (2,05; 5,36) p < 0,0001**	**0,12 (0,08; 0,16) NNT = 9 (7; 14) p < 0,0001**
Choroba stabilna (StD)	157 (39,9%)	216 (55,5%)	**0,72 (0,62; 0,84) p < 0,0001**	**-0,16 (-0,22;-0,09) NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001**
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	236 (60,1%)	236 (60,7%)	0,99 (0,88; 1,11) p = 0,8599	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8599
Odpowiedź niepotwierdzona				
Odpowiedź obiektywna (ORR), w ocenie badacza	94 (23,9%)	26 (6,7%)	**3,58 (2,37; 5,40) p < 0,0001**	**0,17 (0,12; 0,22) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001**

Analiza	STRIDE, N=393 n (%)	SORA, N=389 n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odpowiedź całkowita (CR)	13 (3,3%)	0	**26,73 (1,59; 448,02) p = 0,0224**	**0,03 (0,01; 0,05) NNH = 31 (20; 68) p = 0,0004**
Odpowiedź częściowa (PR)	81 (20,6%)	26 (6,7%)	**3,08 (2,03; 4,69) p < 0,0001**	**0,14 (0,09; 0,19) NNH = 8 (6; 11) p < 0,0001**
Choroba stabilna (StD)	142 (36,1%)	210 (54,0%)	**0,67 (0,57; 0,79) p < 0,0001**	**-0,18 (-0,25;-0,11) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001**
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	236 (60,1%)	236 (60,7%)	0,99 (0,88; 1,11) p = 0,8599	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8599
Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji (*Sangro 2024a*)				
Odpowiedź potwierdzona				
ORR, pop. LTS ‡	53/103 (51,5%)	10/64 (15,6%)	**3,29 (1,81; 6,00) p < 0,0001**	**0,36 (0,23; 0,49) NNH = 3 (3; 5) p < 0,0001**
CR, pop. LTS ‡	12/103 (11,7%)	0	15,63 (0,94; 259,44) p = 0,0552	**0,12 (0,05; 0,18) NNH = 9 (6; 20) p = 0,0005**
PR, pop. LTS ‡	41/103 (39,8%)	10/64 (15,6%)	**2,55 (1,37; 4,72) p = 0,0030**	**0,24 (0,11; 0,37) NNH = 5 (3; 9) p = 0,0003**
StD, pop. LTS ‡	39/103 (37,9%)	45/64 (70,3%)	**0,54 (0,40; 0,72) p < 0,0001**	**-0,32 (-0,47;-0,18) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001**
PD, pop. LTS ‡	10/103 (9,7%)	6/64 (9,4%)	1,04 (0,40; 2,71) p = 0,9432	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9430
NE, pop. LTS ‡	1/103 (1,0%)	3/64 (4,7%)	0,21 (0,02; 1,95) p = 0,1686	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1865
Uaktualniona analiza OS – 5 lat obserwacji (*Rimassa 2024b*) Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,49 mies. (59,47; 64,79), SORA: 59,86 mies. (58,32; 61,54)				
Odpowiedź potwierdzona				
ORR, pop. eLTS ^	51/83 (61,4%)*	7/45 (15,6%)*	**3,95 (1,96; 7,97) p = 0,0001**	**0,46 (0,31; 0,61) NNH = 3 (2; 4) p = 0,0000**
CR, pop. eLTS ^	10/83 (12,0%)	0/45 (0,0%)	11,50 (0,69; 191,81) p = 0,0889	**0,12 (0,04; 0,20) NNH = 9 (6; 23) p = 0,0021**
PR, pop. eLTS ^	41/83 (49,4%)	7/45 (15,6%)	**3,18 (1,55; 6,49) p = 0,0015**	**0,34 (0,19; 0,49) NNH = 3 (3; 6) p < 0,0001**
StD, pop. eLTS ^	23/83 (27,7%)	30/45 (66,7%)	**0,42 (0,28; 0,62) p < 0,0001**	**-0,39 (-0,56;-0,22) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001**

Analiza	STRIDE, N=393 n (%)	SORA, N=389 n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
PD, pop. eLTS ^	8/83 (9,6%)	6/45 (13,3%)	0,72 (0,27; 1,95) p = 0,5224	-0,04 (-0,15; 0,08) p = 0,5390
NE, pop. eLTS ^	1/83 (1,2%)	2/45 (4,4%)	0,27 (0,03; 2,91) p = 0,2810	-0,03 (-0,10; 0,03) p = 0,3258
DCR, pop. eLTS ^	74/83 (89,2%)	37/45 (82,2%)	1,08 (0,93; 1,27) p = 0,3065	0,07 (-0,06; 0,20) p = 0,2966

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
† najlepsza obiektywna odpowiedź według oceny badacza przy użyciu RECIST v1.1. Odpowiedzi zostały potwierdzone;
‡ populację LTS – chorzy długoprzeżywający (*long-term survivors*) zdefiniowano jako uczestników, którzy przeżyli ≥36 miesięcy po randomizacji;
^ populację eLTS – chorzy długoprzeżywający (*extended long-term survivors*) zdefiniowano jako uczestników, którzy przeżyli ≥48 miesięcy po randomizacji.

Odsetki potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi (ORR) w ocenie badacza wyniosły 20,1% dla STRIDE i 5,1% dla sorafenibu. Potwierdzone całkowitej odpowiedzi stwierdzono u 3,1% pacjentów dla STRIDE i 0% dla sorafenibu. Odsetek pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po 12 miesiącach wyniósł 65,8% dla STRIDE i 63,2% dla sorafenibu. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie większe w grupie STRIDE w porównaniu do grupy SORA, RB = 3,91 (95% CI: 2,44; 6,26), NNT = 7 (95% CI: 6; 10), p < 0,0001. W przypadku potwierdzonej CR również wykazano istotne statystycznie wyniki na korzyść STRIDE vs SORA, RB = 24,75 (95% CI: 1,47; 416,51), NNT = 33 (95% CI: 21; 78), p = 0,0259.

W analizie uaktualnionej, po 4 latach obserwacji, wśród pacjentów długoprzeżywających (którzy przeżyli ≥36 miesięcy po randomizacji) z grupy STRIDE 51,5% uzyskało potwierdzoną obiektywną odpowiedź na leczenie, a w grupie SORA odsetek ten wyniósł 15,6%. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było znamiennie statystycznie większe u chorych leczonych STRIDE niż SORA, RB = 3,29 (95% CI: 1,81; 6,00), NNH = 3 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001. Również w analizie po 5 latach obserwacji, wśród pacjentów długoprzeżywających (którzy przeżyli ≥48 miesięcy po randomizacji), odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią obiektywną wyniósł 61,4% w grupie STRIDE i 15,6% w grupie SORA, wskazując na istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi u chorych leczonych schematem STRIDE, RB = 3,95 (95% CI: 1,96; 7,97), NNH = 3 (95% CI: 2; 4), p = 0,0001.

5.4.5 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) definiowano jako czas od pierwszej dokumentacji odpowiedzi do daty progresji, zgonu lub ostatniej możliwej do oceny wg kryteriów RECIST, w populacji pacjentów, którzy uzyskali potwierdzoną odpowiedź CR lub PR w ocenie badacza (N=79 dla STRIDE i N=20 dla SORA). Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 33. Czas trwania odpowiedzi (DOR); STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*, *Rimassa 2024b*).

Analiza	STRIDE, N=79 Mediana (IQR)	SORA, N=20 Mediana (IQR)	HR (95% CI)
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SORA: 32,23 mies. (30,42-33,71) (*Abou-Alfa 2022*)			
DOR, odpowiedź potwierdzona	22,34 (8,54-NO)	18,43 (6,51-25,99)	bd.
DOR, odpowiedź niepotwierdzona	14,98 (5,55-NO)	11,99 (4,01-25,99)	bd.
Uaktualniona analiza OS – 5 lat obserwacji (*Rimassa 2024b*) Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,49 mies. (59,47; 64,79), SORA: 59,86 mies. (58,32; 61,54)			
DOR, odpowiedź potwierdzona	22,34 (8,54-NO)	18,43 (6,51-25,99)	bd.
DOR, pop. eLTS *, odpowiedź potwierdzona	NO (20,50-NO)	NO (8,31-NO)	bd.

* Populację eLTS – chorzy długoprzeżywający (*extended long-term survivors*) zdefiniowano jako uczestników, którzy przeżyli ≥48 miesięcy po randomizacji.

Mediana czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi wynosiła 22,3 miesiąca (IQR: 8,5 do nieosiągniętego) w przypadku STRIDE i 18,4 miesiąca (IQR: 6,5-26,0) w przypadku sorafenibu. W uaktualnionej analizie, dla 5-letniego okresu obserwacji, mediany DOR w obu grupach nie zmieniły się.

5.4.6 Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR)

Czas do wystąpienia odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) definiowano jako czas od randomizacji do daty pierwszej dokumentacji odpowiedzi wg kryteriów RECIST, w populacji pacjentów, którzy uzyskali potwierdzoną odpowiedź CR lub PR w ocenie badacza (N=79 dla STRIDE i N=20 dla SORA). Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 34. Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR); STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*, *Rimassa 2024b*).

Analiza	STRIDE, N=79 Mediana (IQR)	SORA, N=20 Mediana (IQR)	HR (95% CI)
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SORA: 32,23 mies. (30,42-33,71) (*Abou-Alfa 2022*)			
TTR, odpowiedź potwierdzona	2,17 (1,84-3,98)	3,78 (1,89-8,44)	bd.
TTR, odpowiedź niepotwierdzona	2,07 (1,84-3,94)	3,71 (1,87-7,46)	bd.
Uaktualniona analiza OS – 5 lat obserwacji (*Rimassa 2024b*) Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,49 mies. (59,47; 64,79), SORA: 59,86 mies. (58,32; 61,54)			
TTR, odpowiedź potwierdzona	2,17 (1,84-3,98)	3,78 (1,89-8,44)	bd.
TTR, pop. eLTS *, odpowiedź potwierdzona	2,10 (1,84-3,94)	5,49 (1,64-11,01)	bd.

* Populację eLTS – chorzy długoprzeżywający (*extended long-term survivors*) zdefiniowano jako uczestników, którzy przeżyli ≥48 miesięcy po randomizacji.

Mediana czasu do wystąpienia potwierdzonej odpowiedzi wynosiła 2,17 miesiąca (IQR: 1,84-3,98) w przypadku STRIDE i 3,78 miesiąca (IQR: 1,89-8,44) w przypadku sorafenibu. W uaktualnionej analizie, dla 5-letniego okresu obserwacji, mediany DOR w obu grupach nie zmieniły się.

5.4.7 Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)

W badaniu *HIMALAYA* ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 i jego modułu dedykowanego HCC (EORTC QLQ HCC18). Wyniki dotyczą pierwszego odcięcia danych, dla okresu obserwacji o medianie 33,18 miesiące dla STRIDE i 32,23 miesiące dla SORA. Wyniki pochodzą z głównej publikacji *Abou-Alfa 2022* (częściowo) oraz publikacji *Sangro 2024* w całości poświęconej ocenie punktów raportowanych przez pacjenta (PROs). W tabeli poniżej przedstawiono początkowe wyniki oceny pacjentów tych kwestionariuszy.

Tabela 35. Ocena jakości życia na podstawie wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18; średnie wartości początkowe; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024*).

Domena/element	STRIDE, N=393 Średnia wart. pocz. (SD)	SORA, N=389 Średnia wart. pocz. (SD)
EORTC QLQ-C30		
GHS/QoL	70,5 (18,89)	67,4 (19,94)
Domena funkcjonalna – funkcjonowanie fizyczne	84,6 (16,54)	81,0 (20,52)
Domena funkcjonalna – rola społeczna	84,7 (21,69)	80,5 (26,91)
Domena funkcjonalna – funkcjonowanie poznawcze	87,3 (15,41)	87,1 (16,30)
Domena funkcjonalna – funkcjonowanie emocjonalne	80,9 (18,06)	77,3 (20,48)
Domena funkcjonalna – funkcjonowanie społeczne	85,1 (19,64)	84,0 (22,74)
Wiele objawów – zmęczenie	26,2 (20,73)	31,3 (25,65)
Wiele objawów – ból	18,5 (22,20)	22,3 (25,37)
Wiele objawów – nudności/wymioty	4,7 (11,15)	7,1 (16,62)
Pojedyncze objawy – utrata apetytu	12,2 (21,02)	17,8 (25,61)
Pojedyncze objawy – nudności	7,5 (17,84)	9,8 (21,24)
Pojedyncze objawy – biegunka	6,0 (15,91)	7,6 (16,07)
Pojedyncze objawy – duszności	13,2 (21,21)	18,6 (24,74)
Pojedyncze objawy – bezsenność	24,1 (27,67)	27,3 (29,46)
Pojedyncze objawy – zaparcia	11,8 (21,12)	13,1 (22,35)
EORTC QLQ-HCC18		
Pojedyncze objawy – ból barku	14,1 (22,37)	18,0 (26,70)
Pojedyncze objawy – ból brzucha	15,5 (21,45)	17,7 (24,70)
Pojedyncze objawy – obrzęk brzucha	11,9 (21,49)	12,0 (21,07)

Domena/element	STRIDE, N=393 Średnia wart. pocz. (SD)	SORA, N=389 Średnia wart. pocz. (SD)
Pojedyncze objawy – utrata masy mięśniowej	20,7 (27,79)	23,9 (30,30)
Pojedyncze objawy – wczesne uczucie sytości	14,8 (24,39)	18,3 (27,32)
Pojedyncze objawy – utrata masy ciała	14,8 (23,27)	16,5 (28,00)
Wiele objawów – żółtaczka	8,5 (14,18)	10,9 (16,14)
Wiele objawów – ból	14,8 (17,54)	17,9 (21,28)
Wiele objawów – odżywianie	14,2 (15,80)	16,1 (17,77)
Wiele objawów – zmęczenie	21,4 (18,92)	24,6 (23,16)
Wiele objawów – gorączka	5,1 (11,05)	7,1 (14,13)

Wyjściowe wartości oceny kwestionariuszy nie różniły się między grupami i ogółem wyniki były dość wysokie dla funkcjonowania fizycznego, ale nieco obniżone dla GHS/QoL. Pacjenci wykazywali podobne objawy.

Ocena PROs stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. PROs oceniano z pomocą zwalidowanych kwestionariuszy, 30-elementowego EORTC QLQ-C30 (*the European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life Questionnaire*) dedykowanego ocenie nowotworów w badaniach klinicznych oraz jego modułu specyficznego dla HCC EORTC QLQ-HCC18 (*EORTC 18-item HCC Health-Related Quality of Life Questionnaire*). Kwestionariusze obejmowały ocenę ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL), funkcjonowanie i objawy w skalach punktowanych od 0 do 100. Wysoki wynik GHS/QoL lub funkcjonowania oznacza dobrą ogólna jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL) lub dobre funkcjonowanie pacjenta (zwiększenie wyniku wskazuje na korzyść). Natomiast wysoki wynik w skali/domenie objawów oznacza wysoki poziom obciążenia objawami (zwiększenie wyniku wskazuje na niekorzyść).

Kwestionariusze były wypełniane przez pacjentów w ośrodku przed wykonaniem procedur medycznych i przez rozmową z lekarzem/pielęgniarką o stanie zdrowia pacjenta. Wypełniano je w 1 dniu i następnie co 8 tygodni (±7 dni) przez pierwsze 48 tygodni, a następnie co 12 tygodni i ±7 dni, aż do zakończenia leczenia. Uczestnicy, którzy przerwali leczenie, również wypełniali kwestionariusze, do momentu wystąpienia progresji choroby lub do 3 miesięcy po przerwaniu leczenia, jeśli w momencie przerwania leczenia u uczestników wystąpiła progresja choroby.

Analiza PROs wykonywana była w pełnej populacji poddanej randomizacji (FAS, ang. *full analysis set*) z dostępnymi wynikami oceny początkowej i ≥1 późniejszą oceną. W przypadku podskal, w których brakowało <50% elementów podskali, obliczono wynik proporcjonalny. Podczas każdej oceny po

rozpoczęciu badania zmiana wyniku od punktu wyjścia była klasyfikowana jako poprawa, brak zmiany lub pogorszenie. Klinicznie istotna zmiana (pogorszenie lub poprawa) została zdefiniowana jako zmiana bezwzględna o ≥10 punktów od punktu wyjścia.

Czas do pogorszenia (TTD) analizowano u uczestników z populacji FAS z wynikami wyjściowymi ≥10 w zakresie oceny GHS/QoL i obszarów funkcjonowania lub ≤90 w zakresie oceny objawów. TTD zdefiniowano jako czas od losowego przydziału do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia, potwierdzonego podczas kolejnej wizyty (chyba że zaobserwowano je podczas ostatniej dostępnej oceny) lub zgonu (z jakiejkolwiek przyczyny) w przypadku braku klinicznie istotnego pogorszenia. Analizę TTD zaplanowano dla oceny GHS/QoL, funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania roli społecznej, zmęczenia, utraty apetytu, nudności i biegunki, wg EORTC QLQC30, oraz TTD dla bólu barku, bólu brzucha, obrzęku brzucha i żółtaczce, wg EORTC QLQ-HCC18.

Wskaźnik poprawy w ocenie PROs był drugorzędowym punktem końcowym. Najlepszą ogólną poprawę zdefiniowano jako dwie kolejne poprawy w trakcie wizyty w odstępie ≥21 dni lub jedną poprawę w trakcie wizyty, przy braku dalszych ocen, i brak zgonów w ciągu dwóch wizyt. Wskaźnik poprawy zdefiniowano jako odsetek uczestników z najlepszą ogólną poprawą i oceniano go przy użyciu regresji logistycznej z uwzględnieniem dopasowania na etiologię, status ECOG i obecność zajęcia makronaczyniowego. Obliczano ilorazy szans (OR) z 95% CI.

Analizy PROs nie były planowane pod kątem wystarczającej mocy statystycznej.

5.4.7.1 Czas do pogorszenia jakości życia (TTD)

Czas do pogorszenia (ang. *time to deterioration*, TTD) ogólnego stanu zdrowia lub jakości życia (GHS/QoL), funkcjonowania fizycznego i roli społecznej oraz pozostałych domen EORTC QLQ-C30, oceniano w populacji ITT. Wyniki mieściły się w zakresie od 1 do 100, przy czym wyższe wyniki w ocenie funkcjonowania wskazywały na lepszy stan zdrowia, a niższe wyniki w ocenie objawów oznaczały mniejsze ich nasilenie. Dane obejmują pacjentów z wyjściowymi wynikami EORTC QLQ-C30 wynoszącymi 10 lub więcej. Pogorszenie zdefiniowano jako spadek wyniku od wyjściowego o ≥10. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Czas do pogorszenia (TTD) wyniku domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i modułu EORTC QLQ-HCC18; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*, *Sangro 2024*).

TTD	STRIDE, N=393		SORA, N=389		HR (95% CI)
	n (%)	Mediana (95% CI)	n (%)	Mediana (95% CI)	
EORTC QLQ-C30					

TTD	STRIDE, N=393		SORA, N=389		HR (95% CI)
	n (%)	Mediana (95% CI)	n (%)	Mediana (95% CI)	
GHS/QoL	142/302 (47,00%)	7,50 (5,82; 10,84)	162/323 (50,20%)	5,70 (4,80; 7,39)	**0,76 (0,61; 0,96)**
Funkcjonowanie fizyczne	122/304 (40,01%)	12,90 (9,23; 16,82)	148/323 (45,80%)	7,40 (5,68; 10,15)	**0,68 (0,53; 0,87)**
Funkcjonowanie roli społeczne	133/301 (44,20%)	9,30 (7,36; 13,86)	155/311 (49,80%)	7,10 (5,55; 9,23)	**0,70 (0,55; 0,88)**
Funkcjonowanie poznawcze	117/303 (38,60%)	11,10 (9,23; 16,59)	143/324 (44,10%)	8,30 (7,29; 10,87)	**0,73 (0,57; 0,93)**
Funkcjonowanie emocjonalne	91/304 (29,90%)	22,20 (15,97; NO)	111/320 (34,70%)	11,80 (9,20; 15,93)	**0,69 (0,52; 0,92)**
Funkcjonowanie społeczne	120/304 (39,50%)	13,70 (9,26; 19,58)	155/319 (48,60%)	7,30 (5,55; 8,15)	**0,60 (0,47; 0,76)**
Zmęczenie (EORTC QLQ-C30)	150/302 (49,70%)	7,40 (5,59; 9,40)	173/313 (55,30%)	5,40 (3,78; 6,28)	**0,71 (0,57; 0,89)**
Utrata apetytu	114/300 (38,00%)	12,60 (9,30; 20,90)	154/316 (48,70%)	6,90 (5,62; 7,59)	**0,59 (0,46; 0,75)**
Nudności	90/301 (29,00%)	25,0 (16,0; NO)	114/317 (36,00%)	11,0 (9,17; 13,70)	**0,65 (0,49; 0,87)**
Biegunka	96/302 (31,80%)	19,60 (12,65; NO)	172/324 (53,10%)	5,60 (3,91; 6,37)	**0,40 (0,31; 0,51)**
Ból (EORTC QLQ-C30)	136/300 (45,30%)	8,60 (7,39; 13,83)	155/320 (48,40%)	5,70 (5,16; 7,46)	**0,70 (0,56; 0,89)**
Nudności/wymioty	93/304 (30,60%)	24,90 (15,97; NO)	116/321 (36,10%)	11,0 (8,94; 13,70)	**0,67 (0,51; 0,88)**
Duszności	105/300 (35,00%)	16,60 (9,46; 27,86)	116/316 (36,70%)	11,20 (8,90; 13,90)	0,78 (0,60; 1,03)
Bezsenność	105/292 (36,00%)	14,0 (9,53; 26,94)	115/304 (37,80%)	11,10 (8,15; 13,86)	0,86 (0,66; 1,13)
Zaparcia	102/301 (33,90%)	16,10 (12,65; 26,94)	115/319 (36,10%)	10,90 (7,59; 13,90)	0,77 (0,59; 1,01)
EORTC QLQ-HCC18					
Ból barku	105/288 (36,50%)	12,60 (9,23; 19,58)	121/309 (39,20%)	9,40 (7,46; 13,37)	0,82 (0,63; 1,06)
Ból brzucha	93/291 (32,00%)	16,80 (11,17; NO)	132/314 (42,00%)	8,90 (7,23; 11,14)	**0,61 (0,47; 0,80)**
Obrzęk brzucha	96/290 (33,10%)	20,90 (12,88; 36,01)	115/319 (36,10%)	11,10 (9,26; 13,73)	**0,74 (0,56; 0,97)**
Żółtaczka	136/293 (46,40%)	7,50 (5,68; 11,07)	131/321 (40,80%)	8,90 (7,46; 11,76)	1,15 (0,90; 1,46)
Utrata masy mięśniowej	117/281 (41,60%)	11,0 (7,43; 16,0)	149/299 (49,80%)	5,80 (4,80; 8,31)	**0,71 (0,55; 0,91)**
Wczesne uczucie sytości	105/288 (36,50%)	16,0 (9,43; 25,10)	144/309 (46,60%)	7,40 (5,59; 9,17)	**0,60 (0,46; 0,77)**

TTD	STRIDE, N=393		SORA, N=389		HR (95% CI)
	n (%)	Mediana (95% CI)	n (%)	Mediana (95% CI)	
Utrata masy ciała	101/288 (35,10%)	14,30 (11,01; 25,10)	143/305 (46,90%)	7,40 (5,78; 9,23)	**0,56 (0,43; 0,72)**
Ból (EORTC QLQ-HCC18)	116/292 (39,70%)	9,90 (7,49; 16,59)	136/320 (42,50%)	8,10 (5,78; 9,46)	0,80 (0,62; 1,02)
Odżywianie	111/293 (37,90%)	12,90 (9,43; 20,90)	153/320 (47,80%)	7,40 (5,68; 9,23)	**0,63 (0,49; 0,80)**
Zmęczenie (EORTC QLQ-HCC18)	141/293 (48,10%)	7,40 (5,75; 10,09)	166/320 (51,90%)	6,30 (5,49; 7,46)	0,81 (0,64; 1,01)
Gorączka	95/293 (32,40%)	19,20 (12,88; NO)	117/321 (36,40%)	11,80 (8,94; 13,86)	**0,71 (0,54; 0,93)**

W przypadku oceny kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w każdej ocenianej domenie mediana czasu TTD była dłuższa w STRIDE w porównaniu do SORA. Mediana czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia lub jakości życia zgłaszanego przez pacjentów wyniosła 7,5 miesiąca w przypadku STRIDE i 5,7 miesiąca w przypadku sorafenibu. Oszacowany hazard względny dla porównania STRIDE vs SORA wyniósł 0,76 (95% CI: 0,61; 0,96) i był istotny statystycznie, wskazując na istotnie większe wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia u chorych stosujących schemat STRIDE.

Podobnie w przypadku czasu do pogorszenia funkcjonowania fizycznego, mediana w grupie STRIDE była większa niż w SORA, odpowiednio 12,9 vs 7,4 miesięcy, a oszacowany hazard względny wskazywał na korzyść STRIDE i był istotny statystycznie, HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87).

Również w przypadku funkcjonowania w roli społecznej wykazano, że stosowanie schematu STRIDE wiązało się z istotnym wydłużeniem TTD w porównaniu do monoterapii sorafenibem, mediany 9,3 vs 7,1 miesięcy, HR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,88).

W ocenie czasu do pogorszenia funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego i społecznego, wykazano istotne statystycznie korzyści ze stosowania STRIDE w porównaniu do SORA, oszacowane hazardy względne wyniosły odpowiednio HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,93) dla funkcjonowania poznawczego, HR = 0,69 (95% CI: 0,52; 0,92) dla funkcjonowania emocjonalnego oraz HR = 0,60 (95% CI: 0,47; 0,76) dla funkcjonowania społecznego.

W przypadku oceny poszczególnych objawów, dla każdego wykazano liczbowo dłuższą medianę TTD w trakcie stosowania STRIDE w porównaniu z monoterapią sorafenibem, a istotne statystycznie wyniki uzyskano w ocenie zmęczenia (EORTC QLQ-C30): HR = 0,71 (95% CI: 0,57; 0,89); utraty apetytu: HR = 0,59 (95% CI: 0,46; 0,75); nudności: HR = 0,65 (95% CI: 0,49; 0,87); biegunki: HR = 0,40 (95% CI:

0,31; 0,51); bólu (EORTC QLQ-C30): HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89); nudności/wymiotów: HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,88).

W ocenie kwestionariusza dedykowanego pacjentom z rakiem wątrobowokomórkowym EORTC QLQ-HCC18 również wykazano liczbowo większą medianę TTD w zakresie oceny poszczególnych domen w trakcie leczenia STRIDE w porównaniu do SORA (z wyjątkiem żółtaczki). Wyniki porównania na korzyść schematu STRIDE vs monoterapia sorafenibem były istotne statystycznie dla oceny:

- Ból brzucha: HR = 0,61 (95% CI: 0,47; 0,80);
- Obrzęk brzucha: HR = 0,74 (95% CI: 0,56; 0,97);
- Utrata masy mięśniowej: HR = 0,71 (95% CI: 0,55; 0,91);
- Wczesne uczucie sytości: HR = 0,60 (95% CI: 0,46; 0,77);
- Utrata masy ciała: HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,72);
- Odżywianie: HR = 0,63 (95% CI: 0,49; 0,80);
- Gorączka: HR = 0,71 (95% CI: 0,54; 0,93).

5.4.7.2 Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18

W badaniu *HIMALAYA* oceniano również średnie zmiany wyników kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18 w czasie. W ocenie średnich zmian PROs w czasie wykorzystano model mieszany dla powtarzalnych pomiarów (MMRM, z ang. *Mixed Model for Repeated Measures*), ze zmiennymi objaśniającymi w postaci leczenia, wizyty i interakcji leczenie-wizyta oraz wynikiem wartości początkowej jako współzmiennej. Dane przedstawiono w postaci skorygowanej średniej zmiany w ciągu 24 tygodni wraz z 95% CI. Wyniki średnich zmian w 24 tygodniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Średnie zmiany wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024*).

Domena/element	STRIDE, N=393 Średnia zmiana w 24 tyg. (SD)	SORA, N=389 Średnia zmiana w 24 tyg. (SD)
GHS/QoL	-7,0	-6,08
Funkcjonowanie fizyczne	-4,1	-6,3
Rola społeczna	-7,3	-9,5
Funkcjonowanie poznawcze	-0,9	-3,1
Funkcjonowanie emocjonalne	2,8	0,3
Funkcjonowanie społeczne	-1,9	-6,9
Zmęczenie	5,0	7,9

Domena/element	STRIDE, N=393 Średnia zmiana w 24 tyg. (SD)	SORA, N=389 Średnia zmiana w 24 tyg. (SD)
Utrata apetytu	5,9	11,7
Nudności	5,2	5,5
Biegunka	1,7	16,3
Ból barku	-0,5	1,6
Ból brzucha	2,9	6,0
Obrzęk brzucha	-1,4	2,5

W okresie 24 tygodni w żadnej z grup nie zaobserwowano klinicznie istotnego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, funkcjonowania fizycznego i pełnienia ról społecznych, a także funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego i społecznego, ani klinicznie istotnego pogorszenia nasilenia objawów. W przypadku STRIDE w żadnym z ocenianych objawów nie odnotowano klinicznie istotnego pogorszenia, natomiast w grupie sorafenibu zaobserwowano klinicznie istotne pogorszenie w ocenie utraty apetytu i biegunki.

Podczas kilku wizyt kontrolnych (tygodnie 8., 16., 24. i/lub 32.), pogorszenie wyników zgłaszanych przez pacjentów (PROs) było nominalnie istotnie mniejsze (dwustronne $p < 0,05$) w grupie leczonej schematem STRIDE niż w grupie otrzymującej sorafenib podczas jednej lub więcej wizyt, w zakresie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poznawczego i społecznego oraz pod względem zmęczenia, utraty apetytu, bólu brzucha i obrzęków. Żaden z wyników nie osiągnął progu 10-punktowej bezwzględnej zmiany względem wartości wyjściowej, uznawanego za klinicznie istotny.

5.4.7.3 Klinicznie istotna poprawa

W badaniu *HIMALAYA* oceniano szansę uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia w grupie STRIDE względem SORA. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Ocena jakości życia na podstawie wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18; średnie wartości początkowe; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024*).

Domena/element	STRIDE vs SORA OR (95% C)
EORTC QLQ-C30	
GHS/QoL	1,38 (0,89; 2,15)
Funkcjonowanie fizyczne	1,64 (1,00; 2,71)
Rola społeczna	1,41 (0,85; 2,34)
Funkcjonowanie poznawcze	**2,37 (1,49; 3,81)**
Funkcjonowanie emocjonalne	1,45 (0,93; 2,23)

Domena/element	STRIDE vs SORA OR (95% C)
Funkcjonowanie społeczne	**2,22 (1,37; 3,66)**
Zmęczenie	**1,67 (1,14; 2,45)**
Utrata apetytu	1,59 (0,84; 2,95)
Nudności	1,22 (0,56; 2,64)
Biegunka	**5,00 (2,19; 11,85)**
Ból	1,41 (0,90; 2,17)
Nudności i wymioty	0,99 (0,47; 2,04)
Duszności	1,75 (0,99; 3,10)
Bezsenność	**1,56 (1,01; 2,44)**
Zaparcia	0,80 (0,44; 1,46)
EORTC QLQ-HCC18	
Ból barku	1,28 (0,74; 2,21)
Ból brzucha	1,57 (0,90; 2,74)
Obrzęk brzucha	**2,29 (1,18; 4,46)**
Żółtaczka	0,66 (0,37; 1,15)
Utrata masy mięśniowej	**2,24 (1,32; 3,84)**
Wczesne uczucie sytości	1,41 (0,79; 2,57)
Utrata masy ciała	**1,94 (1,07; 3,52)**
Ból	**1,58 (1,01; 2,51)**
Odżywianie	**1,79 (1,04; 3,12)**
Zmęczenie	**1,58 (1,06; 2,34)**
Gorączka	1,54 (0,78; 3,04)

Autorzy badania wykazali, że pacjenci leczeni schematem STRIDE w porównaniu z monoterapią SORA mieli większą szansę (OR >1) wystąpienia klinicznie istotnej poprawy w zakresie GHS/QoL, funkcjonowania fizycznego, roli społecznych, funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego, społecznego oraz w przypadku większości objawów związanych z chorobą. Istotne statystycznie różnice między grupami (dolna granica 95% CI >1) dla porównania STRIDE vs SORA obserwowano w zakresie funkcjonowania poznawczego, funkcjonowania społecznego, zmęczenia (EORTC QLQ-C30), biegunki, bezsenności, obrzęku brzucha, utraty masy mięśniowej, utraty masy ciała, bólu (EORTC QLQ-HCC18), odżywiania i zmęczenia (EORTC QLQ-HCC18).

5.5 Bezpieczeństwo

W badaniu *HIMALAYA* ocena bezpieczeństwa stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Analizę bezpieczeństwa wykonywano w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku, w grupie STRIDE N=388, a w SORA N=374.

Wyniki analizy bezpieczeństwa, podobnie jak analizy skuteczności, dostępne są z różnych punktów odcięcia danych, dla różnych okresów obserwacji. Dane na temat bezpieczeństwa odnaleziono w publikacji *Abou-Alfa 2022* (data odcięcia danych: 27.08.2021 r.; mediana okresu obserwacji wyniosła 33,18 miesiąca dla STRIDE i 32,23 miesiąca dla SORA, a mediana czasu leczenia odpowiednio 5,5 [zakres: 0,4-42,7] miesiąca i 4,1 [zakres: 0,1-38,6] miesiąca), *Sangro 2024a* i doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024a* (data odcięcia danych: 23.01.2023 r.; 4-letni okres obserwacji, mediana okresu obserwacji wyniosła 49,12 miesiąca dla STRIDE i 47,31 miesiąca dla SORA, a mediana czasu leczenia odpowiednio 5,5 [zakres: 0,3-58,8] miesiąca i 4,1 [zakres: 0,1-53,7] miesiąca) oraz doniesieniu konferencyjnym i posterze *Rimassa 2024* (data odcięcia danych: 01.03.2024 r.; 5-letni okres obserwacji [60 miesięcy]).

W publikacji *Abou-Alfa 2022* przedstawiono dane dla ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz dla poszczególnych AEs. W zaktualizowanej analizie o 4-letnim okresie obserwacji, w publikacji *Sangro 2024a* przedstawiono zaktualizowane dane bezpieczeństwa na temat ciężkich AEs (SAEs), a w 5-letnim okresie obserwacji, w doniesieniu *Rimassa 2024*, na temat SAEs związanych z leczeniem.

Każdorazowo istotne statystycznie wyniki wyróżniono **pogrubioną** czcionką.

5.5.1 Ogólne kategorie AEs

W badaniu *HIMALAYA*, w publikacji *Abou-Alfa 2022* (data odcięcia danych: 27.08.2021 r.), przedstawiono dane dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych. Wyniki te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa – ogólne kategorie AEs; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*).

Zdarzenia niepożądane, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
AEs występujące podczas leczenia (TEAEs)				
Jakiekolwiek AEs	378 (97,4%)	357 (95,5%)	1,02 (0,99; 1,05) p = 0,1444	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1432
Jakiekolwiek ciężkie AEs	157 (40,5%)	111 (29,7%)	**1,36 (1,12; 1,66)** **p = 0,0021**	**0,11 (0,04; 0,18)** **NNH = 10 (6; 25)** **p = 0,0017**

Zdarzenia niepożądane, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia	196 (50,5%)	196 (52,4%)	0,96 (0,84; 1,11) p = 0,6015	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,6015
AEs prowadzące do przerwania leczenia	53 (13,7%)	63 (16,8%)	0,81 (0,58; 1,14) p = 0,2223	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2214
AEs prowadzące do opóźnienia podania dawki	134 (34,5%)	178 (47,6%)	**0,73 (0,61; 0,86)** **p = 0,0003**	**-0,13 (-0,20;-0,06)** **NNT = 8 (6; 17)** **p = 0,0002**
AEs prowadzące do zgonu	30 (7,7%)	27 (7,2%)	1,07 (0,65; 1,77) p = 0,7880	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7878
AEs o podłożu immunologicznym	139 (35,8%)	64 (16,5%)	**2,09 (1,61; 2,71)** **p < 0,0001**	**0,19 (0,13; 0,25)** **NNH = 6 (5; 8)** **p < 0,0001**
AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zakończenia leczenia	22 (5,7%)	6 (1,6%)	**3,53 (1,45; 8,62)** **p = 0,0055**	**0,04 (0,01; 0,07)** **NNH = 25 (15; 70)** **p = 0,0024**
Ciężkie (*serious*) AEs o podłożu immunologicznym	41 (10,6%)	4 (1,1%)	**9,88 (3,57; 27,31)** **p < 0,0001**	**0,09 (0,06; 0,13)** **NNH = 11 (8; 16)** **p < 0,0001**
AEs o podłożu immunologicznym wymagające dużych dawek GKS	78 (20,1%)	7 (1,9%)	**10,74 (5,02; 22,97)** **p < 0,0001**	**0,18 (0,14; 0,22)** **NNH = 6 (5; 8)** **p < 0,0001**
AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym	49 (12,6%)	9 (2,4%)	**5,25 (2,62; 10,53)** **p < 0,0001**	**0,10 (0,07; 0,14)** **NNH = 10 (8; 16)** **p < 0,0001**
AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu	6 (1,5%)	0 (0%)	12,53 (0,71; 221,68) p = 0,0846	**0,02 (0,00; 0,03)** **p = 0,0223**
Wątrobowe AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia	54 (13,9%)	39 (10,4%)	1,33 (0,91; 1,96) p = 0,1433	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1398
AEs związane z leczeniem				
Jakiekolwiek AEs	294 (75,8%)	317 (84,8%)	**0,89 (0,83; 0,96)** **p = 0,0019**	**-0,09 (-0,15;-0,03)** **NNT = 12 (7; 30)** **p = 0,0017**
Jakiekolwiek ciężkie AEs	68 (17,5%)	35 (9,4%)	**1,87 (1,28; 2,74)** **p = 0,0013**	**0,08 (0,03; 0,13)** **NNH = 13 (8; 30)** **p = 0,0008**
AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia	100 (25,8%)	138 (36,9%)	**0,70 (0,56; 0,87)** **p = 0,0011**	**-0,11 (-0,18;-0,05)** **NNT = 9 (6; 22)** **p = 0,0009**
AEs prowadzące do przerwania leczenia	32 (8,2%)	41 (11,0%)	0,75 (0,48; 1,17) p = 0,2049	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,2036

Zdarzenia niepożądane, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
AEs prowadzące do opóźnienia podania dawki	83 (21,4%)	144 (38,5%)	**0,56 (0,44; 0,70) p < 0,0001**	**-0,17 (-0,24;-0,11) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001**
AEs prowadzące do zgonu	9 (2,3%)^	3 (0,8%)^^	2,89 (0,79; 10,60) p = 0,1091	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0891
AEs o podłożu immunologicznym	134 (34,5%)	21 (5,6%)	**6,15 (3,97; 9,53) p < 0,0001**	**0,29 (0,24; 0,34) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001**
Ciężkie (*serious*) AEs o podłożu immunologicznym	41 (10,6%)	4 (1,1%)	**9,88 (3,57; 27,31) p < 0,0001**	**0,09 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 16) p < 0,0001**
AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym	49 (12,6%)	9 (2,4%)	**5,25 (2,62; 10,53) p < 0,0001**	**0,10 (0,07; 0,14) NNH = 10 (8; 16) p < 0,0001**
AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu	6 (1,5%)#	0 (0%)	12,53 (0,71; 221,68) p = 0,0846	**0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0223**
Wątrobowe AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia	23 (5,9%)	17 (4,5%)	1,30 (0,71; 2,40) p = 0,3940	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,3910

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ obejmowały: miastenię, zaburzenia układu nerwowego, zapalenie mięśnia sercowego, ostry zespół niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby oraz zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (u 2 chorych);
^^ w tym: krwiak mózgu, niewydolność wątroby i krwiomocz;
# obejmowały: zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie mięśnia sercowego, miastenię i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (u 2 chorych).

W przypadku zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (*treatment-emergent AEs*) w wielu analizowanych przypadkach nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami, w tym dla jakichkolwiek AEs, zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, AEs prowadzące do przerwania leczenia czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Stwierdzono natomiast, że ryzyko występowania jakichkolwiek ciężkich AEs, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym wymagających dużych dawek GKS, AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym, AEs o podłożu immunologicznym, ciężkich AEs o podłożu immunologicznym i AEs o podłożu immunologicznym prowadzących do zakończenia leczenia było istotnie wyższe w grupie STRIDE w porównaniu do grupy SORA, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,12; 1,66), NNH = 10 (95% CI: 6; 25), p = 0,0021, RR = 10,74 (95% CI: 5,02; 22,97), NNH = 6 (95% CI: 5; 8), p < 0,0001, RR = 5,25 (95% CI: 2,62; 10,53), NNH = 10 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001, RR = 2,09 (95% CI: 1,61; 2,71), NNH = 6 (95% CI: 5; 9), p < 0,0001, RR = 9,88 (95% CI: 3,57; 27,31), NNH = 11 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001 i RR = 3,53 (95% CI: 1,45; 8,62), NNH = 25 (95% CI: 15; 70), p = 0,0055. Z kolei AEs prowadzące do opóźnienia podania dawki były

znamiennie rzadsze podczas terapii STRIDE, RR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,86), NNT = 8 (95% CI: 6; 17), p = 0,0003.

Z kolei biorąc pod uwagę AEs związane z leczeniem, istotnie mniejsze ryzyko występowania podczas leczenia STRIDE w odniesieniu do grupy SORA stwierdzono dla: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (RR = 0,89 [95% CI: 0,83; 0,96], NNT = 12 [95% CI: 7; 30], p = 0,0019), AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia (RR = 0,70 [95% CI: 0,56; 0,87], NNT = 9 [95% CI: 6; 22], p = 0,0011) i AEs prowadzących do opóźnienia podania dawki (RR = 0,56 [95% CI: 0,44; 0,70], NNT = 6 [95% CI: 5; 10], p < 0,0001). Natomiast jakiekolwiek ciężkie AEs, AEs o podłożu immunologicznym, ciężkie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym były istotnie częstsze w grupie STRIDE, RR = 1,87 (95% CI: 1,28; 2,74), NNH = 13 (95% CI: 8; 30), p = 0,0013, RR = 6,15 (95% CI: 3,97; 9,53), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001, RR = 9,88 (95% CI: 3,57; 27,31), NNH = 11 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001 oraz RR = 5,25 (95% CI: 2,62; 10,53), NNH = 10 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001.

Zaktualizowana analiza bezpieczeństwa

Dodatkowo w publikacji *Sangro 2024a*, doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024* i posterze *Rimassa 2024b* podano dane na temat częstości występowania ciężkich AEs związanych z leczeniem dla dwóch innych dat odcięcia danych, odpowiednio 23.01.2023 r. i 01.03.2024 r. Dane te zebrano w kolejnej tabeli – podobnie, jak w analizie dla daty odcięcia danych w dniu 27.08.2021 r. ich ryzyko występowania było istotnie, prawie 2-krotnie wyższe podczas terapii STRIDE w porównaniu do leczenia SORA, odpowiednio RR = 1,82 (95% CI: 1,25; 2,66), NNH = 13 (95% CI: 8; 33), p = 0,0019 i RR = 1,77 (95% CI: 1,22; 2,58), NNH = 14 (95% CI: 9; 36), p = 0,0028. Nie stwierdzono żadnych nowych ciężkich AEs związanych z leczeniem w porównaniu do analizy pierwotnej.

Tabela 40. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie AEs związane z leczeniem; uaktualniona analiza, 4 i 5 lat obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024a*, *Rimassa 2024*).

Data odcięcia danych FU	*HIMALAYA* STRIDE (N = 388)	 SORA (N = 374)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ciężkie AEs związane z leczeniem				
23.01.2023 r. 4 lata obserwacji	68 (17,5%)	36 (9,6%)	**1,82 (1,25; 2,66) p = 0,0019**	**0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 33) p = 0,0013**
01.03.2024 r. 5 lat obserwacji	68 (17,5%)	37 (9,9%)	**1,77 (1,22; 2,58) p = 0,0028**	**0,08 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 36) p = 0,0020**

Co więcej w doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024b* przedstawiono także odsetki ciężkich AEs niezwiązanych z leczeniem z analizy pierwotnej, jak i po 5 latach obserwacji – wyniosły one odpowiednio w

grupie STRIDE 23,0% i 24,8% oraz 20,3% i 20,3% w grupie SORA. Różnice między STRIDE, a SORA w obu okresach obserwacji były nieistotne, odpowiednio RR = 1,13 (95% CI: 0,86; 1,48), p = 0,3812 i RR = 1,22 (95% CI: 0,93; 1,59), p = 0,1459.

Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024a* (data odcięcia danych: 23.01.2023 r.) podano, że odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie różnił się między chorymi z sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi chorobami współtowarzyszącymi zarówno w grupie STRIDE, jak i SORA, odpowiednio 21% vs 21% oraz 10% vs 11%.

5.5.2 Poszczególne AEs

W badaniu *HIMALAYA* przedstawiono również szczegółowe dane na temat poszczególnych AEs – zarówno ogółem, jak i w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Informacje pochodzą z publikacji *Abou-Alfa 2022* (data odcięcia danych: 27.08.2021 r.; podano dane na temat ogólnych AEs występujących u ≥ 10% chorych oraz AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia, które odnotowano u ≥ 2% pacjentów). Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*).

AEs, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
Bez względu na stopień nasilenia				
Biegunka	103 (26,5%)	167 (44,7%)	**0,59 (0,49; 0,73) p < 0,0001**	**-0,18 (-0,25;-0,11) NNT = 6 (5; 9) p < 0,0001**
Zaparcia	36 (9,3%)	35 (9,4%)	0,99 (0,64; 1,54) p = 0,9697	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9697
Ból brzucha	46 (11,9%)	63 (16,8%)	0,70 (0,49; 1,00) p = 0,0509	**-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0493**
Nudności	47 (12,1%)	53 (14,2%)	0,85 (0,59; 1,23) p = 0,4010	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4007
Świąd	89 (22,9%)	24 (6,4%)	**3,57 (2,33; 5,48) p < 0,0001**	**0,17 (0,12; 0,21) NNH = 7 (5; 9) p < 0,0001**
Wysypka	87 (22,4%)	51 (13,6%)	**1,64 (1,20; 2,25) p = 0,0020**	**0,09 (0,03; 0,14) NNH = 12 (8; 30) p = 0,0015**
Łysienie	2 (0,5%)	53 (14,2%)	**0,04 (0,01; 0,15) p < 0,0001**	**-0,14 (-0,17;-0,10) NNT = 8 (6; 10) p < 0,0001**

AEs, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	3 (0,8%)	174 (46,5%)	**0,02 (0,01; 0,05) p < 0,0001**	**-0,46 (-0,51;-0,41) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	48 (12,4%)	24 (6,4%)	**1,93 (1,21; 3,08) p = 0,0061**	**0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (10; 55) p = 0,0045**
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	36 (9,3%)	20 (5,3%)	**1,74 (1,02; 2,94) p = 0,0407**	**0,04 (0,00; 0,08) NNH = 26 (14; 397) p = 0,0362**
Zwiększenie aktywności amylazy	29 (7,5%)	10 (2,7%)	**2,80 (1,38; 5,66) p = 0,0042**	**0,05 (0,02; 0,08) NNH = 21 (13; 59) p = 0,0023**
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	20 (5,2%)	29 (7,8%)	0,66 (0,38; 1,15) p = 0,1469	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1445
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	18 (4,6%)	19 (5,1%)	0,91 (0,49; 1,71) p = 0,7771	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,7772
Zwiększenie aktywności lipazy	34 (8,8%)	15 (4,0%)	**2,18 (1,21; 3,94) p = 0,0095**	**0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 77) p = 0,0069**
Zmniejszenie apetytu	66 (17,0%)	67 (17,9%)	0,95 (0,70; 1,29) p = 0,7424	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7425
Astenia	39 (10,1%)	44 (11,8%)	0,85 (0,57; 1,28) p = 0,4485	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4483
Zmęczenie	66 (17,0%)	71 (19,0%)	0,90 (0,66; 1,21) p = 0,4784	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4784
Gorączka	50 (12,9%)	33 (8,8%)	1,46 (0,96; 2,21) p = 0,0743	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0704
Obrzęk obwodowy	33 (8,5%)	19 (5,1%)	1,67 (0,97; 2,89) p = 0,0645	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0592
Kaszel	30 (7,7%)	22 (5,9%)	1,31 (0,77; 2,24) p = 0,3133	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3100
Bezsenność	40 (10,3%)	16 (4,3%)	**2,41 (1,37; 4,23) p = 0,0022**	**0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (11; 43) p = 0,0012**
Niedoczynność tarczycy	47 (12,1%)	16 (4,3%)	**2,83 (1,63; 4,90) p = 0,0002**	**0,08 (0,04; 0,12) NNH = 13 (9; 26) p < 0,0001**
Nadciśnienie tętnicze	23 (5,9%)	68 (18,2%)	**0,33 (0,21; 0,51) p < 0,0001**	**-0,12 (-0,17;-0,08) NNT = 9 (6; 13) p < 0,0001**
Niedokrwistość	36 (9,3%)	33 (8,8%)	1,05 (0,67; 1,65) p = 0,8269	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8268
Hiperkaliemia	20 (5,2%)	13 (3,5%)	1,48 (0,75; 2,94) p = 0,2586	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2530

AEs, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
Hipokaliemia	13 (3,4%)	12 (3,2%)	1,04 (0,48; 2,26) p = 0,9124	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9124
Hiponatremia	21 (5,4%)	15 (4,0%)	1,35 (0,71; 2,58) p = 0,3640	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3604
3. lub 4. stopień nasilenia				
Biegunka	17 (4,4%)	16 (4,3%)	1,02 (0,53; 2,00) p = 0,9441	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9441
Zaparcia	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Ból brzucha	5 (1,3%)	12 (3,2%)	0,40 (0,14; 1,13) p = 0,0837	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0744
Nudności	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Świąd	0 (0%)	1 (0,3%)	0,32 (0,01; 7,86) p = 0,4865	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4737
Wysypka	6 (1,5%)	4 (1,1%)	1,45 (0,41; 5,08) p = 0,5654	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5617
Łysienie	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	0 (0%)	34 (9,1%)	**0,01 (0,00; 0,23) p = 0,0027**	**-0,09 (-0,12;-0,06) NNT = 11 (9; 17) p < 0,0001**
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	20 (5,2%)	12 (3,2%)	1,61 (0,80; 3,24) p = 0,1853	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1783
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	10 (2,6%)	7 (1,9%)	1,38 (0,53; 3,58) p = 0,5116	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5083
Zwiększenie aktywności amylazy	14 (3,6%)	4 (1,1%)	**3,37 (1,12; 10,16) p = 0,0306**	**0,03 (0,00; 0,05) NNH = 40 (22; 244) p = 0,0194**
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	3 (0,8%)	8 (2,1%)	0,36 (0,10; 1,35) p = 0,1306	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1166
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	8 (2,1%)	7 (1,9%)	1,10 (0,40; 3,01) p = 0,8502	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8500
Zwiększenie aktywności lipazy	24 (6,2%)	11 (2,9%)	**2,10 (1,05; 4,23) p = 0,0372**	**0,03 (0,00; 0,06) NNH = 31 (17; 335) p = 0,0309**
Zmniejszenie apetytu	5 (1,3%)	3 (0,8%)	1,61 (0,39; 6,67) p = 0,5142	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5082
Astenia	7 (1,8%)	10 (2,7%)	0,67 (0,26; 1,75) p = 0,4196	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4179
Zmęczenie	8 (2,1%)	11 (2,9%)	0,70 (0,29; 1,72) p = 0,4390	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4377

AEs, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
Gorączka	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Obrzęk obwodowy	2 (0,5%)	0 (0%)	4,82 (0,23; 100,07) p = 0,3095	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2487
Kaszel	0 (0%)	1 (0,3%)	0,32 (0,01; 7,86) p = 0,4865	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4737
Bezsenność	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Niedoczynność tarczycy	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Nadciśnienie tętnicze	7 (1,8%)	23 (6,1%)	**0,29 (0,13; 0,68) p = 0,0040**	**-0,04 (-0,07;-0,02) NNT = 24 (15; 64) p = 0,0021**
Niedokrwistość	11 (2,8%)	12 (3,2%)	0,88 (0,39; 1,98) p = 0,7634	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7635
Hiperkaliemia	6 (1,5%)	9 (2,4%)	0,64 (0,23; 1,79) p = 0,3969	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3945
Hipokaliemia	4 (1,0%)	2 (0,5%)	1,93 (0,36; 10,46) p = 0,4469	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4357
Hiponatremia	16 (4,1%)	11 (2,9%)	1,40 (0,66; 2,98) p = 0,3800	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3757

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie poszczególnych AEs bez względu na stopień nasilenia istotnie częściej podczas terapii STRIDE w porównaniu do leczenia SORA występowały: świąd (RR = 3,57 [95% CI: 2,33; 5,48], NNH = 7 [95% CI: 5; 9], p < 0,0001), wysypka (RR = 1,64 [95% CI: 1,20; 2,25], NNH = 12 [95% CI: 8; 30], p = 0,0020), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 1,93 [95% CI: 1,21; 3,08], NNH = 17 [95% CI: 10; 55], p = 0,0061), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (RR = 1,74 [95% CI: 1,02; 2,94], NNH = 26 [95% CI: 14; 397], p = 0,0407), zwiększenie aktywności amylazy (RR = 2,80 [95% CI: 1,38; 5,66], NNH = 21 [95% CI: 13; 59], p = 0,0042), zwiększenie aktywności lipazy (RR = 2,18 [95% CI: 1,21; 3,94], NNH = 22 [95% CI: 13; 77], p = 0,0095), bezsenność (RR = 2,41 [95% CI: 1,37; 4,23], NNH = 17 [95% CI: 11; 43], p = 0,0022) i niedoczynność tarczycy (RR = 2,83 [95% CI: 1,63; 4,90], NNH = 13 [95% CI: 9; 26], p = 0,0002). Natomiast znamiennie mniejsze ryzyko pojawienia się podczas leczenia STRIDE w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczyło: łysienia (RR = 0,04 [95% CI: 0,01; 0,15], NNT = 8 [95% CI: 6; 10], p < 0,0001), zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 0,02 [95% CI: 0,01; 0,05], NNT = 3 [95% CI: 2; 3], p < 0,0001) i nadciśnienia (RR = 0,33 [95% CI: 0,21; 0,51], NNT = 9 [95% CI: 6; 13], p < 0,0001).

Dla oceny AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia znamiennie mniejsze ryzyko pojawienia się podczas terapii STRIDE w odniesieniu do grupy SORA odnotowano dla zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,23], NNT = 11 [95% CI: 9; 17], p = 0,0027) i nadciśnienia (RR = 0,29 [95% CI: 0,13; 0,68], NNT = 24 [95% CI: 15; 64], p = 0,0040). Znamiennie częściej w grupie STRIDE odnotowano natomiast zwiększenie aktywności amylazy, RR = 3,37 (95% CI: 1,12; 10,16), NNH = 40 (95% CI: 22; 244), p = 0,0306 i zwiększenie aktywności lipazy, RR = 2,10 (95% CI: 1,05; 4,23), NNH = 31 (95% CI: 17; 335), p = 0,0372.

5.5.3 Poszczególne AEs związane z leczeniem

W ramach oceny bezpieczeństwa, w badaniu *HIMALAYA* analizowano również poszczególne AEs związane z leczeniem – zarówno ogółem, jak i w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej. Informacje pochodzą z publikacji *Abou-Alfa 2022* (data odcięcia danych: 27.08.2021 r.).

Tabela 42. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs związane z leczeniem; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*).

AEs, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
Bez względu na stopień nasilenia				
Niedoczynność tarczycy	42 (10,8%)	8 (2,1%)	**5,06 (2,41; 10,63) p < 0,0001**	**0,09 (0,05; 0,12) NNH = 12 (9; 19) p < 0,0001**
Nadciśnienie tętnicze	3 (0,8%)	56 (15,0%)	**0,05 (0,02; 0,16) p < 0,0001**	**-0,14 (-0,18;-0,10) NNT = 8 (6; 10) p < 0,0001**
Biegunka	64 (16,5%)	145 (38,8%)	**0,43 (0,33; 0,55) p < 0,0001**	**-0,22 (-0,28;-0,16) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001**
Łysienie	1 (0,3%)	47 (12,6%)	**0,02 (0,00; 0,15) p = 0,0001**	**-0,12 (-0,16;-0,09) NNT = 9 (7; 12) p < 0,0001**
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	2 (0,5%)	164 (43,9%)	**0,01 (0,00; 0,05) p < 0,0001**	**-0,43 (-0,48;-0,38) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001**
Świąd	66 (17,0%)	21 (5,6%)	**3,03 (1,89; 4,85) p < 0,0001**	**0,11 (0,07; 0,16) NNH = 9 (7; 15) p < 0,0001**
Wysypka	76 (19,6%)	46 (12,3%)	**1,59 (1,14; 2,23) p = 0,0069**	**0,07 (0,02; 0,12) NNH = 14 (9; 48) p = 0,0057**
Astenia	11 (2,8%)	27 (7,2%)	**0,39 (0,20; 0,78) p = 0,0076**	**-0,04 (-0,07;-0,01) NNT = 23 (14; 78) p = 0,0056**

AEs, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
Zmęczenia	30 (7,7%)	55 (14,7%)	**0,53 (0,34; 0,80) p = 0,0028**	**-0,07 (-0,11;-0,03) NNT = 15 (9; 40) p = 0,0022**
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	18 (4,6%)	8 (2,1%)	2,17 (0,95; 4,93) p = 0,0645	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0552
Zwiększenie aktywności amylazy	21 (5,4%)	4 (1,1%)	**5,06 (1,75; 14,60) p = 0,0027**	**0,04 (0,02; 0,07) NNH = 24 (15; 54) p = 0,0006**
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	22 (5,7%)	10 (2,7%)	**2,12 (1,02; 4,42) p = 0,0447**	**0,03 (0,00; 0,06) NNH = 34 (18; 577) p = 0,0375**
Zwiększenie aktywności lipazy	25 (6,4%)	10 (2,7%)	**2,41 (1,17; 4,95) p = 0,0166**	**0,04 (0,01; 0,07) NNH = 27 (15; 121) p = 0,0120**
3. lub 4. stopień nasilenia				
Niedoczynność tarczycy	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Nadciśnienie tętnicze	1 (0,3%)	20 (5,3%)	**0,05 (0,01; 0,36) p = 0,0030**	**-0,05 (-0,07;-0,03) NNT = 20 (14; 37) p < 0,0001**
Biegunka	13 (3,4%)	15 (4,0%)	0,84 (0,40; 1,73) p = 0,6287	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6287
Łysienie	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	0 (0%)	33 (8,8%)	**0,01 (0,00; 0,23) p = 0,0029**	**-0,09 (-0,12;-0,06) NNT = 12 (9; 17) p < 0,0001**
Świąd	0 (0%)	1 (0,3%)	0,32 (0,01; 7,86) p = 0,4865	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4737
Wysypka	6 (1,5%)	4 (1,1%)	1,45 (0,41; 5,08) p = 0,5654	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5617
Astenia	2 (0,5%)	9 (2,4%)	**0,21 (0,05; 0,98) p = 0,0478**	**-0,02 (-0,04; 0,00) NNT = 53 (28; 549) p = 0,0301**
Zmęczenie	6 (1,5%)	5 (1,3%)	1,16 (0,36; 3,76) p = 0,8087	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,8082
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	4 (1,0%)	3 (0,8%)	1,29 (0,29; 5,70) p = 0,7414	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7401
Zwiększenie aktywności amylazy	10 (2,6%)	1 (0,3%)	**9,64 (1,24; 74,93) p = 0,0303**	**0,02 (0,01; 0,04) NNH = 44 (26; 155) p = 0,0064**
Zwiększenie aktywności	9 (2,3%)	6 (1,6%)	1,45 (0,52; 4,02) p = 0,4800	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4757

AEs, n (%)	*HIMALAYA* STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
aminotransferazy asparaginianowej				
Zwiększenie aktywności lipazy	17 (4,4%)	8 (2,1%)	2,05 (0,89; 4,69) p = 0,0897	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0799

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku oceny AEs związanych z leczeniem bez względu na stopień nasilenia istotnie częściej podczas terapii STRIDE w porównaniu do leczenia SORA występowały: niedoczynność tarczycy (RR = 5,06 [95% CI: 2,41; 10,63], NNH = 12 [95% CI: 9; 19], p < 0,0001), świąd (RR = 3,03 [95% CI: 1,89; 4,85], NNH = 9 [95% CI: 7; 15], p < 0,0001), wysypka (RR = 1,59 [95% CI: 1,14; 2,23], NNH = 14 [95% CI: 9; 48], p = 0,0069), zwiększenie aktywności amylazy (RR = 5,06 [95% CI: 1,75; 14,60], NNH = 24 [95% CI: 15; 54], p = 0,0027), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 2,12 [95% CI: 1,02; 4,42], NNH = 34 [95% CI: 18; 577], p = 0,0447) i zwiększenie aktywności lipazy (RR = 2,41 [95% CI: 1,17; 4,95], NNH = 27 [95% CI: 15; 121], p = 0,0166). Z kolei znamiennie mniejsze ryzyko pojawienia się podczas leczenia STRIDE w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczyło: nadciśnienia (RR = 0,05 [95% CI: 0,02; 0,16], NNT = 8 [95% CI: 6; 10], p < 0,0001), biegunki (RR = 0,43 [95% CI: 0,33; 0,55], NNT = 5 [95% CI: 4; 7], p < 0,0001), łysienia (RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,15], NNT = 9 [95% CI: 7; 12], p < 0,0001), zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,05], NNT = 3 [95% CI: 3; 3], p < 0,0001), astenii (RR = 0,39 [95% CI: 0,20; 0,78], NNT = 23 [95% CI: 14; 78], p = 0,0076) i zmęczenia (RR = 0,53 [95% CI: 0,34; 0,80], NNT = 15 [95% CI: 9; 40], p = 0,0028).

Dla analizy uwzględniającej tylko AEs związane z leczeniem w 3. lub 4. stopniu nasilenia istotnie mniejsze ryzyko pojawienia się podczas terapii STRIDE w odniesieniu do grupy SORA odnotowano dla nadciśnienia (RR = 0,05 [95% CI: 0,01; 0,36], NNT = 20 [95% CI: 14; 37], p = 0,0030), zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,23], NNT = 12 [95% CI: 9; 17], p = 0,0029) i astenii (RR = 0,21 [95% CI: 0,05; 0,98], NNT = 53 [95% CI: 28; 549], p = 0,0478). Znamiennie częściej w grupie STRIDE odnotowano natomiast zwiększenie aktywności amylazy, RR = 9,64 (95% CI: 1,24; 74,93), NNH = 44 (95% CI: 26; 155), p = 0,0303. Dodatkowo autorzy publikacji *Abou-Alfa 2022* podali, że częstość występowania zdarzeń krwotocznych związanych z terapią w 3. lub 4. stopniu nasilenia była podobna między wyróżnionymi grupami – podczas terapii STRIDE wynosiła 0,5%, a u pacjentów leczonych SORA 1,1%, RR = 0,48 (95% CI: 0,09; 2,62), p = 0,3977.

5.5.4 Kategorie ciężkich AEs

Wyniki oceny kategorii poszczególnych ciężkich (*serious*) AEs (SAE) bez względu na stopień nasilenia zaprezentowano w zaktualizowanej analizie bezpieczeństwa, dla 4-letniego okresu obserwacji. Informacje pochodzą z publikacji *Sangro 2024a* (data odcięcia danych: 23.01.2023 r.; mediana czasu leczenia odpowiednio 5,5 [zakres: 0,3-58,8] miesiąca i 4,1 [zakres: 0,1-53,7] miesiąca). Dane te zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 43. Ocena bezpieczeństwa – kategorie ciężkich AEs; zaktualizowana analiza: 4 lata obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024a*).

Kategoria AEs, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
Bez względu na stopień nasilenia				
Zakażenia i zarażenia	46 (11,9%)	24 (6,4%)	**1,85 (1,15; 2,96) p = 0,0109**	**0,05 (0,01; 0,10) NNH = 19 (11; 73) p = 0,0087**
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8 (2,1%)	4 (1,1%)	1,93 (0,59; 6,35) p = 0,2804	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2682
Zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego	6 (1,5%)	3 (0,8%)	1,93 (0,49; 7,65) p = 0,3507	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3387
Zaburzenia układu immunologicznego	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Zaburzenia endokrynologiczne	4 (1,0%)	0 (0%)	8,68 (0,47; 160,59) p = 0,1468	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0725
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	18 (4,6%)	7 (1,9%)	**2,48 (1,05; 5,87) p = 0,0389**	**0,03 (0,00; 0,05) NNH = 37 (19; 379) p = 0,0302**
Zaburzenia psychiczne	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Zaburzenia układu nerwowego	14 (3,6%)	7 (1,9%)	1,93 (0,79; 4,72) p = 0,1511	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1404
Zaburzenia oka	3 (0,8%)	0 (0%)	6,75 (0,35; 130,20) p = 0,2061	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1329
Zaburzenia ucha i błędnika	0 (0%)	1 (0,3%)	0,32 (0,01; 7,86) p = 0,4865	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4737
Zaburzenia serca	10 (2,6%)	8 (2,1%)	1,20 (0,48; 3,02) p = 0,6909	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6899
Zaburzenia naczyniowe	6 (1,5%)	2 (0,5%)	2,89 (0,59; 14,24) p = 0,1917	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1665
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	9 (2,3%)	10 (2,7%)	0,87 (0,36; 2,11) p = 0,7541	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7542

Kategoria AEs, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
piersiowej i śródpiersia				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	48 (12,4%)	36 (9,6%)	1,29 (0,85; 1,93) p = 0,2282	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2250
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	14 (3,6%)	15 (4,0%)	0,90 (0,44; 1,84) p = 0,7717	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7718
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7 (1,8%)	10 (2,7%)	0,67 (0,26; 1,75) p = 0,4196	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4179
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	6 (1,5%)	2 (0,5%)	2,89 (0,59; 14,24) p = 0,1917	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1665
Zaburzenia nerkowe i układu moczowego	7 (1,8%)	7 (1,9%)	0,96 (0,34; 2,72) p = 0,9447	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9447
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10 (2,6%)	9 (2,4%)	1,07 (0,44; 2,61) p = 0,8798	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8797
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	9 (2,3%)	0 (0%)	**18,32 (1,07; 313,58) p = 0,0448**	**0,02 (0,01; 0,04) NNH = 44 (26; 135) p = 0,0040**
Urazy, zatrucia i powikłania procedur	6 (1,5%)	4 (1,1%)	1,45 (0,41; 5,08) p = 0,5654	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5617

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości kategorii ciężkich AEs nie stwierdzono różnic między STRIDE, a SORA, ale dla zakażeń i zarażeń, zaburzeń metabolizmu i odżywiania oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stwierdzono, że ryzyko ich występowania jest znamiennie wyższe w grupie STRIDE, odpowiednio RR = 1,85 (95% CI: 1,15; 2,96), NNH = 19 (95% CI: 11; 73), p = 0,0109, RR = 2,48 (95% CI: 1,05; 5,87), NNH = 37 (95% CI: 19; 379), p = 0,0389 i RR = 18,32 (95% CI: 1,07; 313,58), NNH = 44 (95% CI: 26; 135), p = 0,0448.

5.5.5 Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym

W badaniu *HIMALAYA* przedstawiono również informacje na temat poszczególnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, które odnotowano w badaniu *HIMALAYA* (publikacja *Abou-Alfa 2022*; data odcięcia danych: 27.08.2021 r.). Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs o podłożu immunologicznym; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*).

Zdarzenia niepożądane, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
Zapalenie płuc	4 (1,0%)	0 (0%)	8,68 (0,47; 160,59) p = 0,1468	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0725

Zdarzenia niepożądane, n (%)	*HIMALAYA* STRIDE (N = 388)	*HIMALAYA* SORA (N = 374)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zdarzenia wątrobowe	29 (7,5%)	1 (0,3%)	**27,95 (3,83; 204,17) p = 0,0010**	**0,07 (0,05; 0,10) NNH = 14 (11; 23) p < 0,0001**
Biegunka/zapalenie jelita grubego	20 (5,2%)	0 (0%)	**39,52 (2,40; 651,15) p = 0,0101**	**0,05 (0,03; 0,07) NNH = 20 (14; 35) p < 0,0001**
Niewydolność nadnerczy	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Zdarzenia związane z nadczynnością tarczycy	2 (0,5%)	0 (0%)	4,82 (0,23; 100,07) p = 0,3095	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2487
Zapalenie przysadki mózgowej	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Zdarzenia związane z niedoczynnością tarczycy	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Zapalenie tarczycy	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Zdarzenia nerkowe	3 (0,8%)	0 (0%)	6,75 (0,35; 130,20) p = 0,2061	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1329
Zapalenie skóry/wysypka	12 (3,1%)	5 (1,3%)	2,31 (0,82; 6,50) p = 0,1117	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0979
Zdarzenia trzustkowe	7 (1,8%)	0 (0%)	14,46 (0,83; 252,29) p = 0,0671	**0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0125**
Zapalenie mięśnia sercowego	2 (0,5%)	0 (0%)	4,82 (0,23; 100,07) p = 0,3095	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2487
Miastenia (*myasthenia gravis*)	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Zapalenie mięśni	3 (0,8%)	0 (0%)	6,75 (0,35; 130,20) p = 0,2061	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1329
Inne rzadkie/różne	3 (0,8%)	1 (0,3%)	2,89 (0,30; 27,68) p = 0,3568	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3295

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości analizowanych przypadków nie stwierdzono znamiennych różnic między wyróżnionymi grupami, jedynie zdarzenia wątrobowe i biegunka/zapalenie jelita grubego występowały znamiennie częściej w grupie STRIDE niż w grupie SORA, odpowiednio RR = 27,95 (95% CI: 3,83; 204,17), NNH = 14 (95% CI: 11; 23), p = 0,0010 i RR = 39,52 (95% CI: 2,40; 651,15), NNH = 20 (95% CI: 14; 35), p = 0,0101.

5.5.6 Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zakończenia leczenia

W badaniu *HIMALAYA* przedstawiono również informacje na temat poszczególnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, które doprowadziły do zakończenia prowadzonej terapii (publikacja *Abou-Alfa 2022*; data odcięcia danych: 27.08.2021 r.). Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs o podłożu immunologicznym, które doprowadziły do zakończenia leczenia; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*).

Zdarzenia niepożądane, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
Zapalenie płuc	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Zdarzenia wątrobowe	9 (2,3%)	0 (0%)	**18,32 (1,07; 313,58)** **p = 0,0448**	**0,02 (0,01; 0,04)** **NNH = 44 (26; 135)** **p = 0,0040**
Biegunka/zapalenie jelita grubego	5 (1,3%)	0 (0%)	10,60 (0,59; 191,11) p = 0,1095	**0,01 (0,00; 0,03)** **p = 0,0400**
Niewydolność nadnerczy	0 (0%)	0 (0%)	0,96 (0,02; 48,46) p = 0,9854	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zdarzenia nerkowe	2 (0,5%)	0 (0%)	4,82 (0,23; 100,07) p = 0,3095	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2487
Zapalenie skóry/wysypka	2 (0,5%)	6 (1,6%)	0,32 (0,07; 1,58) p = 0,1627	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1436
Zapalenie mięśnia sercowego	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Zapalenie mięśni	2 (0,5%)	0 (0%)	4,82 (0,23; 100,07) p = 0,3095	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2487
Inne rzadkie/różne	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości analizowanych przypadków nie stwierdzono znamiennych różnic między wyróżnionymi grupami, jedynie zdarzenia wątrobowe prowadzące do zakończenia terapii odnotowano istotnie częściej w grupie STRIDE niż w grupie SORA, odpowiednio RR = 18,32 (95% CI: 1,07; 313,58), NNH = 44 (95% CI: 26; 135), p = 0,0448.

5.5.7 Wątrobowe AEs

W badaniu *HIMALAYA* następnej tabeli podsumowano informacji o wątrobowych zdarzeniach niepożądanych, przedstawiono je z podziałem na jakiekolwiek i związane z prowadzoną terapią (publikacja *Abou-Alfa 2022*; data odcięcia danych: 27.08.2021 r.). Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa – wątrobowe AEs; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*).

Zdarzenia niepożądane, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
Jakiekolwiek wątrobowe AEs				
Jakiekolwiek AEs wątrobowe	144 (37,1%)	121 (32,4%)	1,15 (0,94; 1,39) p = 0,1689	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1670
AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia	54 (13,9%)	39 (10,4%)	1,33 (0,91; 1,96) p = 0,1433	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1398
Jakiekolwiek objawy lub nieprawidłowości w badaniach związane z wątrobą	112 (28,9%)	107 (28,6%)	1,01 (0,81; 1,26) p = 0,9377	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9377
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	36 (9,3%)	20 (5,3%)	**1,74 (1,02; 2,94) p = 0,0407**	**0,04 (0,00; 0,08) NNH = 26 (14; 397) p = 0,0362**
Wodobrzusze	25 (6,4%)	20 (5,3%)	1,20 (0,68; 2,13) p = 0,5220	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5205
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	48 (12,4%)	24 (6,4%)	**1,93 (1,21; 3,08) p = 0,0061**	**0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (10; 55) p = 0,0045**
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	16 (4,1%)	9 (2,4%)	1,71 (0,77; 3,83) p = 0,1893	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1808
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	20 (5,2%)	29 (7,8%)	0,66 (0,38; 1,15) p = 0,1469	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1445
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	18 (4,6%)	19 (5,1%)	0,91 (0,49; 1,71) p = 0,7771	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,7772
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1,93 (0,18; 21,17) p = 0,5913	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5823
Nieprawidłowa funkcja wątroby	4 (1,0%)	6 (1,6%)	0,64 (0,18; 2,26) p = 0,4906	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4885
Ból wątroby	1 (0,3%)	3 (0,8%)	0,32 (0,03; 3,08) p = 0,3245	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,3027
Hiperbilirubinemia	3 (0,8%)	9 (2,4%)	0,32 (0,09; 1,18) p = 0,0867	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0723
Hipoalbuminemia	14 (3,6%)	12 (3,2%)	1,12 (0,53; 2,40) p = 0,7614	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7610
Nieprawidłowe badanie czynności wątroby	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1,93 (0,18; 21,17) p = 0,5913	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5823
Zwiększona czynność wątroby	3 (0,8%)	0 (0%)	6,75 (0,35; 130,20) p = 0,2061	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1329

Zdarzenia niepożądane, n (%)	*HIMALAYA* STRIDE (N = 388)	*HIMALAYA* SORA (N = 374)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zwiększona aktywność transaminaz	7 (1,8%)	6 (1,6%)	1,12 (0,38; 3,32) p = 0,8315	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8312
Jakakolwiek niewydolność wątroby, włóknienie i marskość wątroby oraz inne stany związane z uszkodzeniem wątroby	18 (4,6%)	16 (4,3%)	1,08 (0,56; 2,09) p = 0,8093	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8091
Krwotok z żylaków żołądka	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Marskość wątroby	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Encefalopatia wątrobowa	2 (0,5%)	5 (1,3%)	0,39 (0,08; 1,98) p = 0,2529	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2381
Niewydolność wątroby	3 (0,8%)	5 (1,3%)	0,58 (0,14; 2,40) p = 0,4511	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4474
Uszkodzenie komórek wątroby	3 (0,8%)	0 (0%)	6,75 (0,35; 130,20) p = 0,2061	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1329
Zespół wątrobowo-nerkowy	0 (0%)	2 (0,5%)	0,19 (0,01; 4,00) p = 0,2875	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2428
Żylaki przełyku	3 (0,8%)	1 (0,3%)	2,89 (0,30; 27,68) p = 0,3568	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3295
Krwotok z żylaków przełyku	1 (0,3%)	2 (0,5%)	0,48 (0,04; 5,29) p = 0,5505	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5440
Gastropatia związana z nadciśnieniem wrotnym	2 (0,5%)	0 (0%)	4,82 (0,23; 100,07) p = 0,3095	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2487
Jakiekolwiek niezakaźne zapalenie wątroby	19 (4,9%)	0 (0%)	**37,60 (2,28; 620,45)** **p = 0,0112**	**0,05 (0,03; 0,07)** **NNH = 21 (15; 38)** **p < 0,0001**
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	2 (0,5%)	0 (0%)	4,82 (0,23; 100,07) p = 0,3095	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2487
Zapalenie wątroby	13 (3,4%)	0 (0%)	**26,03 (1,55; 436,28)** **p = 0,0235**	**0,03 (0,01; 0,05)** **NNH = 30 (20; 67)** **p = 0,0004**
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	4 (1,0%)	0 (0%)	8,68 (0,47; 160,59) p = 0,1468	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0725
Wątrobowe AEs związane z prowadzonym leczeniem				
Jakiekolwiek AEs	66 (17,0%)	46 (12,3%)	1,38 (0,98; 1,96) p = 0,0683	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0651
AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia	23 (5,9%)	17 (4,5%)	1,30 (0,71; 2,40) p = 0,3940	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,3910

Zdarzenia niepożądane, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
Jakiekolwiek objawy lub nieprawidłowości w badaniach związane z wątrobą	44 (11,3%)	41 (11,0%)	1,03 (0,69; 1,54) p = 0,8685	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8685
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	18 (4,6%)	8 (2,1%)	2,17 (0,95; 4,93) p = 0,0645	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0552
Wodobrzusze	1 (0,3%)	2 (0,5%)	0,48 (0,04; 5,29) p = 0,5505	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5440
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	22 (5,7%)	10 (2,7%)	**2,12 (1,02; 4,42) p = 0,0447**	**0,03 (0,00; 0,06) NNH = 34 (18; 577) p = 0,0375**
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	5 (1,3%)	1 (0,3%)	4,82 (0,57; 41,06) p = 0,1502	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1060
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	6 (1,5%)	10 (2,7%)	0,58 (0,21; 1,58) p = 0,2842	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2798
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	5 (1,3%)	4 (1,1%)	1,20 (0,33; 4,45) p = 0,7799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7792
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0,96 (0,06; 15,35) p = 0,9792	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9792
Nieprawidłowa funkcja wątroby	3 (0,8%)	5 (1,3%)	0,58 (0,14; 2,40) p = 0,4511	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4474
Ból wątroby	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Hiperbilirubinemia	0 (0%)	3 (0,8%)	0,14 (0,01; 2,66) p = 0,1892	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1292
Hipoalbuminemia	3 (0,8%)	1 (0,3%)	2,89 (0,30; 27,68) p = 0,3568	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3295
Nieprawidłowe badanie czynności wątroby	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Zwiększona czynność wątroby	3 (0,8%)	0 (0%)	6,75 (0,35; 130,20) p = 0,2061	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1329
Zwiększona aktywność transaminaz	5 (1,3%)	4 (1,1%)	1,20 (0,33; 4,45) p = 0,7799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7792
Jakakolwiek niewydolność wątroby, włóknienie i marskość wątroby oraz inne stany związane z uszkodzeniem wątroby	3 (0,8%)	6 (1,6%)	0,48 (0,12; 1,91) p = 0,2994	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2911
Krwotok z żylaków żołądka	0 (0%)	0 (0%)	-	-

Zdarzenia niepożądane, n (%)	*HIMALAYA*		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)		
Marskość wątroby	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Encefalopatia wątrobowa	0 (0%)	2 (0,5%)	0,19 (0,01; 4,00) p = 0,2875	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2428
Niewydolność wątroby	1 (0,3%)	2 (0,5%)	0,48 (0,04; 5,29) p = 0,5505	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5440
Uszkodzenie komórek wątroby	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zespół wątrobowo-nerkowy	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Żylaki przełyku	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Krwotok z żylaków przełyku	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Gastropatia związana z nadciśnieniem wrotnym	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Jakiekolwiek niezakaźne zapalenie wątroby	18 (4,6%)	0 (0%)	**35,67 (2,16; 589,75) p = 0,0125**	**0,05 (0,02; 0,07) NNH = 22 (15; 41) p < 0,0001**
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	1 (0,3%)	0 (0%)	2,89 (0,12; 70,77) p = 0,5151	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4818
Zapalenie wątroby	13 (3,4%)	0 (0%)	**26,03 (1,55; 436,28) p = 0,0235**	**0,03 (0,01; 0,05) NNH = 30 (20; 67) p = 0,0004**
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	4 (1,0%)	0 (0%)	8,68 (0,47; 160,59) p = 0,1468	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0725

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku jakichkolwiek wątrobowych AEs istotne różnice na niekorzyść STRIDE odnotowano dla zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (RR = 1,74 [95% CI: 1,02; 2,94], NNH = 26 [95% CI: 14; 397], p = 0,0407), zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 1,93 [95% CI: 1,21; 3,08], NNH = 17 [95% CI: 10; 55], p = 0,0045), jakiegokolwiek niezakaźnego zapalenia wątroby (RR = 37,74 [95% CI: 2,28; 620,45], NNH = 21 [95% CI: 15; 38], p = 0,0112) i zapalenia wątroby (RR = 26,03 [95% CI: 1,55; 436,28], NNH = 30 [95% CI: 20; 67], p = 0,0235).

Z kolei biorąc pod uwagę AEs związane z prowadzoną terapią istotnie częściej podczas terapii STRIDE w odniesieniu do grupy kontrolnej stwierdzono: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 2,12 [95% CI: 1,02; 4,42], NNH = 34 [95% CI: 18; 577], p = 0,0447), jakiekolwiek niezakaźne zapalenie wątroby (RR = 35,67 [95% CI: 2,16; 589,75], NNH = 22 [95% CI: 15; 41], p = 0,0125) i zapalenie wątroby (RR = 26,03 [95% CI: 1,55; 436,28], NNH = 30 [95% CI: 20; 67], p = 0,0235).

6 Durwalumab + tremelimumab vs atezolizumab + bewacyzumab – porównanie pośrednie

6.1 Metodyka porównania pośredniego

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono żadnych badań, które bezpośrednio porównywałyby terapię schematem STRIDE z uwzględnianym komparatorem – leczeniem skojarzonym atezolizumabem i bewacyzumabem. Zleceniodawca dostarczył jednak wyniki zakotwiczonej analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji), w ramach której oceniano wzajemną skuteczność obu wspomnianych schematów, po dopasowaniu populacji badania *HIMALAYA* (indywidualne dane pacjentów otrzymujących terapię STRIDE – wyniki dla mediany okresu obserwacji 33,2 mies. – analiza pierwotna) do populacji badania *IMbrave150* (opublikowane wyniki, dane z uaktualnionej analizy dla mediany okresu obserwacji 15,6 mies.), oceniającego zastosowanie ATEZO+BEVA w populacji chorych z uHCC, nie otrzymujących wcześniejszego leczenia systemowego. Wyniki wspomnianej analizy MAIC zostały przedstawione na konferencji ISPOR 2023 i obecnie są dostępne w postaci doniesienia konferencyjnego *Qin 2023* wraz z towarzyszącym posterem *Qin 2023a* oraz w dodatkowych materiałach dostarczonych przez Zleceniodawcę [redacted].

Autorzy przeprowadzili tzw. zakotwiczoną analizę (ang. *anchored*) MAIC, pozwalającą porównać (po dopasowaniu populacji) obie interwencje przez wspólny komparator (w tym przypadku sorafenib), co wzmacniało wiarygodność przeprowadzonego oszacowania. Ogółem, autorzy zdecydowali się na przeprowadzenie dopasowanego porównania z uwagi na potencjalną heterogeniczność badań *HIMALAYA* oraz *IMbrave150*. W przypadku badania *IMbrave150,* populacja ITT obejmowała 16% pacjentów z Chin kontynentalnych (co przekładało się na proporcje pacjentów z WZW typu B), w porównaniu do braku takich pacjentów w badaniu *HIMALAYA*; ponadto w badaniu *IMbrave150* obserwowano więcej pacjentów z zajęciem dużych naczyń krwionośnych (zajęcie makronaczyniowe, ang. *macrovascular invasion*, MVI) lub rozprzestrzenieniem poza wątrobę (EHS, ang. *extrahepatic spread*): 75% vs 66% (w tym samo MVI 40% vs 25%), więcej pacjentów z WZW typu B: 48% vs 31%, oraz mniej chorych z WZW typu C: 22% vs 27%. Obserwowano również różnice w kontekście etiologii choroby – w badaniu *IMbrave150* uwzględniono mniej pacjentów o niewirusowej etiologii choroby: 31% vs 42%. Ponadto, pacjentów do badania *IMbrave150* kwalifikowano na podstawie histologii choroby oraz kryteriów AASLD, podczas gdy w badaniu *HIMALAYA* stosowano jedynie kryteria histologiczne, dodatkowo w badaniu *IMbrave150* uwzględniono 3% chorych chorobą w stadium A według oceny BCLC, podczas gdy takich chorych nie

uwzględniono w badaniu *HIMALAYA*. Dodatkowo, w badaniu *IMbrave150* wykluczano pacjentów z krwawieniami w trakcie 6 miesięcy przed badaniem, podczas gdy w badaniu *HIMALAYA* wykluczano chorych, u których odnotowano krwawienia w ciągu 12 miesięcy przed planowanym badaniem. Badania różniły się również okresem obserwacji, który dla podstawowej analizy badania *HIMALAYA* wynosił około 33 miesiące, w porównaniu do około 16 miesięcy w ramach najdłuższego raportowanego okresu badania *IMbrave150* (mediany). Biorąc pod uwagę te wszystkie czynniki, autorzy stwierdzili, że dopasowane porównanie będzie bardziej wiarygodnym podejściem, niż proste porównanie pośrednie bez dopasowania populacji.

Autorzy analizy dopasowywali populacją badania *HIMALAYA* do populacji badania *IMbrave150* przez najpierw zastosowanie kryteriów włączenia i wkluczenia badania *IMbrave150* do populacji badania *HIMALAYA*, a następnie skorygowanie populacji o wybrane czynniki dopasowania, uznane za istotne czynniki modyfikujące efektywność leczenia (tzw. TEM, ang. *treatment effect modifiers*):

- wiek (odsetek chorych ≥65 lat)
- płeć (odsetek pacjentów płci męskiej)
- etiologia choroby (odsetek chorych z WZW typu C, WZW typu B)
- obecność zajęcia makronaczyniowego (MVI)
- region geograficzny (odsetek populacji azjatyckiej, z wykluczeniem Japończyków)
- rozprzestrzeniania się choroby poza wątrobą (EHS)
- stężenie alfa-fetoproteiny (AFP ≥400)
- stopień sprawności według ECOG (odsetek chorych z ECOG 0)
- stopień zaawansowania choroby według skali BCLC (odsetek chorych ze stopniem C według skali BCLC)

W ramach TEM rozpatrywano również uwzględnienie wskaźnika ALBI (wskaźnik czynności wątroby, ang. *Albumin-Bilirubin Index*), ale ostatecznie nie udało się dopasować populacji względem tego czynnika, z uwagi na brak odpowiednich danych dla całej populacji badania *IMbrave150* – fakt ten stanowił ograniczenie prowadzonej analizy MAIC.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w analizie było OS. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), a także ocenę bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) o nasileniu 3-4 stopnia i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Wyniki dla tych punktów końcowych przedstawiono w ramach doniesienia konferencyjnego *Qin 2023*, [redacted]

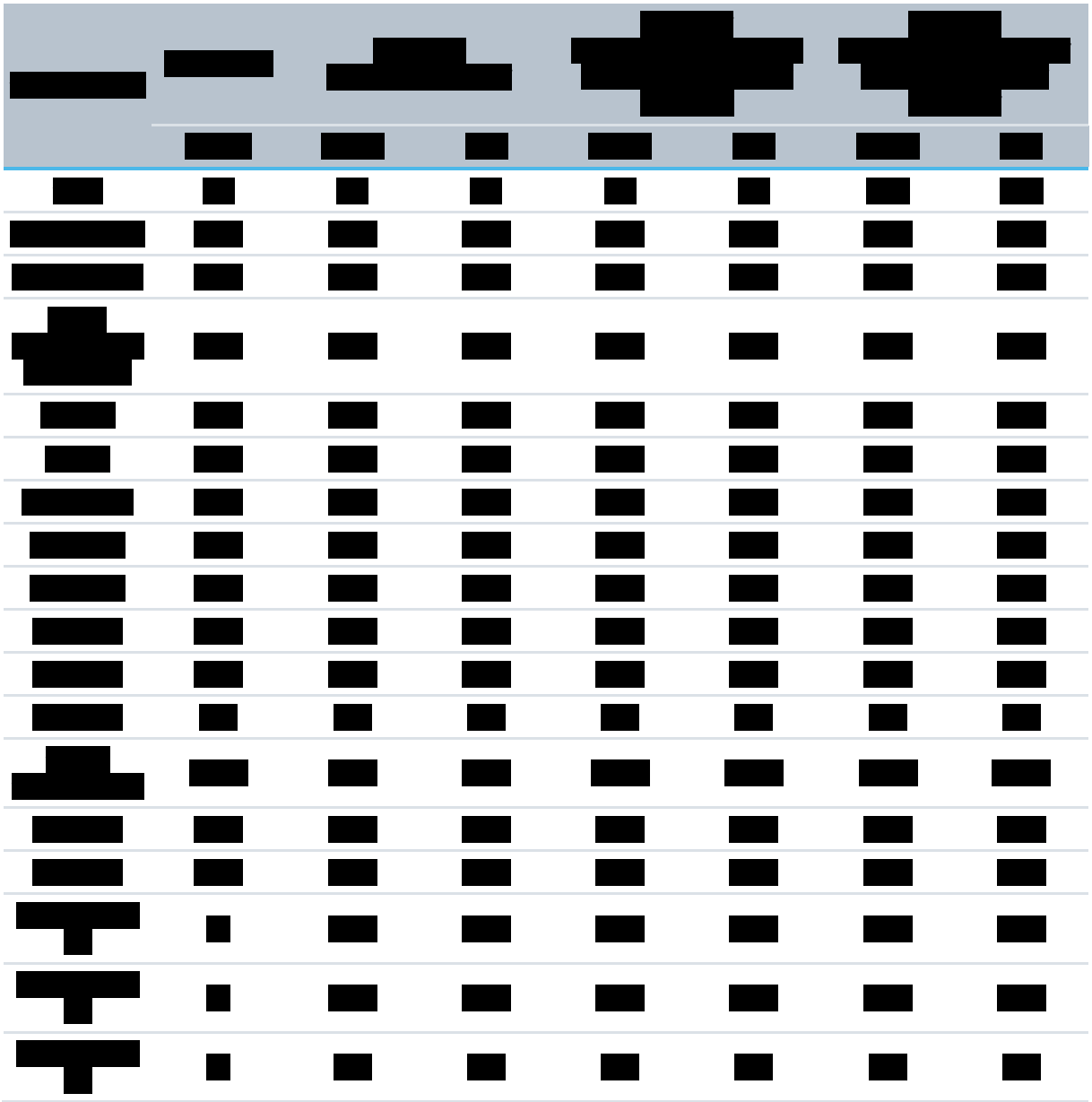
[redacted]

Analizę OS przeprowadzono zarówno w założeniu modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a, jak również w podziale na mniejsze okresy, w ramach których zakładano proporcjonalne hazardy (tzw. *piecewise Cox model*), co pozwalało uwzględnić potencjalny brak proporcjonalności hazardu w całym analizowanym okresie (analiza dla pierwszych 9 miesięcy obserwacji i dla okresu od 9 miesiąca obserwacji do 26,9 mies. – był to maksymalny czas obserwacji dla SORA w badaniu *IMbrave150*). Pozostałe rozpatrywane punkty końcowe typu czas do zdarzenia (PFS, czas do istotnego pogorszenia jakości życia, czas trwania odpowiedzi) również analizowano modelem proporcjonalnych hazardów Cox'a, ale dla tych punktów nie wykonywano dodatkowych analiz w podziale na różne okresy obserwacji. Ogółem, dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia raportowano hazard względny (HR) jako miarę efektu między analizowanymi grupami. Dychotomiczne punkty końcowe (ocena odpowiedzi i bezpieczeństwa) analizowano w modelu regresji logistycznej, raportując iloraz szans (OR) wystąpienia danego zdarzenia pomiędzy grupami. [redacted]

6.2 Skuteczność kliniczna

Po dopasowaniu grup badania *HIMALAYA* pod względem kluczowych charakterystyk z badaniem *IMbrave150*, efektywna wielkość próby dla grup STRIDE i SORA wyniosła N=514 (270,5 w grupie STRIDE oraz 243,4 w grupie SORA). [redacted]

Tabela 47. [redacted]



Procedura dopasowania zapewniła dobre zbalansowanie charakterystyk wyjściowych pacjentów badania *HIMALAYA*, przy zachowaniu dużej liczebności ocenianej grupy. Uzyskane wyniki oceny skuteczności klinicznej zarówno pomiędzy dopasowanymi populacjami, jak również wyniki porównania pośredniego bez dopasowania, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Porównanie skuteczności klinicznej; STRIDE vs ATEZO + BEVA; badania *HIMALAYA* i *IMbrave150*.

Analiza	STRIDE vs SORA Efekt (95% CI)	ATEZO + BEVA vs SORA Efekt (95% CI)	STRIDE vs ATEZO + BEVA Efekt (95% CI)
Wyniki analizy MAIC			
OS	**HR = 0,72 (0,60; 0,87)**	**HR = 0,66 (0,52; 0,85)**	HR = 1,09 (0,80; 1,48)
OS, analiza dla okresu od 0 do 9 mies.	HR = 0,74 (0,55; 1,00)	**HR = 0,62 (0,44; 0,87)**	HR = 1,19 (0,76;1,87)
OS, analiza dla okresu od 9 do 26,9 mies.	**HR = 0,69 (0,52; 0,92)**	HR = 0,72 (0,51; 1,03)	HR = 0,96 (0,61; 1,51)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ORR	**OR = 7,27 (3,64; 14,52)**	**OR = 6,15 (2,99; 12,66)**	OR = 1,18 (0,44; 3,21)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera			
OS	**HR = 0,77 (0,66; 0,92)**	**HR = 0,66 (0,52; 0,85)**	HR = 1,18 (0,88; 1,59)
PFS	bd.	**HR = 0,45 (0,36; 0,57)**	**HR = 2,00 (1,52; 2,64)**
ORR	**OR = 4,69 (2,85; 8,04)**	**OR = 6,15 (2,99; 12,66)**	OR = 0,75 (0,31; 1,83)
DOR	bd.	HR = 0,59 (0,16; 2,15)	HR = 1,18 (0,28; 5,00)

W ramach przeprowadzonej analizy MAIC, nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy schematami STRIDE oraz ATEZO+BEVA w zakresie oceny przeżycia całkowitego – zarówno w ramach podstawowego wariantu analizy, HR = 1,09 (95% CI: 0,80; 1,48), jak i w dodatkowych wariantach zakładających ocenę w zawężonych przedziałach czasowych oraz w ramach oceny 6 i 12 miesięcznego przeżycia. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera, na podstawie danych dla niekorygowanych populacji, również wskazywały na brak istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym chorych leczonych schematem STRIDE oraz chorych otrzymujących ATEZO+BEVA, HR = 1,18 (95% CI: 0,88; 1,59).

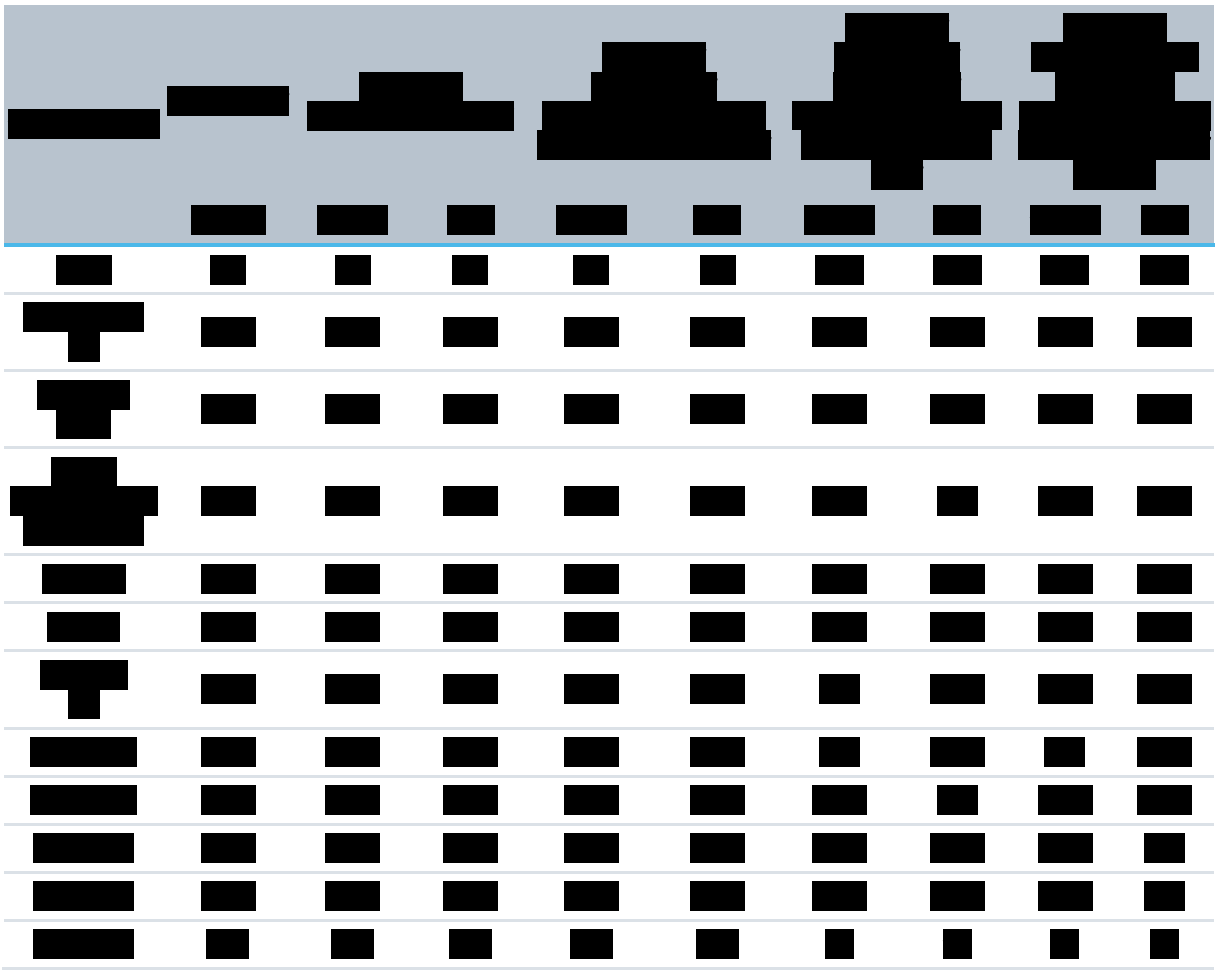
[redacted]

W ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie odpowiedzi na leczenie, a także w czasie trwania odpowiedzi – w analizie MAIC iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie dla porównania STRIDE vs ATEZO+BEVA wynosił OR = 1,18 (95% CI: 0,44; 3,21), [redacted]

6.2.1 Jakość życia

[redacted]

Tabela 49. [redacted]



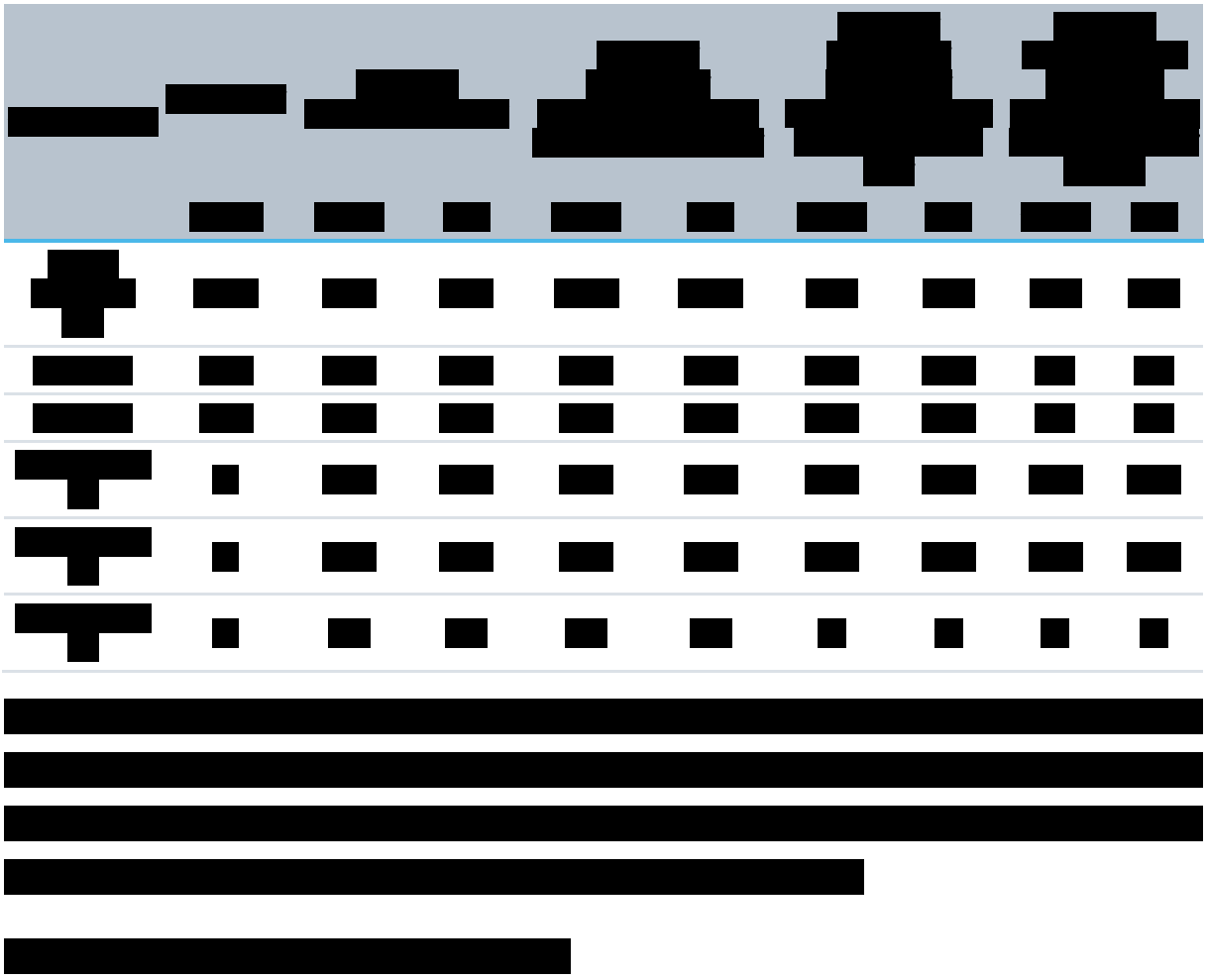


Tabela 50.

[redacted]

6.3 Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa przeprowadzono osobne dopasowanie, dla populacji w której oceniano punkty końcowe bezpieczeństwa w ramach obu badań. [redacted]

Tabela 51. [redacted]

Podobnie jak w przypadku poprzednich analiz, proces dopasowania dobrze balansował oceniane grupy chorych w badaniach *IMbrave150* oraz *HIMALAYA*. Ogółem, efektywna wielkość populacji badania *HIMALAYA* po dopasowaniu wynosiła 498 pacjentów: 266 w grupie STRIDE i 232 w grupie SORA.

Wyniki obliczeń porównań pośrednich (z dopasowaniem metodą MAIC oraz bez dopasowania, metodą Buchera) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Porównanie oceny bezpieczeństwa; STRIDE vs ATEZO + BEVA; badania *HIMALAYA* i *IMbrave150*.

Analiza	STRIDE vs SORA Efekt (95% CI)	ATEZO + BEVA vs SORA Efekt (95% CI)	STRIDE vs ATEZO + BEVA Efekt (95% CI)
Wyniki analizy MAIC			
AEs 3-4 stopnia	OR = 0,77 (0,56; 1,06)	OR = 1,06 (0,72; 1,55)	OR = 0,73 (0,44; 1,19)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	OR = 0,79 (0,51; 1,25)	OR = 1,61 (0,88; 2,92)	OR = 0,49 (0,23; 1,04)
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W ramach oceny bezpieczeństwa, analiza MAIC nie wykazała istotnych różnic pomiędzy schematami STRIDE oraz ATEZO+BEVA, co może świadczyć o podobnym profilu bezpieczeństwa obu tych terapii: OR = 0,73 (95% CI: 0,44; 1,19) dla oceny AEs w stopniu 3 lub 4, [redacted] oraz OR = 0,49 (95% CI: 0,23; 1,04) dla oceny zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. [redacted]

6.4 Podsumowanie wyników

W tabeli poniżej podsumowano wszystkie wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego STRIDE vs ATEZO+BEVA, zarówno przy wykorzystaniu metody MAIC (analiza z dopasowaniem populacji), jak i porównania pośredniego bez dopasowania (analiza metodą Buchera).

Tabela 53. Podsumowanie wyników porównania pośredniego; STRIDE vs ATEZO + BEVA; badania *HI-MALAYA* i *IMbrave150*.

Oceniany punkt końcowy	STRIDE vs ATEZO+BEV analiza MAIC, Efekt (95% CI)	STRIDE vs ATEZO+BEV analiza metodą Buchera, Efekt (95% CI)
	Skuteczność kliniczna	
OS	HR = 1,09 (0,80; 1,48)	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ORR	OR = 1,18 (0,44; 3,21)	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	
AEs 3-4 stopnia	OR = 0,73 (0,44; 1,19)	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	OR = 0,49 (0,23; 1,04)	[redacted]

Legenda:

STRIDE istotnie lepszy	STRIDE liczbowo lepszy	STRIDE liczbowo gorszy	STRIDE istotnie gorszy

Ogółem, znaczna większość uzyskanych wyników wskazywała na podobną skuteczność, podobny wpływ na jakość życia, oraz podobne bezpieczeństwo obu terapii – wskazywał na to brak istotnych statystycznie różnic w większości porównań. [redacted]

7 Badania w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego do analizy włączono 7 badań prezentujących ocenę terapii durwalumabem z tremelimumabem (w schemacie STRIDE) chorych na nieoperacyjnego HCC prowadzonej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). W dwóch badaniach *Fujii 2024* i *Uchikawa 2025* oceniano wyłącznie chorych w pierwszej linii leczenia, natomiast w badaniach *Fujiwara 2024*, *Ito 2024*, *Shao 2025*, *Shimose 2024* i *Tomonari 2024* oceniano populację na różnych etapach leczenia, ale wykorzystano z nich tylko dane odpowiadające założeniom raportu (czyli dla pacjentów leczonych w pierwszej linii).

Wszystkie badania, z wyjątkiem *Shao 2025*, prezentowały ocenę retrospektywną ocenę i były prowadzone w japońskich ośrodkach klinicznych – badania *Fujii 2024*, *Fujiwara 2024* i *Uchikawa 2025* były prowadzone w pojedynczych ośrodkach, a pozostałe badania były wieloośrodkowe (2 ośrodki w *Tomonari 2024*, 16 w *Ito 2024* i *Shimose 2024*). Natomiast badanie *Shao 2025* było to jednoramienne, prospektywne badanie klinicznie 2 fazy, typu „*investigator-initiated*" prowadzone w 1 ośrodku klinicznym na Tajwanie, finansowane przez AstraZeneca oraz z grantów państwowych. Sponsorem badania *Fujii 2024* była firma AMED, w *Shimose 2024*, *Tomonari 2024* i *Uchikawa 2025* podano, że nie były finansowane ze źródeł zewnętrznych, natomiast w *Fujiwara 2024* i *Ito 2024* brak takich informacji. W badaniach uczestniczyło od 10 do 58 pacjentów leczonych STRIDE w pierwszej linii terapii.

Badanie *Uchikawa 2025* różniło się od pozostałych badań – oceniało trendy terapii pierwszoliniowej nieoperacyjnego HCC w czasie. Retrospektywnej ocenie podlegało 397 pacjentów leczonych w japońskim ośrodku klinicznym w okresie od listopada 2009 do października 2023. Autorzy podzielili obserwowany okres na 3 kohorty: I – dla lat 2009-2016, w których chorzy otrzymywali leki celowane molekularnie na pojedyncze cząsteczki (MTA); II – dla lat 2017-2020, kiedy chorzy otrzymywali leki celowane na wiele cząsteczek (multi-MTA); oraz III – dla lat 2020-2023, kiedy chorzy otrzymywali immunoterapie albo immuno-onkoterapie. W ramach trzeciej kohorty chorzy otrzymywali wiele różnych terapii, spośród których interesujące w kontekście niniejszego raportu są: terapia STRIDE (N=17), monoterapia sorafenibem (N=3) oraz terapia skojarzona atezolizumabem z bewacyzumabem (N=77). Autorzy analizowali skuteczność terapii w podziale na trzy wyróżnione kohorty, ale przedstawili również wyniki przeżycia całkowitego dla poszczególnych leków stosowanych w ramach III kohorty. Wyniki te zostały uwzględnione w niniejszym raporcie.

Wszystkie badania prowadzono od marca lub kwietnia 2023 roku do stycznia-maja 2024 roku. Mediany okresu obserwacji w poszczególnych badaniach były zbliżone, wynosiły od około pół roku do około 9 miesięcy. Mediana okresu obserwacji w badaniu *Shao 2025* wynosiła 16,1 miesiąca dla całej włączonej populacji, nie podano okresu w jakim prowadzone było badanie. Wyjątkiem było badanie *Uchikawa 2025*, dla którego nie podano mediany okresu obserwacji, a badanie obejmowało okres z lat 2020 do 2023 dla uwzględnionej w raporcie kohorty.

Badania zaklasyfikowano jako kategoria IVC – inne badanie grupy pacjentów wg klasyfikacji AOTMiT. W ocenie jakości dla badań jednoramiennych wg skali NICE uzyskały 5 (badania jednoośrodkowe, z wyjątkiem *Shao 2025*) lub 6 punktów (pozostałe) na maksymalnych możliwych 8 punktów. Punktacja została obniżona ze względu na retrospektywny charakter obserwacji (tylko *Shao 2025* uzyskało punkt za prospektywną ocenę, łącznie zdobywając 6 punktów) oraz brak informacji o konsekutywnym włączaniu pacjentów.

Szczegóły dotyczące metodyki badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Charakterystyka metodyki badań RWE; schemat STRIDE w pierwszej linii leczenia uHCC.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja NICE	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Fujii 2024	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Mediana 8,8 mies.; Obserwacja do końca marca 2024	N=21	Analiza skuteczności	1 (Japonia)	AMED
Fujiwara 2024	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Mediana 7,6 mies. (IQR: 6,5-8,8); Obserwacja do końca marca 2024	N=10	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	1 (Japonia)	bd.*
Ito 2024	IVC / 6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	Mediana 7,9 mies. (zakres: 1,0-14,0); Obserwacja do maja 2024	N=58	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	16 (Japonia)	bd.
Shao 2025 [NCT04294498]	IVC / 6/8 [brak pkt za pyt. 1, 6]	Mediana 16,1 mies.^	N=10†	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	1 (Tajwan)	AstraZeneca i granty Narodowej Rady ds. Nauki i Technologii, Tajwan, Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej i Narodowego Szpitalu Uniwersyteckiego w Tajwanie

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja NICE	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Shimose 2024	IVC / 6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	Mediana 5,6 mies. (zakres: 1,0-9,0)^; Obserwacja do stycznia 2024	N=44	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	16 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Tomonari 2024	IVC / 6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	Mediana 195 dni (IQR: 143-370)^; Obserwacja do stycznia 2024	N=21	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	2 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Uchikawa 2025	IVC / 5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	bd. leczenie od 11.2009 do 11.2023	STRIDE: N=17 SORA: N=3 ATEZO+BEVA: N=77	Analiza skuteczności	1 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych

* autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i finansowania;
† do badania włączono 30 pacjentów, 20 z nich otrzymywało schemat STRIDE, spośród nich tylko 10 jako pierwszą linię leczenia;
^ mediana okresu obserwacji dla całej włączonej populacji, uwzględniającej pacjentów w 1 linii leczenia oraz w dalszych liniach leczenia;
IVC – inne badanie grupy pacjentów;
Skala NICE: 8 pytań punktowanych 1 pkt za odpowiedź tak, 0 za odpowiedź nie. Pytania: 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Celem analizowanych badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu STRIDE u nieoperacyjnych chorych na HCC jako pierwszej linii terapii. W badaniu *Fujii 2024* skupiono się na ocenie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (główny punkt końcowy) oraz identyfikacji czynników związanych z lepszą odpowiedzią. Natomiast celem badania *Shao 2025* było zbadanie częstości reaktywacji HBV u pacjentów z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby typu B, którzy rozpoczynają leczenie ICI jednocześnie z lekami przeciw HBV; głównym punktem końcowym była ocena częstości reaktywacji HBV, w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe w tym badaniu obejmowały częstość zaostrzenia zapalenia wątroby, zapalenie wątroby związane z HBV (reaktywacja HBV plus zaostrzenie zapalenia wątroby), a także ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W badaniach oprócz oceny skuteczności analizowano zmiany wyniku wskaźnika ALBI (lub m ALBI), mające na celu ocenę czynności wątroby.

W ramach oceny skuteczności leczenia analizowano częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz uzyskania kontroli choroby (DCR), a także przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i w niektórych badaniach przeżycie całkowite (OS). Każde z badań, z wyjątkiem *Fujii 2024* i *Uchikawa 2025*, prezentowało ocenę bezpieczeństwa terapii. W badaniach przyjęto standardowy poziom istotności statystycznej, $p<0,05$.

Tabela 55. Cel badań RWE i oceniane punkty końcowe; schemat STRIDE w pierwszej linii leczenia uHCC.

Badanie	Dane
Fujii 2024	• Cel: ocena odpowiedzi na leczenie oraz identyfikacji czynników związanych z lepszą odpowiedzią • Główny punkt końcowy – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 i zmodyfikowanych kryteriów mRECIST; • ORR oceniano jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR) • Kontrolę choroby (DCR) – oceniano jako uzyskanie ORR lub chorobę stabilną (StD) • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdef. jako czas od daty pierwszej dawki leczenia do daty zgonu lub daty progresji choroby potwierdzonej radiologicznie • Przeżycie całkowite (OS) zdef. jako czas od daty pierwszej dawki leczenia do daty zgonu • Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05
Fujiwara 2024	• Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu STRIDE oraz analiza zmian zmodyfikowanego wskaźnika ALBI (mALBI) w trakcie leczenia • Do oceny czynności wątroby wykorzystano klasyfikację Child-Pugh i zmodyfikowany wskaźnik mALBI, obliczany na podstawie stężenia albuminy w surowicy i całkowitego stężenia bilirubiny wg równania: mALBI = ($\log_{10}$ bilirubina (µmol/l) × 0,66) + (albumina (g/l) × –0,085); wynik mALBI: stopień 1 ≤ -2,6, stopień 2a pomiędzy-2,60 i-2,27, stopień 2b pomiędzy-2,27 i-1,39, stopień 3 >-1,39 • Wyniki mALBI i Child-Pugh szacowane były w momencie rozpoczęcia terapii STRIDE i potem w tygodniach 2, 4, 6 i 8 • Ocena odpowiedzi na leczenie wykonywana przez 3 starszych hepatologów, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 i zmodyfikowanymi kryteriami mRECIST • ORR oceniano jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR) • Kontrolę choroby (DCR) – oceniano jako uzyskanie ORR lub chorobę stabilną (StD) • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdef. jako czas od daty pierwszej dawki leczenia do daty zgonu lub daty progresji choroby potwierdzonej radiologicznie • Przeżycie całkowite (OS) zdef. jako czas od daty pierwszej dawki leczenia do daty zgonu • Ocena bezpieczeństwa • Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05
Ito 2024	• Cel: ocena związku pomiędzy PFS i odpowiedzią na leczenie a poważnymi (*severe*) immunologicznymi AEs (imAEs) • Ocena odpowiedzi wg kryteriów RECIST 1.1 • Do oceny czynności wątroby wykorzystano klasyfikację Child-Pugh i wskaźnik ALBI, oraz zmodyfikowany ALBI (mALBI) • Początkowa ocena odpowiedzi radiologicznej oceniana 8 tyg. po rozpoczęciu leczenia, następnie oceny radiologiczne wykonywane co 8-12 tyg. • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdef. jako czas od daty pierwszej dawki leczenia do daty zgonu lub daty progresji choroby potwierdzonej radiologicznie • Ocena bezpieczeństwa • Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05
Shao 2025	• Cel: zbadanie częstości reaktywacji HBV u pacjentów z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby typu B, którzy rozpoczynają leczenie ICI jednocześnie z lekami przeciw HBV • Główny punkt końcowy: ocena częstości reaktywacji HBV, zdefiniowana jako ≥ 2 log wzrost HBV DNA w surowicy od wartości początkowej, w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. • Drugorzędowe punkty końcowe: częstość zaostrzenia zapalenia wątroby (wzrost poziomu alaninowej aminotransferazy w surowicy ≥3 razy w stosunku do wartości początkowej i >100 U/l), zapalenie wątroby związane z HBV (reaktywacja HBV plus zaostrzenie zapalenia wątroby), a także ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii. • Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05
Shimose 2024	• Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu STRIDE u chorych na uHCC • Do oceny czynności wątroby wykorzystano klasyfikację Child-Pugh i wskaźnik ALBI, obliczany na podstawie stężenia albuminy w surowicy i całkowitego stężenia bilirubiny wg równania: wynik ALBI = ($\log_{10}$ bilirubina (µmol/l) × 0,66) + (albumina (g/l) × –0,085);

Badanie	Dane
	wynik ALBI: stopień 1 ≤ -2,6, stopień 2 pomiędzy-2,60 i-1,39, stopień 3 >-1,39; na podstawie wskaźnika ALBI oceniano czynność wątroby przy użyciu zmodyfikowanego ALBI (mALBI) • Ocena zmian ALBI w 4, 8 i 12 tygodniu od wartości początkowej • Ocena odpowiedzi radiologicznej co 4-8 tyg. wg kryteriów RECIST 1.1 • Ocena bezpieczeństwa • Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05
Tomonari 2024	• Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu STRIDE u chorych na uHCC • Do analizy włączano pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 4 tyg. terapii STRIDE • Ocena odpowiedzi na leczenie do 8 tyg. wg kryteriów RECIST i mRECIST • ORR oceniano jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR) • Kontrolę choroby (DCR) – oceniano jako uzyskanie ORR lub chorobę stabilną (StD) • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdef. jako czas od daty pierwszej dawki leczenia do daty zgonu lub daty progresji choroby potwierdzonej radiologicznie • Do oceny czynności wątroby wykorzystano zmodyfikowany wskaźnik ALBI (mALBI); pacjenci którzy przerwali leczenie STRIDE w ciągu 4 tyg. byli wykluczeni z analizy zmian tego parametru • Ocena bezpieczeństwa • Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05
Uchikawa 2025	• Cel: ocena trendów terapii pierwszoliniowej nieoperacyjnego HCC w czasie • Do analizy włączono chorych na nieoperacyjnego HCC leczonych w japońskim ośrodku w okresie od listopada 2009 do października 2023. Populację podzielono na 3 kohorty: I – dla lat 2009-2016, w których chorzy otrzymywali leki celowane molekularnie na pojedyncze cząsteczki (MTA); II – dla lat 2017-2020, kiedy chorzy otrzymywali leki celowane na wiele cząsteczek (multi-MTA); oraz III – dla lat 2020-2023, kiedy chorzy otrzymywali immunoterapie albo immuno-onkoterapie. W ramach III kohorty chorzy otrzymywali wiele różnych terapii, spośród których interesujące w kontekście niniejszego raportu są: terapia STRIDE (N=17), monoterapia sorafenibem (N=3) oraz terapia skojarzona atezolizumabem z bewacyzumabem (N=77). W raporcie uwzględniono tylko dane z III kohorty dotyczące terapii wymienionymi lekami. • Wyniki dla poszczególnych, interesujących z punktu raportu, leków dotyczą tylko mediany OS.

Ogółem w badaniach prezentowano dane dla włączonych pacjentów. Jedynie w *Ito 2024* podano bardziej szczegółowe dane: 179 chorych otrzymało terapię STRIDE, spośród których 157 spełniło kryteria włączenia do badania, w tym 58 chorych leczonych w pierwszej linii. Podobnie w *Shimose 2024* populacja podlegająca ocenie wynosiła 139, spośród których 120 spełniło kryteria włączania, w tym 44 w pierwszej linii leczenia. Analizowane badania były zatwierdzone przez odpowiednie komisje etyczne.

Tabela 56. Przepływ pacjentów w badaniach RWE.

Badanie	Opis
Fujii 2024	• Leczenie w japońskim ośrodku klinicznym pomiędzy kwietniem 2023 a grudniem 2023 • Obserwacja do końca marca 2024 • Protokół badania zatwierdzony przez komisję etyczną • Do badania włączono 21 pacjentów i dla tej grupy przedstawiono wyniki
Fujiwara 2024	• Leczenie w japońskim ośrodku klinicznym pomiędzy kwietniem 2023 a grudniem 2023 • Obserwacja do końca marca 2024 • Do badania włączono 22 pacjentów, 10 w pierwszej linii leczenia i 12 w kolejnych liniach leczenia, wyniki zaprezentowano dla tej populacji, z podziałem na grupy: 1 linia leczenia i kolejne linie • Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną
Ito 2024	• Leczenie w 16 japońskich ośrodkach od marca 2023 do maja 2024 • Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną

Badanie	Opis
	• Pacjenci uHCC leczeni schematem STRIDE: N=179 Wykluczenie: – ECOG ≥3: n=1 – Brak oceny radiologicznej: n=19 – BCLC stadium 0 lub A: n=2 • Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania: N=157, w tym N=58 w pierwszej linii leczenia
Shao 2025	• Leczenie w tajwańskim ośrodku klinicznym • Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną • Włączono 30 chorych na uHCC, spośród nich 20 otrzymało leczenie schematem STRIDE, a N=10 w ramach pierwszej linii terapii
Shimose 2024	• Leczenie w 16 japońskich ośrodkach od marca 2023 do stycznia 2024 • Data odcięcia danych: styczeń 2024 • Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną • Populacja podlegająca ocenie: N=139 Wykluczenie: n=19 – ECOG ≥3: n=1 – Brak oceny skuteczności: n=14 – BCLC stadium 0 lub A: n=2 – Brak danych: n=2 • Populacja włączona do badania: N=120, w tym N=44 w pierwszej linii leczenia
Tomonari 2024	• Leczenie w 2 japońskich ośrodkach od kwietnia 2023 do stycznia 2024 • Data odcięcia danych: styczeń 2024 • Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną • Populacja włączona do badania: N=37, w tym N=21 w pierwszej linii leczenia
Uchikawa 2025	• Leczenie w japońskim ośrodku klinicznym od listopada 2009 do października 2023, podzielone na 3 okresy charakteryzujące się innymi stosowanymi terapiami • Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną • Do badania włączono 397 pacjentów, spośród których w III kohorcie (uwzględnianej w raporcie) włączono 125 osób: wśród nich schemat STRIDE N=17, SORA N=3, ATEZO + BEVA N=77

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria selekcji do analizowanych badań RWE były dość spójne w zakresie powtarzających się kryteriów. We wszystkich włączano dorosłych chorych (>18 lat) na nieoperacyjnego HCC, w *Fujii 2024* i *Uchikawa 2025* w pierwszej linii leczenia, a w pozostałych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia (w niniejszej ocenie wykorzystano tylko dane dla populacji leczonej w pierwszej linii).

Do badań włączano chorych w dobrym stanie sprawności, ocenionych na 0 lub 1 w skali ECOG, z wyjątkiem badań *Ito 2024* i *Shimose 2024*, w których dopuszczano również chorych z ECOG równym 2. W badaniu *Fujiwara 2024*, *Ito 2024*, *Shao 2025* i *Shimose 2024* włączano chorych w stadium BCLC B lub C (w badaniach *Ito 2024* i *Shimose 2024* kryterium to było sprecyzowane jako wykluczanie chorych z BCLC 0 lub A). Do badań włączano chorych z wynikiem w skali Child-Pugh 5, 6 lub 7 w *Fujiwara 2024* i *Uchikawa 2025* (co odpowiada klasie A i B), w *Tomonari 2024*, *Shao 2025* i *Fujii 2024* włączano chorych w klasie Child-Pugh A, a w *Ito 2024* i *Shimose 2024* A i B.

W badaniach *Fujii 2024*, *Shao 2025* i *Tomonari 2024* zaznaczono, że chorzy musieli mieć chorobę możliwą do oceny wg kryteriów RECIST. Ocena guza we wszystkich była wykonywana metodami radiologicznymi.

W badania *Fujiwara 2024*, *Ito 2024* i *Shimose 2024* w kryteriach wykluczenia podano obecność choroby autoimmunologicznej.

Dodatkowo w badaniu *Shao 2025* wymagano stwierdzenia dodatniego antygenu powierzchniowego HBV w surowicy (HBsAg) i ładunku wirusowego ≥2000 IU/ml, jednocześnie chorzy nie mogli być wcześniej leczeni przeciwciałami przeciwko CTLA-4, ani nie mogli mieć aktywnego lub niedawnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z uwagi na stosowanie w badaniu, wykluczano osoby o znanej oporności na entekawir.

Wszyscy pacjenci podpisali zgodę na udział w badaniu.

Poniższa tabela prezentuj opis kryteriów selekcji do ocenianych badań RWE.

Tabela 57. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań RWE.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Fujii 2024	▪ Nieoperacyjny HCC ▪ Pierwsza linia leczenia ▪ Wiek >18 lat ▪ Wszyscy pacjenci podpisali zgodę na udział w badaniu	▪ Klasyfikacja Child-Pugh B lub C ▪ Wiek <18 lat ▪ Status sprawności ECOG ≥2 ▪ Brak oceny RECIST 1.1
Fujiwara 2024	▪ Zgoda na udział w badaniu ▪ Nieoperacyjny HCC, diagnoza za pomocą dynamicznej tomografii komputerowej (TK), obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) oraz na podstawie wzrastającego stężenia alfa-fetoproteiny (AFP) i/lub wyników badań patologicznych ▪ Wiek >18 lat ▪ Stadium BCLC B lub C ▪ Wynik skali Child-Pugh 5, 6 lub 7 ▪ Stan sprawności ECOG 0 lub 1 ▪ Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu oceny żylaków przełyku przed leczeniem ▪ Włączano chorych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia – w niniejszym raporcie uwzględniono tylko chorych w pierwszej linii leczenia	▪ Przypadki, w których dane nie zostały zebrane dokładnie ▪ Obserwacja krótsza niż miesiąc ▪ Choroba autoimmunologiczna lub śródmiąższowe zapalenie płuc
Ito 2024	▪ Kliniczna diagnoza HCC, ocena w obrazowaniu radiologicznym ▪ Brak wskazań do leczenia miejscowego takiego jak resekcja wątroby, ablacja lub przeszczepienie wątroby ▪ Obecność klinicznie uleczalnych zaburzeń wątroby ▪ Stan sprawności ECOG 0-2	▪ Stan sprawności ECOG ≥3 ▪ Klasyfikacja Child-Pugh C ▪ Choroba autoimmunologiczna ▪ Stadium BCLC 0 lub A

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	▪ Wykonane ≥1 badanie radiologiczne ▪ Wiek ≥18 lat ▪ Zgoda na udział w badaniu	
Shao 2025	▪ Histologicznie lub klinicznie zdiagnozowany HCC ▪ Stadium BCLC C lub B niepoddający się terapii miejscowo-regionalnej ▪ Klasyfikacja Child-Pugh A ▪ Stan sprawności ECOG 0 lub 1 ▪ Obecność ≥1 mierzalnej zmiany wg kryteriów RECIST 1.1 ▪ Dodatni antygen powierzchniowy HBV w surowicy (HBsAg) i ładunek wirusowy ≥2000 IU/ml	▪ Wcześniejsze leczenie przeciwciałami przeciwko cytotoksycznemu białku T-limfocytarnemu 4 (CTLA-4) ▪ Aktywne lub niedawne krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy ▪ Znana oporność na entekawir
Shimose 2024	▪ Wiek >18 lat ▪ Stan sprawności ECOG <3 ▪ Dostępne dane kliniczne i obserwacja do zakończenia badania (styczeń 2024 r.) lub zgonu ▪ Zgoda na udział w badaniu	▪ Klasyfikacja Child-Pugh C ▪ Choroba autoimmunologiczna ▪ Stadium BCLC 0 lub A
Tomonari 2024	▪ Na podstawie kryteriów badania HIMALAYA ▪ Nieoperacyjny HCC, diagnoza radiologiczna ▪ Guzy możliwe do oceny wg RECIST lub mRECIST ▪ Klasyfikacja Child-Pugh A ▪ Stan sprawności ECOG 0 lub 1 ▪ Stadium BCLC B lub C ▪ Zgoda na udział w badaniu	▪ Klasyfikacja Child-Pugh B, choć włączono kilka przypadków
Uchikawa 2025	▪ Nieoperacyjny HCC, leczenie pierwszej linii ▪ Wynik skali Child-Pugh 5-7 ▪ Stan sprawności ECOG 0 lub 1 ▪ Nieoperacyjny HCC zdef. jako rak wątroby, który nie kwalifikuje się do resekcji wątroby ze względu na rozległość choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do resekcji ze względu na umiejscowienie guza lub którzy odrzucili operację ▪ Zgoda na udział w badaniu	▪ Nie sprecyzowano

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Łącznie we wszystkich badaniach analizowano populację 181 chorych na nieoperacyjnego HCC leczonych schematem STRIDE w pierwszej linii terapii. Najwięcej takich pacjentów włączono do badania *Ito 2024* (N=58) i *Shimose 2024* (N=44), a najmniej do *Fujiwara 2024* i *Shao 2025* (po N=10), a pozostałych badaniach, *Fujii 2024* i *Tomonari 2024*, oceniano po N=21 chorych, a w *Uchikawa 2025* N=17.

Mediany wieku ocenianych populacji były bardzo zbliżone, wynosiły od 73 do 76 lat. W badaniach przeważający odsetek stanowili mężczyźni, od 76% do 85,7%. Wszyscy oceniani chorzy pochodzili z Japonii.

Tylko w 3 badaniach (*Fujiwara 2024*, *Ito 2024*, *Tomonari 2024*) przedstawiono informacje o statusie sprawności ECOG, najwięcej chorych (77,6% do 90%) miało bardzo dobry stan, oceniony na 0 wg ECOG.

Wirusową (HBV lub HCV) etiologię choroby wykryto u większości pacjentów w badaniach *Fujii 2024* i *Fujiwara 2024* (ok. 60% do 70%). Natomiast w badaniach *Ito 2024* i *Tomonari 2024* u około połowy pacjentów choroba miała podłoże nie wirusowe. Prawie wszyscy pacjenci (około 905 i więcej) uzyskali wynik skali Child-Pugh A (5 lub 6). Natomiast w przypadku oceny stadium BCLC, w badaniu *Fujii 2024* około 60% pacjentów miało chorobę w stadium C, a w *Fujiwara 2024* i *Ito 2024* około 50%, z kolei w *Tomonari 2024* większość, 66,7%, oceniono na stadium B.

Badania różniły się również pod względem zajęcia makronaczyniowego (MVI), w *Tomonari 2024* stwierdzano je u wszystkich chorych, w *Fujiwara 2024* u 50%, w *Fujii 2024* u 33,3%, a w *Ito 2024* u 15,5% pacjentów. Różnice obecne były również w przypadku rozsiewu pozawątrobowego, w badaniach *Fujiwara 2024* i *Tomonari 2024* raportowano go u większości chorych (60% i 76,2%), a w badaniu *Ito 2024* stwierdzono go u 34,5%.

W badaniu *Ito 2024* zaznaczono, że 44 z 58 (75,9%) pacjentów spełniło do 7 kryteriów włączenia do badania, a 15 (25,9%) miało imAEs wymagające podania wysokich dawek kortykosteroidów.

W badaniu *Shimose 2024* uwzględniono 120 chorych na HCC, spośród których 44 (36,7%) otrzymywało terapię STRIDE w ramach pierwszej linii leczenia, a pozostali chorzy (76, 63,3%) w kolejnych liniach leczenia. Podobnie do badania *Shao 2025* włączono 30 chorych, spośród których 20 otrzymywało leczenie schematem STRIDE, a wśród nich tylko N=10 było leczonych w ramach pierwszej linii leczenia. W publikacjach przedstawiono wyjściowe charakterystyki całej włączonej populacji, bez podziału na linie leczenia. Natomiast w badaniu *Uchikawa 2025* włączono 125 chorych do rozpatrywanej kohorty III leczonej immunoterapią – wyjściowe charakterystyki przedstawiono łącznie dla całej kohorty, spośród której schemat STRIDE otrzymało 13,6% (N=17) chorych, monoterapię SORA 2,4% (N=3), a terapię skojarzoną ATEZO + BEVA 61,6% pacjentów (N=77). W związku z czym odstąpiono od prezentacji tych danych z tych badań w poniższej tabeli.

W tabeli poniżej przedstawiono dostępne wyjściowe charakterystyki populacji włączonej do analizowanych badań RWE.

Tabela 58. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań RWE.

Parametr	*Fujii 2024* N=21	*Fujiwara 2024* N=10	*Ito 2024* N=58	*Tomonari 2024* N=21
Liczba chorych				
N	21	10	58	21
Wiek [lata]				

Parametr	*Fujii 2024* N=21	*Fujiwara 2024* N=10	*Ito 2024* N=58	*Tomonari 2024* N=21
Mediana (zakres) [IQR]	73 (37-92)	75,6 [70,6-80,5]	75 (51-90)	76 [72-78]
Płeć				
Mężczyźni, n (%)	18 (85,7%)	8 (80%)	45 (77,6%)	16 (76,2%)
Kobiety, n (%)	3 (14,3%)	2 (20%)	13 (22,4%)	5 (23,8%)
Rasa				
Azjatycka	21 (100%)	10 (100%)	58 (100%)	21 (100%)
Status ECOG				
0		9 (90%)	45 (77,6%)	18 (85,7%)
1			9 (15,5%)	3 (14,3%)
2			4 (6,9%)	
Etiologia HCC				
HBV	6 (28,6%)	7 (70%)	7 (12,1%)	0
HCV	6 (28,6%)		21 (36,2%)	9 (42,8%)
Niewirusowa	9 (42,8%)		30 (51,7%)	12 (57,1%)
Wynik skali Child-Pugh				
A/5	16 (76,2%)	9 (90%)	51 (87,9%)	6 (28,6%)
A/6	5 (28,6%)			12 (57,1%)
B/7	-	-	7 (1,1%)	2 (9,5%)
B/8	-	-		1 (4,8%)
Stadium BCLC				
A	3 (14,3%)			1 (4,8%)
B	5 (23,8%)		31 (53,4%)	14 (66,7%)
C	13 (61,9%)	5 (50%)	27 (46,6%)	6 (28,6%)
Stopień ALBI				
1	10 (47,6%)	5 (50%)	16 (27,6%)	3 (14,3%)
2	11 (52,4%)	2a: 1 (10%) 2b: 4 (40%)	41 (70,7%)	2a: 5 (23,8%) 2b: 13 (61,9%)
3			1(1,7%)	0
mediana (zakres) [IQR]		-2,53 [-2,74;-2,14]	-2,24 (-3,13;-1,28)	
Zajęcie makronaczyniowe (MVI)				
Tak	7 (33,3%)	5 (50%)	9 (15,5%)	21 (100%)
Rozsiew pozawątrobowy				
Tak		6 (60%)	20 (34,5%)	16 (76,2%)
Średnica guza [mm]				
Mediana (zakres)	33 (10–130)	76 [58-131]		

mALBI

mALBI

Parametr	*Fujii 2024* N=21	*Fujiwara 2024* N=10	*Ito 2024* N=58	*Tomonari 2024* N=21
Liczba guzów wewnątrzwątrobowych				
0	4 (19,0%)			
1	6 (28,6%)			
Wiele	11 (52,4%)	100 (100%)		
Wartości parametrów laboratoryjnych, mediana (zakres) [IQR]				
AFP [ng/ml]	19,9 (1,7-689460)	22,1 [5,6-2025,0]	30,0 (1,8-363570,0)	18 [4-353]
Liczba płytek krwi $\times 10^4/\mu l$	15,1 (7,3–24,7)			16,4 [13,5-19,4]
PLR	119,7 (31,2–209,2)			
NLR	1,9 (0,8–6,1)			
Czas protrombinowy [%]	83 (71–107)	86 [53-101]		
Stężenie albuminy [g/dl]	3,9 (2,8–4,9)	3,7 [3,2-4,1]		
Całkowite stężenie bilirubiny [mg/dl]	0,7 (0,4–1,9)	0,6 [0,5-0,8]		
AST [IU/l]	31 (18–173)	29 [23-40]		
ALT [IU/l]	28 (9–107)	24 [19-34]		
γGTP [IU/l]	70 (19–490)			
DCP [mAU/ml]	827 (16–148062)	624 [55,0-2849,0]		

PLR – stosunek liczby płytek krwi do limfocytów (*platelet-to-lymphocyte ratio*); NLR – stosunek neutrofili do limfocytów (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*); AST – aminotransferaza asparaginianowa (*aspartate aminotransferase*); ALT – aminotransferaza alaninowa (*alanine aminotransferase*); γGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza (*γ-glutamyl transpeptidase*); AFP – alfa-fetoproteina (*alpha-fetoprotein*); DCP – des-gammakarboksyprotrombina (*des-gammacarboxy pro-thrombin*); ALBI – stosunek albumina-bilirubina (*albumin-bilirubin*); TNM – klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych, której nazwa pochodzi od pierwszych liter słów angielskich: *tumour* – guz (pierwotny), *node* – węzeł (chłonny), *metastasis* – przerzut (odległy); MVI – zajęcia makronaczyniowe (*macroscopic portal vein invasion*); BCLC – *Barcelona Clinic Liver Cancer*; HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus*); HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus*).

7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich analizowanych badaniach pacjenci otrzymywali pierwszą linię terapii tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem w schemacie STRIDE: otrzymywali 1 dawkę tremelimumabu 300 mg i durwalumab w dawce 1500 mg podawany co 4 tygodnie do momentu zakończenia leczenia.

W badaniach *Fujii 2024*, *Fujiwara 2024*, *Ito 2024* i *Shimose 2024* podano, że czas leczenia do momentu wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji nowotworu, natomiast w *Tomonari 2024* podano, że w przypadku SAEs, takich jak niekorzystane AEs 2 lub 3 stopnia, terapia STRIDE była wycofywana do momentu ustąpienia do mniejszego nasilenia AEs niż początkowe. Wznowienie

terapii rozważano w przypadku poprawy do stopnia ≤1. W badaniu Pacjenci kontynuowali terapię aż do wystąpienia zgonu lub spełnienia jednego z następujących kryteriów: wystąpienia AEs wymagających przerwania leczenia; pogorszenia stanu sprawności wg skali ECOG; pogorszenia czynności wątroby; lub wycofania zgody. Natomiast w badaniu *Shao 2025* czas leczenia wynosił maksymalnie 24 cykle lub do czasu potwierdzenia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody. Chorzy w tym badaniu otrzymywali również przez cały okres stosowania durwalumabu lek anty-HBV entekawir.

W badaniu *Uchikawa 2025* chorzy otrzymywali wiele terapii pierwszoliniowych HCC – w niniejszym raporcie włączono dane dla chorych leczonych schematem STRIDE (N=17), monoterapią sorafenibem (N=3) oraz terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem (N=77). Leki podawane były zgodnie z zaleceniami.

W badaniu *Fujiwara 2024* podano, że indukcja leczenia prowadzona była w warunkach szpitalnych, pacjent został wypisany ze szpitala 3 dnia po indukcji, a następnie co tydzień był ambulatoryjnie oceniany przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie. Początkową odpowiedź terapeutyczną oceniano przy użyciu wyników dynamicznej tomografii komputerowej około 8 tygodni po wprowadzeniu. Następnie, w razie potrzeby, dodawano badania dynamicznej tomografii komputerowej, zależnie od stanu pacjenta. W pozostałych badaniach podano jedynie informacje o wykonywanej ocenie radiologicznej co 4 do 12 tygodnie w zależności od badania i okresu od rozpoczęcia terapii.

Tabela 59. Opis interwencji stosowanych w badaniach RWE.

Badanie	*Fujii 2024*	*Fujiwara 2024*	*Ito 2024*	*Shao 2025*	*Shimose 2024*	*Tomonari 2024*	*Uchikawa 2025*
	N=21	N=10	N=58	N=10	N=44	N=21	N=97
Dawkowanie leków	Schemat STRIDE: tremelimumab: 1 dawka 300 mg + durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie						• Schemat STRIDE [n=17] TREM 300 mg pojedyncza dawka (AstraZeneca) + DURV 1500 mg co 4 tyg. (AstraZeneca). • SORA [n=3] 400 mg 2 razy dziennie. W przypadku AEs dozwolone były przerwy w leczeniu i redukcje dawek. • ATEZO + BEVA [n=77] ATEZO 1200 mg (Chugai Pharmaceutical) + BEVA 15 mg/kg (Chugai Pharmaceutical).
Leczenie dodatkowe	bd.	bd.	bd.	+ leczenie anty-HBV entekawir	bd.	bd.	bd.

Badanie	*Fujii 2024* N=21	*Fujiwara 2024* N=10	*Ito 2024* N=58	*Shao 2025* N=10	*Shimose 2024* N=44	*Tomonari 2024* N=21	*Uchikawa 2025* N=97
				0,5 mg dziennie			
Czas leczenia	Czas leczenia do momentu wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji nowotworu	Czas leczenia do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (AEs), SAEs lub klinicznej progresji nowotworu	Czas leczenia do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji nowotworu	Czas leczenia max do 24 dawek durwalumabu (24 cykle) lub do czasu potwierdzenia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody. Entekawir rozpoczęto w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem terapii ICI i kontynuowano przez cały okres leczenia durwalumabem.	Czas leczenia do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji nowotworu	W przypadku SAEs, takich jak niekorzystane AEs 2 lub 3 stopnia, terapia STRIDE była wycofywana do momentu ustąpienia do mniejszego nasilenia AEs niż początkowe. Wznowienie terapii rozważano w przypadku poprawy do stopnia ≤1.	Pacjenci kontynuowali terapię aż do wystąpienia zgonu lub spełnienia jednego z następujących kryteriów: wystąpienia AEs wymagających przerwania leczenia; pogorszenia stanu sprawności wg skali ECOG; pogorszenia czynności wątroby; lub wycofania zgody.

Tylko w badaniu *Ito 2024* przedstawiono informacje na temat przyczyn przerwania terapii schematem STRIDE – wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 60. Powody przerwania schematu STRIDE i szczegóły terapii sekwencyjnej w badaniu *Ito 2024*.

Przyczyna zakończenia leczenia STRIDE	Liczba terapii sekwencyjnych	Rodzaj terapii sekwencyjnej
PD	20	AB / MTA / TACE or HAIC: n=11 / 4 / 5
AEs	6	MTA / MTA+TACE / ablacja: n=4 / 1 / 1
PD + AEs	3	MTA: n=3
Konwersja guza na operacyjnego	2	Resekcja / ablacja: n=1 / 1

AB – atezolizumab + bewacyzumab; MTA – lek ukierunkowany molekularnie; TACE – przezcewnikowa chemioembolizacja tętnicza; HAIC – chemioterapia infuzyjna do tętnicy wątrobowej.

7.4 Skuteczność kliniczna

7.4.1 Przeżycie całkowite

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny przeżycia, raportowane w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej podczas stosowania u pacjentów schematu STRIDE. Dane przedstawiono w czterech badaniach: *Fujii 2024*, *Fujiwara 2024*, *Tomonari 2024* oraz *Uchikawa 2025*.

Tabela 61. Ocena przeżycia całkowitego w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, schemat STRIDE.

Badanie	N	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Mediana przeżycia całkowitego (OS) [miesiące]
Fujii 2024	21	8,8	NO (95% CI: bd.)
Fujiwara 2024	10	7,6	NO (95% CI: 8,31; NO)
Tomonari 2024	21	6,4 (IQR: 4,7; 12,2)^	NO (95% CI: bd.)

^ obliczono na podstawie wartości podanej w dniach: 195 (IQR: 143; 370).

W opisywanych badaniach, przy zbliżonym okresie obserwacji (mediany od 6,4 do 8,8 miesięcy), nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego podczas terapii schematem STRIDE.

W badaniu *Uchikawa 2025* przedstawiono ocenę przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych różnymi terapiami pierwszej linii. Mediana OS pacjentów leczonych schematem STRIDE wyniosła 16,0 miesięcy, dla terapii sorafenibem – 9,5 miesiąca, a dla leczenia skojarzonego atezolizumabem z bewacyzumabem 22,3 miesięcy. Autorzy badania podali, że różnice były istotne statystycznie dla porównania sorafenibu względem pozostałych terapii, ale nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapią STRIDE a ATEZO + BEVA. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 62. Ocena przeżycia całkowitego w badaniu *Uchikawa 2025*; schemat STRIDE, SORA, ATEZO + BEVA.

Badanie	STRIDE	SORA	ATEZO + BEVA
Uchikawa 2025	N=17 mediana OS: 16,0 mies.	N=236* mediana OS: 9,5 mies.	N=77 mediana OS: 22,3 mies.

* autorzy badania przedstawili wynik mediany OS dla wszystkich pacjentów leczonych sorafenibem, bez względu na kohortę, do której byli zaliczeni: w kohorcie I wszyscy 192 chorzy byli leczeni sorafenibem, 41 w kohorcie II, oraz 3 w kohorcie III.

7.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Ocenę przeżycia całkowitego przedstawiono w każdym z pięciu badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – uzyskane wyniki (mediany PFS dla schematu STRIDE stosowanego w pierwszej linii leczenia) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 63. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, schemat STRIDE.

Badanie	N	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [miesiące]
Fujii 2024	21	8,8	6,8 (95% CI: 4,0; NO)
Fujiwara 2024	10	7,6	4,7 (95% CI: 1,2; NO)
Ito 2024	58	6,8 (zakres: 0,7; 14,0)	4,8 (95% CI: 3,0; 6,8)
Shimose 2024	44	5,6 (zakres: 1,0; 9,0)	4,5 (95% CI: bd.)
Tomonari 2024	21	6,4 (IQR: 4,7; 12,2)^	6,5 (95% CI: 2,4; NO)

^ obliczono na podstawie wartości podanej w dniach: 195 (IQR: 143; 370).

Mediany przeżycia wolnego od progresji choroby były nieco zróżnicowane w analizowanych badaniach. W przypadku 3 prób (*Fujiwara 2024*, *Ito 2024*, *Shimose 2024*), mediany PFS były zbliżone, wynosząc od 4,5 miesięcy do 4,8 miesięcy. Z kolei w badaniach *Fujii 2024* oraz *Tomonari 2024*, mediany PFS były wyraźnie dłuższe, wynosząc odpowiednio 6,8 oraz 6,5 miesięcy.

7.4.3 Odpowiedź na leczenie

Informacje odnośnie odpowiedzi na leczenie w analizowanych badaniach podsumowano w tabeli poniżej. Wszystkie badania przedstawiały wyniki oceny odpowiedzi według kryteriów RECIST, natomiast dodatkowo w trzech badaniach (*Fujii 2024*, *Fujiwara 2024* oraz *Tomonari 2024*) przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi według zmodyfikowanych kryteriów RECIST. W badaniach *Fujiwara 2024* oraz *Ito 2024* przedstawiono ocenę odpowiedzi po pierwszych 8 tygodniach stosowania terapii STRIDE – w pozostałych badaniach nie sprecyzowano momentu oceny (zakładano więc ocenę w całym okresie obserwacji).

Tabela 64. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, schemat STRIDE.

Badanie	N	CR	PR	StD	PD	ORR	DCR
Kryteria RECIST							
Fujii 2024	21	0 (0,0%)	11 (52,4%)	4 (19,0%)	6 (28,6%)	11 (52,4%)	15 (71,4%)
Fujiwara 2024	10	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (60,0%)	4 (40,0%)	0 (0,0%)	6 (60,0%)
Ito 2024	58	3 (5,2%*)	8 (13,8%*)	26 (44,8%*)	21 (36,2%*)	11* (19,0%)	37* (63,8%)
Shao 2025	10	3 (30%)	3 (30%)	3 (30%)	bd.	6 (60%)*	9 (90%)*
Shimose 2024	44	3* (6,8%)	4* (9,0%)	22* (50,0%)	15* (34,2%)	7* (15,8%)	29* (65,8%)
Tomonari 2024	21	1 (4,8%)	4 (19,0%)	12 (57,1%)	4 (19,0%)	5* (23,8%)	17* (83,9%)
Zmodyfikowane kryteria RECIST (mRECIST)							
Fujii 2024	20^	0 (0,0%)	12 (57,1%)	2 (9,5%)	6 (28,6%)	12 (57,1%)	14 (66,7%)

Badanie	N	CR	PR	StD	PD	ORR	DCR
Fujiwara 2024	10	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (70,0%)	3 (30,0%)	0 (0,0%)	7 (70,0%)
Tomonari 2024	21	1 (4,8%)	4 (19,0%)	13 (61,9%)	3 (14,3%)	5* (23,8%)	18* (85,7%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ u 1 pacjenta nie wykonano oceny według zmodfikowanych kryteriów RECIST.
CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, StD – choroba stabilna, PD – odpowiedź częściowa, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (CR + PR), DCR – kontrola choroby (ORR + StD).

Odpowiedź na leczenie była zróżnicowana pomiędzy analizowanymi badaniami – obiektywną odpowiedź (sumę odpowiedzi całkowitej oraz częściowej) odnotowano u 15,8% chorych z badania *Shimose 2024*, 19,0% chorych w badaniu *Ito 2024*, 23,8% chorych z próby *Tomonari 2024* oraz u 52,4% chorych z badania *Fujii 2024*. W przypadku badania *Fujiwara 2024* (gdzie uwzględniono jedynie 10 pacjentów leczonych w 1 linii), nie odnotowano żadnego przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie. Z kolei w badaniu *Shao 2025*, w którym również było 10 chorych wcześniej nieleczonych, ORR uzyskało 60% pacjentów, po 30% CR i PR. Kontrolę choroby (DCR) stwierdzono u 90% pacjentów. Ogółem, całkowitą odpowiedź stwierdzano rzadko, natomiast większość obiektywnych odpowiedzi obserwowanych w badaniach stanowiły odpowiedzi częściowe. Stosunkowo duży odsetek pacjentów uzyskiwał kontrolę choroby (sumę odpowiedzi obiektywnej i choroby stabilnej): od 60% w badaniu *Fujiwara 2024* do 83,9% w badaniu *Tomonari 2024*. W alternatywnej ocenie odpowiedzi według zmodyfikowanych kryteriów RECIST obserwowano podobne zależności i odsetki odpowiedzi, co w analizie na podstawie standardowych kryteriów.

7.1 Bezpieczeństwo

Informacje odnośnie analizy bezpieczeństwa w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz oceny kategorii zdarzeń w analizowanych badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej podsumowano w tabeli poniżej. Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w trzech analizowanych badaniach: *Fujiwara 2024*, *Shimose 2024* oraz *Tomonari 2024*.

W badaniu *Shao 2025* ocenę bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla wszystkich 30 włączonych chorych, czyli pacjentów leczonych durwalumabem (N=10) oraz schematem STRIDE (N=20), zarówno leczonych wcześniej, jak i nie leczonych. Z tego powodu nie przedstawiono szczegółowo wyników prezentowanych w tym badaniu. Autorzy badania podali, że nie zaobserwowano żadnych nieoczekiwanych toksyczności, a najczęstszymi AEs związanymi ze stosowaną terapią były wysypka skórna i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, a 3 chorych leczonych schematem STRIDE otrzymało sterydy ogólnoustrojowe z powodu zaistniałych AEs.

Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, schemat STRIDE.

Badanie	AEs ogółem	AEs 3-4 stopnia
Zmęczenie		
Fujiwara 2024	0 (0%)	0 (0%)
Shimose 2024	9 (20,4%)	1 (2,2%)
Tomonari 2024	2 (9,5%)	0 (0%)
Biegunka		
Fujiwara 2024	3 (30,0%)	2 (20,0%)
Shimose 2024	12 (27,2%)	7 (15,9%)
Tomonari 2024	4 (19,0%)	2 (9,5%)
Zmniejszenie apetytu		
Fujiwara 2024	1 (10,0%)	0 (0,0%)
Shimose 2024	10 (22,7%)	0 (0,0%)
Tomonari 2024	1 (4,8%)	0 (0,0%)
Świąd/wysypka		
Fujiwara 2024	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Shimose 2024 (wysypka)	17 (38,6%)	5 (11,3%)
Tomonari 2024 (świąd)	6 (28,6%)	0 (0%)
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AST, ALT)		
Fujiwara 2024	1 (10,0%)	0 (0,0%)
Shimose 2024	36 (81,8%)^	9 (20,4%)^^
Tomonari 2024	3 (14,3%)	2 (9,5%)
Niewydolność przysadki lub nadnerczy		
Fujiwara 2024 (niewydolność nadnerczy)	1 (10,0%)	1 (10,0%)
Shimose 2024	3 (6,8%)	3 (6,8%)
*Tomonari 2024***	2 (9,5%)	2 (9,5%)
Jakiekolwiek AEs		
Fujiwara 2024	5 (50,0%)	3 (30,0%)
Shimose 2024	37 (84,1%)	15 (34,0%)
Reakcje w miejscu podania		
Fujiwara 2024	2 (20,0%)	0 (0,0%)
Shimose 2024	2 (4,5%)	1 (2,2%)
Gorączka		
Shimose 2024	11 (25,0%)	0 (0,0%)
Tomonari 2024	2 (9,5%)	0 (0%)

Badanie	AEs ogółem	AEs 3-4 stopnia
Pozostałe AEs odnotowane w badaniu *Fujiwara 2024*		
Niewydolność tarczycy	1 (10,0%)	0 (0,0%)
Pozostałe AEs odnotowane w badaniu *Shimose 2024*		
Ból brzucha	2 (4,5%)	1 (2,2%)
Polekowe zapalenie płuc	2 (4,5%)	1 (2,2%)
Zapalenie trzustki	2 (4,5%)	1 (2,2%)
Inne immunologiczne AEs	4 (4,5%)	2 (4,5%)
Konieczność zastosowania sterydów w wysokiej dawce	12 (27,2%)	bd.
Pozostałe AEs odnotowane w badaniu *Tomonari 2024*		
Śródmiąższowe zapalenie płuc	1 (4,8%)	0 (0%)
Nadczynność tarczycy	1 (4,8%)	0 (0%)
Zapalenie mięśni	0 (0%)	0 (0%)
Ostra niewydolność nerek	1 (4,8%)	1 (4,8%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	0 (0%)	0 (0%)
Wycofanie z badania	5 (23,8%)	bd.
Zakończenie leczenia	4 (19,0%)	bd.

^ w tym 22 (50%) ze zwiększoną aktywnością AST oraz 14 (31,8%) ze zwiększoną aktywnością ALT;
^^ w tym 5 (11,3%) ze zwiększoną aktywnością AST oraz 4 (9,1%) ze zwiększoną aktywnością ALT;
** w badaniu *Tomonari 2024* obserwowano 0 (0,0%) zdarzeń niewydolności nadnerczy, więc przedstawione przypadki dotyczyły jedynie niewydolności przysadki.

Ogółem, częstość raportowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych była zróżnicowana pomiędzy analizowanymi badaniami, przy czym zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 nie były częste. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi bez względu na stopień były biegunka (od 19% do 30%), wysypka/świąd (0-39%), zmniejszenie apetytu (5% do 23%) oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych (10% do 82%) i niewydolność przysadki lub nadnerczy (7% do 10%). Spośród zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, najczęściej obserwowano biegunkę (10% do 20%), niewydolność przysadki lub nadnerczy (7% do 10%) oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych (0% do 20%). W przypadku zdarzeń raportowanych tylko w dwóch spośród opisywanych badań, często obserwowano reakcje w miejscu podania (5% do 20%) oraz gorączkę (10% do 25%). Spośród zdarzeń niepożądanych raportowanych tylko w pojedynczych badaniach, często obserwowano konieczność zastosowania sterydów w wysokiej dawce (27%), wycofanie pacjenta z badania (24%), oraz zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (19%).

Autorzy badań podali, że wyniki oceny czynności wątroby według oceny wskaźnika ALBI oraz klasyfikacji Child-Pugh nie zmieniały się istotnie w trakcie leczenia schematem STRIDE. W szczególności, w badaniu

Tomonari 2024 podano, że w przypadku pacjentów leczonych schematem STRIDE w pierwszej linii, zmiana po 4, 8 oraz 12 tygodniach nie była istotna: odpowiednio p = 0,91, p = 0,30 oraz p = 0,43, ale nie przedstawiono dokładnych danych liczbowych dla tej podgrupy.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Imfinzi

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Imfinzi z dnia 13.03.2025 roku (*ChPL Imfinzi 2025*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI podawanego w skojarzeniu z pojedynczą dawką tremelimumabu 300 mg opiera się na zbiorczych danych (pula danych dotyczących HCC) uzyskanych od 462 pacjentów z HCC uczestniczących w badaniu HIMALAYA oraz w innym badaniu z udziałem pacjentów z HCC, Badaniu 22. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi była wysypka (32,5%), świąd (25,5%), biegunka (25,3%), ból brzucha (19,7%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (18,0%), gorączka (13,9%), niedoczynność tarczycy (13,0%), kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (10,8%), obrzęki obwodowe (10,4%) i zwiększenie aktywności lipazy (10,0%). 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%).

Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie jelita grubego (2,6%), biegunka (2,4%), zapalenie płuc (2,2%) i zapalenie wątroby (1,7%).

Częstość zakończenia badanego 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%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na związkach platyny w badaniu POSEIDON (N=330) oraz u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z pojedynczą dawką 300 mg tremelimumabu w puli danych dotyczących HCC (N=462). Działania

niepożądane wymieniono według klasyfikacji organów i narządów MedDRA. W każdej klasie organów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą częstością występowania.

Działania niepożądane wymienione w tabeli zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 66. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem (*ChPL Imfinzi 2025*).

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych[a], zapalenie płuc[b]	
	Często	Grypa, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia górnych dróg oddechowych[a], zapalenie płuc[b], grypa, zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej[c]
	Niezbyt często	Zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej[c]	Kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość[d], neutropenia[d,e], małopłytkowość[d,f], leukopenia[d,g]	
	Często	Gorączka neutropeniczna[d], pancytopenia[d]	
	Niezbyt często	Małopłytkowość immunologiczna	
	Nieznana		Małopłytkowość immunologiczna[h]
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność tarczycy[i]	Niedoczynność tarczycy[i]
	Często	Nadczynność tarczycy[j], niedoczynność nadnerczy, niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy[k]	Nadczynność tarczycy[j], zapalenie tarczycy[k], niedoczynność nadnerczy
	Niezbyt często	Moczówka prosta, cukrzyca typu 1	Niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej
	Nieznana		Moczówka prosta[h], cukrzyca typu 1[h]
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka	
	Rzadko		Zapalenie błony naczyniowej oka[h]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszone łaknienie[d]	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa[d,l]	
	Niezbyt często	Zapalenie mózgu[m]	Miastenia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg
	Nieznana	Miastenia[n], zespół GuillainaBarrégo[n], zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych[n]	Zespół Guillaina-Barrégo[h], zapalenie mózgu[h]
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego[o]	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel/Kaszel z odkrztuszaniem	Kaszel/Kaszel z odkrztuszaniem
	Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych[p], dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych[p]
	Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc	Dysfonia, śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności[d], biegunka, zaparcie[d], wymioty[d]	Biegunka, ból brzucha[q]
	Często	Zapalenie jamy ustnej[d,r], zwiększona aktywność amylazy, ból brzucha[q], zwiększona aktywność lipazy, zapalenie jelita grubegos, zapalenie trzustki[t]	Zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy, zapalenie jelita grubego[s], zapalenie trzustkit
	Rzadko	Celiakia[n]	Celiakia[h]
	Nieznana	Perforacja jelita[n], perforacja jelita grubego[n]	Perforacja jelita[h], perforacja jelita grubego[h]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej[u]	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej[u]
	Często	Zapalenie wątroby[v]	Zapalenie wątroby[v]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie[d], wysypka[w], świąd	Wysypka[w], świąd
	Często		Zapalenie skóry[x], nocne poty
	Niezbyt często	Zapalenie skóry, nocne poty, pemfigoid	Pemfigoid
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	
	Często	Ból mięśni	Ból mięśni
	Niezbyt często	Zapalenie mięśni[y], zapalenie wielomięśniowe[y], zapalenie stawów o podłożu immunologicznym[n]	Zapalenie mięśni[y], zapalenie wielomięśniowe[y], zapalenie stawów o podłożu immunologicznym
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria
	Niezbyt często	Zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne	Zapalenie nerek[z]
	Nieznana		Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne[z]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podani	Bardzo często	Uczucie zmęczenia[d], gorączka	Gorączka, obrzęk obwodowy[aa]
	Często	Obrzęk obwodowy[aa]	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcja związana z wlewem[bb]	Reakcja związana z wlewem[bb]

a Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.
b Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc. c Obejmuje zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.
d Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu POSEIDON.
e Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofili. f Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość. g Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.
h Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w zbiorczej grupie pacjentów z HCC, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych produktem IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca.
i Obejmuje zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.
j Obejmuje zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.
k Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.
l Obejmuje neuropatię obwodową, parestezję i obwodową neuropatię czuciową. m Obejmuje zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.
n Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w badaniu POSEIDON, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w ramach badań klinicznych, których dane znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON.
o Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.
p Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych. q Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.
r Obejmuje zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej.
s Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i zapalenie jelita cienkiego i grubego. t Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
u Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.
v Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność, ostre zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.
w Obejmuje egzemę, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.
x Obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym. y Obejmuje rabdomiolizę, zapalenie mięśni i zapalenie wielomięśniowe.
z Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.
aa Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.
bb Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze stosowaniem produktu IMFINZI związane jest występowanie działań niepożądanych na podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustępowały po wdrożeniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego i (lub) po modyfikacji leczenia. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym odzwierciedlają dane z połączonej bazy danych na temat bezpieczeństwa stosowania monoterapii produktem leczniczym IMFINZI u 4045 pacjentów, która obejmuje pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym PACIFIC i dodatkowe badania prowadzone z udziałem pacjentów z różnymi guzami litymi, we wskazaniach, w których durwalumab nie jest zatwierdzony do stosowania. We wszystkich badaniach klinicznych produkt IMFINZI podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1500 mg co 3 lub 4 tygodnie. Szczegółowe informacje dotyczące istotnych działań niepożądanych produktu leczniczego IMFINZI stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zostały przedstawione, jeśli odnotowano klinicznie istotne różnice w porównaniu z monoterapią produktem IMFINZI.

Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym uzyskano od 2280 pacjentów, którzy otrzymali produkt IMFINZI w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. lub produkt IMFINZI w dawce 1500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg co 4 tygodnie. Szczegółowe informacje o znaczących działaniach niepożądanych produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny przedstawiono, jeśli odnotowano klinicznie znamienne różnice w porównaniu z produktem IMFINZI stosowanym w skojarzeniu z tremelimumabem.

Dane dotyczące wymienionych niżej działań niepożądanych o podłożu immunologicznym zawierają również informacje o stosowaniu produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 300 mg w połączonej bazie danych o bezpieczeństwie uzyskanych od 462 pacjentów z HCC (zbiorcza grupa pacjentów z HCC). W tych dwóch badaniach produkt leczniczy IMFINZI był podawany w dawce 1 500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii (n=4045, różne typy nowotworów), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 103 (2,5%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 27 (0,7%) pacjentów, w stopniu 4. u 2 (<0,1%) pacjentów, a w stopniu 5. u 7 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 56 dni (zakres: 2-814 dni). Siedemdziesięciu pięciu spośród 103 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), 2 pacjentów przyjmowało ponadto infliksymab, a 1 pacjent przyjmował także cyklosporynę. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 40 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 61 pacjentów.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym występowało częściej u pacjentów w badaniu klinicznym PACIFIC, którzy zakończyli jednoczesną chemioradioterapię w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego (10,7%), niż w przypadku innych pacjentów w połączonej bazie danych na temat bezpieczeństwa stosowania (1,0%).

W badaniu klinicznym PACIFIC (n = 475 w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI i n = 234 w grupie przyjmującej placebo) zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 47 (9,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI i u 14 (6,0%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 9. (1,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 6 (2,6%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo i o nasileniu w stopniu 5.

(śmiertelne) u 4 (0,8%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 3 (1,3%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI wyniosła 46 dni (zakres: 2-342 dni) w porównaniu z 57 dni (zakres: 26-253 dni) w grupie przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 30 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 2 pacjentów przyjmowało także infliksymab. W grupie przyjmującej placebo wszyscy pacjenci przyjmowali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 12 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) i 1 pacjent, który przyjmował także cyklofosfamid i takrolimus. Ustąpienie objawów miało miejsce u 29 pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 6 pacjentami w grupie przyjmującej placebo.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 86 (3,8%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 30 (1,3%) pacjentów, stopnia 4. u 1 (<0,1%) pacjenta, a stopnia 5. (zgon) u 7 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 8- 912 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 79 spośród 86 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 39 pacjentów. Objawy ustąpiły u 51 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 5- 774 dni). Sześciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 5 z 6 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

W badaniu DUO-E spośród 238 pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb), zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 5 (2,1%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 3 (1,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 65-321 dni). Pięciu pacjentów

otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u wszystkich 5 pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 112 (2,8%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 65 (1,6%) pacjentów, w stopniu 4. u 8 (0,2%) pacjentów i w stopniu 5. (śmiertelne) u 6 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 31 dni (zakres: 1-644 dni). Osiemdziesięciu sześciu spośród 112 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów było leczonych mykofenolanem. Produkt leczniczy IMFINZI odstawiono u 26 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 54 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 80 (3,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 48 (2,1%) pacjentów, stopnia 4. – u 8 (0,4%) pacjentów, a stopnia 5. (zgon) – u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 36 dni (zakres: 1-533 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 68 spośród 80 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Ośmiu pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 27 pacjentów. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 34 (7,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 20 (4,3%) pacjentów, stopnia 4. – u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) – u 3 (0,6%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 13-313 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 32 spośród 34 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dziewięciu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 13 pacjentów.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 77 (1,9%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 15 (0,4%) pacjentów i w stopniu 4. u 2 (<0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 71 dni (zakres: 1-920 dni). Pięćdziesięciu pięciu spośród 77 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Dwóch pacjentów było ponadto leczonych infliksymabem, a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 13 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 54 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 167 (7,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 76 (3,3%) pacjentów i stopnia 4. – u 3 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 3-906 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 151 spośród 167 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu dwóch pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 54 pacjentów. Objawy ustąpiły u 141 pacjentów.

Niezbyt często zgłaszano perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących produkt IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 31 (6,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 17 (3,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 23 dni (zakres: 2-479 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 28 spośród 31 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 5 pacjentów. Objawy ustąpiły u 29 pacjentów.

Perforację jelita zaobserwowano u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (rzadko) w badaniach poza zestawem danych zbiorczych dotyczących HCC.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 307 (7,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 3 (<0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 86 dni (zakres 1-951 dni). 303 spośród 307 pacjentów otrzymywało hormonalną terapię zastępczą i 5 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) w leczeniu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania produktu leczniczego IMFINZI z powodu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 61 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 209 (9,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 6 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 1-624 dni). Trzynastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 spośród 13 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 52 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 25 pacjentów lub zapaleniem tarczycy o podłożu immunologicznym u 2 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 46 (10,0%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 26-763 dni). Jeden pacjent otrzymał leczenie kortykosteroidem w dużych dawkach (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym leczenia hormonozastępczego. Objawy ustąpiły u 6 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 4 pacjentów.

Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 64 (1,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (<0,1%) pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 43 dni (zakres: 1-253 dni). Pięćdziesięciu dziewięciu spośród 64 pacjentów otrzymywało leczenie (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, bloker kanału wapniowego lub beta-bloker), 13 pacjentów otrzymywało

kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowymi, a 5 z 13 pacjentów otrzymywało leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu nadczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 47 pacjentów. U dwudziestu dwóch pacjentów po nadczynności tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 62 (2,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 5 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 33 dni (zakres: 4 - 176 dni). Osiemnastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 11 spośród 18 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Pięćdziesięciu trzech pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonista kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 21 (4,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 30 dni (zakres: 13-60 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym i wszyscy czterej pacjenci otrzymali duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonista kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 17 pacjentów.

Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 16 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 2 (<0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 49 dni (zakres: 14-217 dni). Spośród 16 pacjentów, 13 pacjentów otrzymywało hormonoterapię zastępczą i 3 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 5 pacjentów. U trzech pacjentów po zapaleniu tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 15 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (<0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 22-141 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 2 spośród 5 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzynastu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej, tiamazolu, karbimazolu, propylotiouracylu, nadchloranu, antagonistów kanału wapniowego lub leku beta-adrenolitycznego. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 56 dni (zakres: 7-84 dni). Dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 2 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 20 (0,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 6 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 157 dni (zakres: 20-547 dni). Wszystkich 20 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym; 7 spośród 20 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania produktu leczniczego IMFINZI z powodu niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów wystąpiło u 6 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 33 (1,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 16 (0,7%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (<0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 105 dni (zakres: 20-428 dni). Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 10 spośród 32 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u jednego pacjenta. Objawy ustąpiły u 11 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 64 dni (zakres: 43-504 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 6 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 3 (<0,1%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 2 (<0,1%) pacjentów, a stopnia 4. – u 1 (<0,1%) pacjenta. Czas do wystąpienia wyniósł 43 dni (zakres: 42-518 dni). Wszyscy trzej pacjenci wymagali długotrwałej insulinoterapii. Leczenie produktem IMFINZI definitywnie zakończono u jednego pacjenta. Jeden pacjent powrócił do zdrowia i jeden pacjent powrócił do zdrowia z powikłaniami.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (0,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (<0,1%) pacjenta, a stopnia 4. – u 2 (<0,1%) pacjentów.

Mediana czasu do początku objawów wyniosła 58 dni (zakres: 7-220 dni). Wszyscy pacjenci wymagali podania insuliny. Leczenie zakończono u 1 pacjenta. Objawy ustąpiły u 1 pacjenta.

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym wystąpiła u 4 (<0,1%) pacjentów, w tym w 3. stopniu nasilenia u 3 (<0,1%) pacjentów. Czas do wystąpienia zdarzeń wyniósł 74 dni (zakres: 44-225 dni). Dwóch pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), dwóch pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu zapalenia przysadki/niedoczynności przysadki o podłożu immunologicznym, a ustąpienie objawów miało miejsce u 1 pacjenta.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 16 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 8 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 123 dni (zakres: 63-388 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 spośród 16 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę).

Czterech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 7 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 5 (1,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 149 dni (zakres: 27-242 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 4 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 18 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 4 (<0,1%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (<0,1%) pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 77,5 dni (zakres: 4-393 dni). Trzynastu pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zakończono u 7 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 9 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (<0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 79 dni (zakres: 39-183 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 7 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 4 (0,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 2 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 53 dni (zakres: 26-242 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 3 z 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

Wysypka o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 65 (1,6%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 17 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 54 dni (zakres: 4-576 dni). Trzydziestu trzech spośród 65 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zakończono u 5 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 43 pacjentów. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 112 (4,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 17 (0,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 35 dni (zakres: 1-778 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 57 ze 112 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 65 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 26 (5,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 9 (1,9%) pacjentów, a stopnia 4. – u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 25 dni (zakres: 2-933 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 14 z 26 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał inne lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 19 pacjentów. W badaniu DUO-E spośród 238 pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb), wysypka o podłożu immunologicznym wystąpiła u 8 (3,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 2 (0,8%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 155 dni (zakres: 2-308 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u wszystkich 8 pacjentów.

Reakcje związane z infuzją

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 55 (1,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 5 (0,2%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń w stopniu nasilenia 4. lub 5.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), reakcje związane z wlewem wystąpiły u 45 (2,0%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 2 (<0,1%) pacjentów. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5.

W badaniu DUO-E spośród 238 pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb) reakcje związane z infuzją wystąpiły u 13 (5,5%) pacjentów, w tym u 1 (0,4%) pacjenta w stopniu 3. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa

Występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA) zgłaszano gdy produkt Lynparza był stosowany w skojarzeniu z durwalumabem. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentek z rakiem endometrium leczonych produktem Lynparza w skojarzeniu z durwalumabem, częstość występowania PRCA wyniosła 1,6%. Wszystkie zdarzenia miały 3. lub 4. stopień nasilenia według CTCAE. Zdarzenia były możliwe do opanowania po odstawieniu zarówno produktu Lynparza, jak i durwalumabu. Postępowanie w większości zdarzeń obejmowało przetoczenie krwi i immunosupresję, prowadząc do ich ustąpienia; nie było przypadków śmiertelnych.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w monoterapii odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3. lub 4. względem wyniku początkowego był następujący: 3,8% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 6,1% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 0,9% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 5,4% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 8,4% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej ≤ GGN do dowolnego stopnia nasilenia > GGN wyniósł 19,3%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej ≥ DGN do dowolnego stopnia nasilenia < DGN wyniósł 17,5. Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3. lub 4. względem wyniku początkowego był następujący: 6,4% w przypadku zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 6,5% w przypadku zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 4,2% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 6,4% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 11,7% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek

pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej ≤ GGN do dowolnego stopnia nasilenia > GGN wyniósł 20,3%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej ≥ DGN do dowolnego stopnia nasilenia < DGN wyniósł 24,1%. Wśród pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 6,2% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 5,2% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 4,0% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 9,4% dla zwiększonej aktywności amylazy oraz 13,6% dla zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami ≤ GGN a > GGN wyniósł 24,8%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami ≥ DGN a < DGN wyniósł 32,9%. Wśród pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 5,1% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 5,8% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 1,0% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 5,9% dla zwiększonej aktywności amylazy oraz 11,3% dla zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami ≤ GGN a > GGN wyniósł 4,2%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami ≥ DGN a < DGN wyniósł 17,2%. Wśród pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie produktem IMFINZI w monoterapii (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI) lub w skojarzeniu z olaparybem (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb) odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. w grupie otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI był następujący: 3,5% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 3,0% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej i 0,4% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, a w grupie otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb, wynosił następująco: 3,8% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 3,4% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej i 1,7% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi. W grupie otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami ≤ GGN a > GGN wyniósł 27,2%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami ≥ DGN a < DGN

wyniósł 24,3%. Natomiast w grupie otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami ≤ GGN a > GGN wyniósł 28,6%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami ≥ DGN a < DGN wyniósł 20,1%.

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki następujących działań niepożądanych, mogących wystąpić również podczas leczenia durwalumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki.

Immunogenność

Ocena immunogenności produktu leczniczego IMFINZI stosowanego w monoterapii opiera się na analizie danych zbiorczych pochodzących od 3 069 pacjentów leczonych produktem IMFINZI w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii, u których możliwa była ocena obecności przeciwciał przeciwlekowych (ADAs). U 84 pacjentów (2,7%) uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADAs wywołanych leczeniem. Przeciwciała neutralizujące (nAb) przeciwko durwalumabowi wykryto u 0,5% (16/3 069) pacjentów. Obecność ADA nie miała znamiennego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania. Liczba pacjentów umożliwiająca ocenę wpływu ADA na skuteczność jest niewystarczająca.

W licznych badaniach III fazy wśród pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z innymi środkami terapeutycznymi u 0% do 10,1% pacjentów wystąpiły ADA wywołane leczeniem. Przeciwciała neutralizujące przeciwko durwalumabowi wykryto u 0% do 1,7% pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z innymi środkami terapeutycznymi. Obecność ADA nie miała widocznego wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zgłaszano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥65 lat) a młodszymi pacjentami.

W badaniach PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 i HIMALAYA dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji.

W badaniu POSEIDON z leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu zgłaszano pewne różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do łącznej liczby 74 pacjentów. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przypadków zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych u 35 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 45,7% i 28,6%) w porównaniu z 39 pacjentami w wieku 75 lat lub starszymi, którzy otrzymywali samą chemioterapię opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 35,9% i 20,5%).

Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu durwalumabu. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz natychmiast wdrożyć właściwe leczenie objawowe.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Imjudo

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Imjudo z dnia 14.02.2025 roku (*ChPL Imjudo 2025*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem

Ocena bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu podawanego w pojedynczej dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem opiera się na zbiorczych danych uzyskanych od 462 pacjentów z HCC (pula danych dotyczących HCC) uczestniczących w badaniu HIMALAYA oraz w innym badaniu z udziałem pacjentów z HCC, Badaniu 22. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi była wysypka (32,5%), świąd (25,5%), biegunka (25,3%), ból brzucha (19,7%), zwiększona aktywność transaminazy

asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (18,0%), gorączka (13,9%), niedoczynność tarczycy (13,0%), kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (10,8%) i obrzęki obwodowe (10,4%).

Najczęstszymi (>3%) 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%).

Najczęstszymi (>2%) ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie jelita grubego (2,6%), biegunka (2,4%) i zapalenie płuc (2,2%).

Częstość zakończenia badanego leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi 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%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli (o ile nie zaznaczono inaczej) wymieniono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem w zbiorczej grupie 462 pacjentów z HCC oraz produktem IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i hemioterapią opartą na pochodnych platyny w badaniu POSEIDON, w którym 330 pacjentów otrzymało tremelimumab. W badaniu POSEIDON mediana ekspozycji pacjentów na tremelimumab wyniosła 20 tygodni.

Działania niepożądane wymienione w tabeli 2 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 67. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem (*ChPL Imjudo 2025*).

Klasyfikacja układów i narządów	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny		Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem	
	Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				

Klasyfikacja układów i narządów	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem		
	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych[a]	Bardzo często	15,5	0,6	Często	8,4	0
Zapalenie płuc[b]		14,8	7,3		4,3	1,3
Grypa		3,3	0		2,2	0
Kandydoza jamy ustnej		2,4	0,3		0,6	0
Zakażenia zębopochodne oraz tkanki miękkiej jamy ustnej[c]		0,6	0,3		1,3	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Niedokrwistość[d]	Bardzo często	49,7	20,6			
Neutropenia[d,e]	Bardzo często	41,2	23,9			
Małopłytkowość[d,f]	Bardzo często	24,5	8,2			
Leukopenia[d,g]	Bardzo często	19,4	5,5			
Gorączka neutropeniczna[d]	Często	3,0	2,1			
Pancytopenia[d]	Często	1,8	0,6			
Małopłytkowość immunologiczna	Niezbyt często	0,3	0	Niezbyt często[h]	0,3	0
Zaburzenia endokrynologiczne						
Niedoczynność tarczycy[i]	Bardzo często	13,3	0	Bardzo często	0,3	0
Nadczynność tarczycy[j]	Często	6,7	0	Często	13,0	0
Niedoczynność nadnerczy	Często	2,1	0,6	Często	9,5	0,2
Niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej	Często	1,5	0,3	Niezbyt często	1,3	0,2
Zapalenie tarczycy[k]	Często	1,2	0	Często	0,9	0
Moczówka prosta	Niezbyt często	0,3	0,3	Rzadko[l]	1,7	0
Cukrzyca typu 1	Niezbyt często	0,3	0,3	Niezbyt często[l]	<0,1	0
Zaburzenia oka						
Zapalenie błony naczyniowej oka	Niezbyt często	0,3	0	Rzadko[l]	<0,1	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Zmniejszone łaknienie[d]	Bardzo często	28,2	1,5			
Zaburzenia układu nerwowego						

Klasyfikacja układów i narządów	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem		
	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
Neuropatia obwodowa[d,m]	Często	6,4	0			
Zapalenie mózgu[n]	Niezbyt często	0,6	0,6	Rzadko[l]	<0,1	0
Miastenia	Rzadko[o]	<0,1	<0,1	Niezbyt często	0,4	0
Zespół GuillainaBarrègo	Rzadko[p]	<0,1	0	Rzadkop	<0,1	0
Zapalenie opon mózgowordzeniowych	Rzadko[o]	0,1	0	Niezbyt często	0,2	0,2
Zaburzenia serca						
Zapalenie mięśnia sercowego[q]	Niezbyt często	0,3	0	Niezbyt często	0,4	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Kaszel/kaszel z odkrztuszaniem	Bardzo często	12,1	0	Bardzo często	10,8	0,2
Zapalenie płuc[r]	Często	4,2	1,2	Często	2,4	0,2
Dysfonia	Często	2,4	0	Niezbyt często	0,9	0
Śródmiąższowa choroba płuc	Niezbyt często	0,6	0	Niezbyt często	0.2	0
Zaburzenia żołądka i jelit						
Nudności[d]	Bardzo często	41,5	1,8			
Biegunka	Bardzo często	21,5	1,5	Bardzo często	25,3	3,9
Zaparcia[d]	Bardzo często	19,1	0			
Wymioty[d]	Bardzo często	18,2	1,2			
Zapalenie jamy ustnej[d,s]	Często	9,7	0			
Zwiększona aktywność amylazy	Często[o]	8,5	3,6	Często	8,9	4,3
Ból w jamie brzusznej[t]	Często	7,3	0	Bardzo często	19,7	2,2
Zwiększona aktywność lipazy	Często[o]	6,4	3,9	Często	10,0	7,1
Zapalenie jelita grubego[u]	Często	5,5	2,1	Często	3,5	2,6
Zapalenie trzustki[v]	Często	2,1	0,3	Często	1,3	0,6
Perforacja jelita	Rzadko[p]	<0,1	<0,1	Rzadko[p]	<0,1	<0,1
Perforacja jelita grubego	Niezbyt często[p]	0,1	<0,1	Niezbyt często[p]	0,1	<0,1
Celiakia	Rzadko[p]	0,03	0,03	Rzadko[p]	0,03	0,03

Klasyfikacja układów i narządów	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem		
	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej / zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej[w]	Bardzo często	17,6	2,1	Bardzo często	18,0	8,9
Zapalenie wątroby[x]	Często	3,9	0,9	Często	5,0	1,7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Łysienie[d]	Bardzo często	10,0	0			
Wysypka[y]	Bardzo często	25,8	1,5	Bardzo często	32,5	3,0
Świąd	Bardzo często	10,9	0	Bardzo często	25,5	0
Zapalenie skóry[z]	Niezbyt często	0,6	0	Często	1,3	0
Nocne poty	Niezbyt często	0,6	0	Często	1,3	0
Pemfigoid	Niezbyt często	0,3	0,3	Niezbyt często	0,2	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ból stawów	Bardzo często	12,4	0,3			
Ból mięśni	Często	4,2	0	Często	3,5	0,2
Zapalenie mięśni	Niezbyt często	0,3	0,3	Niezbyt często	0,6	0,2
Zapalenie wielomięśniowe	Niezbyt często	0,3	0,3	Niezbyt często	0,2	0,2
Zapalenie stawów o podłożu immunologicznym	Niezbyt często[o]	0,2	0	Niezbyt często	0,6	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	6,4	0,3	Często	4,5	0,4
Dyzuria	Często	1,5	0	Często	1,5	0
Zapalenie nerek[aa]	Niezbyt często	0,6	0	Niezbyt często	0,6	0,4
Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne	Niezbyt często	0,3	0	Rzadko[l]	<0,1	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Uczucie zmęczenia[d]	Bardzo często	36,1	5,2			
Gorączka	Bardzo często	16,1	0	Bardzo często	13,9	0,2
Obrzęk obwodowy[bb]	Często	8,5	0	Bardzo często	10,4	0,4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						

Klasyfikacja układów i narządów	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem		
	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
Reakcja związana z wlewem[cc]	Często	3,9	0,3	Często	1,3	0

a Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.
b Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc.
c Obejmuje zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi zęba, ropień zęba i zakażenie zęba.
d Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu Poseidon. e Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrocytów obojętnochłonnych.
f Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.
g Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.
h Zgłaszane w badaniach poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie badania POSEIDON.
i Obejmuje zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.
j Obejmuje zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.
k Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.
l Zgłaszane w badaniach poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.
m Obejmuje neuropatię obwodową, parestezje oraz czuciową neuropatię obwodową.
n Obejmuje zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.
o Zgłaszane w badaniach, które znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.
p Zgłaszane w badaniach, które znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON i poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.
q Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.
r Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.
s Obejmuje zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej.
t Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.
u Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego oraz zapalenie jelita cienkiego i grubego.
v Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
w Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.
x Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność, ostre zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.
y Obejmuje wyprysk, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.
z Obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.
aa Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.
bb Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.
cc Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie tremelimumabu wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po wdrożeniu odpowiedniego leczenia lub wstrzymania podawania tremelimumabu. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym uzyskano u 2280 pacjentów uczestniczących w dziewięciu badaniach z różnymi rodzajami guzów, którzy otrzymywali tremelimumab w dawce 75 mg co 4 tygodnie lub 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Te zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie

uwzględniają danych z badania POSEIDON (oraz pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny). Szczegółowe informacje o znaczących działaniach niepożądanych tremelimumabu podawanego w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny przedstawiono, jeśli odnotowano klinicznie znamienne różnice w porównaniu z tremelimumabem stosowanym w skojarzeniu z durwalumabem.

Poniższe dane odzwierciedlają również informacje dotyczące istotnych działań niepożądanych występujących podczas leczenia tremelimumabem w dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem w zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462).

Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 86 (3,8%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 30 (1,3%) pacjentów, stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 5. (zgon) u 7 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 8 - 912 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 79 spośród 86 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 39 pacjentów. Objawy ustąpiły u 51 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 5- 774 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 5 z 6 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 80 (3,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 48 (2,1%) pacjentów, stopnia 4. - u 8 (0,4%) pacjentów i stopnia 5. (zgon) - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 36 dni (zakres: 1 - 533 dni).

Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 68 spośród 80 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Ośmiu pacjentów otrzymało także inny lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 27 pacjentów. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 34 (7,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 20 (4,3%) pacjentów, stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) – u 3 (0,6%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 13-313 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 32 spośród 34 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dziewięciu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 13 pacjentów.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 167 (7,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 76 (3,3%) pacjentów i stopnia 4.- u 3 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 3 - 906 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 151 spośród 167 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu dwóch pacjentów otrzymało także inny lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 54 pacjentów. Objawy ustąpiły u 141 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 31 (6,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 17 (3,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 23 dni (zakres: 2-479 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 28 spośród 31 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 5 pacjentów. Objawy ustąpiły u 29 pacjentów.

W badaniach nieobejmujących pacjentów z HCC obserwowano perforację jelita u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem (rzadko).

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 209 (9,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 6 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 1 - 624 dni). Trzynastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 8 spośród 13 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 52 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 25 pacjentów lub zapaleniem tarczycy o podłożu immunologicznym u 2 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 46 (10,0%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 26- 763 dni). Jeden pacjent otrzymał leczenie kortykosteroidem w dużych dawkach (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym

20

leczenia hormonozastępczego. Objawy ustąpiły u 6 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 4 pacjentów.

Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 62 (2,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 5 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 33 dni (zakres: 4 - 176 dni). Osiemnastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 11 spośród 18 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Pięćdziesięciu trzech pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonista kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 21 (4,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów

wyniosła 30 dni (zakres: 13-60 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym i wszyscy czterej pacjenci otrzymali duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonista kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 17 pacjentów.

Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 15 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 22 - 141 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 2 spośród 5 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzynastu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej, tiamazolu, karbimazolu, propylotiouracylu, nadchloranu, antagonistów kanału wapniowego lub leku beta-adrenolitycznego. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 56 dni (zakres: 7-84 dni). Dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 2 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 33 (1,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 16 (0,7%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 105 dni (zakres: 20-428 dni). Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 10 spośród 32 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u jednego pacjenta. Objawy ustąpiły u 11 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 64 dni (zakres: 43-504 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 6 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (0,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 4. - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 58 dni (zakres: 7 - 220 dni). Wszyscy pacjenci wymagali podania insuliny. Leczenie zakończono u 1 pacjenta. Objawy ustąpiły u 1 pacjenta.

W badaniach nieobejmujących pacjentów z HCC obserwowano cukrzycę typu 1 o podłożu immunologicznym u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem (niezbyt często).

Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 16 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 8 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 123 dni (zakres: 63 - 388 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 8 spośród 16 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 7 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 5 (1,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 149 dni (zakres: 27-242 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 4 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 79 dni (zakres: 39 - 183 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 7 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 4 (0,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 2 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 53 dni (zakres: 26-242 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 3 z 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

Wysypka o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 112 (4,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 17 (0,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 35 dni (zakres: 1 - 778 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 57 ze 112 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 65 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 26 (5,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 9 (1,9%)

pacjentów, a stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 25 dni (zakres: 2-933 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 14 z 26 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał inne lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 19 pacjentów.

Reakcje związane z wlewem

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), reakcje związane z wlewem wystąpiły u 45 (2,0%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Wśród pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w badaniu POSEIDON (n=330), odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych od wartości początkowych do stopnia 3. lub 4. był następujący: u 6,2% stwierdzono zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, u 5,2% zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, u 4,0% zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, u 9,4% zwiększoną aktywność amylazy oraz u 13,6% zwiększoną aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między ≤ GGN a > GGN wyniósł 24,8%, a zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między ≥ DGN a < DGN wyniósł 32,9%.

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki następujących działań niepożądanych, mogących wystąpić również podczas leczenia tremelimumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki.

Immunogenność

Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. Ocena immunogenności tremelimumabu opiera się na danych zbiorczych uzyskanych od 2 075 pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 75 mg lub 1 mg/kg mc., u których możliwa była ocena obecności przeciwciał przeciwlekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA). U 252 pacjentów (12,1%) wykazano obecność ADA występujących podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 10,0% (208/2075) pacjentów. Obecność ADA nie wpływała na farmakokinetykę tremelimumabu i nie zaobserwowano wyraźnego wpływu na bezpieczeństwo stosowania.

W badaniu HIMALAYA spośród 182 pacjentów leczonych tremelimumabem w pojedynczej dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem, u których możliwa była ocena obecności ADA przeciwko

tremelimumabowi, 20 (11,0%) uzyskało dodatni wynik badania na obecność ADA występujących podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 4,4% (8/182) pacjentów. Obecność ADA nie miała wyraźnego wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania.

W badaniu POSEIDON spośród 278 pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg co 3 tygodnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny, u których możliwa była ocena obecności ADA, u 38 (13,7%) pacjentów wykryto ADA występujące podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 11,2% (31/278) pacjentów. Obecność ADA nie miała wyraźnego wpływu na farmakokinetykę ani bezpieczeństwo stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące pacjentów z HCC w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

W badaniu POSEIDON z udziałem pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny zgłaszano pewne różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do łącznej liczby 74 pacjentów. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przypadków zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych u 35 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią oparta na pochodnych platyny (odpowiednio 45,7% i 28,6%) w porównaniu z 39 pacjentami w wieku 75 lat lub starszymi, którzy otrzymywali wyłącznie chemioterapię opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 35,9% i 20,5%).

Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu tremelimumabu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz niezwłocznie rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych Imfinzi (durwalumab) oraz Imjudo (tremelimumab), stosowanych w ramach schematu STRIDE, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Pro-duktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. Food and Drug Administration). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz VigiAccess™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (*URPL 2025*).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem durwalumabu razem z tremelimumabem były: wysypka, świąd, biegunka, ból brzucha, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, gorączka, nadczynność tarczycy, kaszel oraz obrzęk obwodowy (*EMA 2025, EMA 2025a*). W ramach dokumentu prezentującego agendę komisji PRAC na spotkaniach organizowanych w dniach 28-31 października 2024 zgłoszono nowe sygnały bezpieczeństwa – ryzyko pojawienia się twardziny układowej (ang. *sclero-derma*) oraz jej postaci uogólnionej, a także ryzyko pojawienia się twardziny ograniczonej (ang. *morphea*), dla kilku leków biologicznych, w tym durwalumabu oraz tremelimumabu (*PRAC 2024*).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dla produktu Imjudo (wskazanie do stosowania razem z produktem Imfinzi) dostępnym na stronie FDA (z 25 stycznia 2024 roku) przedstawiono najczęstsze (występujące u ≥20% pacjentów) działania niepożądane podczas leczenia uHCC, były to: wysypka, biegunka, zmęczenie, świąd, ból mięśniowo-szkieletowy, ból brzucha. Spośród nieprawidłowości laboratoryjnych, najczęściej obserwowano zwiększenie aktywności AST oraz ALT, zmniejszenie zawartości hemoglobiny, zmniejszenie stężenia sodu, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności ALP, oraz zmniejszenie liczby limfocytów (*FDA 2025*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat liczby pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem durwalumabu (produkt Imfinzi) oraz tremelimumabu (produkt Imjudo) (stan na 30 marca 2025 r.). W bazie nie raportowano zdarzeń występujących podczas stosowania terapii skojarzonej obu leków, a jedynie zdarzenia zgłaszane dla każdego z nich. W przypadku preparatu Imfinzi, odnotowano łącznie 9104 zgłoszeń. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 3598; 43,5%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 1138; 12,5%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1131; 12,4%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 1064; 11,7%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 1040; 11,=4%). Z kolei, dla preparatu Imjudo odnotowano łącznie 1228 zgłoszeń – do 5 najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia żołądka i jelit (n = 436; 35,5%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 202; 16,4%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 177; 14,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 161; 13,1%) oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (n = 160; 13,0%), (*EudraVigilance 2025*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono 15 zgłoszeń o 20 działaniach niepożądanych u chorych stosujących jednocześnie durwalumab oraz tremelimumab (stan na 30 marca 2025 roku). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategoriach zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) – po 4 zdarzenia (20% wszystkich zdarzeń), a w dalszej kolejności w kategoriach urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia żołądka i jelit (po 2 zdarzenia, 5%). W ramach pozostałych kategorii odnotowano jedynie pojedyncze zdarzenia (*VigiAccess 2025*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS), dla produktu Imfinzi (stan na 31 grudnia 2024 roku) odnotowano łącznie 8835 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 8161 (92,4%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 2912 (33,1%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu preparatu Imfinzi (durwalumab), należały (5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3244; 36,7%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1633; 18,5%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 1506; 17,0%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 1178; 13,3%), badania diagnostyczne (n = 978; 11,1%). W przypadku produktu Imjudo (stan na 31 grudnia 2024 roku) odnotowano łącznie 915 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 851 (93,0%) przypadków ciężkich

(*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 250 (27,3%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu preparatu Imfinzi (durwalumab), należały (5 najczęstszych): zaburzenia żołądka i jelit (n = 245; 26,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 211; 23,1%), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (n = 174; 19,0%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 132; 14,4%), badania diagnostyczne (n = 128; 14,0%) (*FAERS 2025*)

Data ostatniego dostępu: 2 kwietnia 2025 r.

11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających skojarzenie durwalumabu i tremelimumabu (schemat STRIDE), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania zaawansowanego wpisano kwerendę „((durvalumab AND tremelimumab) OR STRIDE) AND (((cancer OR carcinoma OR carcinoma) AND (hepatic OR liver OR liver OR hepatocellular)) OR HCC)". Wyszukiwanie przeprowadzono 2 kwietnia 2025 r. i otrzymano 53 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 30 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy, wykluczano również badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany" (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*). Włączono badania oceniające terapię skojarzoną durwalumabu i tremelimumabu w schemacie STRIDE, stosowaną w pierwszej linii lecenia pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Ostatecznie uwzględniono 5 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Badania w toku oceniające schemat STRIDE (durwalumab stosowany razem z tremelimumabem).

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05883644	Durvalumab and Tremelimumab as First Line Treatment in Participants With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) (SIERRA)	**Metodyka:** prospektywne badanie fazy IIIb, wieloośrodkowe, jednoramienne, bez randomizacji i zaślepienia **Cel:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu STRIDE jako leczenia pierwszej linii pacjentów z uHCC	**Rozpoczęcie:** 27 czerwca 2023 **Zakończenie:** 30 września 2025 **Liczba uczestników:** 110 **Sponsor:** AstraZeneca Aktualnie prowadzona jest rekrutacja do badania
NCT05557838	Study of Durvalumab Plus Tremelimumab as First-line Treatment in Chinese Patients With Unresectable	**Metodyka:** prospektywne badanie fazy III, wieloośrodkowe, wieloramienne, bez randomizacji i zaślepienia	**Rozpoczęcie:** 22 luty 2023 **Zakończenie:** 31 marca 2025 **Liczba uczestników:** 210 **Sponsor:** AstraZeneca

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Hepatocellular Carcinoma (TREMENDOUS)	**Cel:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu STRIDE w pierwszej linii leczenia pacjentów z uHCC w populacji chińskiej	Aktualnie prowadzona jest rekrutacja do badania
NCT06904170	Durvalumab and Tremelimumab With or Without Hepatic Arterial Infusion of Chemotherapy in Hepatocellular Carcinoma (ALICE)	**Metodyka:** wieloośrodkowe badanie RCT II/III fazy, bez zaślepienia **Cel:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu STRIDE jako leczenia pierwszej linii pacjentów z uHCC z wysokim obciążeniem chorobą, w porównaniu do schematu STRIDE skojarzonego z chemioterapią HAIC	**Rozpoczęcie:** wrzesień 2025 **Zakończenie:** wrzesień 2029 **Liczba uczestników:** 196 **Sponsor:** UNICANCER Aktualnie nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji do badania
NCT06796114	Identification of Innovative Biomarkers to Predict Outcomes in Hepatocellular Carcinoma Treated with Tremelimumab and Durvalumab (PREDICT-HCC)	**Metodyka:** badanie jednoramienne **Cel:** ocena czynników predykcyjnych dla terapii STRIDE jako leczenia pierwszej linii pacjentów z uHCC	**Rozpoczęcie:** 30 kwietnia 2025 **Zakończenie:** 30 kwietnia 2027 **Liczba uczestników:** 120 **Sponsor:** Centre Hospitalier Universitaire de Besancon Aktualnie nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji do badania
NCT06880523	STRIDE (durvalumab + Tremelimumab) with Lenvatinib Vs STRIDE Alone in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (SLIDE-HCC)	**Metodyka:** badanie RCT II fazy, bez zaślepienia **Cel:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu STRIDE jako leczenia pierwszej linii pacjentów z uHCC z wysokim obciążeniem chorobą, w porównaniu do schematu STRIDE skojarzonego z lenwatynibem	**Rozpoczęcie:** 31 maja 2025 **Zakończenie:** 31 stycznia 2028 **Liczba uczestników:** 140 **Sponsor:** Canadian Cancer Trials Group Aktualnie nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji do badania

12 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 19 przeglądów systematycznych: 14 z nich przedstawiało wyniki dużych metaanaliz sieciowych (NMA), w ramach których uwzględniano oceniane porównania, 3 prezentowały wyniki metaanaliz, w których prezentowano wyniki ocenianego porównania, 2 przeglądy prezentowały wyniki omówienia terapii skojarzonej durwalumabu i tremelimumabu bez metaanalizy, przy czym jeden z nich został poświęcony badaniom prowadzonym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Ogółem, odnalezione przeglądy systematycznie zgodnie wskazywały na badanie *HIMALAYA* jako jedyną próbę kliniczną, prezentującą wyniki porównawczej oceny schematu STRIDE z sorafenibem.

Durwalumab + tremelimumab vs sorafenib - badanie z randomizacją HIMALAYA

Badanie *HIMALAYA* [NCT03298451] to rejestracyjne, wieloośrodkowe, globalne badanie 3 fazy oceniające terapię durwalumabem (DURV) w skojarzeniu z tremelimumabem (TREM) – schemat STRIDE, w pierwszej linii leczenia populacji dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC), nie leczonych wcześniej terapią systemową.

W ramach niniejszego raportu w analizie uwzględniono wyniki dwóch porównywanych grup:

- Terapia skojarzona tremelimumab 300 mg pojedyncza dawka w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg, wlew dożylny; następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, wlew dożylny – schemat STRIDE (*Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*), N = 393;
- Sorafenib 400 mg dwa razy dziennie, w postaci tabletek powlekanych – grupa SORA, N = 389.

Badanie prowadzono w 181 ośrodkach na terenie 16 krajów na całej Ziemi. Badanie jest finansowane przez firmę AstraZeneca.

Badanie rozpoczęto 11.10.2017. Aktualnie badanie jest cały czas w toku (nie rekrutuje pacjentów), szacowana data zakończenia badania 27.08.2026. Dostępne są wyniki z 3 dat odcięcia danych:

- Analiza pierwotna: DCO: 27.08.2021; mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 (31,74-34,53), SORA: 32,23 (30,42-33,71) mies.;

- Uaktualniona analiza po 4 latach obserwacji: DCO: 23.01.2023; mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 49,12 (46,95; 50,17), SORA: 47,31 (45,08; 49,15) mies.;
- Uaktualniona analiza po 5 latach obserwacji: DCO: 01.03.2024; mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,5 (59,5; 64,8), SORA: 59,9 (58,3; 61,5) mies.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). W momencie odcięcia danych 27.08.2021 zmarło 262 pacjentów (66,7%) w ramieniu STRIDE i 293 (75,3%) w ramieniu sorafenibu. Mediana całkowitego przeżycia (główny punkt końcowy) w ramieniu STRIDE wyniosła 16,43 miesiąca (95% CI: 14,16; 19,58) w porównaniu z 13,77 miesiąca (95% CI: 12,25; 16,13) w przypadku sorafenibu. W analizie pierwotnej wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS w grupie STRIDE względem SORA: **HR = 0,78 (96,02% CI: 0,65; 0,93), p = 0,0035**. W dłuższym okresie obserwacji istotność utrzymała się, analiza po 4 latach obserwacji – mediany OS: 16,43 vs 13,77 miesiąca; **HR = 0,78 (95% CI: 0,67; 0,92), p = 0,0037**. W uaktualnionej ocenie po 5 latach obserwacji (mediana okresu obserwacji 62,49 miesięcy dla STRIDE i 59,86 miesięcy dla sorafenibu) zgon wystąpił u 309 (78,6%) chorych w STRIDE i 332 (85,3%) w SORA. Prawdopodobieństwo zgonu była znamiennie niższe w STRIDE: **HR = 0,76 (95% CI: 0,65; 0,89), p=0,0008** (mediana OS: 16,43 vs 13,77 miesiąca). Przeżycie 48-miesięczne wyniosło 25,2% (95% CI: 20,9; 29,7) w ramieniu STRIDE i 15,1% (95% CI: 11,5; 19,1) w sorafenibie, natomiast 60- miesięczne odpowiednio: 19,6% (95% CI: 15,6; 23,8) i 9,4% (95% CI: 6,5; 13,0). Natomiast w podgrupie pacjentów z kontrolą choroby wartości te wyniosły odpowiednio dla wspomnianych punktów czasowych: 36,3% (95% CI: 30,0; 42,5) i 20,2% (95% CI: 15,1; 25,9) oraz 28,7% (95% CI: 22,8; 34,9) i 12,7% (95% CI: 8,4; 17,9). Wyniki oceny OS w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne w przeważającej większości przypadków wskazywały na spójny efekt zgodny z oceną główną. Dodatkowe analizy z użyciem czynników prognostycznych (zajęcie pozawątrobowe, wydolność wątroby) potwierdziły wydłużenie OS w przypadku schematu STRIDE niezależnie od etiologii choroby wątroby (wirusowej i niewirusowej), a także w podgrupach wyróżnionych ze względu na wydolność wątroby i obecność chorób towarzyszących (sercowo-naczyniowych i metabolicznych). Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wielkości odpowiedzi wskazywała, że większą odpowiedź (>50% zmniejszenie guza) uzyskało więcej pacjentów leczonych schematem STRIDE niż sorafenibem, a większe odpowiedzi były związane z dłuższym przeżyciem. Nawet niewielka odpowiedź (mniej niż 30% zmniejszenie guza) w przypadku grupy STRIDE przyniosła zauważalną korzyść w zakresie długoterminowego przeżycia.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza. Ogółem 335 pacjentów (85,2%) w ramieniu STRIDE i 327 (84,1%) w ramieniu sorafenibu miało progresję lub zmarło w momencie odcięcia danych. Mediany czasu do progresji wyniosły 5,4 miesiąca (95% CI, 3,8 do 5,6) w ramieniu STRIDE i 5,6 miesiąca (95% CI, 5,1 do 5,8) w ramieniu sorafenibu. Różnice pomiędzy schematem STRIDE a SORA w czasie do progresji choroby lub zgonu nie przekroczyły istotności statystycznej: HR = 0,90 (95% CI: 0,77; 1,05). Jest to zgodne z profilem działania immunoterapii, gdzie poprawa OS nie zawsze idzie w parze z poprawą PFS z powodu zjawiska pseudoprogresji i opóźnieniem efektu odpowiedzi immunologicznej. Odsetek pacjentów pozostających bez progresji w momencie odcięcia danych wyniósł 12,5% dla STRIDE i 4,9% dla sorafenibu. Mediany **czasu do progresji choroby** (ang. *time to progression*, TTP) były porównywalne w grupie STRIDE i SORA, odpowiednio 5,42 (95% CI: 3,81; 5,62) i 5,55 (95% CI: 5,13; 5,75).

Odpowiedź na leczenie (ORR). Odsetki potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi (ORR) w ocenie badacza wyniosły 20,1% dla STRIDE i 5,1% dla sorafenibu. Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej ORR w grupie STRIDE było istotnie statystycznie większe niż w grupie SORA: **RB = 3,91 (95% CI: 2,44; 6,26)**, NNT = 7 (95% CI: 6; 10), p < 0,0001. W ramach ORR, odpowiedź całkowitą (CR) uzyskało 3,1% chorych w grupie STRIDE i żaden w grupie SORA, **RB = 24,75 (95% CI: 1,47; 416,51)**, NNT = 33 (95% CI: 21; 78), p = 0,0259.

W analizie uaktualnionej, po 4 latach obserwacji, wśród pacjentów długoprzeżywających (którzy przeżyli ≥36 miesięcy po randomizacji) z grupy STRIDE 51,5% uzyskało potwierdzoną obiektywną odpowiedź na leczenie, a w grupie SORA odsetek ten wyniósł 15,6%. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było znamiennie statystycznie większe u chorych leczonych STRIDE niż SORA, **RB = 3,29 (95% CI: 1,81; 6,00)**, NNH = 3 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001. Również w analizie po 5 latach obserwacji, wśród pacjentów długo-przeżywających (którzy przeżyli ≥48 miesięcy po randomizacji), odsetek pacjentów z potwierdzoną od-powiedzią obiektywną wyniósł 61,4% w grupie STRIDE i 15,6% w grupie SORA, wskazując na istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi u chorych leczonych schema-tem STRIDE, **RB = 3,95 (95% CI: 1,96; 7,97)**, NNH = 3 (95% CI: 2; 4), p = 0,0001.

Mediana **czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi** (ang. *duration of response*, DOR) wynosiła 22,3 mie-siąca (IQR: 8,5 do nieosiągniętego) w przypadku STRIDE i 18,4 miesiąca (IQR: 6,5-26,0) w przypadku sorafenibu. W uaktualnionej analizie, dla 5-letniego okresu obserwacji, mediany DOR w obu grupach nie zmieniły się.

Mediana **czasu do wystąpienia potwierdzonej odpowiedzi** (ang. *time to response*, TTR) wynosiła 2,17 miesiąca (IQR: 1,84-3,98) w przypadku STRIDE i 3,78 miesiąca (IQR: 1,89-8,44) w przypadku sorafenibu.

W uaktualnionej analizie, dla 5-letniego okresu obserwacji, mediany DOR w obu grupach nie zmieniły się.

Jakość życia. W badaniu *HIMALAYA* ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 i jego modułu dedykowanego HCC (EORTC QLQ HCC18). Wyniki dotyczą pierwszego odcięcia danych, dla okresu obserwacji o medianie 33,18 miesiące dla STRIDE i 32,23 miesiące dla SORA.

W przypadku oceny kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w każdej ocenianej domenie mediana czasu do istotnego klinicznie pogorszenia (ang. *time to deterioration*, TTD) ogólnego stanu zdrowia lub jakości życia (domena GHS/QoL) była dłuższa w STRIDE w porównaniu do SORA. Mediana czasu wyniosła 7,5 miesiąca w przypadku STRIDE i 5,7 miesiąca w przypadku SORA. Oszacowany HR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,96) był istotny statystycznie przy progu istotności 0,05, wskazując na istotne wydłużenie TTD w grupie STRIDE. Podobnie, istotne statystycznie wyniki na korzyść STRIDE vs SORA wykazano w ocenie czasu do pogorszenia funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w roli społecznej, funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego i społecznego. W przypadku oceny TTD dla poszczególnych objawów istotne statystycznie wyniki uzyskano w ocenie zmęczenia (EORTC QLQ-C30), utraty apetytu, nudności, biegunki, bólu (EORTC QLQ-C30) oraz nudności/wymiotów.

W ocenie kwestionariusza EORTC QLQ-HCC18 (moduł dedykowany pacjentom z rakiem wątrobowokomórkowym) również wykazano liczbowo większą medianę TTD w zakresie poszczególnych domen w trakcie leczenia STRIDE w porównaniu do SORA (z wyjątkiem żółtaczki). Istotne statystycznie wyniki uzyskano dla oceny bólu brzucha, obrzęku brzucha, utraty masy mięśniowej, wczesnego uczucia sytości, utraty masy ciała, odżywiania oraz gorączki.

W okresie 24 tygodni oceny średniej zmiany wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18 w żadnej z grup nie zaobserwowano klinicznie istotnego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, funkcjonowania fizycznego i pełnienia ról społecznych, a także funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego i społecznego, ani klinicznie istotnego pogorszenia nasilenia objawów. W przypadku STRIDE w żadnym z ocenianych objawów nie odnotowano klinicznie istotnego pogorszenia, natomiast w grupie sorafenibu zaobserwowano klinicznie istotne pogorszenie w ocenie utraty apetytu i biegunki.

Podczas kilku wizyt kontrolnych (tygodnie 8., 16., 24. i/lub 32.), pogorszenie wyników zgłaszanych przez pacjentów (PROs) było nominalnie istotnie mniejsze (dwustronne $p < 0,05$) w grupie leczonej schematem STRIDE niż w grupie otrzymującej sorafenib podczas jednej lub więcej wizyt, w zakresie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poznawczego i społecznego oraz pod względem zmęczenia, utraty

apetytu, bólu brzucha i obrzęków. Żaden z wyników nie osiągnął progu 10-punktowej bezwzględnej zmiany względem wartości wyjściowej, uznawanego za klinicznie istotny.

Pacjenci leczeni schematem STRIDE w porównaniu z monoterapią SORA mieli większą szansę (OR >1) wystąpienia **klinicznie istotnej poprawy** w zakresie GHS/QoL, funkcjonowania fizycznego, roli społecznych, funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego, społecznego oraz w przypadku większości objawów związanych z chorobą. Istotne statystycznie różnice między grupami (dolna granica 95% CI >1) dla porównania STRIDE vs SORA obserwowano w zakresie funkcjonowania poznawczego, funkcjonowania społecznego, zmęczenia (EORTC QLQ-C30), biegunki, bezsenności, obrzęku brzucha, utraty masy mięśniowej, utraty masy ciała, bólu (EORTC QLQ-HCC18), odżywiania i zmęczenia (EORTC QLQ-HCC18).

Bezpieczeństwo

Dane na temat bezpieczeństwa odnaleziono w publikacji *Abou-Alfa 2022* (data odcięcia danych: 27.08.2021 r.; mediana okresu obserwacji wyniosła 33,18 miesiąca dla STRIDE i 32,23 miesiąca dla SORA, a mediana czasu leczenia odpowiednio 5,5 [zakres: 0,4-42,7] miesiąca i 4,1 [zakres: 0,1-38,6] miesiąca), *Sangro 2024a* i doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024a* (data odcięcia danych: 23.01.2023 r.; mediana okresu obserwacji wyniosła 49,12 miesiąca dla STRIDE i 47,31 miesiąca dla SORA, a mediana czasu leczenia odpowiednio 5,5 [zakres: 0,3-58,8] miesiąca i 4,1 [zakres: 0,1-53,7] miesiąca) oraz doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024* i posterze *Rimassa 2024b* (data odcięcia danych: 01.03.2024 r.; 5-letni okres obserwacji [60 miesięcy]). Większość poniższych wyników pochodzi z okresu obserwacji dla daty odcięcia danych w dniu 27.08.2021 r., chyba, że zaznaczono inaczej.

Ogólne kategorie AEs. W przypadku zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (*treatment-emergent AEs*) stwierdzono, że ryzyko występowania jakichkolwiek ciężkich AEs, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym wymagających dużych dawek GKS, AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym, AEs o podłożu immunologicznym, ciężkich AEs o podłożu immunologicznym i AEs o podłożu immunologicznym prowadzących do zakończenia leczenia było istotnie wyższe w grupie STRIDE w porównaniu do grupy SORA, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,12; 1,66), NNH = 10 (95% CI: 6; 25), p = 0,0021, RR = 10,74 (95% CI: 5,02; 22,97), NNH = 6 (95% CI: 5; 8), p < 0,0001 i RR = 5,25 (95% CI: 2,62; 10,53), NNH = 10 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001, RR = 2,09 (95% CI: 1,61; 2,71), NNH = 6 (95% CI: 5; 9), p < 0,0001, RR = 9,88 (95% CI: 3,57; 27,31), NNH = 11 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001 i RR = 3,53 (95% CI: 1,45; 8,62), NNH = 25 (95% CI: 15; 70), p = 0,0055. Z kolei AEs prowadzące do opóźnienia podania dawki były znamiennie rzadsze podczas terapii STRIDE, RR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,86), NNT = 8 (95% CI: 6; 17), p = 0,0003.

Biorąc pod uwagę AEs związane z leczeniem, istotnie mniejsze ryzyko występowania podczas leczenia STRIDE w odniesieniu do grupy SORA stwierdzono dla: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (RR = 0,89 [95% CI: 0,83; 0,96], NNT = 12 [95% CI: 7; 30], p = 0,0019), AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia (RR = 0,70 [95% CI: 0,56; 0,87], NNT = 9 [95% CI: 6; 22], p = 0,0011) i AEs prowadzących do opóźnienia podania dawki (RR = 0,56 [95% CI: 0,44; 0,70], NNT = 6 [95% CI: 5; 10], p < 0,0001). Natomiast jakiekolwiek ciężkie AEs, AEs o podłożu immunologicznym, ciężkie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym były istotnie częstsze w grupie STRIDE, RR = 1,87 (95% CI: 1,28; 2,74), NNH = 13 (95% CI: 8; 30), p = 0,0013, RR = 6,15 (95% CI: 3,97; 9,53), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001, RR = 9,88 (95% CI: 3,57; 27,31), NNH = 11 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001 oraz RR = 5,25 (95% CI: 2,62; 10,53), NNH = 10 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001.

Dodatkowo w publikacji *Sangro 2024a*, doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024* i posterze *Rimassa 2024b* podano dane na temat częstości występowania ciężkich AEs związanych z leczeniem dla dwóch innych dat odcięcia danych, odpowiednio 23.01.2023 r. i 01.03.2024 r. Dane te zebrano w kolejnej tabeli – podobnie, jak w analizie dla daty odcięcia danych w dniu 27.08.2021 r. ich ryzyko występowania było istotnie, prawie 2-krotnie wyższe podczas terapii STRIDE w porównaniu do leczenia SORA, odpowiednio RR = 1,82 (95% CI: 1,25; 2,66), NNH = 13 (95% CI: 8; 33), p = 0,0019 i RR = 1,77 (95% CI: 1,22; 2,58), NNH = 14 (95% CI: 9; 36), p = 0,0028. Nie stwierdzono żadnych nowych ciężkich AEs związanych z leczeniem w porównaniu do analizy pierwotnej.

Co więcej w doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024* przedstawiono także odsetki ciężkich AEs niezwiązanych z leczeniem z analizy pierwotnej, jak i po 5 latach obserwacji – wyniosły one odpowiednio w grupie STRIDE 23,0% i 24,8% oraz 20,3% i 20,3% w grupie SORA. Różnice między STRIDE, a SORA w obu okresach obserwacji były nieistotne, odpowiednio RR = 1,13 (95% CI: 0,86; 1,48), p = 0,3812 i RR = 1,22 (95% CI: 0,93; 1,59), p = 0,1459.

Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Rimassa 2024a* (data odcięcia danych: 23.01.2023 r.) podano, że odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie różnił się między chorymi z sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi chorobami współtowarzyszącymi zarówno w grupie STRIDE, jak i SORA, odpowiednio 21% vs 21% oraz 10% vs 11%.

Poszczególne AEs. W analizie poszczególnych AEs bez względu na stopień nasilenia istotnie częściej podczas terapii STRIDE w porównaniu do leczenia SORA występowały: świąd (RR = 3,57 [95% CI: 2,33; 5,48], NNH = 7 [95% CI: 5; 9], p < 0,0001), wysypka (RR = 1,64 [95% CI: 1,20; 2,25], NNH = 12 [95% CI: 8; 30], p = 0,0020), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 1,93 [95% CI: 1,21; 3,08],

NNH = 17 [95% CI: 10; 55], p = 0,0061), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (RR = 1,74 [95% CI: 1,02; 2,94], NNH = 26 [95% CI: 14; 397], p = 0,0407), zwiększenie aktywności amylazy (RR = 2,80 [95% CI: 1,38; 5,66], NNH = 21 [95% CI: 13; 59], p = 0,0042), zwiększenie aktywności lipazy (RR = 2,18 [95% CI: 1,21; 3,94], NNH = 22 [95% CI: 13; 77], p = 0,0095), bezsenność (RR = 2,41 [95% CI: 1,37; 4,23], NNH = 17 [95% CI: 11; 43], p = 0,0022) i niedoczynność tarczycy (RR = 2,83 [95% CI: 1,63; 4,90], NNH = 13 [95% CI: 9; 26], p = 0,0002). Natomiast znamiennie mniejsze ryzyko pojawienia się podczas leczenia STRIDE w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczyło: łysienia (RR = 0,04 [95% CI: 0,01; 0,15], NNT = 8 [95% CI: 6; 10], p < 0,0001), zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 0,02 [95% CI: 0,01; 0,05], NNT = 3 [95% CI: 2; 3], p < 0,0001) i nadciśnienia (RR = 0,33 [95% CI: 0,21; 0,51], NNT = 9 [95% CI: 6; 13], p < 0,0001).

Dla oceny AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia znamiennie mniejsze ryzyko pojawienia się podczas terapii STRIDE w odniesieniu do grupy SORA odnotowano dla zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,23], NNT = 11 [95% CI: 9; 17], p = 0,0027) i nadciśnienia (RR = 0,29 [95% CI: 0,13; 0,68], NNT = 24 [95% CI: 15; 64], p = 0,0040). Znamiennie częściej w grupie STRIDE odnotowano natomiast zwiększenie aktywności amylazy, RR = 3,37 (95% CI: 1,12; 10,16), NNH = 40 (95% CI: 22; 244), p = 0,0306 i zwiększenie aktywności lipazy, RR = 2,10 (95% CI: 1,05; 4,23), NNH = 31 (95% CI: 17; 335), p = 0,0372.

Poszczególne AEs związane z leczeniem. W przypadku oceny AEs bez względu na stopień nasilenia istotnie częściej podczas terapii STRIDE w porównaniu do leczenia SORA występowały: niedoczynność tarczycy (RR = 5,06 [95% CI: 2,41; 10,63], NNH = 12 [95% CI: 9; 19], p < 0,0001), świąd (RR = 3,03 [95% CI: 1,89; 4,85], NNH = 9 [95% CI: 7; 15], p < 0,0001), wysypka (RR = 1,59 [95% CI: 1,14; 2,23], NNH = 14 [95% CI: 9; 48], p = 0,0069), zwiększenie aktywności amylazy (RR = 5,06 [95% CI: 1,75; 14,60], NNH = 24 [95% CI: 15; 54], p = 0,0027), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 2,12 [95% CI: 1,02; 4,42], NNH = 34 [95% CI: 18; 577], p = 0,0447) i zwiększenie aktywności lipazy (RR = 2,41 [95% CI: 1,17; 4,95], NNH = 27 [95% CI: 15; 121], p = 0,0166). Z kolei znamiennie mniejsze ryzyko pojawienia się podczas leczenia STRIDE w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczyło: nadciśnienia (RR = 0,05 [95% CI: 0,02; 0,16], NNT = 8 [95% CI: 6; 10], p < 0,0001), biegunki (RR = 0,43 [95% CI: 0,33; 0,55], NNT = 5 [95% CI: 4; 7], p < 0,0001), łysienia (RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,15], NNT = 9 [95% CI: 7; 12], p < 0,0001), zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,05], NNT = 3 [95% CI: 3; 3], p < 0,0001), astenii (RR = 0,39 [95% CI: 0,20; 0,78], NNT = 23 [95% CI: 14; 78], p = 0,0076) i zmęczenia (RR = 0,53 [95% CI: 0,34; 0,80], NNT = 15 [95% CI: 9; 40], p = 0,0028).

Dla analizy uwzględniającej tylko AEs związane z leczeniem w 3. lub 4. stopniu nasilenia istotnie mniejsze ryzyko pojawienia się podczas terapii STRIDE w odniesieniu do grupy SORA odnotowano dla nadciśnienia (RR = 0,05 [95% CI: 0,01; 0,36], NNT = 20 [95% CI: 14; 37], p = 0,0030), zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,23], NNT = 12 [95% CI: 9; 17], p = 0,0029) i astenii (RR = 0,21 [95% CI: 0,05; 0,98], NNT = 53 [95% CI: 28; 549], p = 0,0478). Znamiennie częściej w grupie STRIDE odnotowano natomiast zwiększenie aktywności amylazy, RR = 9,64 (95% CI: 1,24; 74,93), NNH = 44 (95% CI: 26; 155), p = 0,0303. Dodatkowo autorzy publikacji *Abou-Alfa 2022* podali, że częstość występowania zdarzeń krwotocznych związanych z terapią w 3. lub 4. stopniu nasilenia była podobna między wyróżnionymi grupami – podczas terapii STRIDE wynosiła 0,5%, a u pacjentów leczonych SORA 1,1%, RR = 0,48 (95% CI: 0,09; 2,62), p = 0,3977.

Kategorie ciężkich AEs. W większości analizowanych przypadków (data odcięcia danych: 23.01.2023 r.) nie stwierdzono różnic między STRIDE, a SORA, ale dla zakażeń i zarażeń, zaburzeń metabolizmu i odżywiania oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stwierdzono, że ryzyko ich występowania jest znamiennie wyższe w grupie STRIDE, odpowiednio RR = 1,85 (95% CI: 1,15; 2,96), NNH = 19 (95% CI: 11; 73), p = 0,0109, RR = 2,48 (95% CI: 1,05; 5,87), NNH = 37 (95% CI: 19; 379), p = 0,0389 i RR = 18,32 (95% CI: 1,07; 313,58), NNH = 44 (95% CI: 26; 135), p = 0,0448.

Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym. W większości analizowanych przypadków nie stwierdzono znamiennych różnic między wyróżnionymi grupami, jedynie zdarzenia wątrobowe i biegunka/zapalenie jelita grubego występowały znamiennie częściej w grupie STRIDE niż w grupie SORA, odpowiednio RR = 27,95 (95% CI: 3,83; 204,17), NNH = 14 (95% CI: 11; 23), p = 0,0010 i RR = 39,52 (95% CI: 2,40; 651,15), NNH = 20 (95% CI: 14; 35), p = 0,0101.

Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zakończenia leczenia. W większości analizowanych przypadków nie stwierdzono znamiennych różnic między wyróżnionymi grupami, jedynie zdarzenia wątrobowe odnotowano istotnie częściej w grupie STRIDE niż w grupie SORA, odpowiednio RR = 18,32 (95% CI: 1,07; 313,58), NNH = 44 (95% CI: 26; 135), p = 0,0448.

Wątrobowe AEs. W przypadku oceny ogólnych zdarzeń niepożądanych tego typu istotne różnice na niekorzyść STRIDE odnotowano dla zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (RR = 1,74 [95% CI: 1,02; 2,94], NNH = 26 [95% CI: 14; 397], p = 0,0407), zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 1,93 [95% CI: 1,21; 3,08], NNH = 17 [95% CI: 10; 55], p = 0,0045), jakiegokolwiek niezakaźnego zapalenia wątroby (RR = 37,74 [95% CI: 2,28; 620,45], NNH = 21 [95% CI: 15; 38], p = 0,0112) i zapalenia wątroby (RR = 26,03 [95% CI: 1,55; 436,28], NNH = 30 [95% CI: 20; 67], p = 0,0235).

Z kolei biorąc pod uwagę AEs związane z prowadzoną terapią istotnie częściej podczas terapii STRIDE w odniesieniu do grupy kontrolnej stwierdzono: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 2,12 [95% CI: 1,02; 4,42], NNH = 34 [95% CI: 18; 577], p = 0,0447), jakiekolwiek niezakaźne zapalenie wątroby (RR = 35,67 [95% CI: 2,16; 589,75], NNH = 22 [95% CI: 15; 41], p = 0,0125) i zapalenie wątroby (RR = 26,03 [95% CI: 1,55; 436,28], NNH = 30 [95% CI: 20; 67], p = 0,0235).

Durwalumab + tremelimumab vs atezolizumab + bewacyzumab – porównanie pośrednie

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań, które bezpośrednio porównywałyby terapię schematem STRIDE z uwzględnianym komparatorem – leczeniem skojarzonym atezolizumabem i bewacyzumabem. Zleceniodawca dostarczył jednak wyniki zakotwiczonej (ang. *anchored*) analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji), w ramach której oceniano wzajemną skuteczność obu wspomnianych schematów poprzez wspólny komparator (sorafenib), po dopasowaniu populacji badania *HIMALAYA* (indywidualne dane pacjentów otrzymujących terapię STRIDE – wyniki dla mediany okresu obserwacji 33,2 mies. – analiza pierwotna) do populacji badania *IMbrave150* (opublikowane wyniki, dane z uaktualnionej analizy dla mediany okresu obserwacji 15,6 mies.), oceniającego zastosowanie ATEZO+BEVA w populacji chorych z uHCC, nie otrzymujących wcześniejszego leczenia systemowego. Wyniki wspomnianej analizy MAIC zostały przedstawione na konferencji ISPOR 2023 i obecnie są dostępne w postaci doniesienia konferencyjnego *Qin 2023* wraz z towarzyszącym posterem *Qin 2023a* oraz w dodatkowych materiałach dostarczonych przez Zleceniodawcę [redacted]

Autorzy analizy przeprowadzili również dodatkową analizę weryfikacyjną, w której porównano oceniane terapie pośrednio (przez wspólny komparator - sorafenib), bez dopasowania względem potencjalnych różnic w populacji analizowanych badań, wykorzystując metodą Buchera.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w analizie było OS. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), a także ocenę bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) o nasileniu 3-4 stopnia i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Raportowano dodatkowo również PFS, czas trwania odpowiedzi, czas do pogorszenia jakości życia (według ogólnego wskaźnika narzędzia QLQ-C30 oraz według podskali oceny opuchlizny brzucha), a w ramach oceny bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonej analizy MAIC, nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy schematami STRIDE oraz ATEZO+BEVA w zakresie oceny **przeżycia całkowitego** – zarówno w ramach podstawowego wariantu analizy, HR = 1,09 (95% CI: 0,80; 1,48), [redacted]

W ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie **odpowiedzi na leczenie**, a także w czasie trwania odpowiedzi – w analizie MAIC iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie dla porównania STRIDE vs ATEZO+BEVA wynosił OR = 1,18 (95% CI: 0,44; 3,21), natomiast hazard względny dla czasu trwania odpowiedzi wynosił HR = 1,09 (95% CI: 0,25; 4,75). [redacted]

Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa, analiza MAIC nie wykazała istotnych różnic pomiędzy schematami STRIDE oraz ATEZO+BEVA, co może świadczyć o podobnym profilu bezpieczeństwa obu tych terapii: OR = 0,73 (95% CI: 0,44; 1,19) dla oceny AEs w stopniu 3 lub 4, [redacted]

[redacted] oraz OR = 0,49 (95% CI: 0,23; 1,04) dla oceny zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. [redacted]

Badania w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego do analizy włączono 7 badań prezentujących ocenę terapii durwalumabem z tremelimumabem (w schemacie STRIDE) chorych na nieoperacyjnego HCC prowadzonej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE).

Wszystkie badania, z wyjątkiem *Shao 2025*, prezentowały ocenę retrospektywną ocenę i były prowadzone w japońskich ośrodkach klinicznych – badania *Fujii 2024*, *Fujiwara 2024* i *Uchikawa 2025* były prowadzone w pojedynczych ośrodkach, a pozostałe badania były wieloośrodkowe (2 ośrodki w *Tomonari 2024*, 16 w *Ito 2024* i *Shimose 2024*). Natomiast badanie *Shao 2025* było to jednoramienne, prospektywne badanie klinicznie 2 fazy, typu „*investigator-initiated*" prowadzone w 1 ośrodku klinicznym na Tajwanie. Badania prowadzono od marca lub kwietnia 2023 roku do stycznia-maja 2024 roku. Mediany okresu obserwacji w poszczególnych badaniach były zbliżone, wynosiły od około pół roku do około 9 miesięcy. Mediana okresu obserwacji w badaniu *Shao 2025* wynosiła 16,1 miesiąca dla całej włączonej populacji, nie podano okresu w jakim prowadzone było badanie. Wyjątkiem było badanie *Uchikawa 2025*, dla którego nie podano mediany okresu obserwacji, a badanie obejmowało okres z lat 2020 do 2023 dla uwzględnionej w raporcie kohorty. Uzyskały 5 lub 6 punktów na max 8 możliwych w ocenie jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (punktacja obniżona za retrospektywne zbieranie danych, brak informacji o konsekutywnym włączaniu pacjentów, oraz niektóre za prowadzenie badania w jednym ośrodku).

Celem analizowanych badań, głównie, była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu STRIDE u nieoperacyjnych chorych na HCC jako pierwszej linii terapii. W ramach oceny skuteczności leczenia analizowano częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz uzyskania kontroli choroby (DCR), a także przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i w niektórych badaniach przeżycie całkowite (OS). Każde z badań, z wyjątkiem *Fujii 2024*, prezentowało ocenę bezpieczeństwa terapii. W badaniach przyjęto standardowy poziom istotności statystycznej, $p<0,05$.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). W opisywanych badaniach, przy zbliżonym okresie obserwacji (mediany od 6,4 do 8,8 miesięcy), nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego podczas terapii schematem STRIDE.

W badaniu *Uchikawa 2025* przedstawiono ocenę przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych różnymi terapiami pierwszej linii. Mediana OS pacjentów leczonych schematem STRIDE wyniosła 16,0 miesięcy, dla terapii sorafenibem – 9,5 miesiąca, a dla leczenia skojarzonego atezolizumabem z bewacyzumabem 22,3 miesięcy. Autorzy badania podali, że różnice były istotne statystycznie dla porównania sorafenibu względem pozostałych terapii, ale nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapią STRIDE a ATEZO + BEVA.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Mediany przeżycia wolnego od progresji choroby były nieco zróżnicowane w analizowanych badaniach. W przypadku 3 prób (*Fujiwara 2024*, *Ito 2024*, *Shimose 2024*), mediany PFS były zbliżone, wynosząc od 4,5 miesięcy do 4,8 miesięcy. Z kolei w badaniach *Fujii 2024* oraz *Tomonari 2024*, mediany PFS były wyraźnie dłuższe, wynosząc odpowiednio 6,8 oraz 6,5 miesięcy.

Odpowiedź na leczenie. Odpowiedź na leczenie była zróżnicowana pomiędzy analizowanymi badaniami – obiektywną odpowiedź (sumę odpowiedzi całkowitej oraz częściowej) odnotowano u 15,8% chorych z badania *Shimose 2024*, 19,0% chorych w badaniu *Ito 2024*, 23,8% chorych z próby *Tomonari 2024* oraz u 52,4% chorych z badania *Fujii 2024*. W przypadku badania *Fujiwara 2024* (gdzie uwzględniono jedynie 10 pacjentów leczonych w 1 linii), nie odnotowano żadnego przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie. Stosunkowo duży odsetek pacjentów uzyskiwał kontrolę choroby (sumę odpowiedzi obiektywnej i choroby stabilnej): od 60% w badaniu *Fujiwara 2024* do 83,9% w badaniu *Tomonari 2024*. Z kolei w badaniu *Shao 2025*, w którym również było 10 chorych wcześniej nieleczonych, ORR uzyskało 60% pacjentów, po 30% CR i PR. Kontrolę choroby (DCR) stwierdzono u 90% pacjentów.

Bezpieczeństwo

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi bez względu na stopień były biegunka (od 19% do 30%), wysypka/świąd (0-39%), zmniejszenie apetytu (5% do 23%) oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych (10% do 82%) i niewydolność przysadki lub nadnerczy (7% do 10%). Spośród zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, najczęściej obserwowano biegunkę (10% do 20%), niewydolność przysadki lub nadnerczy (7% do 10%) oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych (0% do 20%). W przypadku zdarzeń raportowanych tylko w dwóch spośród opisywanych badań, często obserwowano

reakcje w miejscu podania (5% do 20%) oraz gorączkę (10% do 25%). Spośród zdarzeń niepożądanych raportowanych tylko w pojedynczych badaniach, często obserwowano konieczność zastosowania sterydów w wysokiej dawce (27%), wycofanie pacjenta z badania (24%), oraz zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (19%).

13 Dyskusja

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*) jest najczęściej występującym pierwotnym nowotworem wątroby, w większości przypadków rozwijającym się na podłożu istniejącej wcześniej patologii tego narządu (marskość wątroby, przewlekłe zakażenia HBV lub HCV, choroba stłuszczenia wątroby). Rak wątrobowokomórkowy jest jedną z głównych przyczyn zgonów nowotworowych na świecie. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2022 rok wskazują, że w Polsce odnotowano 1 542 nowe przypadki zachorowań na HCC oraz raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICC) łącznie. Z powodu tych nowotworów zmarło 2 015 osób. Rokowanie pacjentów z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego jest związane ze stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania, jednak w większości przypadków jest niekorzystne – odsetek przeżyć 5-letnich wynosi ogółem poniżej 10%, a średni czas przeżycia chorych niekwalifikujących się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy (*APD Imfinzi + Imjudo 2025*). Oprócz złych rokowań i dużego prawdopodobieństwa zgonu, rozpoznanie HCC wiąże się z pogorszeniem jakości życia pacjentów z powodu objawów i skutków choroby, jej postępu oraz działań niepożądanych terapii. Najniższa jakość życia dotyczy pacjentów z zaawansowanym stadium HCC, co jest związane głównie z bólem, ograniczeniami w codziennym funkcjonowaniu, a także z takimi objawami jak biegunka, zmęczenie i brak apetytu. Obniżenie jakości życia wynika również częściowo z działań niepożądanych związanych z samym leczeniem takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego, wodobrzusze, neutropenia, nadciśnienie czy zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Dlatego istotne jest wdrożenie skutecznych i bezpiecznych metod leczenia, szczególnie dla pacjentów diagnozowanych w stopniu zaawansowanym, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego ani lokoregionalnego.

Wprowadzenie immunoterapii do pierwszej linii leczenia HCC znacząco rozszerzyło możliwości terapeutyczne, gdyż w porównaniu do standardowych metod, takich jak sorafenib, wykazywały one korzystniejsze profile działań niepożądanych. Wciąż jednak głównym celem leczenia u chorych na HCC jest wydłużenie przeżycia, przy niepogorszonej lub poprawionej jakości życia. Należy jednak mieć na uwadze, że leczenie ICIs związane jest z występowaniem toksyczności związanych z układem immunologicznym, mogących obejmować różne lokalizacje i przebierać różne nasilenie. W przypadku, gdy rozważane jest leczenie skojarzone atezolizumabem i bewacyzumabem, finansowane w Polsce w ramach programu lekowego, konieczna jest również wnikliwa ocena w kierunku występowania żylaków przełyku, gdyż terapia ta powiązana jest ze zwiększonym ryzykiem krwawień z przewodu pokarmowego. Konieczność wykonania gastroskopii 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. Szacuje się, że około 20% chorych może mieć nieoptymalny profil bezpieczeństwa w trakcie terapii atezolizumabem z bewacyzumabem właśnie z tej przyczyny (*Finn 2020*).

Polscy pacjenci nie mają dostępu do silnie rekomendowanego wytycznymi praktyki klinicznej leczenia skojarzonego durwalumabem i tremelimumabem, dla którego wykazano znamienne korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu III fazy *HIMALAYA*. Objęcie refundacją tego skojarzenia lekowego stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów, zwłaszcza z grup chorych, u których zastosowanie atezolizumabu z bewacyzumabem może skutkować nieoptymalnym profilem bezpieczeństwa, z uwagi na zwiększone ryzyko krwawień. Umożliwienie finansowania terapii skojarzonej durwalumabem z tremelimumabem jest wskazywane jako jeden z priorytetów refundacyjnych w onkologii przez polskie środowisko eksperckie – lek był umieszczony na liście TOP ONKO zarówno w 2024, jak i 2025 r. (*TOP ONKO 2024, TOP ONKO 2025*). Jak wskazała prof. Barbara Radecka na szczególną uwagę zasługuje unikalna forma dawkowania terapii, z krótką eskpozycją na oba leki i następną kontynuację leczenia wyłącznie durwalumabem, co wpływa na profil bezpieczeństwa (*TOP ONKO 2025*).

W Polsce, w ramach immunoterapii (pacjenci kwalifikujący się do immunoterapii) w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego HCC z Child-Pugh A od 1 maja 2022 r. stosowany jest w ramach programu B.5 schemat skojarzony atezolizumabu z bewacyzumabem, co powoduje, że w chwili obecnej, po upływie 3 lat praktyka kliniczna w Polsce w zakresie wysycenia rynku pacjentów z Child-Pugh A kwalifikujących się do leczenia immunoterapią została ustabilizowana. W wytycznych ESMO skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem zostało uznane na równi ze skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem za standard leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC, wobec czego oba schematy są alternatywnymi do siebie opcjami terapeutycznymi u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia immunoterapią w I linii zaawansowanego HCC w Child-Pugh A. Dodatkowo, obecnie w polskich warunkach finansowane jest również leczenie sorafenibem, refundowany dla pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HCC, którzy wcześniej nie zostali poddani systemowemu leczeniu z powodu tego nowotworu, niezależnie od klasyfikacji Child-Pugh tj. pacjenci niekwalifikujący się do immunoterapii z Child-Pugh A oraz pacjenci z Child-Pugh B. Pacjenci z czynnościowym stanem wątroby w kategorii B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh, którzy obecnie nie spełniają kryteriów leczenia dla terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, obecnie są właśnie kwalifikowanii do terapii sorafenibem. Tacy chorzy kwalifikowaliby się jednak do terapii proponowanym schematem Imfinzi + Imjudo, więc sorafenib (stosowany w monoterapii) również został wybrany jako

właściwy komparator dla ocenianego schematu leczenia, w populacji pacjentów z Child-Pugh B7 (*APD Imfinzi + Imjudo 2025*).

W ramach niniejszej analizy odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją, które ukierunkowano na ocenę schematu STRIDE (nazwa obecnie zalecanego schematu terapii skojarzonej durwalumabu oraz tremelimumabu, podawanych dożylnie w dawce odpowiednio 1500 mg kontynuowanej co 4 tygodnie oraz 300 mg podawanej pojedynczo) w docelowej dla niniejszego raportu populacji chorych – próbę *HIMALAYA*. Było to badanie rejestracyjne dla terapii skojarzonej durwalumabu i tremelimumabu, i w ramach tej próby klinicznej porównywano schemat STRIDE z sorafenibem, a także z monoterapią durwalumabem. Badanie było wieloośrodkową próbą III fazy, ale prowadzoną bez zaślepienia. Ogółem, w badaniu obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu pacjenta (o około 22%) po zastosowaniu schematu STRIDE w porównaniu do monoterapii sorafenibem, również w ramach długoterminowej (po 5 latach obserwacji) oceny: odnotowano więc znamienne korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego – HR = 0,76 (95% CI: 0,65; 0,89), p=0,0008, z medianą OS wynoszącą 16,43 miesiąca (vs. 13,77 miesiąca w ramieniu sorafenibu) oraz bezprecedensową szacowaną 5-letnią przeżywalnością na poziomie 19,6% (vs. 9,4% dla sorafenibu).

Ponadto, schemat STRIDE był związany z około 4-krotnym zwiększeniem szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) w porównaniu do sorafenibu, a także z istotnym wydłużeniem czasu do pogorszenia oceny jakości życia leczonego pacjenta. Mediana czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia lub jakości życia zgłaszanego przez pacjentów wyniosła 7,5 miesiąca w przypadku skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem i 5,7 miesiąca w przypadku sorafenibu z HR=0,76 (95% CI: 0,61; 0,96), wskazując na istotnie wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia u chorych stosujących ocenianą terapią. Co istotne, wyniki te wskazują na opóźnienie pogorszenia w szerokim zakresie objawów zgłaszanych przez pacjentów (tj. zmęczenia, utraty apetytu, bólu brzuch). Nie odnotowano jednak istotnych różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS) pomiędzy grupami, choć liczbowo wyniki wskazywał na nieznaczne zmniejszenie ryzyka po stronie schematu STRIDE (w porównaniu do sorafenibu).

Profil bezpieczeństwa terapii był typowy dla leków klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, z istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń o podłożu immunologicznym. Obserwowano jednak podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, a w przypadku zdarzeń uznanych za związane z leczeniem – nawet istotne zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia w porównaniu do sorafenibu. Ryzyko zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu lub do zakończenia prowadzonego leczenia było podobne w przypadku STRIDE oraz sorafenibu. W przeciwieństwie do badania

IMbrave150, w próbie *HIMALAYA* endoskopia nie była wymagana, z uwagi na co skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem jest korzystniejszą (pod względem bezpieczeństwa oraz kosztów związanych z zapewnieniem specjalistycznej opieki w trakcie leczenia) opcją leczenia w grupie chorych z podwyższonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego. Ponadto w badaniu *HIMALAYA* żaden z pacjentów w ramieniu interwencji nie doświadczył ryzyka krwawienia związanego z leczeniem (krwawienie z żylaków przełyku lub przewodu pokarmowego), mimo że pacjenci nie musieli przechodzić endoskopii w celu wykrycia żylaków żołądkowo-przełykowych przed rozpoczęciem leczenia. Tym samym stosowanie durwalumabu z tremelimumabem może przyczynić się do potencjalnych oszczędności w systemie opieki zdrowotnej poprzez redukcję kosztów związanych z badaniami przesiewowymi oraz zarządzaniem ryzykiem krwawień związanych z leczeniem.

Poza badaniem eksperymentalnym, porównującym schemat STRIDE z sorafenibem, odnaleziono również 5 badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, bez grupy kontrolnej, w ramach których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo schematu STRIDE u pacjentów z uHCC leczonych w pierwszej linii (najczęściej tacy pacjenci stanowili jedynie część ogólnej populacji ocenianej w tych badaniach). Wszystkie te badania prowadzono w populacji japońskiej, a grupy docelowej populacji nie były zbyt liczne (od 10 do 58 chorych). Obserwacja w tych badaniach trwała stosunkowo krótko (mediany 6-9 miesięcy), w związku z czym nie we wszystkich podjęto próbę oceny przeżycia całkowitego – w trzech analizach, gdzie takie dane przedstawiono, mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte. Przeżycie wolne od progresji choroby było jednak wyznaczone w każdym z tych badań (z uwagi na szybką progresję w obserwowanej populacji chorych), i mediany czasu do wystąpienia progresji lub zgonu raportowane w rzeczywistych kohortach pacjentów były ogółem zbliżone do mediany obserwowanej w badaniu *HIMALAYA*, wynosząc w większości badań od 4,5 do 4,8 miesięcy – w przypadku dwóch badań odnotowano nieco wyższe wartości, 6,5 miesięcy oraz 6,8 miesięcy. W badaniach obserwowano również w większości przypadków podobny odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (15,8%-23,8%), pomijając skrajne wartości raportowane w dwóch badaniach (0% oraz 52,4%), które mogły wynikać z faktu uwzględnienia w tych analizach mało licznych grup pacjentów leczonych w pierwszej linii (10 oraz 21 pacjentów). Profil bezpieczeństwa schematu STRIDE obserwowany w badaniach RWE nie odbiegał od tego obserwowanego w badaniu *HIMALAYA*, z często obserwowanymi zdarzeniami biegunki oraz wysypki/świądu. Badania RWE ogólnie więc zdają się potwierdzać obserwacje odnośnie terapii STRIDE uzyskane w badaniu eksperymentalnym, ale małe liczebności populacji w nich ocenianych oraz dostępność jedynie danych dla populacji azjatyckiej, mogą ograniczać wiarygodność tych ocen.

Ponieważ jedyne odnalezione badanie z grupą kontrolną oceniające schemat STRIDE (*HIMALAYA*) oceniało porównanie tego schematu z sorafenibem, brak jest opublikowanych badań, które porównywałyby bezpośrednio schemat STRIDE z terapią atezolizumabem skojarzonym z bewacyzumabem, co zostało potwierdzone również w uwzględnionych w niniejszym raporcie przeglądach systematycznych. Niemniej jednak, z uwagi na fakt, że rejestracyjne badanie dla schematu atezolizumab + bewacyzumab (badanie *IMbrave150*) było próbą kliniczną z randomizacją, w której porównano ten schemat z sorafenibem, możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego schematu STRIDE i terapii ATEZO+BEV przez wspólny komparator – sorafenib. Populacje badań *HIMALAYA* okazały się jednak heterogeniczne, co zmniejszało wiarygodność prostego porównania pośredniego, np. metodą Buchera. W przypadku badania *IMbrave150,* populacja ITT obejmowała 16% pacjentów z Chin kontynentalnych (co przekładało się na proporcje pacjentów z WZW typu B), w porównaniu do braku takich pacjentów w badaniu *HIMALAYA*; ponadto w badaniu *IMbrave150* obserwowano więcej pacjentów z zajęciem dużych naczyń krwionośnych lub rozprzestrzenieniem poza wątrobę: 75% vs 66% (w tym samo MVI 40% vs 25%), więcej pacjentów z WZW typu B: 48% vs 31%, oraz mniej chorych z WZW typu C: 22% vs 27%. W badaniu *IMbrave150* uwzględniono mniej pacjentów o nie wirusowej etiologii choroby: 31% vs 42%. Ponadto, pacjentów do badania *IMbrave150* kwalifikowano na podstawie histologii choroby oraz kryteriów AASLD, podczas gdy w badaniu *HIMALAYA* stosowano jedynie kryteria histologiczne, dodatkowo w badaniu *IMbrave150* uwzględniono 3% chorych chorobą w stadium A według oceny BCLC, podczas gdy takich chorych nie uwzględniono w badaniu *HIMALAYA*. Dodatkowo, w badaniu *IMbrave150* wykluczano pacjentów z krwawieniami w trakcie 6 miesięcy przed badaniem, podczas gdy w badaniu *HIMALAYA* wykluczano chorych, u których odnotowano krwawienia w ciągu 12 miesięcy przed planowanym badaniem. Badania różniły się również okresem obserwacji, który dla podstawowej analizy badania *HIMALAYA* wynosił około 33 miesiące, w porównaniu do około 16 miesięcy w ramach najdłuższego raportowanego okresu badania *IMbrave150* (mediany). Biorąc pod uwagę wszystkie te ograniczenia, Zleceniodawca zdecydował się na przeprowadzenie bardziej zaawansowanego porównania pośredniego, w ramach którego starano się najpierw dopasować populacje obu badań (metoda MAIC), a następnie obliczyć oceniane efekty dla ocenianych punktów końcowych w dopasowanych populacjach – było to możliwe, gdyż Zleceniodawca dysponował indywidualnymi danymi pacjentów badania *HIMALAYA* (którego był sponsorem), co pozwoliło dopasować ich charakterystyki do opublikowanych charakterystyk pacjentów biorących udział w badaniu *IMbrave150*. Wyniki wspomnianej analizy MAIC zostały zaprezentowane na konferencji ISPOR 2023 i opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego z towarzyszącym plakatem, dodatkowo Zleceniodawca dostarczył materiały prezentujące dodatkowe wyniki i szczegóły

metodyki analizy. Dodatkowo, autorzy analizy MAIC weryfikowali również jej wyniki, przeprowadzając porównanie pośrednie metodą Buchera, bez dopasowania ocenianych populacji.

Wyniki analizy MAIC wskazywały na podobną skuteczność i bezpieczeństwo schematu STRIDE, oraz terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem. W ramach oceny, odnotowano podobne (brak istotności statystycznej) wyniki oceny OS, szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, a także podobne wyniki w zakresie oceny jakości życia, wyrażone podobnym czasem do pogorszenia jakości życia zarówno ogółem, jak i w kontekście objawu obrzęku brzusznego. Oba schematy charakteryzował podobny profil bezpieczeństwa, w zakresie oceny ryzyka wystąpienia jakichkolwiek AEs 3-4 stopnia, ciężkich AEs, oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia. Jedynie w przypadku oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odnotowano istotnie gorszy wynik dla schematu STRIDE.

Mechanizm działania immunoterapii różni się zasadniczo od terapii anty-VEGF, co wpływa na sposób, w jaki choroba jest kontrolowana i oceniana radiologicznie. Inhibitory angiogenezy (np. bewacyzumab) szybko hamują wzrost guza poprzez normalizację unaczynienia i niedokrwienie guza, co często przekłada się na zmniejszenie masy guza lub przynajmniej stabilizację zmian w obrazowaniu (wydłużenie PFS). Natomiast immunoterapia działa pośrednio – pobudza układ odpornościowy do ataku na nowotwór – co wymaga czasu. U części chorych odpowiedź immunologiczna pojawia się z opóźnieniem; w międzyczasie guz może pozornie rosnąć lub pojawiają się nowe zmiany, zanim nastąpi eliminacja nowotworu. Zjawisko to określane jest jako pseudoprogresja. Obserwowane w obrazie radiologicznym powiększenie rozmiarów zmiany nowotworowej nie wynikające z namnożenia komórek guza, a raczej powstałe w wyniku stanu zapalnego tkanek (napływ komórek układu odpornościowego, obrzęk itd.), wywołanego odpowiedzią immunologiczną organizmu (*Jia 2019, Pinter 2023*). U pacjentów otrzymujących lekki immunologiczne ukierunkowane na receptor PD-1 lub jego ligand czasem występuje również zjawisko hiperprogresji – przyspieszenia wzrostu guza w porównaniu ze stanem przed rozpoczęciem terapii (*Kim 2021*, *Li 2022, Maesaka 2022, Pinter 2023*). Ogółem, pseudoprogresja oraz inne atypowe wzorce odpowiedzi na leczenie/progresji, obserwowane w przypadku leczenia immunologicznego, mogą ograniczać użyteczność PFS jako punktu końcowego stosowanego do oceny efektywności takich terapii– ocena przeżycia całkowitego w przypadku tych chorych wydaje się bardziej wiarygodnym punktem końcowym (*Canella 2022*, *Maesaka 2022, Pinter 2023*).

Pseudoprogresja, choć relatywnie rzadka (szacunkowo u <10–15% chorych leczonych inhibitorami punktów kontrolnych), może spowodować przedwczesne zaklasyfikowanie pacjenta jako progresującego wg standardowych kryteriów RECIST, obniżając oceniane PFS. Wydłużenie OS nie zawsze idzie w parze z wydłużeniem PFS, co obserwowano nie tylko w HCC, ale i w raku nerki, płuca czy innych

nowotworach leczonych immunoterapią (*Merino 2023*). W immunoterapii podwójnej (anty-CTLA-4 + anty-PD-1/PD-L1) intensyfikacja odpowiedzi immunologicznej może dodatkowo zwiększać ryzyko takich nietypowych reakcji – gwałtowny napływ komórek odpornościowych do guza po dawce tremelimumabu („efekt primingu") może przejściowo zwiększyć objętość zmian.

Drugim istotnym zjawiskiem jest występowanie długotrwałych, trwałych odpowiedzi tylko u podgrupy chorych. Immunoterapia często charakteryzuje się tzw. „ogonem krzywej" – niewielki odsetek pacjentów osiąga głęboką i długotrwałą kontrolę nowotworu, utrzymującą się przez wiele miesięcy czy lat, nawet po formalnym przekroczeniu typowego czasu progresji. Ci pacjenci znacznie podnoszą medianę OS, mimo że medianowa PFS populacji może pozostawać niska z powodu licznych wczesnych progresji u osób, które nie odpowiedziały na leczenie. Z kolei komponent anty-VEGF (bewacyzumab) działa na wszystkich pacjentów od początku – nawet ci, u których immunoterapia nie zadziała, mogą mieć spowolnienie wzrostu guza dzięki hamowaniu angiogenezy. Tym samym w grupie atezolizumab+bewacyzumab mniej osób doświadcza szybko progresji – stąd niższy odsetek wczesnych progresji i dłuższe mediany PFS, co ostatecznie nie wygeneruje różnic w OS względem podwójnej immunoterapii i krzywe OS dla porównania tych interwencji zbiegają się (*Hatanaka 2022*).

Innym biologicznym czynnikiem mogącym wpływać na rozbieżność PFS i OS są potencjalne efekty immunoterapii wykraczające poza prostą kontrolę guza mierzalnego radiologicznie. Układ immunologiczny pobudzony przez inhibitory punktów kontrolnych może zwalczać mikroprzerzuty lub wolno rosnące klony nowotworu, co nie wpływa na tradycyjne PFS (definiowane zwykle progresją zmian mierzalnych), ale może przekładać się na wydłużenie życia chorego. Krótko mówiąc, pacjent może formalnie spełnić kryteria progresji (np. pojawienie się nowej małej zmiany na TK), ale dzięki aktywacji odporności ogólnoustrojowo choroba postępuje wolniej lub kolejne linie leczenia działają lepiej na przygotowane immunologicznie środowisko. Te subtelne efekty nie zawsze są uchwytne w ramy PFS, ale mogą wpływać na OS.). U pacjentów z HCC można z powodzeniem kontynuować leczenie immunoterapeutyczne po progresji choroby (*Lim 2023*), uzyskując korzystny wpływ na przeżycie pacjentów. Podobną zależność można zaobserwować w badaniu *HIMALAYA* – pacjenci mieli możliwość kontynuowania leczenia po progresji choroby (46,9% chorych w ramieniu STRIDE otrzymało przynajmniej 1 cykl leczenia po progresji) i terapia istotnie poprawiała przeżycie całkowite w długoterminowej perspektywie, pomimo stosunkowo szybkiej progresji i braku istotnego efektu w ocenie PFS, co dodatkowo wskazuje na ograniczenia w stosowaniu PFS jako miary efektu terapeutycznego u pacjentów z HCC leczonych terapiami immunologicznymi, na co zwrócili uwagę autorzy badania *HIMALAYA* w dyskusji wyników przedstawionej w publikacji *Abou-Alfa 2022*.

Porównanie durwalumabu+tremelimumabu z atezolizumabem+bewacyzumabem w HCC uwidacznia typowe zjawisko: PFS faworyzuje terapię z komponentem antyangiogennym, podczas gdy OS pozostaje podobne (lub różnice są mniejsze niż sugerowałby PFS) (*Yumita 2023*). Podobne obserwacje poczyniono w innych nowotworach. Przykładowo, w zaawansowanym raku nerki (RCC) immunoterapia skojarzona niwolumab+ipilimumab poprawiła wyraźnie odsetek długotrwałych odpowiedzi i OS względem sunitynibu, mimo że mediany PFS tych dwóch podejść były zbliżone (ok. 8–12 mies.) lub wręcz nieco niższe w podgrupie chorych o korzystnym rokowaniu (*Albiges 2020*). Po 4 latach obserwacji niemal 50% pacjentów żyło przy immunoterapii vs 37% przy sunitynibie, pomimo braku przewagi immunoterapii w medianie czasu do progresji (*Albiges 2020*). Również w raku głowy i szyi immunoterapia dała niespodziewane wyniki: w badaniu KEYNOTE-048 monoterapia pembrolizumabem wydłużyła OS u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 w porównaniu z agresywną chemioterapią, choć mediana PFS była krótsza na immunoterapii niż na schemacie z cetuksymabem i chemią (*Burtness 2019*). Mimo początkowo gorszej kontroli choroby, pod wpływem immunoterapii krzywe przeżycia przecinały się około 6. miesiąca i następnie pembrolizumab prowadził do lepszego długotrwałego przeżycia. Te przykłady podkreślają, że brak przewagi PFS immunoterapii nie oznacza braku korzyści klinicznej – immunoterapia może wydłużać życie chorych dzięki trwałym remisjom u części z nich, nawet jeśli u innych dochodzi szybko do progresji. Z drugiej strony, znane są przypadki odwrotne, gdzie znaczna poprawa PFS nie przekłada się na wydłużenie OS, dotyczy to zwłaszcza terapii celowanych i antyangiogennych. W kontekście HCC, wydaje się, że atezolizumab+bewacyzumab zapewnia lepszą wczesną kontrolę choroby, natomiast durwalumab+tremelimumab nie ustępuje pod względem długoterminowego przeżycia, potwierdzając aktywność biologiczną układu odpornościowego nawet przy braku przewagi w konwencjonalnym PFS (*Fulgenzi 2022*). Dla klinicystów oznacza to, że wybór terapii pierwszej linii HCC nie powinien opierać się wyłącznie na różnicach w PFS między tymi schematami – oba wydają się wartościowe w kontekście wydłużania przeżycia całkowitego, a decyzja powinna uwzględniać m.in. profil toksyczności, przeciwwskazania (np. krwawienia przy bewacyzumabie) oraz charakterystykę nowotworu i chorego. Dlatego OS pozostaje złotym standardem oceny korzyści dla chorego, a PFS – zwłaszcza przy porównywaniu terapii o odmiennym mechanizmie – należy analizować w szerszym kontekście, w tym także uwzględniając bezpieczeństwo (*Hatanaka 2022*).

14 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną – próbę *HIMALAYA*; ograniczało to możliwość oceny porównawczej schematu STRIDE wobec wszystkie wybrane komparatory – w badaniu kontrolę stanowił tylko jeden z nich – sorafenib, oraz ogólnie dostępność tylko jednego badania z randomizacją dla ocenianej interwencji ograniczała wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa schematu STRIDE. Należy jednak pamiętać, że rak wątrobowokomórkowy należy do chorób rzadkich (Kod ORPHA 88673). Dodatkowo odnaleziono 7 badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliły na poszerzenie oceny schematu STRIDE w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (ale bez możliwości porównania z innymi schematami, szczególnie z komparatorami wybranymi w niniejszej analizie).
- Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących schemat STRIDE z terapią skojarzoną atezolizumabu oraz bewacyzumabu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i niesie większe ryzyko błędów niż analiza bezpośrednia. Odnaleziono jednak wyniki porównania pośredniego korygowanego charakterystykami populacji MAIC, przeprowadzonego przez wspólny komparator sorafenib (tzw. analiza zakotwiczona) co umożliwia minimalizację potencjalnych różnic w charakterystykach pacjentów uwzględnianych po obu stronach porównania. Autorzy tego porównania przedstawili także wyniki niekorygowane (analiza Buchera), z tego powodu odstąpiono od obliczeń własnych.
- Z uwagi na profil działania immunoterapii, a zwłaszcza podwójnej immunoterapii, i możliwość wystąpienia atypowych zdarzeń progresji, ocena PFS może nie być miarodajnym narzędziem pomiaru skuteczności klinicznej, zwłaszcza w porównaniu do skojarzenia immunoterapii z lekiem antyangiogennym lub do terapii celowanej, z tego względu bardziej miarodajnym punktem końcowym jest ocena przeżycia całkowitego i jakości życia (szczegóły przedstawiono w rozdziale „Dyskusja").

Ograniczenia odnalezionych badań

- W badaniu RCT *HIMALAYA* nie zastosowano zaślepienia (próba typu *open-label*), co mogło stanowić ograniczenie, szczególnie w kontekście bardziej subiektywnych punktów końcowych (np.

jakość życia, lub zdarzenia niepożądane raportowane przez pacjentów). Jednakże niektóre korzyści w przypadku PROs obserwowane u bezpośrednio dotkniętych chorobą lub leczeniem, takie jak funkcjonowanie fizyczne, są mniej podatne na błąd wynikający ze znajomości podawanej interwencji. Ponadto, spójne korzyści w TTD dla wszystkich PROs, wraz ze znaczącą poprawą OS dla schematu STRIDE w porównaniu z sorafenibem, mogą wskazywać, że brak zaślepienia nie wpłynął na te wyniki. Innym potencjalnym ograniczeniem badania *HIMALAYA* jest to, że pomiary PROs były celem drugorzędowym i badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do wykazania istotnych różnic między grupami dla tych punktów końcowych. W badaniu bezwzględna zmiana wyniku kwestionariusza o ≥10 punktów od wartości początkowej została zdefiniowana jako klinicznie istotna. Chociaż w przypadku HCC nie ustalono formalnie progu klinicznie istotnej zmiany dla oceny PROs, definicja ta jest zgodna z punktami odcięcia sugerowanymi w wytycznych dotyczących interpretacji jakości życia.

- W procesie stratyfikacji randomizacji badania *HIMALAYA* nie uwzględniono regionu geograficznego, co, jak argumentują autorzy badania, mogło wprowadzać pewną zmienność do analizowanych ramion badania z uwagi na różne lokalne praktyki danych ośrodków, która nie byłaby zbalansowana w procesie randomizacji.
- Kryteria włączenia do badania obejmowały tylko pacjentów z klasyfikacją Child-Pugh A, ale ostatecznie w badaniu uwzględniono 14 (1,8%) pacjentów z klasyfikacją B7, ponadto dalszych informacji o chorych z wyższą klasyfikacją Child-Pugh dostarczają badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyce klinicznej.
- W badaniu *HIMALAYA* wykluczono pacjentów z zakrzepicą głównej żyły wrotnej, co mogło potencjalnie wpływać na możliwość odniesienia wyników do szerszej populacji pacjentów z HCC.
- Ogółem, zidentyfikowano również szereg ograniczeń porównania pośredniego (które w większości zostały skorygowane w ramach analizy MAIC) w postaci różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów uczestniczących w badaniach *HIMALAYA* oraz *IMbrave150* (ATEZO+BEVA vs SORA):
  - w przypadku badania *IMbrave150,* populacja ITT obejmowała 16% pacjentów z Chin kontynentalnych (co przekładało się na wyższy udział pacjentów z WZW typu B), w porównaniu do braku pacjentów z tego regionu w badaniu *HIMALAYA*;
  - w badaniu *IMbrave150* obserwowano więcej pacjentów z zajęciem dużych naczyń krwionośnych (zajęcie makronaczyniowe, ang. *macrovascular invasion*, MVI) lub rozprzestrzenieniem poza wątrobę (EHS, ang. *extrahepatic spread*): 75% vs 66% (w tym samo MVI 40%

vs 25%), więcej pacjentów z WZW typu B: 48% vs 31%, oraz mniej chorych z WZW typu C: 22% vs 27%;

- w badaniu *IMbrave150* uwzględniono mniej pacjentów o niewirusowej etiologii choroby: 31% vs 42%;
- do badania *IMbrave150* kwalifikowano na podstawie histologii choroby oraz kryteriów AASLD, podczas gdy w badaniu *HIMALAYA* stosowano jedynie kryteria histologiczne;
- w badaniu *IMbrave150* uwzględniono 3% chorych chorobą w stadium A według oceny BCLC, podczas gdy takich chorych nie uwzględniono w badaniu *HIMALAYA;*
- w badaniu *IMbrave150* wykluczano pacjentów z krwawieniami w trakcie 6 miesięcy przed badaniem, podczas gdy w badaniu *HIMALAYA* wykluczano chorych, u których odnotowano krwawienia w ciągu 12 miesięcy przed badaniem klinicznym.

- Badania *HIMALAYA* oraz *IMbrave150* różniły się również okresem obserwacji, który dla podstawowej analizy badania *HIMALAYA* wynosił około 33 miesiące, w porównaniu do około 16 miesięcy w ramach najdłuższego raportowanego okresu badania *IMbrave150* (mediany), co mogło istotnie wpływać na możliwość porównania pośredniego schematów STRIDE oraz ATEZO+BEVA.
- Ograniczeniami badań RWE jest przede wszystkim krótki okres obserwacji, wynoszący od 5,6 do 8,8 miesięcy [mediana] – w badaniach głównym przedmiotem oceny była ocena odpowiedzi na leczenie, a punkty końcowe typu czas do zdarzenia (OS, PFS) stanowiły jedynie drugorzędową ocenę. W badaniach prowadzono retrospektywną analizę wyników, co również stanowi czynnik ograniczający – może się wiązać z brakiem niektórych danych. Ponadto w badaniach włączano niewielką liczbowo populację – 10 do 58 chorych. Wynikało to między innymi z faktu szerszych kryteriów włączenia dotyczących linii leczenia – tylko w badaniu *Fujii 2024* i *Uchikawa 2025* oceniano wyłącznie chorych w pierwszej linii leczenia, natomiast w pozostałych badaniach włączano populację na różnych etapach leczenia (w pierwszej i kolejnych liniach leczenia), w związku z czym chorzy leczeni w pierwszej linii leczenia stanowili jedynie podgrupę całej populacji. Co więcej prawie wszystkie badania prowadzono w japońskich ośrodkach klinicznych, tylko jedno w ośrodku tajwańskim.

15 Wnioski końcowe

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęściej występującym pierwotnym nowotworem wątroby, a rokowanie w większości przypadków jest niekorzystne. Obecnie w Polsce pacjenci z zaawansowanym HCC w 1 linii mają dostęp do refundowanej terapii atezolizumabem (inhibitor PD-L1) i bewacyzumabem (inhibitor VEGF), a w przypadku braku kwalifikacji pacjenta do immunoterapii – do terapii sorafenibem (inhibitor kinaz tyrozynowych), który jest jednak mniej skuteczną opcją terapeutyczną. Ponadto zastosowanie inhibitora VEGF może wiązać się ze zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, białkomocz, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, upośledzone gojenie się ran i krwotoki, w tym krwawienia z przewodu pokarmowego. Stąd konieczność wykonywania przed rozpoczęciem leczenia badań w kierunku żylaków przełyku i w razie potrzeby ich leczenie, ponieważ krwawienie z przewodu pokarmowego jest dobrze znanym zdarzeniem związanym z bewacyzumabem i może prowadzić do zgonów. Schemat leczenia STRIDE (durwalumab + tremelimumab) reprezentuje nowoczesną podwójną terapię immunologiczną stosowaną w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC. Durwalumab działa poprzez blokowanie receptora PD-L1, natomiast tremelimumab jest inhibitorem CTLA-4. Połączenie tych dwóch mechanizmów prowadzi do aktywacji układu odpornościowego, poprawiając zdolność organizmu do zwalczania komórek nowotworowych. **Skojarzenie to stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów, zwłaszcza z grup chorych, których może dotyczyć nieoptymalny profil bezpieczeństwa terapii atezolizumabem z bewacyzumabem, oferując dostęp do podobnie skutecznej terapii.**

W rejestracyjnym badaniu klinicznym *HIMALAYA* odnotowano istotne wydłużenie przeżycia pacjentów otrzymujących leczenie durwalumabem i tremelimumabem, a także zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa oraz poprawy jakości życia pacjentów – w porównaniu z monoterapią sorafenibem. Z kolei porównanie pośrednie z atezolizumabem skojarzonym z bewacyzumabem, przeprowadzone przy dopasowaniu zestawianych populacji, wskazywało na podobną skuteczność i bezpieczeństwo obu tych schematów w zakresie przeżycia całkowitego i jakości życia. Obserwowany mniej wyraźny wpływ na PFS jest zgodny z profilem działania immunoterapii, gdzie poprawa OS nie zawsze idzie w parze z poprawą PFS, m.in. z powodu zjawiska pseudoprogresji i opóźnionej odpowiedzi immunologicznej.

Podsumowując, schemat STRIDE jest skuteczną alternatywą w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC, zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Zapewnia podobne korzyści w zakresie OS i jakości życia jak obecnie stosowane skojarzenie immunoterapii z lekiem

antyangiogennym, oferując dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów, dla których zastosowanie ich wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych – nieoptymalnym profilem bezpieczeństwa.

16 Załączniki

16.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

Tabela 69. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *HIMALAYA*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	HIMALAYA	
Oceniane porównanie	STRIDE vs SORA	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie wolne od progresji (PFS), Odpowiedź na leczenie (ORR), Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL), Bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja za pomocą IVRS/IWRS. Schemat randomizacji generowany komputerowo (program zawierający standardową procedurę generowania numerów randomizacji), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Lista randomizacji wygenerowana dla każdej z warstw randomizacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja prowadzona przy pomocy interaktywnego systemu
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Autorzy podali, że charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizowano pacjentów zgodnie z przydzieloną w wyniku randomizacji grupą (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Skuteczność analizowano w populacji ITT. Jakość życia analizowano w populacji, która wypełniła kwestionariusze oceny HRQoL (302/393 [76,8%] w STRIDE i 323/389 [83,0%] w SORA). Bezpieczeństwo analizowano w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali jakiekolwiek leczenie, obejmującej prawie wszystkich pacjentów (388/393 [98,7%] w STRIDE i 374/389 [96,1%] w SORA).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Brak danych (w OS, PFS, ORR)	Mimo braku zaślepienia, badanie prowadzone w trybie „sponsor-blind". Aby zachować integralność badania, personel sponsora bezpośrednio zaangażowany w jego prowadzenie powstrzyma się od dostępu do dokumentacji leczenia, o ile będzie to możliwe, i pod żadnym pozorem nie będzie przeglądał danych agregowanych według ramienia leczenia w trakcie trwania badania, a w szczególności w żadnym wypadku nie będzie wykonywał żadnej analizy skuteczności w trakcie badania.
	Tak (w HRQoL, bezpieczeństwie)	Ocena HRQoL wykonywana była przez pacjentów samodzielnie wypełniających kwestionariusze oceny jakości życia. Pacjenci posiadali informacje o podawanej im interwencji. Ocena bezpieczeństwa częściowo wykonywana była przez pacjentów (zgłaszanie zaistniałych zdarzeń niepożądanych), a częściowo przez personel (ocena na podstawie parametrów laboratoryjnych). Pacjenci posiadali informacje o podawanej im interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie (w PFS, OS, ORR)	Ocena przeżycia całkowitego była oparta na obiektywnym zdarzeniu (zgon pacjenta). Ocena przeżycia bez progresji choroby i ocena odpowiedzi na leczenie wykonywana według zwalidowanych, powszechnie stosowanych, obiektywnych kryteriów RECIST v1.1.
	Częściowo tak (w PFS, OS, ORR); Częściowo Tak (w HRQoL, bezpieczeństwie)	Ocena HRQoL wykonywana była przez pacjentów mając wiedzę o otrzymywanej interwencji. Informacja o stosowanej interwencji mogła niejako wpływać na decyzje pacjentów o zgłaszanych subiektywnych AEs (np. ból głowy, czy złe samopoczucie), nie miała natomiast wpływu na wyniki oceny bezpieczeństwa uzyskiwane z badań laboratoryjnych.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	Brak (w PFS, OS, ORR); Brak zaślepienia mógł potencjalnie wpływać na ocenę jakości życia, jednak jest to mało prawdopodobne, ponieważ ocena wykonywana była na podstawie zwalidowanych, wiarygodnych kwestionariuszy, uwzględniających możliwość posiadania informacji o stosowanym leczeniu. Brak zaślepienia mógł potencjalnie wpływać na ocenę bezpieczeństwa, jednak jest to mało prawdopodobne, a najczęściej obserwowane AEs miały charakter obiektywny (wynikający z oceny parametrów laboratoryjnych lub zauważalnych "gołym okiem", jak np. wysypka, biegunka).
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie / Średnie		

16.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2024*).

Tabela 70. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a^. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.) 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.) 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.1b[&]. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odślepieniem danych do analizy?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.
Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.
^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;
& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 71. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 72. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	**2.2a.**	**2.3a.**	**2.4a.**	**2.5a.**	**-**
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.					

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące		Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.6a.	**2.7a.**	**-**
T/PT	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI	Wysokie
Ostateczna ocena		
Ocena w części pierwszej	**Ocena w części drugiej**	**-**
Niskie	Niskie	Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie		Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 73. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 74. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 75. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 76. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

16.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 77. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

^ aby przyznać punkt za odpowiedź „tak", w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

16.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 78. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

16.2.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania

dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 79. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 80. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów
1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób? ▪ tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)* ▪ tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów ▪ brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej ▪ seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków* ▪ możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona ▪ Dobór pacjentów do grupy kontrolnej ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej* ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej ▪ brak opisu
3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej? ▪ brak choroby w wywiadzie* ▪ brak opisu
Czynniki zakłócające
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ekspozycja
1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny? ▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy* ▪ ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia ▪ spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna ▪ brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej? ▪ tak* ▪ nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy ▪ ten sam odsetek pacjentów w obu grupach* ▪ opis pacjentów z brakiem odpowiedzi ▪ rożne odsetki w obu grupach lub brak opisu

16.2.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawanymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak" lub „nie", dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. *„partial yes"*). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie".

Tabela 81. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? *Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?*	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? *Did the report of the review contain an explicit statement that the review mehods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?*	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, *guide*), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla *partial yes* oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? *Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?*	–	W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenie zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? *Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?*	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z *partial yes* oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? *Did the review authors perform study selection in duplicate?*	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
		–	dobrą zgodność (≥ 80%‡), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? *Did the review authors perform data extraction in duplicate?*		Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? *Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?*	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? *Did the review authors describe the included studies in adequate detail?*	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (*studies design*)	Opisano wszystkie dla *partial yes* oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (*study's setting*) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? *Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?*	**RCTs**	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (*unconcealed allocation*) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (*selection bias*)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? *Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?*	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? *If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?*	**RCTs**	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		nie-RCT	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? *If meta-analysis was performer did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?*	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? *Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?*	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu? *Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?*	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? *If they performer quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigetion of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?*	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (*publication bias*) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? *Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?*	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;
‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa ≥ 0,80 wskazującego na dużą zgodność ;
^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;
RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) i *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT), a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – ROBINS-I.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanego leczenia (ang.

dispensing records) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

16.2.6 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia (*Global health status*/QoL), domenę oceniającą funkcjonalność (fizyczność, rola społeczna, emocje, poznanie i funkcjonowanie społeczne), domenę oceniającą objawy (zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszności, bezsenność, zmniejszenie apetytu, zaparcia, biegunka, problemy finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków). Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i role społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostanie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo. Wynik oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (*Global health status*/QoL) przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Wynik domeny oceniającej funkcjonalność przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie. Wynik domeny oceniającej objawy również przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów.

Wyższy wynik kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz podskali oceniającej funkcjonalność, natomiast w przypadku podskali objawów wyższy wynik oznaczał pogorszenie jakości życia (*Dancey 2004*).

Klinicznie istotna zmiana wynosi ± 10 punktów (*Pothuri 2020*).

16.2.7 Kwestionariusz EORTC QLQ-HCC18

EORTC QLQ-HCC18 to moduł EORTC dotyczący raka wątrobowokomórkowego, składający się z 18 pytań służących ocenie objawów HCC. Moduł obejmuje 6 skal domen wieloelementowych i 2 skale jednoelementowe. W przypadku wszystkich elementów i skal wysokie wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.

Ocena punktowa QLQ-HCC18 jest takei samo jak w przypadku skal objawowych/pojedynczych elementów kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Podobnie jak w przypadku oceny objawów w EORTC QLQ-C30, wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie objawów.

Klinicznie istotna zmiana definiowana jest jako bezwzględna zmiana wyniku od wartości wyjściowej o ± 10 punktów dla domen/elementów kwestionariusza QLQ-HCC18 (*Abou-Alfa 2022*).

16.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 82. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie (*Celsa 2024, Chen 2024, Ciliberto 2023, Fong 2023*).

Celsa 2024	*Chen 2024*	*Ciliberto 2023*	*Fong 2023*
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]			
SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	**SPEŁNIONO** Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o protokole przeglądu	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o protokole przeglądu
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]			
SPEŁNIONO Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	**SPEŁNIONO** Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	**SPEŁNIONO** Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	**SPEŁNIONO** Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: MEDLINE, Embase, SCOPUS, ręczne przeszukiwanie list referencyjnych, abstrakty z konferencji ASCO i ESMO (ostatnie 5 lat) Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukane bazy danych: Pubmed, Web of Science, Embase, Cochrane do maja 2022 (uaktualnienie październik 2022) Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane Central Register od 2008 roku do września 2022 roku, konferencje ASCO oraz ESMO Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane Controlled Register of Trials do 7 czerwca 2022 Podano wykorzystane słowa kluczowe Nie stosowano restrykcji językowych
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]			
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 3 analityków. Kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków. Kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków. Kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków. Kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji	**SPEŁNIONO** Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków. Kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji	**SPEŁNIONO** Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków. Kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]			
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w

Celsa 2024	*Chen 2024*	*Ciliberto 2023*	*Fong 2023*
pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: **dla badań RCT** **zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,** **dla badań bez randomizacji** **czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. *Confounding Bias*) oraz doborem próby** **[pyt. 9]**			
SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]			
SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]			
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]			
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]			
SPEŁNIONO Przedyskutowano potencjalne źródła heterogeniczności i wskazano na brak możliwości jej liczbowej oceny	**SPEŁNIONO** W ramach analizy sieciowej obliczano statystyki oceniające heterogeniczność danych uwzględnionych w sieci Przeprowadzono dodatkowe analizy w podgrupach	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji	**SPEŁNIONO** W ramach analizy sieciowej obliczano statystyki oceniające heterogeniczność danych uwzględnionych w sieci
Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]			
NIE SPEŁNIONO	**NIE SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**NIE SPEŁNIONO**
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]			
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	**NIE SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano źródła finansowania przeglądu.

Celsa 2024	*Chen 2024*	*Ciliberto 2023*	*Fong 2023*
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Tabela 83. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie (*France 2024, Fulgenzi 2022, Fulgenzi 2023, Lei 2022*).

France 2024	*Fulgenzi 2022*	*Fulgenzi 2023*	*Lei 2022*
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]			
SPEŁNIONO Uwzględniono badania każdego rodzaju	SPEŁNIONO Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań	SPEŁNIONO Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	SPEŁNIONO Uwzględniono ogólne badania kliniczne
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: Embase, MEDLINE, Pubmed, rejestr badań klinicznych, wyszukiwanie do 5 grudnia 2023 Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: Medline, Cochrane, Embase od 1 stycznia 2007 r. do 28 lutego 2022 r., konferencje ASCO, ESMO, EASL, AASLD Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: Medline, Cochrane, Embase od 1 stycznia 2007 do 24 września 2022, konferencje ASCO, ESMO, EASL, AASLD Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: Pubmed, Web of Science, Embase, clinicaltrials.gov do 11 sierpnia 2022 Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]			
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]			

France 2024	*Fulgenzi 2022*	*Fulgenzi 2023*	*Lei 2022*
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: **dla badań RCT** **zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,** **dla badań bez randomizacji** **czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. *Confounding Bias*) oraz doborem próby [pyt. 9]**			
NIE SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]			
NIE DOTYCZY	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]			
NIE SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	**NIE SPEŁNIONO**
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]			
NIE SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	**NIE SPEŁNIONO**
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji	**SPEŁNIONO** W ramach analizy sieciowej obliczano statystyki oceniające heterogeniczność danych uwzględnionych w sieci Przeprowadzono dodatkowe analizy w podgrupach	**SPEŁNIONO** W ramach analizy sieciowej obliczano statystyki oceniające heterogeniczność danych uwzględnionych w sieci Przeprowadzono dodatkowe analizy w podgrupach	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji
Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]			
NIE SPEŁNIONO	**NIE SPEŁNIONO**	**NIE SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]			
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano że przegląd nie był finansowany ze źródeł zewnętrznych	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano źródła finansowania przeglądu	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**

Tabela 84. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie (*Leung 2024*, *Li 2024*, *Peng 2024*, *Peng 2024a*).

Leung 2024	*Li 2024*	*Peng 2024*	*Peng 2024a*
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]			
SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o protokole przeglądu	**SPEŁNIONO** Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO	**SPEŁNIONO** Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]			
SPEŁNIONO Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań	**SPEŁNIONO** Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań	**SPEŁNIONO** Uwzględniono ogólne badania kliniczne	**SPEŁNIONO** Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase od 1 stycznia 2018 r. do 31 czerwca 2022 r. Nie podano wykorzystanych słów kluczowych Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukane bazy danych: Cochrane Controlled Trial Register, EMBASE, Pubmed, baza clini-caltrials.gov, lata 2012-2024, oraz doniesienia z konferencji ASCO Podano wykorzystane słowa kluczowe Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukane bazy danych: Pubmed, Cochrane, Embase do 30 listopada 2022 r. Podano wykorzystane słowa kluczowe Nie podano informacji o restrykcjach językowych	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukane bazy danych: Cochrane Controlled Trial Register, EMBASE, Pubmed, baza clini-caltrials.gov, od 1 stycznia 2010 r. do 1 grudnia 2023 r., dodatkowo przejrzano abstrakty konferencji ASCO oraz ESMO od 2014 do 2023 roku Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]			
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]			
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO**	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO**	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO**

Leung 2024	*Li 2024*	*Peng 2024*	*Peng 2024a*
Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań	Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań	Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań	Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: **dla badań RCT** **zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,** **dla badań bez randomizacji** **czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. *Confounding Bias*) oraz doborem próby [pyt. 9]**			
SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]			
SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]			
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]			
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]			
SPEŁNIONO W ramach analizy sieciowej obliczano statystyki oceniające heterogeniczność danych uwzględnionych w sieci Przeprowadzono dodatkowe analizy w podgrupach	**SPEŁNIONO** W ramach analizy sieciowej obliczano statystyki oceniające heterogeniczność danych uwzględnionych w sieci Przeprowadzono dodatkowe analizy wrażliwości oraz analizy ze stratyfikacją	**SPEŁNIONO** Przeprowadzono ocenę heterogeniczności w ramach prowadzonych metaanaliz, nie odnotowano istotnej heterogeniczności analizowanych danych	**SPEŁNIONO** W ramach analizy sieciowej obliczano statystyki oceniające heterogeniczność danych uwzględnionych w sieci Przeprowadzono dodatkowe analizy w podgrupach
Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]			
SPEŁNIONO	**NIE SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**NIE SPEŁNIONO**
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]			
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**

Tabela 85. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie (*She 2024, Vogel 2023, Wu 2023, Zhang 2023*).

She 2024	*Vogel 2023*	*Wu 2023*	*Zhang 2023*
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]			
SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o protokole przeglądu	**SPEŁNIONO** Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO	**SPEŁNIONO** Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]			
SPEŁNIONO Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	**SPEŁNIONO** Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	**SPEŁNIONO** Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	**SPEŁNIONO** Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: Embase, Pubmed, Cochrane, Web of Science do 16 września 2023 r. Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukane bazy danych: Embase, Medline, EBM Reviews, do maja 2019 roku z późniejszymi aktualizacjami w marcu 2020 roku oraz we wrześniu 2022 roku; wyszukiwanie uzupełniono przeglądem doniesień konferencyjnych, badań w toku, oraz przeglądem referencji odnalezionych rekordów Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane, dodatkowo przejrzano konferencje towarzystw ASCO oraz ESMO; wyszukiwanie prowadzono do 1 grudnia 2022 r. Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane od grudnia 2022 do stycznia 2023, z uaktualnieniem 5 lutego 2023 roku Podano wykorzystane słowa kluczowe Nie zastosowano restrykcji językowych
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]			
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]			
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią	**SPEŁNIONO** Ekstrakcja danych wykonana przez 1 analityka i weryfikowana przez 2	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji	**SPEŁNIONO** Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z osobą trzecią
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]			
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]			

She 2024	*Vogel 2023*	*Wu 2023*	*Zhang 2023*
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: **dla badań RCT** **zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,** **dla badań bez randomizacji** **czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. *Confounding Bias*) oraz doborem próby [pyt. 9]**			
SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]			
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	NIE SPEŁNIONO W badaniu przedstawiono wyniki oceny RoB2, prezentując częściowo pewne ryzyko dla niektórych badań, ale wyników tej oceny nie przedyskutowano
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]			
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB	NIE SPEŁNIONO W badaniu przedstawiono wyniki oceny RoB2, prezentując częściowo pewne ryzyko dla niektórych badań, ale wyników tej oceny nie przedyskutowano
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]			
SPEŁNIONO W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami w przypadku odnotowania istotnej heterogeniczności w obliczeniach przyjmowano wyniki modelu *random*	SPEŁNIONO W ramach analizy sieciowej obliczano posłużono się modelem efektów losowych, z informującymi rozkładami *prior*	SPEŁNIONO W ramach analizy sieciowej obliczano statystyki oceniające heterogeniczność danych uwzględnionych w sieci	SPEŁNIONO W ramach analizy sieciowej obliczano statystyki oceniające heterogeniczność danych uwzględnionych w sieci Przeprowadzono dodatkowe analizy w podgrupach
Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]			
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]			
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano że	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

She 2024	*Vogel 2023*	*Wu 2023*	*Zhang 2023*
przegląd nie był finansowany ze źródeł zewnętrznych	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**

Tabela 86. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie (*Dalbeni 2025, Ndirangu 2025, Wang 2025*).

Dalbeni 2025	*Ndirangu 2025*	*Wang 2025*
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]		
SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o protokole przeglądu	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o protokole przeglądu
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]		
SPEŁNIONO Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	**SPEŁNIONO** Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	**SPEŁNIONO** Nie wprowadzono szczegółowych restrykcji względem rodzaju badań (wymagano jedynie przynajmniej 10 pacjentów)
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, Scopus do 30 czerwca 2024 r. Podano wykorzystane słowa kluczowe Nie wprowadzono restrykcji językowych	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukane bazy danych: Embase, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, do 5 lipca 2022 r. Podano wykorzystane słowa kluczowe Nie podano informacji o restrykcjach języko-wych	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukane bazy danych: Embase, Pubmed, Cochrane, dane z okresu od 2007 r. do 25 maja 2023 r. Podano wykorzystane słowa kluczowe Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji	**SPEŁNIONO** Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]		
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]		
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: **dla badań RCT** **zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,** **dla badań bez randomizacji**		

Dalbeni 2025	*Ndirangu 2025*	*Wang 2025*
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. *Confounding Bias*) oraz doborem próby [pyt. 9]		
NIE SPEŁNIONO	**NIE SPEŁNIONO** Zadeklarowano ocenę RoB, ale nie przedstawiono jej wyników	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		
NIE DOTYCZY	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
NIE SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO** Przedyskutowano potencjalne różnice pomiędzy badaniami pierwotnymi uwzględnianymi w NMA	**SPEŁNIONO** Przeprowadzona metaanaliza oparta na modelowaniu uwzględniała heterogeniczność poszczególnych badań
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]		
NIE SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO** W ramach NMA przeprowadzono analizy wrażliwości, uwzględniające potencjalne różnice w analizowanych badaniach	**SPEŁNIONO** Przeprowadzona metaanaliza oparta na modelowaniu uwzględniała heterogeniczność poszczególnych badań
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
NIE SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO** W ramach analizy sieciowej obliczano statystyki oceniające heterogeniczność danych uwzględnionych w sieci	**SPEŁNIONO** W ramach analizy obliczano statystyki oceniające heterogeniczność danych uwzględnionych w ocenie
Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
NIE SPEŁNIONO	**NIE SPEŁNIONO**	**NIE SPEŁNIONO**
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, zadeklarowano brak zewnętrznego finansowa-nia przeglądu	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano źródła finansowania przeglądu	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**

16.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Abou-Alfa 2022 Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, Sukeepaisarnjaroen W, Kang YK, Van Dao T, De Toni EN, Rimassa L, Breder V, Vasilyev A, Heurgué A, Tam VC, Mody K, Thungappa SC, Ostapenko Y, Yau T, Azevedo S, Varela M, Cheng AL, Qin S, Galle PR, Ali S, Marcovitz M, Makowsky M, He P, Kurland JF, Negro A, Sangro B. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1(8):EVIDoa2100070. DOI:10.1056/EVIDoa2100070

Cheng 2022 Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Ma N, Nicholas A, Wang Y, Li L, Zhu AX, Finn RS. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2022; 76(4):862-873. DOI:10.1016/j.jhep.2021.11.030

Finn 2020 Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382(20):1894-1905. DOI:10.1056/NEJMoa1915745

Fujii 2024 Fujii Y, Kawaoka T, Shirane Y, Miura R, Nakahara H, Yamaoka K, Uchikawa S, Fujino H, Ono A, Murakami E, Miki D, Hayes NC, Tsuge M, Nakamura Y, Awai K, Oka S. First-Line Durvalumab plus Tremelimumab Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real-World Clinical Practice. Oncology 2024:1-6. DOI:10.1159/000542517

Fujiwara 2024 Fujiwara Y, Kuroda H, Abe T, Kakisaka K, Nakaya I, Ito A, Watanabe T, Yusa K, Nagasawa T, Sato H, Suzuki A, Endo K, Yoshida Y, Oikawa T, Sawara K, Miyasaka A, Matsumoto T. Early Clinical Outcomes of Durvalumab Plus Tremelimumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Real-World Comparison with First-Line or Later-Line Treatment. Drugs Real World Outcomes 2024; 11(4):701-710. DOI:10.1007/s40801-024-00458-7

Galle 2021 Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Mulla S, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Ding B, Liu J, Huang C, Lim HY, Cheng AL, Ducreux M. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22(7):991-1001. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00151-0

Ito 2024 Ito T, Shimose S, Tani J, Tomonari T, Saeki I, Takeuchi Y, Hatanaka T, Sasaki K, Kakizaki S, Kanayama Y, Yoshioka N, Naito T, Takeuchi M, Yasunaka T, Sakata M, Iwamoto H, Itano S, Shirono T, Tanabe N, Yamamoto T, Naganuma A, Nishina S, Otsuka M, Takami T, Takayama T, Kawaguchi T, Kawashima H. Antitumor effects and immune-mediated adverse events of durvalumab plus tremelimumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2024. DOI:10.1111/hepr.14151

Sangro 2024a Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukeepaisarnjaroen W, Yarchoan M, De Toni EN, Furuse J, Kang YK, Galle PR, Rimassa L, Heurgué A, Tam VC, Van Dao T, Thungappa SC, Breder V, Ostapenko Y, Reig M, Makowsky M, Paskow MJ, Gupta C, Kurland JF, Negro A, Abou-Alfa GK. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Oncol 2024; 35(5):448-457. DOI:10.1016/j.annonc.2024.02.005

Sangro 2024 Sangro B, Galle PR, Kelley RK, Charoentum C, De Toni EN, Ostapenko Y, Heo J, Cheng AL, Wilson Woods A, Gupta C, Abraham J, McCoy CL, Patel N, Negro A, Vogel A, Abou-Alfa GK. Patient-Reported Outcomes From the Phase III HIMALAYA Study of Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2024; 42(23):2790-2799. DOI:10.1200/JCO.23.01462

Shao 2025 Shao YY, Chen CT, Chuang CH, Su TH, Ho MC, Tseng TC, Liu TH, Wu TC, Cheng AL, Hsu CH. Prompt initiation of durvalumab and tremelimumab for unresectable

	hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis B: a phase 2 clinical trial. Br J Cancer 2025. DOI:10.1038/s41416-025-02978-7
Shimose 2024	Shimose S, Saeki I, Tomonari T, Ito T, Tani J, Takeuchi Y, Yoshioka N, Naito T, Takeuchi M, Kakizaki S, Hatanaka T, Sasaki K, Yasunaka T, Sakata M, Iwamoto H, Itano S, Shirono T, Tanabe N, Yamamoto T, Naganuma A, Nishina S, Otsuka M, Kawashima H, Takayama T, Takami T, Kawaguchi T. Initial clinical experience with durvalumab plus tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real-world practice. Oncol Lett 2024; 28(2):397. DOI:10.3892/ol.2024.14530
Tomonari 2024	Tomonari T, Tani J, Sato Y, Tanaka H, Morishita A, Okamoto K, Kawano Y, Sogabe M, Miyamoto H, Takayama T. Initial treatment efficacy and safety of durvalumab plus tremelimumab combination therapy in unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice. JGH Open 2024; 8(10):e70033. DOI:10.1002/jgh3.70033
Qin 2023 (doniesienie konferencyjne)	Qin L, Chan S, Nouveau PL, Gaughan A, Gauthier A, Makowsky M, Kurland J, Negro A, Palmer S. CO70 Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab (STRIDE) Versus Atezolizumab with Bevacizumab (A+B) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma (UHCC). Value in Health. 2023;26(6):S27. doi:10.1016/j.jval.2023.03.144
Qin 2023a (doniesienie konferencyjne)	Qin L, Chan S, Nouveau PL, Gaughan A, Gauthier A, Makowsky M, Kurland J, Negro A, Palmer S. CO70 Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab (STRIDE) Versus Atezolizumab with Bevacizumab (A+B) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma (UHCC). Value in Health. 2023;26(6):S27. doi:10.1016/j.jval.2023.03.144 POSTER
Rimassa 2024 (doniesienie konferencyjne)	Rimassa L, Chan SL, Sangro B, Lau G, Kudo M, Breder V, Varela M, Crysler O, Bouattour M, Dao VT, Faccio A, Furuse J, Jeng LB, Kang YK, Kelley RK, Paskow MJ, Makowsky M, Ran D, Negro A, Abou-Alfa GK. 947MO Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). Annals of Oncology. 2024;35:S656. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.1007
Rimassa 2024a (doniesienie konferencyjne)	Rimassa L, Dayyani F, Kelley RK, Sangro B, Chan SL, McCoy CL, Paskow MJ, Makowsky M, Gupta C, Ran D, Negro A, Abou-Alfa GK. 169P Outcomes by comorbidities (CMs) with tremelimumab (T) and durvalumab (D) in the phase III HIMALAYA study in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). Annals of Oncology. 2024;35:S77-S78. doi:10.1016/j.annonc.2024.05.178
Rimassa 2024b (doniesienie konferencyjne)	Rimassa L, Chan SL, Sangro B, Lau G, Kudo M, Breder V, Varela M, Crysler O, Bouattour M, Dao VT, Faccio A, Furuse J, Jeng LB, Kang YK, Kelley RK, Paskow MJ, Makowsky M, Ran D, Negro A, Abou-Alfa GK. 947MO Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). Presentation
Uchikawa 2025	Uchikawa S, Kawaoka T, Murakami S, Miura R, Shirane Y, Johira Y, Kosaka M, Fujii Y, Fujino H, Ono A, Murakami E, Miki D, Hayes CN, Tsuge M, Oka S. Time trend of outcomes according to systemic therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A single-institution study. Hepatol Res 2025; 55(2):283-290. DOI:10.1111/hepr.14130
Vogel 2022 (doniesienie konferencyjne)	Vogel A, Chan S, Furuse J, Tak W, Masi G, Varela M, Kim J, Tanasanvimon S, Reig M, Dayyani F, Makowsky M, Marcovitz M, Negro A, Abou-Alfa G. O-5 Outcomes by baseline liver function in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with tremelimumab and durvalumab in the phase 3 HIMALAYA study. Annals of Oncology. 2022;33:S380-S381. doi:10.1016/j.annonc.2022.04.446

16.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Aoki T, Kudo M, Ueshima K, Morita M, Chishina H, Takita M, Hagiwara S, Ida H, Minami Y, Tsurusaki M, Nishida N. Incidence of Hyper Progressive Disease in Combination Immunotherapy and Anti-Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Death-Ligand 1 Monotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 2024; 13(1):56-69. DOI:10.1159/000531024	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kilku różnych schematów leczenia zaawansowanego uHCC, wyróżniono grupę otrzymującą leczenie anty-PD-1/PD-L1 + anty-CTLA-4, ale obejmowała ona chorych otrzymujących durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem - nie wyróżniono osobno wyników dla chorych z ocenianą interwencją (durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem)
Chamseddine S, LaPelusa M, Xiao L, Mohamed YI, Lee SS, Hu ZI, Hatia RI, Hassan M, Yao JC, Duda DG, Datar S, Amin HM, Kaseb AO. Plasma Growth Hormone as a Prognostic Biomarker to Durvalumab and Tremelimumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. J Hepatocell Carcinoma 2024; 11:455-461. DOI:10.2147/JHC.S452564	Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono wpływ stężenia hormonu wzrostu (GH) na efektywność schematu STRIDE w populacji chorych na HCC, po wcześniejszym leczeniu (nie podano informacji na jego temat, ale oceniano związek wcześniejszego leczenia, przed durwalumabem + tremelimumabem na stężenie GH oraz wyniki PFS i OS)
Finn RS, Galle PR, Ducreux M, Cheng AL, Reilly N, Nicholas A, Hernandez S, Ma N, Merle P, Salem R, Li D, Breder V. Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma with Main Trunk and/or Contralateral Portal Vein Invasion in IMbrave150. Liver Cancer 2024; 13(6):655-668. DOI:10.1159/000539897	Brak poszukiwanych punktów końcowych - eksploracyjna analiza w ramach badania IMbrave150, mająca na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ATEZO+BEV vs SOR w zależności od stopnia zajęcia żyły wrotnej
Gao Y, Cheng AL, Li LX, Parent N, Kichenadasse G, Karapetis CS, Rowland A, Hopkins AM, Sorich MJ. Evaluation of hyperprogressive disease with atezolizumab plus bevacizumab for hepatocellular carcinoma: A secondary analysis of the IMbrave150 trial. Int J Cancer 2025. DOI:10.1002/ijc.35407	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania IMbrave150, ocena występowania hiperprogresji
Hiraoka A, Tada T, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ohama H, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Kakizaki S, Kawata K, Naganuma A, Kosaka H, Matono T, Kuroda H, Yata Y, Nishikawa H, Imai M, Aoki T, Ochi H, Tada F, Nakamura S, Nakamura Y, Nouso K, Morishita A, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Tsutsui A, Nagano T, Tanaka K, Tanaka H, Koshiyama Y, Kanayama Y, Noritake H, Enomoto H, Kaibori M, Hiasa Y, Kudo M, Kumada T. Efficacy of durvalumab plus tremelimumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in immunotherapy era clinical practice. Hepatol Res 2024. DOI:10.1111/hepr.14136	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RWE, w którym oceniano schemat STRIDE w japońskiej populacji pacjentów z zaawansowanym HCC; do badania włączono 183 pacjentów, spośród których terapię w 1 linii otrzymywało 64, a pozostali w dalszych liniach leczenia, nie przedstawiono jednak wyników oddzielnie dla chorych w 1 linii leczenia
Hsu C, Ducreux M, Zhu AX, Qin S, Ikeda M, Kim TY, Galle PR, Finn RS, Chen E, Ma N, Hu Y, Li L, Cheng AL. Hepatic Events and Viral Kinetics in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab. Liver Cancer 2023; 12(1):44-56. DOI:10.1159/000525499	Brak poszukiwanych punktów końcowych - eksploracyjna analiza w ramach badania IMbrave150, mająca na celu ocenę ryzyka reaktywacji zakażenia wirusowego u pacjentów z historią infekcji HBV oraz HCV
Inoue Y, Yano Y, Kushida S, Hirohata S, Yoon S, Yasutomi E, Hirano H, Kim SK, Yoshida R, Ueda Y, Momose K, Hayashi H, Kado T, Nishi K, Tanaka H, Matono T, Yamamoto A, Tei H, Nishioka C, Yagi Y, Tamura S, Sakane T, Ehara M, Kawano M, Kitadai J, Matsuura T, Shiomi Y, Komatsu S, Fukumoto T, Tada T, Kodama Y. Higher Absolute Lymphocyte Counts and Lower Des-γ-Carboxy-prothrombin Levels After Treatment Initiation Are Associated With the Clinical Efficacy of Tremelimumab Plus Durvalumab Combination Therapy for Hepatocellular Carcinoma. JGH Open 2025; 9(2):e70123. DOI:10.1002/jgh3.70123	Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniano populacje chorych na HCC na różnym etapie leczenia (mediana zastosowanych linii chemioterapii wynosiła 2 [IQR: 1-5], 53% miało wykonany zabieg TACE, 50% było po zabiegu operacyjnym, 63% było wcześniej leczonych atezolizumabem z bewacyzumabem), nie przedstawiono wyników terapii tremelimumabem z durwalumabem w ramach 1 linii leczenia HCC, ponadto nie w publikacji nie podano informacji o stosowanych dawkach durwalumabu i tremelimumabu

Kelley RK, Sangro B, Harris W, Ikeda M, Okusaka T, Kang YK, Qin S, Tai DW, Lim HY, Yau T, Yong WP, Cheng AL, Gasbarrini A, Damian S, Bruix J, Borad M, Bendell J, Kim TY, Standifer N, He P, Makowsky M, Negro A, Kudo M, Abou-Alfa GK. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. J Clin Oncol 2021; 39(27):2991-3001. DOI:10.1200/JCO.20.03555	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT (4-częściowe badanie typu "*expanded*", z randomizacją w ramach różnych etapów badania), w którym oceniano schemat STRIDE w populacji pacjentów z HCC, jednak uwzględniono chorych zarówno otrzymujących leczenie w ramach 1 linii, jak również pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie systemowe; nie przedstawiono osobno wyników dla chorych leczonych w ramach 1 linii; w badaniu oceniono chorych na HCC, u których wystąpiła progresja, nietolerancja lub odmowa leczenia sorafenibem, 73,3% chorych otrzymało wcześniej terapię systemową
Kudo M, Finn RS, Cheng AL, Zhu AX, Ducreux M, Galle PR, Sakamoto N, Kato N, Nakano M, Jia J, Vogel A. Albumin-Bilirubin Grade Analyses of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Post Hoc Analysis of the Phase III IMbrave150 Study. Liver Cancer 2023; 12(5):479-493. DOI:10.1159/000529996	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza eksploracyjna do badania IMbrave150 oceniająca wpływ stopnia upośledzenia czynności wątroby według skali ALBI (narzędzie oparte na pomiarach bilirubiny i albuminy)
Kudo M, Finn RS, Galle PR, Zhu AX, Ducreux M, Cheng AL, Ikeda M, Tsuchiya K, Aoki KI, Jia J, Lencioni R. IMbrave150: Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Phase III Study. Liver Cancer 2023; 12(3):238-250. DOI:10.1159/000528272	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza eksploracyjna do badania IMbrave150 przedstawia wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w zależności od stopnia klasyfikacji nowotworu według skali BCLC
Kudo M, Tsuchiya K, Shao YY, Finn RS, Galle PR, Ducreux M, Cheng AL, Yamashita T, Koga H, Take R, Yamada K, Asakawa T, Nakagawa Y, Ikeda M. Impact of Bevacizumab Being Skipped due to Adverse Events of Special Interest for Bevacizumab in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab: An Exploratory Analysis of the Phase III IMbrave150 Study. Liver Cancer 2024; 13(4):401-412. DOI:10.1159/000535501	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza eksploracyjna do badania IMbrave150 porównująca wyniki u chorych leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem przez okres ≥6 miesięcy, którzy pominęli przyjęcie bewacyzumabu z powodu AESI związanych z bewacyzumabem w porównaniu do pacjentów, którzy tego nie robili
Kuwano A, Tanaka K, Takahira J, Suzuki H, Ohishi Y, Motomura K. WNT/β-catenin Signaling and CD8+ Tumor-infiltrating Lymphocytes in Tremelimumab Plus Durvalumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma. In Vivo 2024; 38(6):2774-2781. DOI:10.21873/invivo.13757	Nieodpowiedni rodzaj badania - próba kliniczna mająca na celu ocenę związku pomiędzy szlakiem sygnalizacyjnym WNT/beta-kateniny oraz naciekaniem komórek CD8+, a odpowiedzią na leczenie schematem STRIDE pacjentów z HCC; w badaniu uwzględniono jedynie 15 chorych i po podzieleniu ich na 3 grupy, wypadkowe liczby pacjentów były bardzo małe (4, 7 oraz 4 w grupach wyróżnionych na podstawie poziomu wspomnianych biomarkerów), dodatkowo nie jest jasne, czy wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali leczenie 1 linii
Kuwano A, Yada M, Tanaka K, Takahira J, Suzuki H, Motomura K. Mid-term Combination Immunotherapy and its Effect on the Albumin-Bilirubin Score in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Anticancer Res 2025; 45(4):1713-1721. DOI:10.21873/anticanres.17552	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RWE, w którym oceniano schemat STRIDE w porównaniu do ATEZO + BEV w populacji chorych na nieoperacyjnego HCC leczonych w pierwszej (8 STRIDE i 25 ATEZO + BEV) lub drugiej linii (5 STRIDE i 10 ATEZO + BEV); wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów, nie wyróżniono wyników dla chorych leczonych w pierwszej linii
Kuzuya T, Kawabe N, Muto H, Wada Y, Komura G, Nakano T, Tanaka H, Nakaoka K, Ohno E, Funasaka K, Nagasaka M, Miyahara R, Hirooka Y. Early Changes in Alpha-Fetoprotein and Desγ-Carboxy Prothrombin Are Useful Predictors of Antitumor Response to Durvalumab Plus Tremelimumab Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma. Curr Oncol 2024; 31(8):4225-4240. DOI:10.3390/curroncol31080315	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniono związek między odpowiedzią przeciwnowotworową a zmianami markerów nowotworowych w populacji chorych na zaawansowanego HCC; do badania włączono 40 chorych w 1 i kolejnych (2-5) liniach leczenia, nie przedstawiono oddzielnie wyników dla pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem w 1 linii

Lau G, Abou-Alfa GK, Cheng AL, Sukeepaisarnjaroen W, Van Dao T, Kang YK, Thungappa SC, Kudo M, Sangro B, Kelley RK, Furuse J, Park JW, Sunpaweravong P, Fasolo A, Yau T, Kawaoka T, Azevedo S, Reig M, Assenat E, Yarchoan M, He AR, Makowsky M, Gupta C, Negro A, Chan SL. Outcomes in the Asian subgroup of the phase III randomised HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2025; 82(2):258-267. DOI:10.1016/j.jhep.2024.07.017	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania HIMALAYA w podgrupie pacjentów azjatyckich
Li D, Toh HC, Merle P, Tsuchiya K, Hernandez S, Verret W, Nicholas A, Kudo M. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from Older Adults Enrolled in the IMbrave150 Randomized Clinical Trial. Liver Cancer 2022; 11(6):558-571. DOI:10.1159/000525671	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania IMbrave150 w podgrupie starszych pacjentów (analiza w podgrupach w wieku <65, ≥65 do <75, ≥75 lat)
Lim K, Abegesah A, Fan C, He JZ, Song X, Chen C, Negro A, Makowsky M, Gupta C, Ren S, Phipps A, Gibbs M, Zhou D. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis of Tremelimumab 300 mg Single Dose Combined with Durvalumab 1500 mg Q4W (STRIDE) in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. J Clin Pharmacol 2023; 63(11):1221-1231. DOI:10.1002/jcph.2288	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania HIMALAYA, analiza farmakokinetyki populacyjnej i analiza związku ekspozycji z odpowiedzią na tremelimumab w pojedynczej dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg co 4 tygodnie (STRIDE) u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym
Lim M, Muquith M, Miramontes B, Lee CJ, Espinoza M, Huang YH, Hsiehchen D. Surrogate and modified endpoints for immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore, Md) 2023; 78(6):1755-1762. DOI:10.1097/HEP.0000000000000494	Nieodpowiedni rodzaj badania - ocena możliwości szacowania OS zastępczymi punktami końcowymi PFS oraz ORR u pacjentów z HCC, analiza post-hoc na poziomie indywidualnych danych pacjenta (*individual patient-level*) w ramach badania IMbrave150 oraz analiza przekrojowa międzynarodowej kohorty w warunkach rzeczywistych (RWE) obejmującej wiele ośrodków w celu oceny surogatowego wpływu ORR i PFS na OS przy użyciu RECIST, mRECIST lub imRECIST u pacjentów leczonych ICI
Ogasawara S, Koroki K, Makishima H, Wakatsuki M, Takahashi A, Yumita S, Nakagawa M, Ishino T, Ogawa K, Fujiwara K, Iwanaga T, Sakuma T, Fujita N, Kojima R, Kanzaki H, Kobayashi K, Kiyono S, Nakamura M, Kanogawa N, Saito T, Kondo T, Nakagawa R, Nakamoto S, Muroyama R, Chiba T, Ozawa Y, Kawasaki Y, Kurokawa T, Hanaoka H, Tsuji H, Kato N. Durvalumab with or without tremelimumab combined with particle therapy for advanced hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: protocol for the DEPARTURE phase Ib trial. BMJ Open 2022; 12(4):e059779. DOI:10.1136/bmjopen-2021-059779	Nieodpowiednia populacja - protokół badania fazy Ib DEPARTURE, do którego planowano włączenie populacji chorych na HCC z zajęciem makronaczyniowym, leczonych wcześniej ≥1 schematem chemioterapii systemowej (w tym skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu, sorafenib lub lenwatynib), i u których stwierdzono oporność lub nietolerancję standardowej terapii; ponadto w badaniu zaplanowano ocenę durwalumabu stosowanego z lub bez tremelimumabu, ale z jednoczesną radioterapią
Ponziani FR, De Luca A, Picca A, Marzetti E, Petito V, Del Chierico F, Reddel S, Paroni Sterbini F, Sanguinetti M, Putignani L, Gasbarrini A, Pompili M. Gut Dysbiosis and Fecal Calprotectin Predict Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Hepatocellular Carcinoma. Hepatol Commun 2022; 6(6):1492-1501. DOI:10.1002/hep4.1905	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające wpływ mikroflory bakteryjnej i kalprotektyny zawartej w kale na skuteczność schematu STRIDE u pacjentów z HCC biorących udział w badaniach HIMALAYA oraz NCT02519348
Qin S, Ren Z, Feng YH, Yau T, Wang B, Zhao H, Bai Y, Gu S, Li L, Hernandez S, Xu DZ, Mulla S, Wang Y, Shao H, Cheng AL. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in the Chinese Subpopulation with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 Randomized, Open-Label IMbrave150 Study. Liver Cancer 2021; 10(4):296-308. DOI:10.1159/000513486	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania IMbrave150 w podgrupie pacjentów z populacji chińskiej
Saeki I, Shimose S, Tomonari T, Ito T, Tani J, Takeuchi Y, Yoshioka N, Naito T, Takeuchi M, Kakizaki S, Hatanaka T, Sasaki K, Yasunaka T, Sakata M, Iwamoto H, Itano S, Shirono T, Tanabe N, Yamamoto T, Kanayama Y, Naganuma A, Nishina S, Otsuka	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie, w którym oceniano leczenie schematem STRIDE w populacji chorych na HCC; do badania włączono 110 pacjentów, spośród których terapię w 1 linii otrzymywało 40,

M, Kobara H, Kawashima H, Takayama T, Kawaguchi T, Yamasaki T, Takami T. Alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin can predict the objective response of patients with hepatocellular carcinoma receiving durvalumab plus tremelimumab therapy. PLoS One 2024; 19(9):e0311084. DOI:10.1371/journal.pone.0311084	a pozostali w dalszych liniach leczenia, nie przedstawiono jednak wyników oddzielnie dla chorych w 1 linii leczenia
Salem R, Li D, Sommer N, Hernandez S, Verret W, Ding B, Lencioni R. Characterization of response to atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib for hepatocellular carcinoma: Results from the IMbrave150 trial. Cancer Med 2021; 10(16):5437-5447. DOI:10.1002/cam4.4090	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza eksploracyjna do badania IMbrave150 mająca na celu charakterystykę populacji pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie
Song X, Kelley RK, Khan AA, Standifer N, Zhou D, Lim K, Krishna R, Liu L, Wang K, McCoon P, Negro A, He P, Gibbs M, Kurland JF, Abou-Alfa GK. Exposure-Response Analyses of Tremelimumab Monotherapy or in Combination with Durvalumab in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res 2023; 29(4):754-763. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-1983	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania NCT02519348, w której oceniano farmakokinetykę, zależności między ekspozycją a odpowiedzią oraz ekspozycją a farmakodynamiką tremelimumabu u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (uHCC) (w próbie oceniano pacjentów w różnych liniach leczenia, bez wyróżnienia wyników dla chorych leczonych w 1 linii)
Tamaki N, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Tada T, Nakamura S, Ochi H, Mashiba T, Doisaki M, Marusawa H, Kobashi H, Fujii H, Ogawa C, Nonogi M, Arai H, Uchida Y, Urawa N, Narita R, Akahane T, Kondo M, Yasui Y, Tsuchiya K, Izumi N, Kurosaki M. Change in Liver Function in Durvalumab Plus Tremelimumab Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Anticancer Res 2024; 44(9):3913-3918. DOI:10.21873/anticanres.17219	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano terapię durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem u chorych na nieoperacyjnego HCC; do badania włączono 80 chorych, spośród których terapię w 1 linii otrzymywało 16, a pozostali w dalszych liniach leczenia, nie przedstawiono jednak wyników oddzielnie dla chorych w 1 linii leczenia; ponadto nie podano informacji o dawkowaniu podawanych leków
Uchikawa S, Kawaoka T, Murakami S, Miura R, Shirane Y, Johira Y, Kosaka M, Fujii Y, Fujino H, Ono A, Murakami E, Miki D, Hayes CN, Tsuge M, Oka S. Significance of changes in tumor markers in patients treated with durvalumab plus tremelimumab combination therapy as a surrogate marker for tumor response to unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2024. DOI:10.1111/hepr.14104	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano terapię durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE u chorych na nieoperacyjnego HCC; do badania włączono 33 chorych, spośród których terapię w 1 linii otrzymywało 14, a pozostali w dalszych liniach leczenia, nie przedstawiono jednak wyników oddzielnie dla chorych w 1 linii leczenia
Yim SY, Lee SH, Baek S-W, Sohn B, Jeong YS, Kang S-H, Park K, Park H, Lee SS, Kaseb AO, et al. Genomic biomarkers to predict response to atezolizumab plus bevacizumab immunotherapy in hepatocellular carcinoma: insights from the IMbrave150 trial. Clinical and molecular hepatology 2024; 30(4):807-823. DOI:10.3350/cmh.2024.0333	Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie na podstawie danych pacjentów z badań IMbrave150 oraz GO30140 ; matematyczny model predykcyjny, mający na celu ocenę użyteczności klinicznej wyniku ISS (wynik sygnatury immunologicznej) - ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie markerów genetycznych
Yonemoto T, Ogasawara S, Kanogawa N, Miwa C, Fujiya M, Tsuchiya T, Sawada M, Akatsuka T, Izai R, Yumita S, Nakagawa M, Okubo T, Koroki K, Inoue M, Nakamura M, Kondo T, Nakamoto S, Itokawa N, Atsukawa M, Itobayashi E, Moriguchi M, Kato N. Evaluating two rechallenge strategies of immune checkpoint inhibitors: Durvalumab plus tremelimumab in advanced hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2025. DOI:10.1111/hepr.14160	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano terapię durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem u chorych na nieoperacyjnego HCC; do badania włączono 68 chorych, spośród których 40 otrzymywało wcześniej terapię systemową (w tym 33 skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem), nie przedstawiono jednak wyników oddzielnie dla chorych w 1 linii leczenia; ponadto nie podano informacji o dawkowaniu podawanych leków

16.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Celsa 2024	Celsa C, Cabibbo G, Pinato DJ, Di Maria G, Enea M, Vaccaro M, Battaglia S, Rizzo GEM, Giuffrida P, Giacchetto CM, Rancatore G, Grassini MV, Cammà C. Balancing Efficacy and Tolerability of First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. Liver Cancer 2024; 13(2):169-180. DOI:10.1159/000531744

Chen 2024 Chen JJ, Jin ZC, Luo B, Wang YQ, Li R, Zhu HD, Teng GJ. New First-line Immunotherapy-based Therapies for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Living Network Meta-analysis. J Clin Transl Hepatol 2024; 12(1):15-24. DOI:10.14218/JCTH.2023.00188

Ciliberto 2023 Ciliberto D, Caridà G, Staropoli N, Romeo C, Arillotta GM, Napoli C, Gervasi L, Luciano F, Riillo C, Tassone P, Tagliaferri P. First-line systemic treatment for hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Heliyon 2023; 9(8):e18696. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e18696

Dalbeni 2025 Dalbeni A, Cattazzo F, Natola LA, Zoncapè M, Faccincani D, Stefanini B, Ravaioli F, Villani R, Auriemma A, Sacerdoti D. What can real-world data teach us about treating patients with unresectable hepatocellular carcinoma?. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2025:1-10. DOI:10.1080/17474124.2025.2476541

Fong 2023 Fong KY, Zhao JJ, Sultana R, Lee JJX, Lee SY, Chan SL, Yau T, Tai DWM, Sundar R, Too CW. First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Patient-Level Network Meta-Analysis. Liver Cancer 2023; 12(1):7-18. DOI:10.1159/000526639

France 2024 France NL, Blair HA. Tremelimumab: A Review in Advanced or Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Target Oncol 2024; 19(1):115-123. DOI:10.1007/s11523-023-01026-9

Fulgenzi 2022 Fulgenzi CAM, D'Alessio A, Airoldi C, Scotti L, Demirtas CO, Gennari A, Cortellini A, Pinato DJ. Comparative efficacy of novel combination strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A network metanalysis of phase III trials. Eur J Cancer 2022; 174:57-67. DOI:10.1016/j.ejca.2022.06.058

Fulgenzi 2023 Fulgenzi CAM, Scheiner B, Korolewicz J, Stikas C-V, Gennari A, Vincenzi B, Openshaw MR, Silletta M, Pinter M, Cortellini A, Scotti L, D'Alessio A, Pinato DJ. Efficacy and safety of frontline systemic therapy for advanced HCC: A network meta-analysis of landmark phase III trials. JHEP Rep 2023; 5(5). DOI:10.1016/j.jhepr.2023.100702

Lei 2022 Lei Q, Yan X, Zou H, Jiang Y, Lai Y, Ung COL, Hu H. Efficacy and safety of monotherapy and combination therapy of immune checkpoint inhibitors as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. Discov Oncol 2022; 13(1). DOI:10.1007/s12672-022-00559-1

Leung 2024 Leung JH, Wang SY, Leung HWC, Chan ALF. Comparative efficacy and safety of multimodality treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: patient-level network meta-analysis. Front Oncol 2024; 14:1344798. DOI:10.3389/fonc.2024.1344798

Li 2024 Li J, Yang B, Teng Z, Liu Y, Li D, Qu X. Efficacy and safety of first-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and network meta-analysis. Front Immunol 2024; 15:1430196. DOI:10.3389/fimmu.2024.1430196

Ndirangu 2025 Ndirangu K, Paine A, Pilkington H, Trueman D. An Indirect Treatment Comparison of Lenvatinib for the First-Line Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Adv Ther 2025; 42(2):977-994. DOI:10.1007/s12325-024-03068-5

Peng 2024 Peng T-R, Yang L-J, Wu T-W. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Tzu Chi Med J 2024; 36(3):340-348. DOI:10.4103/tcmj.tcmj_159_23

Peng 2024a Peng W, Pan Y, Xie L, Yang Z, Ye Z, Chen J, Wang J, Hu D, Xu L, Zhou Z, Chen M, Fang A, Zhang Y. The emerging therapies are reshaping the first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol 2024; 17:17562848241237631. DOI:10.1177/17562848241237631

She 2024 She M, Wu Y, Cheng M, Feng S, Li G, Rong H. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitor-based immune combination therapy versus sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Front Med 2024; 11. DOI:10.3389/fmed.2024.1401139

Vogel 2023 Vogel A, Finn RS, Blanchet Zumofen MH, Heuser C, Alvarez JS, Leibfried M, Mitchell CR, Batson S, Redhead G, Gaillard VE, Kudo M. Atezolizumab in Combination with Bevacizumab for the Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma in the First-Line Setting: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Liver Cancer 2023; 12(6):510-520. DOI:10.1159/000533166

Wang 2025 Wang X, Huang J, Liu Y, Wu L, Cai R, Zheng Q, Li L. Quantitative evaluation of the efficacy and safety of first-line systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma. Eur J Clin Pharmacol 2025; 81(3):383-393. DOI:10.1007/s00228-024-03797-0

Wu 2023 Wu D, Jia B, Jia M, Zhao H, Zhao H, Zhou J. Comparative efficacy and safety of systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Front Oncol 2023; 13. DOI:10.3389/fonc.2023.1274754

Zhang 2023 Zhang YL, Cui XJ, Xing H, Ning HF, Dong P, Wang GZ. Molecular targeted therapy and immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and Bayesian network meta-analysis based on randomized controlled trials. Ann Med 2023; 55(2):2242384. DOI:10.1080/07853890.2023.2242384

16.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

An J, Han S, Kim HI, Shim JH. Ranking of transarterial and targeted therapies for advanced hepatocellular carcinoma in the era of immuno-oncology: A network meta-analysis of randomized sorafenib-controlled trials. Hepatol Commun 2022; 6(10):2886-2900. DOI:10.1002/hep4.2025	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający terapie stosowane w zaawansowanym HCC; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE
de Castria TB, Khalil DN, Harding JJ, O'Reilly EM, Abou-Alfa GK. Tremelimumab and durvalumab in the treatment of unresectable, advanced hepatocellular carcinoma. Future Oncol 2022; 18(33):3769-3782. DOI:10.2217/fon-2022-0652	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające opis zastosowania terapii skojarzonej durwalumabu z tremelimumabem w leczeniu zaawansowanego HCC, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny
Han Y, Zhi WH, Xu F, Zhang CB, Huang XQ, Luo JF. Selection of first-line systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. World J Gastroenterol 2021; 27(19):2415-2433. DOI:10.3748/wjg.v27.i19.2415	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający terapie stosowane w 1 linii zaawansowanego HCC; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE (w ogóle nie szukano takiej interwencji)
Kelley RK. Durvalumab Plus Tremelimumab for First-Line Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2024; 20(2):119-122	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie prezentujące informacje odnośnie badania HIMALAYA w formie wywiadu z jednym z autorów
Kudo M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Surg Nutr 2022; 11(4):592-596. DOI:10.21037/hbsn-22-143	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie prezentujące informacje odnośnie badania HIMALAYA w formie omówienia redakcyjnego (ang. *editorial*), bez cech przeglądu systematycznego
Kudo M. Durvalumab Plus Tremelimumab: A Novel Combination Immunotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 2022; 11(2):87-93. DOI:10.1159/000523702	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie prezentujące informacje odnośnie badania HIMALAYA w formie omówienia redakcyjnego (ang. *editorial*), bez cech przeglądu systematycznego
Liu T, Jin B, Chen J, Wang H, Lin S, Dang J, Li G. Comparative risk of serious and fatal treatment-related adverse events caused by 19 immune checkpoint inhibitors used in cancer treatment:	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający ryzyko poważnych i skutkujących zgonem AEs związanych ze stosowaniem ICIs w leczeniu raka (w tym zaawansowanego HCC); nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego

a network meta-analysis. Ther Adv Med Oncol 2020; 12. DOI:10.1177/1758835920940927	durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE w 1 linii leczenia
Liu W, Quan B, Lu S, Tang B, Li M, Chen R, Ren Z, Yin X. First-Line Systemic Treatment Strategies for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Front Oncol 2021; 11:771045. DOI:10.3389/fonc.2021.771045	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający terapie stosowane w pierwszej linii zaawansowanego HCC; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE w 1 linii leczenia
Liu Y, Pan J, Gao F, Xu W, Li H, Qi X. Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Adv Ther 2023; 40(2):521-549. DOI:10.1007/s12325-022-02371-3	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający terapie stosowane w zaawansowanym HCC; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE w 1 linii leczenia
Ntellas P, Chau I. Updates on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2024; 44:e430028. DOI:10.1200/EDBK_430028	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające ogólny przegląd terapii (w tym schematu STRIDE) w leczeniu zaawansowanego HCC, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny
Park R, Lopes da Silva L, Nissaisorakarn V, Riano I, Williamson S, Sun W, Saeed A. Comparison of Efficacy of Systemic Therapies in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Updated Systematic Review and Frequentist Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Hepatocell Carcinoma 2021; 8:145-154. DOI:10.2147/JHC.S268305	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający terapie stosowane w zaawansowanym HCC; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE w 1 linii leczenia
Shek D, Read SA, Nagrial A, Carlino MS, Gao B, George J, Ahlenstiel G. Immune-Checkpoint Inhibitors for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Synopsis of Response Rates. Oncologist 2021; 26(7):e1216-e1225. DOI:10.1002/onco.13776	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający terapie stosowane w zaawansowanym HCC; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE w 1 linii leczenia
Sonbol MB, Riaz IB, Naqvi SAA, Almquist DR, Mina S, Almasri J, Shah S, Almader-Douglas D, Uson Junior PLS, Mahipal A, Ma WW, Jin Z, Mody K, Starr J, Borad MJ, Ahn DH, Murad MH, Bekaii-Saab T. Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol 2020; 6(12):e204930. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.4930	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający terapie stosowane w zaawansowanym HCC; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE w 1 linii leczenia
Vogel A, Rimassa L, Sun HC, Abou-Alfa GK, El-Khoueiry A, Pinato DJ, Sanchez Alvarez J, Daigl M, Orfanos P, Leibfried M, Blanchet Zumofen MH, Gaillard VE, Merle P. Comparative Efficacy of Atezolizumab plus Bevacizumab and Other Treatment Options for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. Liver Cancer 2021; 10(3):240-248. DOI:10.1159/000515302	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu 1 linii zaawansowanego lub przerzutowego HCC nie kwalifikującego się do operacji; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE w 1 linii leczenia
Wen W, Zhang Y, Zhang H, Chen Y. Clinical outcomes of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2023; 149(3):969-978. DOI:10.1007/s00432-022-04057-3	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający inhibitory PD-1/PD-L1 stosowane w zaawansowanym HCC; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE w 1 linii leczenia

Yang T-K, Yu Y-F, Tsai C-L, Li H-J, Yang P-S, Huang K-W, Cheng JC-H. Efficacy and safety of combined targeted therapy and immunotherapy versus targeted monotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2022; 22(1). DOI:10.1186/s12885-022-10174-6	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący terapie celowane skojarzone z immunoterapią vs terapie celowane w monoterapii stosowane w zaawansowanym HCC; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE w 1 linii leczenia
Yuan H, Mao J, Liu C, Fu H, Guo W, Ding G. Risk of adverse events in advanced hepatocellular carcinoma with immune checkpoint therapy: A systematic review and meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2020; 44(6):845-854. DOI:10.1016/j.clinre.2020.02.012	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający ryzyko AEs związanych ze stosowaniem ICIs w leczeniu zaawansowanego HCC; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE w 1 linii leczenia
Zhong Y, Huo H, Dai S, Li S. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors-combined antiangiogenic drugs in the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta analysis. Front Oncol 2022; 12. DOI:10.3389/fonc.2022.964779	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający inhibitory PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z lekami antyangiogennymi stosowane w zaawansowanym HCC; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE w 1 linii leczenia
Zhu H, Zhao W, Chen H, Zhu X, You J, Jin C. Evaluation of the effectiveness and safety of combining PD-1/PD-L1 inhibitors with anti-angiogenic agents in unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol 2024; 15. DOI:10.3389/fimmu.2024.1468440	Brak ocenianej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający inhibitory PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z lekami antyangiogennymi stosowane w HCC nie kwalifikującym się do operacji; nie włączono badania HIMALAYA, ani żadnego badania oceniającego durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE w 1 linii leczenia

16.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 31 marca 2025 roku.

Tabela 87. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	durvalumab[all] OR durvalumab[nm]	2226
2	tremelimumab[all] OR tremelimumab[nm]	687
3	cancer[all] OR carcinoma[all] OR carcinoma[mh]	5388978
4	hepatic[all] OR liver[all] OR liver[mh] OR hepatocellular[all]	1489867
5	#3 AND #4	433532
6	"Carcinoma, Hepatocellular"[mh]	113928
7	#5 OR #6	433532
8	#1 AND #2	436
9	#8 AND #7	167
10	atezolizumab[all] or atezolizumab[nm]	4285
11	bevacizumab[all] OR bevacizumab[mh]	2532
12	#10 AND #11	132
13	#7 AND #12	1067
14	randomized controlled trial[pt]	636327
15	random allocation[mh]	10827
16	random*[tiab]	1616809
17	controlled[tiab]	1077552
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	2370836
19	#13 AND #18	121
20	#9 OR #19	267

Tabela 88. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('durvalumab' OR 'durvalumab'/exp) AND [embase]/lim	14143
2	('tremelimumab' OR 'tremelimumab'/exp) AND [embase]/lim	5331
3	(cancer OR carcinoma) AND [embase]/lim	5375813
4	(hepatic OR liver OR hepatocellular) AND [embase]/lim	1895902
5	#3 AND #4	592130
6	'liver cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	210625
7	#5 OR #6	592130

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
8	#1 AND #2	3856
9	#7 AND #8	1225
10	('atezolizumab'/exp OR 'atezolizumab') AND [embase]/lim	21350
11	('bevacizumab'/exp OR 'bevacizumab') AND [embase]/lim	82044
12	#10 AND #11	6458
13	#7 AND #12	3275
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	723649
15	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1831822
16	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1133011
17	randomization:de AND [embase]/lim	81428
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	2480200
19	#13 AND #18	418
20	#9 OR #19	1566

Tabela 89. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	durvalumab	1473
2	tremelimumab	514
3	cancer OR carcinoma OR [mh "carcinoma"]	254291
4	hepatic OR liver OR [mh "liver"] OR hepatocellular	91199
5	#3 AND #4	22820
6	[mh "Carcinoma, Hepatocellular"]	2784
7	#5 OR #6	22820
8	#1 AND #2	451
9	#8 AND #7	99
10	atezolizumab	1709
11	bevacizumab	8236
12	#10 AND #11	496
13	#7 AND #12	235
14	#13 in Trials	225
15	#9 OR #14	315

16.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

16.9.1 Badanie HIMALAYA

Tabela 90. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *HIMALAYA*.

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, z równoległą grupą kontrolną		
Zaślepienie	Badanie przeprowadzone bez zaślepienia		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	181 (wg *clinicaltrials.gov*) w 16 krajach	**Sponsor**	AstraZeneca
Okres obserwacji	• DCO 12.07.2016: mediana okresu obserwacji wyniosła 33,18 mies. (zakres: 31,74-34,53) dla STRIDE, 32,56 mies. (zakres: 31,57-33,71) dla DURV oraz 32,23 mies. (zakres: 30,42-33,71) dla SORA [publikacja *Abou-Alfa 2022*] • DCO 23.01.2023: mediana okresu obserwacji wynosiła 49,12 mies.(95% CI: 46,95; 50,17) dla STRIDE, 48,46 mies. (95% CI: 46,82-49,81) dla DURV, oraz 47,31 mies. (95% CI: 45,08; 49,15) dla SORA [publikacja *Sangro 2024a*] • DCO 01.03.2024: mediana okresu obserwacji 62,5 mies. (95% CI: 59,5; 64,8) dla STRIDE, 62,7 (95% CI: 60,8; 63,8) dla DURV oraz 59,9 (95% CI: 58,3; 61,5) dla SORA [doniesienie konferencyjne *Rimassa 2024*]		
Oszacowanie wielkości próby	Dla oceny hipotezy *superiority* porównania STRIDE vs SORA oszacowano, że potrzeba w analizie końcowej około 515 zdarzeń dla OS, łącznie w obu grupach, by z mocą 97% wykazać różnice pomiędzy tymi grupami, przy założeniu rzeczywistego HR dla tego porównania na poziomie 0,70. Dla oceny *non-inferiority* w porównaniu DUR vs SORA oszacowano, że potrzeba 560 zdarzeń w analizie końcowej w ramionach durwalumabu i sorafenibu, aby zapewnić 84% moc statystyczną dla tego rodzaju analizy Początkowo, aby zapewnić możliwość zaobserwowania wymaganej liczby zdarzeń, planowano skryningowi poddać około 1600 pacjentów i losowo przydzielić 1200 pacjentów do grup STRIDE, durwalumab, T75+D i sorafenib (po 300 na ramię). Po zamknięciu naboru do ramienia T75+D protokół zmieniono, aby losowo przydzielić 1310 pacjentów: 385 do STRIDE, durwalumabu i sorafenibu, a także utrzymać liczbę 155 chorych w grupie T75+D, którzy zostali już losowo przydzieleni przed zamknięciem naboru do tej grupy.		
Analiza statystyczna	W badaniu przyjęto ogólny poziom istotności p = 0,05, i w celu utrzymania kontroli błędu I rodzaju na tym poziomie, zastosowano odpowiednie metody statyczne do korekty poziomu istotności dla poszczególnych analiz, z uwagi na wielokrotne testowanie hipotez statystycznych. W badaniu zaplanowano jedną analizę interim gdy około 100 pacjentów w każdej z grup , a także analizę końcową po uzyskaniu około 515 zdarzeń dla oceny OS (liczba wymagana do utrzymania zakładanej mocy statystycznej), co powinno nastąpić po około 37,5 miesiącach od randomizacji pierwszego pacjenta. Punkty końcowe typu czas do zdarzenia analizowano przy pomocy testu log-rank (dla oceny istotności różnic) oraz modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a (dla wyznaczenia HR), ze stratyfikacją oraz dopasowaniem pod względem czynników wykorzystanych w stratyfikacji. Analizę dychotomicznych punktów końcowych prowadzono w modelu regresji logistycznej. Analizę bezpieczeństwa podsumowano w sposób opisowy. W badaniu założono ocenę *superiority* dla porównania schematów STRIDE vs SORA, a także ocenę *non-inferiority* dla porównania DUR vs SORA. Analizy wykonano w populacji ITT, obejmującej pacjentów poddanych randomizacji. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianego leczenia (w tym również T75+D)		

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)	
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** • Przeżycie całkowite (OS; z ang *Overall Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. **Drugorzędowe punkty końcowe:** • Prawdopodobieństwo przeżycia 18, 24 i 36 miesięcy • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • Czas do progresji (TTP) • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*) definiowana jako odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie (PR lub CR), stwierdzoną przez badacza, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *Duration of Response*) definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu • Odsetek chorych z kontrolą choroby (DCR)
Interwencja i komparatory	
W badaniu HIMALAYA wprowadzono 3 ramiona interwencji: • **STRIDE**: Terapia skojarzona tremelimumab 300 mg pojedyncza dawka w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg, wlew dożylny; następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, wlew dożylny – schemat STRIDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab) • **SORA:** Sorafenib 400 mg dwa razy dziennie, w postaci tabletek powlekanych • **DURV**: Durwalumab 1500 mg w monoterapii, wlew dożylny co 4 tygodnie (interwencja nie stanowiąca komparatora w niniejszym raporcie, nie uwzględniana w opisie) Leczenie kontynuowano do momentu progresji, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody lub spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia. Pacjenci mogli kontynuować leczenie po progresji, jeśli badacz ocenił, że odnosili korzyści z leczenia i spełniali kryteria kontynuacji po progresji choroby. Pacjenci otrzymujący schemat STRIDE, którzy według opinii badacza odnosili korzyści z leczenia, ale mieli dowody progresji choroby w fazie leczenia STRIDE, gdy durwalumab był podawany w monoterapii, kwalifikowali się do jednorazowego ponownego leczenia tremelimumabem (300 mg) w połączeniu z durwalumabem, jeśli spełniali kryteria ponownego leczenia	
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Wiek ≥18 lat w momencie badania ▪ Masa ciała >30 kg ▪ Potwierdzony HCC na podstawie wyników badań histopatologicznych tkanek nowotworowych. ▪ Brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego z powodu HCC ▪ Niekwalifikujący się do leczenia miejscowego z powodu nieresekcyjnego HCC. W przypadku pacjentów, u których nastąpiła progresja po terapii miejscowej z powodu HCC, terapia miejscowa musiała zostać zakończona ≥28 dni przed wyjściowym skanem dla bieżącego badania. ▪ Pisemna świadoma zgoda i wszelkie wymagane lokalnie zezwolenia uzyskane od pacjenta/przedstawiciela prawnego przed wykonaniem jakichkolwiek procedur związanych z protokołem, w tym ocen przesiewowych. ▪ BCLC w stadium B (tj. niekwalifikujący się do leczenia miejscowego) lub w stadium C ▪ Klasa A w skali Child-Pugh ▪ Stan sprawności ECOG 0 lub 1 w momencie rejestracji ▪ Pacjenci z zakażeniem HBV, charakteryzujący się dodatnim HBsAg i/lub anty-HBcAb oraz wykrywalnym DNA HBV (≥10 IU/ml lub powyżej granicy wykrywalności zgodnie z lokalnym lub centralnym standardem laboratoryjnym), muszą być leczeni terapią przeciwwirusową, zgodnie z praktyką instytucjonalną, w celu zapewnienia odpowiedniej supresji wirusa (HBV DNA ≤ 2000 IU/ml) przed włączeniem do badania. Pacjenci mieli pozostać na terapii przeciwwirusowej przez cały czas trwania badania i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku. ▪ Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność HBc z niewykrywalnym HBV DNA (<10 IU/ml lub poniżej granicy wykrywalności według lokalnego lub centralnego standardu laboratoryjnego) nie wymagali leczenia przeciwwirusowego przed włączeniem do badania. Pacjenci ci byli badani w każdym cyklu w celu monitorowania poziomu DNA HBV i rozpoczynano u nich terapię przeciwwirusową w

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)	
	przypadku wykrycia DNA HBV (≥10 IU/ml lub powyżej granicy wykrywalności według lokalnego lub centralnego standardu laboratoryjnego). Pacjenci z wykrywalnym DNA HBV mieli rozpocząć i pozostać na terapii przeciwwirusowej przez czas trwania badania i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce badanego leczenia. ▪ Pacjenci z zakażeniem HCV: Potwierdzona diagnoza HCV charakteryzująca się obecnością wykrywalnego RNA HCV lub przeciwciał anty-HCV w momencie rejestracji. ▪ Co najmniej 1 mierzalna, nienapromieniowana wcześniej zmiana, którą można było dokładnie zmierzyć na początku badania jako ≥ 10 mm w najdłuższej średnicy (z wyjątkiem węzłów chłonnych, które muszą mieć krótką oś ≥ 15 mm) za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego i które są odpowiednie do dokładnych powtarzanych pomiarów zgodnie z wytycznymi RECIST 1.1 ▪ Zmiana, która uległa progresji po wcześniejszej ablacji lub chemoablacji przeztętniczej może być mierzalna, jeśli spełnia te kryteria. ▪ Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych i szpiku, zgodnie z definicją poniżej. Kryteria "a", "b", "c" i "f" nie mogą być spełnione za pomocą transfuzji, wlewów lub wsparcia czynnikiem wzrostu podanych w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki. a. Hemoglobina ≥9 g/dl b. Bezwzględna liczba neutrofili ≥1000/µl c. Liczba płytek krwi ≥75000/µl d. Bilirubina całkowita ≤2,0 × GGN e. AST i ALT ≤5 × GGN f. Albumina ≥2,8 g/dl g. INR ≤1,6. Wyjątkiem może być wydłużenie INR spowodowane stosowaniem leków przeciwzakrzepowych w profilaktyce (np. migotania przedsionków) u pacjentów bez marskości wątroby. h. Obliczony klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min określony metodą Cockcrofta-Gaulta (przy użyciu rzeczywistej masy ciała) lub 24-godzinnego klirensu kreatyniny w moczu. ▪ Stan pomenopauzalny lub ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy pacjentek przed menopauzą ▪ Oczekiwana długość życia wynosząca ≥12 tygodni
Kryteria wykluczenia	▪ Zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania (dotyczy zarówno pracowników AstraZeneca i/lub personelu w ośrodku badawczym) ▪ Poprzednie przypisanie do leczenia w obecnym badaniu. ▪ Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym, chyba że jest to obserwacyjne (nieinterwencyjne) badanie kliniczne lub w obserwacji badania interwencyjnego. ▪ Otrzymanie leku będącego w fazie badań w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu ▪ Jakakolwiek niewyleczona toksyczność NCI CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) ≥2 stopnia, po wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej, z wyjątkiem łysienia, bielactwa i wartości laboratoryjnych określonych w kryteriach włączenia: a. Pacjenci z neuropatią stopnia ≥ 2 byli oceniani indywidualnie po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie. b. Pacjenci z nieodwracalną toksycznością, u których nie można racjonalnie oczekiwać zaostrzenia przez leczenie durwalumabem lub tremelimumabem, mogli zostać włączeni do badania wyłącznie po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie. ▪ Jakakolwiek jednoczesna chemioterapia, leczenie lub terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka. ▪ Dopuszczalne było jednoczesne stosowanie terapii hormonalnej w stanach niezwiązanych z rakiem (np. hormonalna terapia zastępcza). ▪ Znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub substancje pomocnicze. ▪ Radioterapia obejmująca ponad 30% szpiku kostnego lub z szerokim polem napromieniania w ciągu 28 dni od podania pierwszej dawki badanego leku ▪ Poważny zabieg chirurgiczny (zgodnie z definicją badacza) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku. ▪ Dopuszczalna była miejscowa operacja izolowanych zmian w celach paliatywnych. ▪ Allogeniczny przeszczep narządów (np. przeszczep wątroby) w wywiadzie.

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

- Encefalopatia wątrobowa w wywiadzie w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub konieczność stosowania leków w celu zapobiegania lub kontrolowania encefalopatii (np. brak laktulozy, ryfaksyminy itp. w przypadku stosowania w celu zapobiegania encefalopatii wątrobowej).
- Klinicznie istotne wodobrzusze, zdefiniowane jako wodobrzusze wymagające interwencji niefarmakologicznej (np, paracenteza) w celu utrzymania kontroli objawów w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej zaplanowanej dawki.
- Pacjenci przyjmujący stabilne dawki leków moczopędnych z powodu wodobrzusza przez ≥2 miesiące kwalifikowali się do badania.
- Zakrzepica żyły wrotnej (tj. zakrzepica w głównym pniu żyły wrotnej, z przepływem krwi lub bez przepływu krwi) w obrazowaniu wyjściowym
- Aktywne lub wcześniejsze udokumentowane krwawienie z przewodu pokarmowego (np. żylaki przełyku lub krwawienie z wrzodu) w ciągu 12 miesięcy.
- W przypadku pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego w wywiadzie trwającym dłużej niż 12 miesięcy lub ryzykiem wystąpienia żylaków przełyku, wymagana była odpowiednia terapia endoskopowa zgodnie ze standardami instytucjonalnymi.
- Obecne objawowe lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze zdefiniowane jako DBP >90 mmHg lub SBP >140 mmHg
- Wszelkie stany utrudniające połykanie tabletek, niekontrolowana biegunka lub inne przeciwwskazania do terapii doustnej
- Aktywne lub wcześniejsze udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (w tym nieswoiste zapalenie jelit [np. zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna], zapalenie uchyłków [z wyjątkiem uchyłkowatości], układowy toczeń rumieniowaty, zespół sarkoidozy lub zespół Wegenera [ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń], choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie przełyku, zapalenie błony naczyniowej oka itp.)
- Pacjenci bez aktywnej choroby w ciągu ostatnich 5 lat powinni zostać wykluczeni, chyba że omówiono to z lekarzem prowadzącym badanie i uznano za odpowiednie do udziału w badaniu.
- Pacjenci stanowiący wyjątek od tego kryterium:
  1. Bielactwo lub łysienie.
  2. Niedoczynność tarczycy (np. w następstwie zespołu Hashimoto) stabilna na hormonalnej terapii zastępczej.
  3. Wszelkie przewlekłe choroby skóry niewymagające leczenia ogólnoustrojowego.
  4. Pacjenci z celiakią kontrolowaną wyłącznie dietą.
- Współzakażenie HBV i HCV lub HBV i HDV. Dodatni wynik HBV (obecność HBsAg i/lub antyHBcAb z wykrywalnym DNA HBV); HCV dodatni (obecność przeciwciał anty-HCV); lub HDV dodatni (obecność przeciwciał anty-HDV).
- Niekontrolowane współistniejące choroby, w tym między innymi trwające lub aktywne zakażenie, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa, arytmia serca, śródmiąższowa choroby płuc (ang. *Interstitial Lung Disease*, ILD), poważne przewlekłe choroby przewodu pokarmowego związane z biegunką, zakrzepica żyły głównej dolnej lub choroby psychiczne/sytuacje społeczne, które uniemożliwiają przestrzeganie wymogów badania, i znacznie zwiększyłyby ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wpływałyby na zdolność pacjenta do wyrażenia pisemnej świadomej zgody
- Inne pierwotne nowotwory złośliwe w wywiadzie, z wyjątkiem:
  1. Nowotworu złośliwego leczonego z zamiarem wyleczenia i bez obecności oznak choroby ≥5 lat przed pierwszą dawką badanej terapii i z niskim potencjalnym ryzyku nawrotu
  2. Pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w stadium ≤ T2cN0M0 w wywiadzie bez nawrotu biochemicznego lub progresji i którzy w opinii badacza nie wymagają aktywnej interwencji.
  3. Odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry lub lentigo maligna (czerniak soczewicowaty złośliwy) bez objawów choroby w momencie włączenia.
  4. Odpowiednio leczonego raka *in situ* bez objawów choroby.
- Przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie
- Przerzuty do mózgu lub ucisk rdzenia kręgowego w wywiadzie lub obecnie. Pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu powinni mieć wykonane badanie MRI (preferowane) lub CT, każde najlepiej z kontrastem dożylnym
- Wykryty włókniakomięsak HCC, sarkomatoidalny HCC lub mieszany rak dróg żółciowych i HCC
- Aktywny pierwotny niedobór odporności w wywiadzie

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

- Aktywne zakażenie, w tym gruźlica (ocena kliniczna obejmująca wywiad kliniczny, badanie fizykalne i wyniki badań radiograficznych oraz testy na gruźlicę zgodnie z lokalną praktyką) lub HIV (dodatnie przeciwciała HIV1/2)
- Obecne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku w skojarzeniu durwalumabem, z wyjątkiem następujących produktów leczniczych:
  - donosowe, wziewne, miejscowe sterydy lub miejscowe zastrzyki steroidowe (np. zastrzyki dostawowe),
  - ogólnoustrojowe kortykosteroidy w dawkach fizjologicznych nieprzekraczających 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika,
  - sterydy jako premedykacja w przypadku reakcji nadwrażliwości (np. premedykacja w przypadku tomografii komputerowej)
- Otrzymanie żywej szczepionki atenuowanej w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.
- Pacjenci, jeśli zostali włączeni do badania, nie powinni otrzymywać żywej szczepionki w trakcie otrzymywania badanego leczenia i do 30 dni po ostatniej dawce badanego leku.
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, lub pacjenci płci męskiej lub żeńskiej, którzy nie chcieli stosować skutecznej metody kontroli urodzeń w okresie od badania przesiewowego do 90 dni po podaniu ostatniej dawki monoterapii durwalumabem lub 180 dni po ostatniej dawce terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem.
- Dopuszczalny jest brak całkowity aktywności seksualnej, zgodnie z preferowanym i zwyczajowym stylem życia pacjenta, przez całkowity okres leczenia.
- Wcześniejsza randomizacja lub leczenie w poprzednim badaniu klinicznym z durwalumabem i/lub tremelimumabem niezależnie od przypisania do ramienia leczenia
- Pacjenci, którzy otrzymali anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4 przed pierwszą dawką badanego leku

Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana wieku (zakres)	ECOG, n (%)	Zajęcie makronaczyniowe (MVI), n (%)	Rozprzestrzenianie się poza wątrobę (EHS), n (%)
STRIDE (N = 393)	327 (83,2%)	65,0 (22-86)	0: 244 (62,1%) 1: 148 (37,7%) 2: 1 (0,3%)	103 (26,2%)	100 (25,7%)
SORA (N = 389)	337 (86,6%)	64,0 (18-88)	0: 241 (62,0%) 1: 147 (37,8%) 2: 1 (0,3%)	209 (53,2%)	203 (52,2%)
Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy podali, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami				
Przepływ chorych	Do grupy STRIDE przydzielono 393 pacjentów, spośród których prawie wszyscy (389, 99,0%) otrzymali przydzieloną terapię, natomiast do grupy SORA włączono 389 chorych, spośród których 96,1% (n=374) otrzymało przypisane leczenie. Z obserwacji utracono tylko 1 (0,3%) chorego, w grupie interwencji STRIDE				

Wyniki

<u>Analiza skuteczności STRIDE (N = 393) vs SORA (N = 389)</u>

- Przeżycie całkowite (OS)
  - Analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): mediana 16,43 (95% CI: 14,16; 19,58) vs 13,77 (95% CI: 12,25; 16,13) miesięcy, **HR = 0,78 (96,02% CI: 0,65; 0,93)**
  - Analiza uaktualniona po 4 latach (FU: 49,12 vs 47,31 miesięcy): mediana 16,4 (95% CI: 14,2; 19,6) vs 13,8 (95% CI: 12,3; 16,1) miesięcy, **HR = 0,76 (95% CI: 0,65; 0,89), p = 0,0037**

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

- Analiza uaktualniona po 5 latach (FU: 62,49 vs 59,86 miesięcy): mediana 16,43 (95% CI: 14,16; 19,58) vs 13,77 (95% CI: 12,25; 16,13) miesięcy, HR = **0,76 (95% CI: 0,65; 0,89), p = 0,0008**

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): mediana 3,78 (95% CI: 3,68; 5,32) vs 4,07 (95% CI: 3,75; 5,49) miesięcy, HR = 0,90 (95% CI: 0,77; 1,05)
- Czas do progresji choroby (TTP): mediana 5,42 (95% CI: 3,81; 5,62) vs 5,55 (95% CI: 5,13; 5,75) miesięcy
- Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) :
  - Analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): 79/393 (20,1%) vs 20/389 (5,1%)
  - Analiza uaktualniona po 4 latach (FU: 49,12 vs 47,31 miesięcy): 53/103 (51,5%) vs 10/64 (15,6%) (odpowiedź wśród chorych przeżywających ≥36 miesięcy)
  - Analiza uaktualniona po 5 latach (FU: 62,49 vs 59,86 miesięcy): 51/83 (61,4%) vs 7/45 (15,6%) (odpowiedź wśród chorych przeżywających ≥48 miesięcy)
- Wskaźnik kontroli choroby (DCR) (potwierdzona odpowiedź)
  - Analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): 236 (60,1%) vs 236 (60,7%)
  - Analiza uaktualniona po 5 latach (FU: 62,49 vs 59,86 miesięcy): 74/83 (89,2%) vs 37/45 (82,2%) (odpowiedź wśród chorych przeżywających ≥48 miesięcy)
- Czas trwania potwierdzonej odpowiedzi (DOR)
  - Analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): mediana 22,34 (IQR: 8,54-NO) vs 18,43 (IQR: 6,51-25,99) miesięcy
  - Analiza uaktualniona po 5 latach (FU: 62,49 vs 59,86 miesięcy): mediana 22,34 (IQR: 8,54-NO) vs 18,43 (IQR: 6,51-25,99) (odpowiedź wśród chorych przeżywających ≥48 miesięcy)
- Czas do wystąpienia potwierdzonej odpowiedzi (TTR)
  - Analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): mediana 2,17 (IQR: 1,84-3,98) vs 3,78 (IQR: 1,89-8,44) miesięcy
  - Analiza uaktualniona po 5 latach (FU: 62,49 vs 59,86 miesięcy): mediana 2,17 (IQR: 1,84-3,98) vs 3,78 (IQR: 1,89-8,44) (odpowiedź wśród chorych przeżywających ≥48 miesięcy)
- Czas do pogorszenia jakości życia (TTD); analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): mediana 7,5 (95% CI: 5,82; 10,84) vs 5,7 (95% CI: 4,80; 7,39) miesięcy, HR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,96)

<u>Analiza bezpieczeństwa (STIDE N = 388 vs SORA N = 374)</u>

- Jakiekolwiek AEs: 378 (97,4%) vs 357 (95,5%)
- Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) AEs: 157 (40,5%) vs 111 (29,7%)
- AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia: 196 (50,5%) vs 196 (52,4%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 53 (13,7%) vs 63 (16,8%)
- AEs prowadzące do zgonu: 30 (7,7%) vs 27 (7,2%)
- AEs o podłożu immunologicznym:
  - ogółem: 139 (35,8%) vs 64 (16,5%)
  - ciężkie (*serious*): 41 (10,6%) vs 4 (1,1%)
  - w 3. lub 4. stopniu nasilenia: 49 (12,6%) vs 9 (2,4%)
  - wymagające dużych dawek GKS: 78 (20,1%) vs 7 (1,9%)
  - wątrobowe w 3 lub 4 stopniu nasilenia: 54 (13,9%) vs 39 (10,4%)
  - prowadzące do zgonu: 6 (1,5%) vs 0 (0%)
- AEs związane z leczeniem:
  - ogółem: 294 (75,8%) vs 317 (84,8%)
  - ciężkie (*serious*): 68 (17,5%) vs 35 (9,4%)
  - w 3. lub 4. stopniu nasilenia: 100 (25,8%) vs 138 (36,9%)
  - prowadzące do przerwania leczenia: 32 (8,2%) vs 41 (11,0%)
  - prowadzące do zgonu: 9 (2,3%) vs 3 (0,8%)
  - AEs o podłożu immunologicznym:
    - ciężkie (*serious*): 41 (10,6%) vs 4 (1,1%)

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

  - w 3 lub 4 stopniu nasilenia: 49 (12,6%) vs 9 (2,4%)
  - wątrobowe w 3 lub 4 stopniu nasilenia: 23 (5,9%) vs 17 (4,5%)
  - prowadzące do zgonu: 6 (1,5%) vs 0 (0%)
- Poszczególne AEs (5 najczęstszych w którejkolwiek grupie):
  - Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej: 3 (0,8%) vs 174 (46,5%)
  - Biegunka: 103 (26,5%) vs 167 (44,7%)
  - Świąd: 89 (22,9%) vs 24 (6,4%)
  - Wysypka: 87 (22,4%) vs 51 (13,6%)
  - Zmęczenie: 66 (17,0%) vs 71 (19,0%)
- Poszczególne AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia (5 najczęstszych w którejkolwiek grupie):
  - Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej: 0 (0%) vs 34 (9,1%)
  - Zwiększenie aktywności lipazy: 24 (6,2%) vs 11 (2,9%)
  - Nadciśnienie tętnicze: 7 (1,8%) vs 23 (6,1%)
  - Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej: 20 (5,2%) vs 12 (3,2%)
  - Biegunka: 17 (4,4%) vs 16 (4,3%)
- Poszczególne AEs związane z leczeniem (5 najczęstszych w którejkolwiek grupie):
  - Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej: 2 (0,5%) vs 164 (43,9%)
  - Biegunka: 64 (16,5%) vs 145 (38,8%)
  - Wysypka: 76 (19,6%) vs 46 (12,3%)
  - Świąd: 66 (17,0%) vs 21 (5,6%)
  - Nadciśnienie tętnicze: 3 (0,8%) vs 56 (15,0%)

Uwagi

- Badanie zaprojektowano jako próbę RCT bez zaślepienia (*open-label*), jednak próba dla sponsora pozostawała zaślepiona (badanie *sponsor-blind*)
- Początkowo pacjentów randomizowano do 4 grup leczenia: STRIDE, DURV, T75+D oraz SOR, jednak po wstępnych wynikach mniejszego badania towarzyszącego uznano, że schematy T75+D oraz DURV nie różnią się istotnie, więc zakończono rekrutację do ramienia T75+D i ostatecznie badanie zostało przeprowadzone jako próba trójramienna
- W badaniu oceniano głównie hipotezę *superiority* dla porównania STRIDE vs SOR, oraz *non-inferiority* dla porównania DURV vs SOR (porównanie to nie było przedmiotem niniejszej analizy). W badaniu nie planowano, ani nie zapewniono odpowiedniej mocy statystycznej dla porównania grup STRIDE i DURV
- Źródła danych:
  - DCO: 27.08.2021; Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 (31,74-34,53), DURV: 32,56 (31,57-33,71), SORA: 32,23 (30,42-33,71) mies.:
    - Publikacja *Abou-Alfa 2022*: Główna publikacja
    - Doniesienie konferencyjne *Vogel 2022*: Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynności wątroby
    - Publikacja *Sangro 2024*: Ocena PROs
  - DCO: 23.01.2023; Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 49,12 (46,95; 50,17), DURV: 48,46 (46,82; 49,81), SORA: 47,31 (45,08; 49,15) mies.:
    - Publikacja *Sangro 2024a*: Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji
    - Doniesienie konferencyjne *Rimassa 2024a*: Analiza w podgrupie chorych z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi (CV) i metabolicznymi (MB)
  - DCO: 01.03.2024; FU 5 lat; Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,5 (59,5; 64,8), DURV: 62,7 (60,8; 63,8), SORA: 59,9 (58,3; 61,5) mies.
    - Doniesienie konferencyjne *Rimassa 2024*: Uaktualniona analiza OS – 5 lat obserwacji

16.9.2 Badanie *Fujii 2024*

Tabela 91. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Fujii 2024*.

Fujii 2024					
Metodyka					
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej				
Zaślepienie	Brak				
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVC		
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	**Sponsor**	AMED		
Okres obserwacji	Mediana 8,8 mies.; Obserwacja do końca marca 2024				
Cel	Ocena odpowiedzi na leczenie oraz identyfikacji czynników związanych z lepszą odpowiedzią				
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05				
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 i zmodyfikowanych kryteriów mRECIST; ORR oceniano jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR) **Drugorzędowe punkty końcowe:** • Kontrolę choroby (DCR) – oceniano jako uzyskanie ORR lub chorobę stabilną (StD) • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdef. jako czas od daty pierwszej dawki leczenia do daty zgonu lub daty progresji choroby potwierdzonej radiologicznie • Przeżycie całkowite (OS) zdef. jako czas od daty pierwszej dawki leczenia do daty zgonu				
Interwencja i komparatory					
• Schemat STRIDE: tremelimumab: 1 dawka 300 mg + durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie • Czas leczenia do momentu wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji nowotworu					
Populacja					
Kryteria włączenia	▪ Nieoperacyjny HCC ▪ Pierwsza linia leczenia ▪ Wiek >18 lat ▪ Wszyscy pacjenci podpisali zgodę na udział w badaniu				
Kryteria wykluczenia	▪ Klasyfikacja Child-Pugh B lub C ▪ Wiek <18 lat ▪ Status sprawności ECOG ≥2 ▪ Brak oceny RECIST 1.1				
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Odsetek mężczyzn, n (%)	Etiologia HCC	Wynik skali Child-Pugh	Stadium BCLC
STRIDE, N=21	73 (37-92)	18 (85,7%)	HBV: 6 (28,6%) HCV: 6 (28,6%) Niewirusowa: 9 (42,8%)	5: 16 (76,2%) 6: 5 (28,6%)	A: 3 (14,3%) B: 5 (23,8%) C: 13 (61,9%)
Przepływ chorych	• Leczenie w japońskim ośrodku klinicznym pomiędzy kwietniem 2023 a grudniem 2023 • Obserwacja do końca marca 2024 • Protokół badania zatwierdzony przez komisję etyczną • Do badania włączono 21 pacjentów i dla tej grupy przedstawiono wyniki				
Wyniki					

Fujii 2024
Analiza skuteczności, STRIDE (N = 21) ▪ Przeżycie całkowite (OS): mediana nie osiągnięta, NO (95% CI: bd.) ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): mediana 6,8 (95% CI: 4,0; NO) miesięcy ▪ Odpowiedź na leczenie: • Odpowiedź częściowa: kryteria RECIST: 11 (52,4%), kryteria mRECIST: 12 (57,1%) • Choroba stabilna: RECIST: 4 (19,0%), kryteria mRECIST: 2 (9,5%) • Progresja choroby: RECIST: 6 (28,6%), kryteria mRECIST: 6 (28,6%) • Brak oceny: RECIST: 0 (0,0%), kryteria mRECIST: 1 (4,8%) • Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): RECIST: 11 (52,4%), kryteria mRECIST: 12 (57,1%) • Kontrola choroby (DCR): RECIST: 15 (71,4%), kryteria mRECIST: 14 (66,7%)
Analiza bezpieczeństwa W badaniu nie prowadzono analizy bezpieczeństwa.
Uwagi
▪ Brak

16.9.3 Badanie Fujiwara 2024

Tabela 92. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Fujiwara 2024*.

Fujiwara 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVC
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	**Sponsor**	Bd. autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i finansowania
Okres obserwacji	Mediana 7,6 mies. (IQR: 6,5-8,8); Obserwacja do końca marca 2024		
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu STRIDE oraz analiza zmian zmodyfikowanego wskaźnika ALBI (mALBI) w trakcie leczenia		
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05		
Punkty końcowe	• Do oceny czynności wątroby wykorzystano klasyfikację Child-Pugh i zmodyfikowany wskaźnik mALBI, obliczany na podstawie stężenia albuminy w surowicy i całkowitego stężenia bilirubiny wg równania: mALBI = ($\log_{10}$ bilirubina (µmol/l) × 0,66) + (albumina (g/l) × −0,085); wynik mALBI: stopień 1 ≤ -2,6, stopień 2a pomiędzy-2,60 i-2,27, stopień 2b pomiędzy-2,27 i-1,39, stopień 3 >-1,39 • Wyniki mALBI i Child-Pugh szacowane były w momencie rozpoczęcia terapii STRIDE i potem w tygodniach 2, 4, 6 i 8 • Ocena odpowiedzi na leczenie wykonywana przez 3 starszych hepatologów, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 i zmodyfikowanymi kryteriami mRECIST • ORR oceniano jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR) • Kontrolę choroby (DCR) – oceniano jako uzyskanie ORR lub chorobę stabilną (StD)		

Fujiwara 2024

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdef. jako czas od daty pierwszej dawki leczenia do daty zgonu lub daty progresji choroby potwierdzonej radiologicznie
- Przeżycie całkowite (OS) zdef. jako czas od daty pierwszej dawki leczenia do daty zgonu
- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- Schemat STRIDE: tremelimumab: 1 dawka 300 mg + durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie
- Czas leczenia do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (AEs), SAEs lub klinicznej progresji nowotworu
- Indukcja leczenia prowadzona była w warunkach szpitalnych, pacjent został wypisany ze szpitala 3 dnia po indukcji, a następnie co tydzień był ambulatoryjnie oceniany przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie. Początkową odpowiedź terapeutyczną oceniano przy użyciu wyników dynamicznej tomografii komputerowej około 8 tygodni po wprowadzeniu. Następnie, w razie potrzeby, dodawano badania dynamicznej tomografii komputerowej, zależnie od stanu pacjenta

Populacja

Kryteria włączenia

- Zgoda na udział w badaniu
- Nieoperacyjny HCC, diagnoza za pomocą dynamicznej tomografii komputerowej (TK), obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) oraz na podstawie wzrastającego stężenia alfa-fetoproteiny (AFP) i/lub wyników badań patologicznych
- Wiek >18 lat
- Stadium BCLC B lub C
- Wynik skali Child-Pugh 5, 6 lub 7
- Stan sprawności ECOG 0 lub 1
- Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu oceny żylaków przełyku przed leczeniem
- Włączano chorych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia – w niniejszym raporcie uwzględniono tylko chorych w pierwszej linii leczenia

Kryteria wykluczenia

- Przypadki, w których dane nie zostały zebrane dokładnie
- Obserwacja krótsza niż miesiąc
- Choroba autoimmunologiczna lub śródmiąższowe zapalenie płuc

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG	Etiologia HCC	Wynik skali Child-Pugh
STRIDE, N=10	75,6 (70,6-80,5)	8 (80%)	0: 9 (90%)	Wirusowa: 7 (70%)	A: 9 (90%)

Przepływ chorych

- Leczenie w japońskim ośrodku klinicznym pomiędzy kwietniem 2023 a grudniem 2023
- Obserwacja do końca marca 2024
- Do badania włączono 22 pacjentów, 10 w pierwszej linii leczenia i 12 w kolejnych liniach leczenia, wyniki zaprezentowano dla tej populacji, z podziałem na grupy: 1 linia leczenia i kolejne linie
- Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną

Wyniki

<u>Analiza skuteczności, STRIDE (N = 10)</u>

- Przeżycie całkowite (OS): mediana NO (95% CI: 8,31; NO)
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): mediana 4,7 (95% CI: 1,2; NO) miesięcy
- Odpowiedź na leczenie:
  - Odpowiedź całkowita: kryteria RECIST: 0 (0,0%), kryteria mRECIST: 0 (0,0%)
  - Odpowiedź częściowa: kryteria RECIST: 0 (0,0%), kryteria mRECIST: 0 (0,0%)
  - Choroba stabilna: kryteria RECIST: 6 (60,0%), kryteria mRECIST: 7 (70,0%)
  - Progresja choroby: kryteria RECIST: 4 (40,0%), kryteria mRECIST: 3 (30,0%)
  - Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): kryteria RECIST: 0 (0,0%), kryteria mRECIST: 0 (0,0%)
  - Kontrola choroby (DCR): kryteria RECIST: 6 (60,0%), kryteria mRECIST: 7 (70,0%)

Fujiwara 2024
<u>Analiza bezpieczeństwa, STRIDE (N = 10)</u> ▪ Jakiekolwiek AEs: ogółem: 5 (50,0%), w stopniu nasilenia 3-4: 3 (30,0%) ▪ Reakcje w miejscu podania: ogółem: 2 (20,0%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0,0%) ▪ Zmęczenie: ogółem: 0 (0,0%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0,0%) ▪ Biegunka/kolka jelitowa: ogółem: 3 (30,0%), w stopniu nasilenia 3-4: 2 (20,0%) ▪ Zmniejszenie apetytu: ogółem: 1 (10,0%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0,0%) ▪ Świąd/wysypka: ogółem: 0 (0,0%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0,0%) ▪ Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AST, ALT): 1 (10,0%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0,0%) ▪ Niewydolność nadnerczy: 1 (10,0%), w stopniu nasilenia 3-4: 1 (10,0%) ▪ Niewydolność tarczycy: 1 (10,0%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0,0%)
Uwagi
▪ W badaniu oceniano populację na różnych etapach leczenia, ale wykorzystano z nich tylko dane odpowiadające założeniom raportu (czyli dla pacjentów leczonych w pierwszej linii)

16.9.4 Badanie *Ito 2024*

Tabela 93. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Ito 2024*.

Ito 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVC
Liczba ośrodków	16 (Japonia)	**Sponsor**	Bd.
Okres obserwacji	Mediana 7,9 mies. (zakres: 1,0-14,0); Obserwacja do maja 2024		
Cel	Ocena związku pomiędzy PFS i odpowiedzią na leczenie a poważnymi (*severe*) immunologicznymi AEs (imAEs)		
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05		
Punkty końcowe	• Ocena odpowiedzi wg kryteriów RECIST 1.1 • Do oceny czynności wątroby wykorzystano klasyfikację Child-Pugh i wskaźnik ALBI, oraz zmodyfikowany ALBI (mALBI) • Początkowa ocena odpowiedzi radiologicznej oceniana 8 tyg. po rozpoczęciu leczenia, następnie oceny radiologiczne wykonywane co 8-12 tyg. • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdef. jako czas od daty pierwszej dawki leczenia do daty zgonu lub daty progresji choroby potwierdzonej radiologicznie • Ocena bezpieczeństwa		
Interwencja i komparatory			
• Schemat STRIDE: tremelimumab: 1 dawka 300 mg + durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie • Czas leczenia do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji nowotworu • Przedstawiono informacje na temat przyczyn przerwania terapii schematem STRIDE			

Ito 2024		
Przyczyna zakończenia leczenia STRIDE	Liczba terapii sekwencyjnych	Rodzaj terapii sekwencyjnej
PD	20	AB / MTA / TACE or HAIC: n=11 / 4 / 5
AEs	6	MTA / MTA+TACE / ablacja: n=4 / 1 / 1
PD + AEs	3	MTA: n=3
Konwersja guza na operacyjnego	2	Resekcja / ablacja: n=1 / 1

AB – atezolizumab + bewacyzumab; MTA – lek ukierunkowany molekularnie; TACE – przezcewnikowa chemioembolizacja tętnicza; HAIC – chemioterapia infuzyjna do tętnicy wątrobowej.

Populacja

Kryteria włączenia	▪ Kliniczna diagnoza HCC, ocena w obrazowaniu radiologicznym ▪ Brak wskazań do leczenia miejscowego takiego jak resekcja wątroby, ablacja lub przeszczepienie wątroby ▪ Obecność klinicznie uleczalnych zaburzeń wątroby ▪ Stan sprawności ECOG 0-2 ▪ Wykonane ≥1 badanie radiologiczne ▪ Wiek ≥18 lat ▪ Zgoda na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	▪ Stan sprawności ECOG ≥3 ▪ Klasyfikacja Child-Pugh C ▪ Choroba autoimmunologiczna ▪ Stadium BCLC 0 lub A

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG	Etiologia HCC	Wynik skali Child-Pugh
STRIDE, N=58	75 (51-90)	45 (77,6%)	0: 45 (77,6%) 1: 9 (15,5%) 2: 4 (6,9%)	HBV: 7 (12,1%) HCV: 21 (36,2%) Nie wirusowe: 30 (51,7%)	A: 51 (87,9%) B: 7 (1,1%)

Przepływ chorych	• Leczenie w 16 japońskich ośrodkach od marca 2023 do maja 2024 • Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną • Pacjenci uHCC leczeni schematem STRIDE: N=179 Wykluczenie: – ECOG ≥3: n=1 – Brak oceny radiologicznej: n=19 – BCLC stadium 0 lub A: n=2 • Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania: N=157, w tym N=58 w pierwszej linii leczenia

Wyniki

<u>Analiza skuteczności, STRIDE (N = 58)</u>

▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): mediana 4,8 (95% CI: 3,0; 6,8) miesięcy

▪ Odpowiedź na leczenie:

- Odpowiedź całkowita: 3 (5,2%*)
- Odpowiedź częściowa: 8 (13,8%*)
- Choroba stabilna: 26 (44,8%*)
- Progresja choroby: 21 (36,2%*)
- Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): 11* (19,0%)
- Kontrola choroby (DCR): 37* (63,8%)

<u>Analiza bezpieczeństwa</u>

W badaniu nie podano osobnych wyników oceny bezpieczeństwa dla pacjentów leczonych w 1 linii.

Ito 2024
Uwagi
▪ W badaniu oceniano populację na różnych etapach leczenia, ale wykorzystano z nich tylko dane odpowiadające założeniom raportu (czyli dla pacjentów leczonych w pierwszej linii)

16.9.5 Badanie *Shao 2025*

Tabela 94. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Shao 2025*.

Shao 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie klinicznie 2 fazy, typu „*investigator-initiated*", bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [brak pkt za pyt. 1, 6]	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVC
Liczba ośrodków	1 (Tajwan)	**Sponsor**	AstraZeneca i granty Narodowej Rady ds. Nauki i Technologii, Tajwan, Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej i Narodowego Szpitalu Uniwersyteckiego w Tajwanie
Okres obserwacji	Mediana 16,1 mies. w całej włączonej populacji		
Cel	Zbadanie częstości reaktywacji HBV u pacjentów z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby typu B, którzy rozpoczynają leczenie ICI jednocześnie z lekami przeciw HBV		
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05		
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** • Ocena częstości reaktywacji HBV, zdefiniowana jako ≥ 2 log wzrost HBV DNA w surowicy od wartości początkowej, w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia **Drugorzędowe punkty końcowe:** • Częstość zaostrzenia zapalenia wątroby (wzrost poziomu alaninowej aminotransferazy w surowicy ≥3 razy w stosunku do wartości początkowej i >100 U/l), • zapalenie wątroby związane z HBV (reaktywacja HBV plus zaostrzenie zapalenia wątroby), a także • Ocena skuteczności • Ocena bezpieczeństwa		
Interwencja i komparatory			
• Schemat STRIDE: tremelimumab: 1 dawka 300 mg + durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie • Plus: Leczenie anty-HBV entekawir 0,5 mg dziennie • Czas leczenia max do 24 dawek durwalumabu (24 cykle) lub do czasu potwierdzenia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody • Entekawir rozpoczęto w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem terapii ICI i kontynuowano przez cały okres leczenia durwalumabem			
Populacja			
Kryteria włączenia	▪ Histologicznie lub klinicznie zdiagnozowany HCC ▪ Stadium BCLC C lub B niepoddający się terapii miejscowo-regionalnej ▪ Klasyfikacja Child-Pugh A ▪ Stan sprawności ECOG 0 lub 1		

Shao 2025	
	▪ Obecność ≥1 mierzalnej zmiany wg kryteriów RECIST 1.1 ▪ Dodatni antygen powierzchniowy HBV w surowicy (HBsAg) i ładunek wirusowy ≥2000 IU/ml
Kryteria wykluczenia	▪ Wcześniejsze leczenie przeciwciałami przeciwko cytotoksycznemu białku T-limfocytarnemu 4 (CTLA-4) ▪ Aktywne lub niedawne krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy ▪ Znana oporność na entekawir
Charakterystyka populacji	Włączono 30 chorych, spośród których 20 otrzymywało leczenie schematem STRIDE, a wśród nich tylko N=10 było leczonych w ramach pierwszej linii leczenia. W publikacji przedstawiono wyjściowe charakterystyki całej włączonej populacji, bez podziału na linie leczenia.
Przepływ chorych	• Leczenie w tajwańskim ośrodku klinicznym • Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną • Włączono 30 chorych na uHCC, spośród nich 20 otrzymało leczenie schematem STRIDE, a N=10 w ramach pierwszej linii terapii
Wyniki	
<u>Analiza skuteczności, STRIDE (N = 10)</u> ▪ Odpowiedź na leczenie: • Odpowiedź całkowita: 3 (30%) • Odpowiedź częściowa: 3 (30%) • Choroba stabilna: 3 (30%)	
<u>Analiza bezpieczeństwa</u> Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla wszystkich 30 włączonych chorych, czyli pacjentów leczonych durwalumabem (N=10) oraz schematem STRIDE (N=20), zarówno leczonych wcześniej, jak i nie leczonych. Z tego powodu nie przedstawiono szczegółowo wyników prezentowanych w tym badaniu. Autorzy badania podali, że nie zaobserwowano żadnych nieoczekiwanych toksyczności, a najczęstszymi AEs związanymi ze stosowaną terapią były wysypka skórna nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, a 3 chorych leczonych schematem STRIDE otrzymało sterydy ogólnoustrojowe z powodu zaistniałych AEs	
Uwagi	
▪ Jedyne dostępne wyniki oceny skuteczności dla pierwszej linii leczenia schematem STRIDE dotyczyły oceny odpowiedzi na leczenie, tylko takie dane uwzględniono w raporcie.	

16.9.6 Badanie *Shimose 2024*

Tabela 95. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Shimose 2024*.

Shimose 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVC
Liczba ośrodków	16 (Japonia)	**Sponsor**	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Okres obserwacji	Mediana 5,6 mies. (zakres: 1,0-9,0) dla całej włączonej populacji, uwzględniającej pacjentów w 1 linii leczenia oraz w dalszych liniach leczenia;		

Shimose 2024	
	Obserwacja do stycznia 2024
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu STRIDE u chorych na uHCC
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05
Punkty końcowe	• Do oceny czynności wątroby wykorzystano klasyfikację Child-Pugh i wskaźnik ALBI, obliczany na podstawie stężenia albuminy w surowicy i całkowitego stężenia bilirubiny wg równania: wynik ALBI = (log_{10} bilirubina (µmol/l) × 0,66) + (albumina (g/l) × −0,085); wynik ALBI: stopień 1 ≤ -2,6, stopień 2 pomiędzy-2,60 i-1,39, stopień 3 >-1,39; na podstawie wskaźnika ALBI oceniano czynność wątroby przy użyciu zmodyfikowanego ALBI (mALBI) • Ocena zmian ALBI w 4, 8 i 12 tygodniu od wartości początkowej • Ocena odpowiedzi radiologicznej co 4-8 tyg. wg kryteriów RECIST 1.1 • Ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	
• Schemat STRIDE: tremelimumab: 1 dawka 300 mg + durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie • Czas leczenia do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji nowotworu	
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Wiek >18 lat ▪ Stan sprawności ECOG <3 ▪ Dostępne dane kliniczne i obserwacja do zakończenia badania (styczeń 2024 r.) lub zgonu ▪ Zgoda na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	▪ Klasyfikacja Child-Pugh C ▪ Choroba autoimmunologiczna ▪ Stadium BCLC 0 lub A
Charakterystyka populacji	W badaniu uwzględniono 120 chorych na HCC, spośród których 44 (36,7%) otrzymywało terapię STRIDE w ramach pierwszej linii leczenia, a pozostali chorzy (76, 63,3%) w kolejnych liniach leczenia. W publikacji przedstawiono wyjściową charakterystykę całej włączonej populacji, bez podziału na linie leczenia, w związku z czym odstąpiono od prezentacji tych danych w poniższej tabeli.
Przepływ chorych	• Leczenie w 16 japońskich ośrodkach od marca 2023 do stycznia 2024 • Data odcięcia danych: styczeń 2024 • Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną • Populacja podlegająca ocenie: N=139 Wykluczenie: n=19 – ECOG ≥3: n=1 – Brak oceny skuteczności: n=14 – BCLC stadium 0 lub A: n=2 – Brak danych: n=2 • Populacja włączona do badania: N=120, w tym N=44 w pierwszej linii leczenia
Wyniki	
<u>Analiza skuteczności, STRIDE (N = 44)</u> ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): mediana 4,5 (95% CI: bd.) miesięcy ▪ Odpowiedź na leczenie: • Odpowiedź całkowita: 3* (6,8%) • Odpowiedź częściowa: 4* (9,0%) • Choroba stabilna: 22* (50,0%) • Progresja choroby: 15* (34,2%)	

Shimose 2024
• Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): 7* (15,8%) • Kontrola choroby (DCR): 29* (65,8%)
<u>Analiza bezpieczeństwa, STRIDE (N = 44)</u> ▪ Jakiekolwiek AEs: ogółem: 37 (84,1%), w stopniu nasilenia 3-4: 15 (34,0%) ▪ Zwiększenie aktywności AST: ogółem: 22 (50,0%), w stopniu nasilenia 3-4: 5 (11,3%) ▪ Zwiększenie aktywności ALT: ogółem: 14 (31,8%), w stopniu nasilenia 3-4: 4 (9,1%) ▪ Wysypka: ogółem: 17 (38,6%), w stopniu nasilenia 3-4: 5 (11,3%) ▪ Gorączka: ogółem: 11 (25,0%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0,0%) ▪ Biegunka: ogółem: 12 (27,2%), w stopniu nasilenia 3-4: 7 (15,9%) ▪ Ból brzucha: ogółem: 2 (4,5%), w stopniu nasilenia 3-4: 1 (2,2%) ▪ Niewydolność przysadki lub nadnerczy: ogółem: 3 (6,8%), w stopniu nasilenia 3-4: 3 (6,8%) ▪ Polekowe zapalenie płuc: ogółem: 2 (4,5%), w stopniu nasilenia 3-4: 1 (2,2%) ▪ Zapalenie trzustki: ogółem: 2 (4,5%), w stopniu nasilenia 3-4: 1 (2,2%) ▪ Reakcje w miejscu podania: ogółem: 2 (4,5%), w stopniu nasilenia 3-4: 1 (2,2%) ▪ Inne immunologiczne AEs: ogółem: 4 (4,5%), w stopniu nasilenia 3-4: 2 (4,5%) ▪ Zmęczenie: ogółem: 9 (20,4%), w stopniu nasilenia 3-4: 1 (2,2%) ▪ Zmniejszenie apetytu: ogółem: 10 (22,7%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0,0%) ▪ Konieczność zastosowania sterydów w wysokiej dawce: ogółem: 12 (27,2%), w stopniu nasilenia 3-4: bd.
Uwagi
▪ W badaniu oceniano populację na różnych etapach leczenia, ale wykorzystano z nich tylko dane odpowiadające założeniom raportu (czyli dla pacjentów leczonych w pierwszej linii)

16.9.7 Badanie *Tomonari 2024*

Tabela 96. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Tomonari 2024*.

Tomonari 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	**Klasyfikacja NICE**	IVC
Liczba ośrodków	2 (Japonia)	**Sponsor**	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Okres obserwacji	Mediana 195 dni (IQR: 143-370) dla całej włączonej populacji, uwzględniającej pacjentów w 1 linii leczenia oraz w dalszych liniach leczenia; Obserwacja do stycznia 2024		
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu STRIDE u chorych na uHCC		
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05		
Punkty końcowe	• Do analizy włączano pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 4 tyg. terapii STRIDE • Ocena odpowiedzi na leczenie do 8 tyg. wg kryteriów RECIST i mRECIST • ORR oceniano jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR)		

Tomonari 2024

- Kontrolę choroby (DCR) – oceniano jako uzyskanie ORR lub chorobę stabilną (StD)
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdef. jako czas od daty pierwszej dawki leczenia do daty zgonu lub daty progresji choroby potwierdzonej radiologicznie
- Do oceny czynności wątroby wykorzystano zmodyfikowany wskaźnik ALBI (mALBI); pacjenci którzy przerwali leczenie STRIDE w ciągu 4 tyg. byli wykluczeni z analizy zmian tego parametru
- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- Schemat STRIDE: tremelimumab: 1 dawka 300 mg + durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie
- W przypadku SAEs, takich jak niekorzystane AEs 2 lub 3 stopnia, terapia STRIDE była wycofywana do momentu ustąpienia do mniejszego nasilenia AEs niż początkowe. Wznowienie terapii rozważano w przypadku poprawy do stopnia ≤1.

Populacja

Kryteria włączenia

- Na podstawie kryteriów badania HIMALAYA
- Nieoperacyjny HCC, diagnoza radiologiczna
- Guzy możliwe do oceny wg RECIST lub mRECIST
- Klasyfikacja Child-Pugh A
- Stan sprawności ECOG 0 lub 1
- Stadium BCLC B lub C
- Zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

- Klasyfikacja Child-Pugh B, choć włączono kilka przypadków

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG	Etiologia HCC	Wynik skali Child-Pugh
STRIDE, N=21	76 (72-78)	16 (76,2%)	0: 18 (85,7%) 1: 3 (14,3%)	HBV: 0 HCV: 9 (42,8%) Niewisusowa: 12 (57,1%)	5: 6 (28,6%) 6: 12 (57,1%) 7: 2 (9,5%) 8; 1 (4,8%)

Przepływ chorych

- Leczenie w 2 japońskich ośrodkach od kwietnia 2023 do stycznia 2024
- Data odcięcia danych: styczeń 2024
- Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną
- Populacja włączona do badania: N=37, w tym N=21 w pierwszej linii leczenia

Wyniki

<u>Analiza skuteczności, STRIDE (N = 21)</u>

- Przeżycie całkowite (OS): mediana nie osiągnięta, NO (95% CI: bd.)
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): mediana 6,5 (95% CI: 2,4; NO) miesięcy
- Odpowiedź na leczenie:
  - Odpowiedź całkowita: kryteria RECIST: 1 (4,8%), kryteria mRECIST: 1 (4,8%)
  - Odpowiedź częściowa: kryteria RECIST: 4 (19,0%), kryteria mRECIST: 4 (19,0%)
  - Choroba stabilna: kryteria RECIST: 12 (57,1%), kryteria mRECIST: 13 (61,9%)
  - Progresja choroby: kryteria RECIST: 4 (19,0%), kryteria mRECIST: 3 (14,3%)
  - Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): kryteria RECIST: 5* (23,8%), kryteria mRECIST: 5* (23,8%)
  - Kontrola choroby (DCR): kryteria RECIST: 17* (83,9%), kryteria mRECIST: 18* (85,7%)

<u>Analiza bezpieczeństwa, STRIDE (N = 21)</u>

- Świąd: ogółem: 6 (28,6%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0%)
- Zmęczenie: ogółem: 2 (9,5%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0%)
- Wzrost aktywności transaminaz: ogółem: 3 (14,3%), w stopniu nasilenia 3-4: 2 (9,5%)

Tomonari 2024
▪ Biegunka: ogółem: 4 (19,0%), w stopniu nasilenia 3-4: 2 (9,5%) ▪ Zmniejszenie apetytu: ogółem: 1 (4,8%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0%) ▪ Gorączka: ogółem: 2 (9,5%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0%) ▪ Niewydolność przysadki: ogółem: 2 (9,5%), w stopniu nasilenia 3-4: 2 (9,5%) ▪ Niewydolność nadnerczy: ogółem: 0 (0%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0%) ▪ Śródmiąższowe zapalenie płuc: ogółem: 1 (4,8%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0%) ▪ Nadczynność tarczycy: ogółem: 1 (4,8%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0%) ▪ Zapalenie mięśni: ogółem: 0 (0%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0%) ▪ Ostra niewydolność nerek: ogółem: 1 (4,8%), w stopniu nasilenia 3-4: 1 (4,8%) ▪ Zmniejszona liczba płytek krwi: ogółem: 0 (0%), w stopniu nasilenia 3-4: 0 (0%) ▪ Wycofanie z badania : ogółem: 5 (23,8%), w stopniu nasilenia 3-4: bd. ▪ Zakończenie leczenia : ogółem: 4 (19,0%), w stopniu nasilenia 3-4: bd.
Uwagi
▪ W badaniu oceniano populację na różnych etapach leczenia, ale wykorzystano z nich tylko dane odpowiadające założeniom raportu (czyli dla pacjentów leczonych w pierwszej linii)

16.9.8 Badanie *Uchikawa 2025*

Tabela 97. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Uchikawa 2025*.

Uchikawa 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVC
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	**Sponsor**	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Okres obserwacji	bd.; leczenie od 11.2009 do 11.2023		
Cel	Ocena trendów terapii pierwszoliniowej nieoperacyjnego HCC w czasie		
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05		
Punkty końcowe	• Wyniki dla poszczególnych, interesujących z punktu raportu, leków dotyczą tylko mediany OS		
Interwencja i komparatory			
• **Schemat STRIDE [n=17]:** TREM 300 mg pojedyncza dawka (AstraZeneca) + DURV 1500 mg co 4 tyg. (AstraZeneca). • **SORA [n=3]:** 400 mg 2 razy dziennie. W przypadku AEs dozwolone były przerwy w leczeniu i redukcje dawek. • **ATEZO + BEVA [n=77]:** ATEZO 1200 mg (Chugai Pharmaceutical) + BEVA 15 mg/kg (Chugai Pharmaceutical). • Pacjenci kontynuowali terapię aż do wystąpienia zgonu lub spełnienia jednego z następujących kryteriów: wystąpienia AEs wymagających przerwania leczenia; pogorszenia stanu sprawności wg skali ECOG; pogorszenia czynności wątroby; lub wycofania zgody.		
Populacja			

Uchikawa 2025	
Kryteria włączenia	▪ Nieoperacyjny HCC, leczenie pierwszej linii ▪ Wynik skali Child-Pugh 5-7 ▪ Stan sprawności ECOG 0 lub 1 ▪ Nieoperacyjny HCC zdef. jako rak wątroby, który nie kwalifikuje się do resekcji wątroby ze względu na rozległość choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do resekcji ze względu na umiejscowienie guza lub którzy odrzucili operację ▪ Zgoda na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	▪ Nie sprecyzowano
Charakterystyka populacji	Do badania włączono 125 chorych do rozpatrywanej kohorty III leczonej immunoterapią – wyjściowe charakterystyki przedstawiono łącznie dla całej kohorty, spośród której schemat STRIDE otrzymało 13,6% (N=17) chorych, monoterapię SORA 2,4% (N=3), a terapię skojarzoną ATEZO + BEVA 61,6% pacjentów (N=77).
Przepływ chorych	• Leczenie w japońskim ośrodku klinicznym od listopada 2009 do października 2023, podzielone na 3 okresy charakteryzujące się innymi stosowanymi terapiami • Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną • Do badania włączono 397 pacjentów, spośród których w III kohorcie (uwzględnianej w raporcie) włączono 125 osób: wśród nich schemat STRIDE N=17, SORA N=3, ATEZO + BEVA N=77

Wyniki

<u>Analiza skuteczności, STRIDE (N = 21), SORA (N = 236*), ATEZO + BEVA (N = 77)</u>

- Autorzy badania podali, że różnice były istotne statystycznie dla porównania sorafenibu względem pozostałych terapii, ale nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapią STRIDE a ATEZO + BEVA

STRIDE	SORA	ATEZO + BEVA
N=17	N=236*	N=77
mediana OS: 16,0 mies.	mediana OS: 9,5 mies.	mediana OS: 22,3 mies.

* autorzy badania przedstawili wynik mediany OS dla wszystkich pacjentów leczonych sorafenibem, bez względu na kohortę, do której byli zaliczeni: w kohorcie I wszyscy 192 chorzy byli leczeni sorafenibem, 41 w kohorcie II, oraz 3 w kohorcie III.

<u>Analiza bezpieczeństwa</u>

W badaniu nie prowadzono analizy bezpieczeństwa

Uwagi

- Badanie oceniało trendy terapii pierwszoliniowej nieoperacyjnego HCC w czasie. Retrospektywnej ocenie podlegało 397 pacjentów leczonych w japońskim ośrodku klinicznym w okresie od listopada 2009 do października 2023. Autorzy podzielili obserwowany okres na 3 kohorty: I – dla lat 2009-2016, w których chorzy otrzymywali leki celowane molekularnie na pojedyncze cząsteczki (MTA); II – dla lat 2017-2020, kiedy chorzy otrzymywali leki celowane na wiele cząsteczek (multi-MTA); oraz III – dla lat 2020-2023, kiedy chorzy otrzymywali immunoterapie albo immuno-onkoterapie. W ramach trzeciej kohorty chorzy otrzymywali wiele różnych terapii, spośród których interesujące w kontekście niniejszego raportu są: terapia STRIDE (N=17), monoterapia sorafenibem (N=3) oraz terapia skojarzona atezolizumabem z bewacyzumabem (N=77). Autorzy analizowali skuteczność terapii w podziale na trzy wyróżnione kohorty, ale przedstawili również wyniki przeżycia całkowitego dla poszczególnych leków stosowanych w ramach III kohorty. Wyniki te zostały uwzględnione w niniejszym raporcie.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[redacted]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badania *HIMALAYA* (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwenci, skuteczność, bezpieczeństwo), opis badań bez randomizacji (metodyka), charakterystyka (*critical appraisal*) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[redacted]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań bez randomizacji (skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo), opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka (*critical appraisal*) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[redacted]	dyskusja, ograniczenia, wnioski
[redacted]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed...32
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 32
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. 33
Tabela 4. Kryteria PICOS. 34
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe). 39
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe). 39
Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem w leczeniu chorych na HCC. 40
Tabela 8. Wyniki oceny skuteczności klinicznej w poszczególnych metaanalizach sieciowych dla porównania STRIDE vs ATEZO+BEV. 51
Tabela 9. Wyniki oceny bezpieczeństwa w poszczególnych metaanalizach sieciowych dla porównania STRIDE vs ATEZO+BEV. 53
Tabela 10. Charakterystyka metodyki badania *HIMALAYA, STRIDE vs SORA*. 57
Tabela 11. Źródła danych prezentujące wyniki badania *HIMALAYA*. 58
Tabela 12. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *HIMALAYA*. 60
Tabela 13. Przepływ pacjentów w badaniu *HIMALAYA*. 62
Tabela 14. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *HIMALAYA* według narzędzia RoB2. 64
Tabela 15. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *HIMALAYA*. 67
Tabela 16. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *HIMALAYA*. 71
Tabela 17. Charakterystyka kliniczna i demograficzna podgrupy długoprzeżywających pacjentów; analiza uaktualniona, DCO: 23.01.2023; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024a*). 73
Tabela 18. Wiarygodność zewnętrzna, badanie *HIMALAYA*. 74
Tabela 19. Opis interwencji stosowanych w badaniu *HIMALAYA*. 76
Tabela 20. Kolejna (druga) linia leczenia przeciwnowotworowego w populacji ITT w badaniu *HIMALAYA*. 79
Tabela 21. Leczenie po progresji stwierdzonej wg RECIST; badanie *HIMALAYA*. 81
Tabela 22. Punkty końcowe z badaniu *HIMALAYA*. 82
Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS); STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022, Sangro 2024a, Rimassa 2024*). 83
Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022, Sangro 2024a*). 86

Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie etiologii choroby wątroby; analiza z uwzględnieniem czynników stratyfikacji; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022, Sangro 2024a*).....90
Tabela 26. Przeżycie całkowite (OS) i odpowiedź na leczenie (ORR), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynności wątroby – wskaźnik ALBI; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Vogel 2022*). 92
Tabela 27. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie obecności chorób towarzyszących; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Rimassa 2024a*).....93
Tabela 28. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wielkości odpowiedzi na leczenie; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Rimassa 2024b*). 94
Tabela 29. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie redukcji wielkości guza; STRIDE; badanie *HIMALAYA* (*Rimassa 2024b*). 94
Tabela 30. Przeżycie wolne od progresji (PFS); STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*). 95
Tabela 31. Czas do progresji (TTP); STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA*. 95
Tabela 32. Odpowiedź na leczenie; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*, *Sangro 2024a*, *Rimassa 2024b*). 96
Tabela 33. Czas trwania odpowiedzi (DOR); STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*, *Rimassa 2024b*). 99
Tabela 34. Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR); STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*, *Rimassa 2024b*). 99
Tabela 35. Ocena jakości życia na podstawie wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18; średnie wartości początkowe; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024*). 100
Tabela 36. Czas do pogorszenia (TTD) wyniku domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i modułu EORTC QLQ-HCC18; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*, *Sangro 2024*)..... 102
Tabela 37. Średnie zmiany wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024*). 105
Tabela 38. Ocena jakości życia na podstawie wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18; średnie wartości początkowe; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024*). 106
Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa – ogólne kategorie AEs; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*). 108
Tabela 40. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie AEs związane z leczeniem; uaktualniona analiza, 4 i 5 lat obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024a*, *Rimassa 2024*)..... 111
Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*).112
Tabela 42. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs związane z leczeniem; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*). 116
Tabela 43. Ocena bezpieczeństwa – kategorie ciężkich AEs; zaktualizowana analiza: 4 lata obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024a*)..... 119

Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs o podłożu immunologicznym; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*). ... 120
Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs o podłożu immunologicznym, które doprowadziły do zakończenia leczenia; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*). ... 122
Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa – wątrobowe AEs; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*)... 123
Tabela 47. [redacted] ... 130
Tabela 48. Porównanie skuteczności klinicznej; STRIDE vs ATEZO + BEVA; badania *HIMALAYA* i *IMbrave150*. ... 131
Tabela 49. [redacted] ... 132
Tabela 50. [redacted] ... 133
Tabela 51. [redacted] ... 134
Tabela 52. Porównanie oceny bezpieczeństwa; STRIDE vs ATEZO + BEVA; badania *HIMALAYA* i *IMbrave150*. ... 135
Tabela 53. Podsumowanie wyników porównania pośredniego; STRIDE vs ATEZO + BEVA; badania *HIMALAYA* i *IMbrave150*. ... 136
Tabela 54. Charakterystyka metodyki badań RWE; schemat STRIDE w pierwszej linii leczenia uHCC. ... 138
Tabela 55. Cel badań RWE i oceniane punkty końcowe; schemat STRIDE w pierwszej linii leczenia uHCC. ... 140
Tabela 56. Przepływ pacjentów w badaniach RWE. ... 141
Tabela 57. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań RWE. ... 143
Tabela 58. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań RWE. ... 145
Tabela 59. Opis interwencji stosowanych w badaniach RWE. ... 148
Tabela 60. Powody przerwania schematu STRIDE i szczegóły terapii sekwencyjnej w badaniu *Ito 2024*. ... 149
Tabela 61. Ocena przeżycia całkowitego w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, schemat STRIDE. ... 150
Tabela 62. Ocena przeżycia całkowitego w badaniu *Uchikawa 2025*; schemat STRIDE, SORA, ATEZO + BEVA.... 150
Tabela 63. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, schemat STRIDE. ... 151
Tabela 64. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, schemat STRIDE. ... 151
Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, schemat STRIDE. ... 153
Tabela 66. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem (*ChPL Imfinzi 2025*). ... 157
Tabela 67. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem (*ChPL Imjudo 2025*). ... 174
Tabela 68. Badania w toku oceniające schemat STRIDE (durwalumab stosowany razem z tremelimumabem). . 190

Tabela 69. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *HIMALAYA*. 218
Tabela 70. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2. 221
Tabela 71. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2. 223
Tabela 72. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. 223
Tabela 73. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. 224
Tabela 74. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2. 224
Tabela 75. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2 225
Tabela 76. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. 225
Tabela 77. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. 226
Tabela 78. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. 226
Tabela 79. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*). 228
Tabela 80. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*). 229
Tabela 81. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*). 232
Tabela 82. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie (*Celsa 2024, Chen 2024, Ciliberto 2023, Fong 2023*). 238
Tabela 83. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie (*France 2024, Fulgenzi 2022, Fulgenzi 2023, Lei 2022*). 240
Tabela 84. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie (*Leung 2024*, *Li 2024*, *Peng 2024*, *Peng 2024a*). 242
Tabela 85. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie (*She 2024, Vogel 2023, Wu 2023, Zhang 2023*). 244
Tabela 86. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie (*Dalbeni 2025, Ndirangu 2025, Wang 2025*). 246
Tabela 87. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. 258
Tabela 88. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 258
Tabela 89. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. .. 259
Tabela 90. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *HIMALAYA*. 260
Tabela 91. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Fujii 2024*. 267
Tabela 92. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Fujiwara 2024*. 268

Tabela 93. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Ito 2024*. 270
Tabela 94. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Shao 2025*. 272
Tabela 95. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Shimose 2024*. 273
Tabela 96. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Tomonari 2024*. 275
Tabela 97. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Uchikawa 2025*. 277

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. 56
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *HIMALAYA*. 65
Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA*. 85
Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Abou-Alfa 2022*) 88
Wykres 5. Przeżycie całkowite (OS), 4 lata obserwacji – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024a*) 89
Wykres 6. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie etiologii choroby wątroby; analiza z uwzględnieniem czynników stratyfikacji; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Sangro 2024a*). 91

Piśmiennictwo

Abou-Alfa 2022 Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, Sukeepaisarnjaroen W, Kang YK, Van Dao T, De Toni EN, Rimassa L, Breder V, Vasilyev A, Heurgué A, Tam VC, Mody K, Thungappa SC, Ostapenko Y, Yau T, Azevedo S, Varela M, Cheng AL, Qin S, Galle PR, Ali S, Marcovitz M, Makowsky M, He P, Kurland JF, Negro A, Sangro B. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1(8):EVIDoa2100070. DOI:10.1056/EVIDoa2100070

Albiges 2020 Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, Powles T, Donskov F, George S, Kollmannsberger CK, Gurney H, Grimm MO, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Choueiri TK, Saggi SS, McHenry MB, Motzer RJ. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open. 2020 Nov;5(6):e001079. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001079

AOTMiT 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/

APD Imfinzi + Imjudo 2025 Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: IMFINZI (durwalumab) + IMJUDO (tremelimumab) w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Kraków 2025

[redacted]

Bradburn 2007 Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.

Burtness 2019 Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong RL, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7. Epub 2019 Nov 1. Erratum in: Lancet. 2020 Jan 25;395(10220):272. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30116-1. Erratum in: Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):564. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30254-3. Erratum in: Lancet. 2021 Jun 12;397(10291):2252. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01119-3

Canella 2022 Cannella R, Lewis S, da Fonseca L, Ronot M, Rimola J. Immunotherapy-Based Treatments of Hepatocellular Carcinoma: AJR Expert Panel Narrative Review. American Journal of Roentgenology. 2022;219(4):533-546. doi:10.2214/AJR.22.27633

Celsa 2024 Celsa C, Cabibbo G, Pinato DJ, Di Maria G, Enea M, Vaccaro M, Battaglia S, Rizzo GEM, Giuffrida P, Giacchetto CM, Rancatore G, Grassini MV, Cammà C. Balancing Efficacy and Tolerability of First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. Liver Cancer 2024; 13(2):169-180. DOI:10.1159/000531744

Chen 2024 Chen JJ, Jin ZC, Luo B, Wang YQ, Li R, Zhu HD, Teng GJ. New First-line Immunotherapy-based Therapies for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Living Network Meta-analysis. J Clin Transl Hepatol 2024; 12(1):15-24. DOI:10.14218/JCTH.2023.00188

Cheng 2022 Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Ma N, Nicholas A, Wang Y, Li L, Zhu AX, Finn RS. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2022; 76(4):862-873. DOI:10.1016/j.jhep.2021.11.030

ChPL Imfinzi 2025	Charakterystyka Produktu Leczniczego IMFINZI z dnia 12.02.2025 r. - PSUSA/00010723/20240412/02/2025 (opublikowano na portalu EMA 20.02.2025 r.). Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
ChPL Imjudo 2025	Charakterystyka Produktu Leczniczego IMFINZI z dnia 13.03.2025 r. - EMEA/H/C/004771/II/0069. Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1322.htm Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
Ciliberto 2023	Ciliberto D, Caridà G, Staropoli N, Romeo C, Arillotta GM, Napoli C, Gervasi L, Luciano F, Riillo C, Tassone P, Tagliaferri P. First-line systemic treatment for hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Heliyon 2023; 9(8):e18696. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e18696
Cook 1997	Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.
Dalbeni 2025	Dalbeni A, Cattazzo F, Natola LA, Zoncapè M, Faccincani D, Stefanini B, Ravaioli F, Villani R, Auriemma A, Sacerdoti D. What can real-world data teach us about treating patients with unresectable hepatocellular carcinoma?. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2025:1-10. DOI:10.1080/17474124.2025.2476541
Dancey 2004	Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. Lung Cancer. 2004;43(2):183-194.
EMA 2025	European Medicines Agency. Imfinzi (durvalumab) Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi Data ostatniego dostępu: 02.04.2025 r.
EMA 2025a	European Medicines Agency. Imjudo (tremelimumab) Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imjudo Data ostatniego dostępu: 02.04.2025 r.
EudraVigilance 2025	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: http://www.adrreports.eu/pl/search.html# Data ostatniego dostępu: 02.04.2025 r.
FAERS 2025	FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis Data ostatniego dostępu: 02.04.2025 r.
FDA 2025	Highlights of prescribing information Imjudo (tremelimumab). Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761289s004lbl.pdf Data ostatniego dostępu: 02.04.2025 r.
Finn 2020	Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382(20):1894-1905. DOI:10.1056/NEJMoa1915745

Fong 2023 Fong KY, Zhao JJ, Sultana R, Lee JJX, Lee SY, Chan SL, Yau T, Tai DWM, Sundar R, Too CW. First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Patient-Level Network Meta-Analysis. Liver Cancer 2023; 12(1):7-18. DOI:10.1159/000526639

France 2024 France NL, Blair HA. Tremelimumab: A Review in Advanced or Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Target Oncol 2024; 19(1):115-123. DOI:10.1007/s11523-023-01026-9

Fujii 2024 Fujii Y, Kawaoka T, Shirane Y, Miura R, Nakahara H, Yamaoka K, Uchikawa S, Fujino H, Ono A, Murakami E, Miki D, Hayes NC, Tsuge M, Nakamura Y, Awai K, Oka S. First-Line Durvalumab plus Tremelimumab Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real-World Clinical Practice. Oncology 2024:1-6. DOI:10.1159/000542517

Fujiwara 2024 Fujiwara Y, Kuroda H, Abe T, Kakisaka K, Nakaya I, Ito A, Watanabe T, Yusa K, Nagasawa T, Sato H, Suzuki A, Endo K, Yoshida Y, Oikawa T, Sawara K, Miyasaka A, Matsumoto T. Early Clinical Outcomes of Durvalumab Plus Tremelimumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Real-World Comparison with First-Line or Later-Line Treatment. Drugs Real World Outcomes 2024; 11(4):701-710. DOI:10.1007/s40801-024-00458-7

Fulgenzi 2022 Fulgenzi CAM, D'Alessio A, Airoldi C, Scotti L, Demirtas CO, Gennari A, Cortellini A, Pinato DJ. Comparative efficacy of novel combination strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A network metanalysis of phase III trials. Eur J Cancer 2022; 174:57-67. DOI:10.1016/j.ejca.2022.06.058

Fulgenzi 2023 Fulgenzi CAM, Scheiner B, Korolewicz J, Stikas C-V, Gennari A, Vincenzi B, Openshaw MR, Silletta M, Pinter M, Cortellini A, Scotti L, D'Alessio A, Pinato DJ. Efficacy and safety of front-line systemic therapy for advanced HCC: A network meta-analysis of landmark phase III trials. JHEP Rep 2023; 5(5). DOI:10.1016/j.jhepr.2023.100702

Galle 2021 Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Mulla S, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Ding B, Liu J, Huang C, Lim HY, Cheng AL, Ducreux M. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22(7):991-1001. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00151-0

Hatanaka 2022 Hatanaka T, Naganuma A, Yata Y, Kakizaki S. Atezolizumab plus bevacizumab and tremelimumab plus durvalumab: how should we choose these two immunotherapy regimens for advanced hepatocellular carcinoma? Hepatobiliary Surg Nutr. 2022 Dec;11(6):927-930. doi: 10.21037/hbsn-22-510

Higgins 2024 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Ito 2024 Ito T, Shimose S, Tani J, Tomonari T, Saeki I, Takeuchi Y, Hatanaka T, Sasaki K, Kakizaki S, Kanayama Y, Yoshioka N, Naito T, Takeuchi M, Yasunaka T, Sakata M, Iwamoto H, Itano S, Shirono T, Tanabe N, Yamamoto T, Naganuma A, Nishina S, Otsuka M, Takami T, Takayama T, Kawaguchi T, Kawashima H. Antitumor effects and immune-mediated adverse events of durvalumab plus tremelimumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2024. DOI:10.1111/hepr.14151

Jadad 1996 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.

Jia 2019 Jia W, Gao Q, Han A, Zhu H, Yu J. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy. Cancer Biol Med. 2019;16(4):655-670. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0144

Kelley 2021 Kelley RK, Sangro B, Harris W, Ikeda M, Okusaka T, Kang YK, Qin S, Tai DW, Lim HY, Yau T, Yong WP, Cheng AL, Gasbarrini A, Damian S, Bruix J, Borad M, Bendell J, Kim TY, Standifer N, He P, Makowsky M, Negro A, Kudo M, Abou-Alfa GK. Safety, Efficacy, and

Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. J Clin Oncol 2021; 39(27):2991-3001. DOI:10.1200/JCO.20.03555

Kim 2021 Kim CG, Kim C, Yoon SE, Kim KH, Choi SJ, Kang B, Kim HR, Park SH, Shin EC, Kim YY, Kim DJ, Chung HC, Chon HJ, Choi HJ, Lim HY. Hyperprogressive disease during PD-1 blockade in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2021;74(2):350-359. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.010

Lei 2022 Lei Q, Yan X, Zou H, Jiang Y, Lai Y, Ung COL, Hu H. Efficacy and safety of monotherapy and combination therapy of immune checkpoint inhibitors as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. Discov Oncol 2022; 13(1). DOI:10.1007/s12672-022-00559-1

Leung 2024 Leung JH, Wang SY, Leung HWC, Chan ALF. Comparative efficacy and safety of multimodality treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: patient-level network meta-analysis. Front Oncol 2024; 14:1344798. DOI:10.3389/fonc.2024.1344798

Li 2022 Li Q, Han J, Yang Y, Chen Y. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma immunotherapy. Front Immunol. 2022;13:1070961. doi:10.3389/fimmu.2022.1070961

Li 2024 Li J, Yang B, Teng Z, Liu Y, Li D, Qu X. Efficacy and safety of first-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and network meta-analysis. Front Immunol 2024; 15:1430196. DOI:10.3389/fimmu.2024.1430196

Liberati 2009 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al.The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.Ann Intern Med. 2009;151:W-65–W-94.

Lim 2023 Lim M, Muquith M, Miramontes B, Espinoza M, Hsiehchen D. Treatment Beyond Progression After Anti-PD-1 Blockade in Hepatocellular Carcinoma. Cancer Res Commun. 2023;3(9):1912-1916. doi:10.1158/2767-9764.CRC-23-0025

Maesaka 2022 Maesaka K, Sakamori R, Yamada R, Tahata Y, Imai Y, Ohkawa K, Miyazaki M, Mita E, Ito T, Hagiwara H, Yakushijin T, Kodama T, Hikita H, Tatsumi T, Takehara T. Hyperprogressive disease in patients with unresectable hepatocellular carcinoma receiving atezolizumab plus bevacizumab therapy. Hepatology Research. 2022;52(3):298-307. doi:10.1111/hepr.13741

Merino 2023 Merino M, Kasamon Y, Theoret M, Pazdur R, Kluetz P, Gormley N. Irreconcilable Differences: The Divorce Between Response Rates, Progression-Free Survival, and Overall Survival. J Clin Oncol. 2023 May 20;41(15):2706-2712. doi: 10.1200/JCO.23.00225. Epub 2023 Mar 17. Erratum in: J Clin Oncol. 2023 Sep 20;41(27):4449. doi: 10.1200/JCO.23.01583

Moher 2009 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269.

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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Ndirangu 2025 Ndirangu K, Paine A, Pilkington H, Trueman D. An Indirect Treatment Comparison of Lenvatinib for the First-Line Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Adv Ther 2025; 42(2):977-994. DOI:10.1007/s12325-024-03068-5

NICE 2015 Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2.

Niewada 2011 Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.

Page 2021 Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71

Peng 2024 Peng T-R, Yang L-J, Wu T-W. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Tzu Chi Med J 2024; 36(3):340-348. DOI:10.4103/tcmj.tcmj_159_23

Peng 2024a Peng W, Pan Y, Xie L, Yang Z, Ye Z, Chen J, Wang J, Hu D, Xu L, Zhou Z, Chen M, Fang A, Zhang Y. The emerging therapies are reshaping the first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol 2024; 17:17562848241237631. DOI:10.1177/17562848241237631

Pinter 2023 Pinter M, Scheiner B, Pinato DJ. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: emerging challenges in clinical practice. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(8):760-770. doi:10.1016/S2468-1253(23)00147-4

Pothuri 2020 Pothuri B, Han S, Chase D, Heitz F, Burger R, Gaba L, Van Le L, Guerra E, Bender D, Korach J, Cloven N, Follana P, Baurain JF, Pisano C, Peen U, Maenpaa J, Bacque E, Li Y, González-Martin A, Monk BJ. Patient-Reported Outcomes in Patients Receiving Niraparib in the PRIMA/ENGOTOV26/GOG-3012 Trial. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S551-S589. 10.1016/annonc/annonc276

PRAC 2024 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 28-31 October 2024 (EMA/PRAC/457736/2024).

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-28-31-october-2024_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 02.04.2025 r.

Qin 2023 Qin L, Chan S, Nouveau PL, Gaughan A, Gauthier A, Makowsky M, Kurland J, Negro A, Palmer S. CO70 Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab (STRIDE) Versus Atezolizumab with Bevacizumab (A+B) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma (UHCC). Value in Health. 2023;26(6):S27. doi:10.1016/j.jval.2023.03.144

Qin 2023a Qin L, Chan S, Nouveau PL, Gaughan A, Gauthier A, Makowsky M, Kurland J, Negro A, Palmer S. CO70 Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab (STRIDE) Versus Atezolizumab with Bevacizumab (A+B) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma (UHCC). Value in Health. 2023;26(6):S27. doi:10.1016/j.jval.2023.03.144 POSTER

Rimassa 2024 Rimassa L, Chan SL, Sangro B, Lau G, Kudo M, Breder V, Varela M, Crysler O, Bouattour M, Dao VT, Faccio A, Furuse J, Jeng LB, Kang YK, Kelley RK, Paskow MJ, Makowsky M, Ran D, Negro A, Abou-Alfa GK. 947MO Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). Annals of Oncology. 2024;35:S656. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.1007

Rimassa 2024a Rimassa L, Dayyani F, Kelley RK, Sangro B, Chan SL, McCoy CL, Paskow MJ, Makowsky M, Gupta C, Ran D, Negro A, Abou-Alfa GK. 169P Outcomes by comorbidities (CMs) with tremelimumab (T) and durvalumab (D) in the phase III HIMALAYA study in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). Annals of Oncology. 2024;35:S77-S78. doi:10.1016/j.annonc.2024.05.178

Rimassa 2024b Rimassa L, Chan SL, Sangro B, Lau G, Kudo M, Breder V, Varela M, Crysler O, Bouattour M, Dao VT, Faccio A, Furuse J, Jeng LB, Kang YK, Kelley RK, Paskow MJ, Makowsky M, Ran D, Negro A, Abou-Alfa GK. 947MO Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response

measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). Presentation

Sangro 2024 Sangro B, Galle PR, Kelley RK, Charoentum C, De Toni EN, Ostapenko Y, Heo J, Cheng AL, Wilson Woods A, Gupta C, Abraham J, McCoy CL, Patel N, Negro A, Vogel A, Abou-Alfa GK. Patient-Reported Outcomes From the Phase III HIMALAYA Study of Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2024; 42(23):2790-2799. DOI:10.1200/JCO.23.01462

Sangro 2024a Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukeepaisarnjaroen W, Yarchoan M, De Toni EN, Furuse J, Kang YK, Galle PR, Rimassa L, Heurgué A, Tam VC, Van Dao T, Thungappa SC, Breder V, Ostapenko Y, Reig M, Makowsky M, Paskow MJ, Gupta C, Kurland JF, Negro A, Abou-Alfa GK. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Oncol 2024; 35(5):448-457. DOI:10.1016/j.annonc.2024.02.005

Shao 2025 Shao YY, Chen CT, Chuang CH, Su TH, Ho MC, Tseng TC, Liu TH, Wu TC, Cheng AL, Hsu CH. Prompt initiation of durvalumab and tremelimumab for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis B: a phase 2 clinical trial. Br J Cancer 2025. DOI:10.1038/s41416-025-02978-7

She 2024 She M, Wu Y, Cheng M, Feng S, Li G, Rong H. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitor-based immune combination therapy versus sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Front Med 2024; 11. DOI:10.3389/fmed.2024.1401139

Shea 2017 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Dostępne on-line pod adresem: https://amstar.ca/index.php

Shimose 2024 Shimose S, Saeki I, Tomonari T, Ito T, Tani J, Takeuchi Y, Yoshioka N, Naito T, Takeuchi M, Kakizaki S, Hatanaka T, Sasaki K, Yasunaka T, Sakata M, Iwamoto H, Itano S, Shirono T, Tanabe N, Yamamoto T, Naganuma A, Nishina S, Otsuka M, Kawashima H, Takayama T, Takami T, Kawaguchi T. Initial clinical experience with durvalumab plus tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real-world practice. Oncol Lett 2024; 28(2):397. DOI:10.3892/ol.2024.14530

Sterne 2019 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.

Tomonari 2024 Tomonari T, Tani J, Sato Y, Tanaka H, Morishita A, Okamoto K, Kawano Y, Sogabe M, Miyamoto H, Takayama T. Initial treatment efficacy and safety of durvalumab plus tremelimumab combination therapy in unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice. JGH Open 2024; 8(10):e70033. DOI:10.1002/jgh3.70033

TOP ONKO 2024 TOP 10 ONKO. Priorytety refundacyjne w onkologii na 2024 rok. ZwrotnikRaka.pl Mar 22, 2024
Dostępne online pod adresem: https://www.zwrotnikraka.pl/top-onko-priorytety-refundacyjne-w-onkologii/
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.

TOP ONKO 2025 Jakubiak K. Priorytety refundacyjne w onkologii – TOP TEN ONKO 2025. M.Zdrowie.pl 12/03/2025
Dostępne online pod adresem: https://www.mzdrowie.pl/leki/top-ten-onko-2025/ Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.

Uchikawa 2025 Uchikawa S, Kawaoka T, Murakami S, Miura R, Shirane Y, Johira Y, Kosaka M, Fujii Y, Fujino H, Ono A, Murakami E, Miki D, Hayes CN, Tsuge M, Oka S. Time trend of outcomes according to systemic therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A single-institution study. Hepatol Res 2025; 55(2):283-290. DOI:10.1111/hepr.14130

URPL 2025 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: http://www.urpl.gov.pl

Data ostatniego dostępu: 02.04.2025 r.

VigiAccess 2025 VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. http://www.vigiaccess.org/

Data ostatniego dostępu: 02.04.2025 r.

Vogel 2022 Vogel A, Chan S, Furuse J, Tak W, Masi G, Varela M, Kim J, Tanasanvimon S, Reig M, Dayyani F, Makowsky M, Marcovitz M, Negro A, Abou-Alfa G. O-5 Outcomes by baseline liver function in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with tremelimumab and durvalumab in the phase 3 HIMALAYA study. Annals of Oncology. 2022;33:S380-S381. doi:10.1016/j.annonc.2022.04.446

Vogel 2023 Vogel A, Finn RS, Blanchet Zumofen MH, Heuser C, Alvarez JS, Leibfried M, Mitchell CR, Batson S, Redhead G, Gaillard VE, Kudo M. Atezolizumab in Combination with Bevacizumab for the Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma in the First-Line Setting: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Liver Cancer 2023; 12(6):510-520. DOI:10.1159/000533166

Wang 2025 Wang X, Huang J, Liu Y, Wu L, Cai R, Zheng Q, Li L. Quantitative evaluation of the efficacy and safety of first-line systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma. Eur J Clin Pharmacol 2025; 81(3):383-393. DOI:10.1007/s00228-024-03797-0

Wells 2015 Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

Wu 2023 Wu D, Jia B, Jia M, Zhao H, Zhao H, Zhou J. Comparative efficacy and safety of systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Front Oncol 2023; 13. DOI:10.3389/fonc.2023.1274754

Yumita 2023 Yumita S, Ogasawara S, Nakagawa M, Maruta S, Okubo T, Itokawa N, Iino Y, Obu M, Haga Y, Seki A, Kogure T, Ishino T, Ogawa K, Fujiwara K, Iwanaga T, Fujita N, Sakuma T, Kojima R, Kanzaki H, Koroki K, Inoue M, Kobayashi K, Kiyono S, Nakamura M, Kanogawa N, Saito T, Kondo T, Nakagawa R, Nakamoto S, Muroyama R, Chiba T, Itobayashi E, Atsukawa M, Koma Y, Azemoto R, Ito K, Mizumoto H, Kato J, Kato N. Hyperprogressive disease during atezolizumab plus bevacizumab treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Japanese real-world practice. BMC Gastroenterol. 2023;23(1):101. doi:10.1186/s12876-023-02731-5

Zhang 2023 Zhang YL, Cui XJ, Xing H, Ning HF, Dong P, Wang GZ. Molecular targeted therapy and immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and Bayesian network meta-analysis based on randomized controlled trials. Ann Med 2023; 55(2):2242384. DOI:10.1080/07853890.2023.2242384