

Analiza Problemu Decyzyjnego

IMFINZI (durwalumab) + IMJUDO (tremelimumab)

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

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73

Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 07 kwietnia 2025 r.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	20
1 Cel opracowania.....	21
2 Opis problemu zdrowotnego.....	21
2.1 Rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22.0).....	21
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	22
2.3 Obraz kliniczny.....	23
2.4 Rozpoznanie	24
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	26
2.6 Epidemiologia	28
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	32
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	37
2.9 Leczenie raka wątrobowokomórkowego.....	39
2.9.1 Wytyczne kliniczne	47
2.9.2 Finansowanie leczenia.....	54
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	55
3 Wybór populacji docelowej.....	59
4 Liczebność populacji docelowej	61
5 Opis ocenianej interwencji – durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem	66
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	67
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	86
6 Rekomendacji agencji HTA	88
6.1 Rekomendacje AOTMiT	88
6.2 Rekomendacje zagraniczne	92
7 Dobór komparatorów.....	97
8 Dobór punktów końcowych	100
9 Zakres analiz.....	104
9.1 Analiza kliniczna.....	104
9.2 Analiza ekonomiczna	106

9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	107
10	Załączniki.....	109
10.1	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych 109	
10.2	Opis komparatorów.....	113
10.2.1	Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem	113
10.2.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	127
10.2.2	Sorafenib w monoterapii	130
10.2.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	134
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka wątrobowokomórkowego	136
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	152
10.5	Wnioskowany program lekowy	160
10.6	Wkład autorów w opracowanie raportu	172
	Spis Tabel	173
	Spis Wykresów	175
	Piśmiennictwo	176

Wykaz skrótów

AFP	α -fetoproteina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATEZO+BEWA	Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BCLC	<i>Barcelona Clinical Liver Cancer</i>
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CSPH	Istotne klinicznie nadciśnienie wrotne (z ang. <i>Clinically Significant Portal Hypertension</i>)
DURV+TREM	Durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECOG	<i>European Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FLC	Wariant włóknisto-blaszkowy (z ang. <i>Fibrolamellar Carcinoma</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICIs	Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (z ang. <i>Immune-Checkpoint Inhibitors</i>)

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

iRECIST	Kryteria RECIST zmodyfikowane do oceny odpowiedzi na immunoterapię (ang. <i>modified RECIST for immune-based therapeutics</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LT	Przeszczepienie wątroby (z ang. <i>Liver Transplantation</i>)
MELD	<i>Model of End-stage Liver Disease</i>
MRI	Rezonans magnetyczny
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	Odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death 1</i>)
PD-L1	<i>Ligand receptora programowanej śmierci 1</i> (z ang. <i>Programmed Death Ligand 1</i>)
pERC	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICOS	Schemat definicji problemu decyzyjnego/pytania klinicznego: P – populacja (z ang. <i>population</i>), I – interwencja (z ang. <i>Intervention</i>), C – komparator (z ang. <i>comparison</i>), O – wyniki (z ang. <i>outcomes</i>), S – rodzaj badań (z ang. <i>studies</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PS	Stan sprawności pacjenta (z ang. <i>Performance Status</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RFA	Ablacja falami o częstotliwości radiowej (z ang. <i>Radiofrequency Ablation</i>)
RSS	Instrument/mechanizm dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTH	Radioterapia
SBRT	Radioterapia stereotaktyczna (z ang. <i>Stereotactic Body Radiotherapy</i>)

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

SD	Choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)
SH-PTG	Sekcja Hepatologiczna - Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
SIRT	Selektywna wewnętrzna radioterapia (z ang. <i>Selective Internal Radiation Therapy</i>)
SORA	Sorafenib w monoterapii
TACE	Chemoembolizacja prześwietnicza (z ang. <i>Transarterial Chemoembolization</i>)
TARE	Prześwietnicza radioembolizacja (z ang. <i>Transarterial Radioembolization</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TKI/s	Inhibitor/y kinaz tyrozynowych (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitors</i>)
TNM	T – guz pierwotny (z ang. <i>tumor</i>), N – węzły chłonne (z ang. <i>nodes</i>), M – przerzuty odległe (z ang. <i>metastases</i>)
USG	Ultrasonografia
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłónka naczyń (z ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZLC	Zlecenie Ministra Zdrowia skierowane do AOTMiT, opublikowane w BIP AOTMiT
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Streszczenie

Cel

Celem niniejszego raportu jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania durwalumabu (produkt leczniczy IMFINZI) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produktem leczniczym IMJUDO) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, z ang. *hepatocellular carcinoma*; ICD-10: C22.0) to nowotwór złośliwy wątroby wywodzący się z hepatocytów stanowiących właściwe komórki wątrobowe.

Stany predysponujące do HCC to m.in. przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C, marskość wątroby, duże spożycie alkoholu i niealkoholowe stłuszczenie wątroby. Częstość występowania choroby zwiększa się wraz z wiekiem i osiąga szczyt około 70 roku życia. Wzrost HCC jest stosunkowo powolny. Początkowe objawy przypominają marskość wątroby, choroba może w początkowym stadium przebiegać również bezobjawowo. Objawy zaawansowanego stadium HCC obejmują ból w nadbrzuszu, gwałtowną utratę masy ciała, brak łaknienia i osłabienie. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie wyników badań TK lub MR; przeprowadzenie

dodatkowo badania histopatologicznego należy rozważyć w przypadku małych zmian. U większości pacjentów z HCC współistnieje marskość wątroby, która dodatkowo ogranicza czynnościową rezerwę narządu. Skala Child-Pugh, służąca do oceny wydolności wątroby pozostaje jednym z najistotniejszych czynników prognostycznych u chorych na HCC. Wynik w tej skali bezpośrednio koreluje z długością przeżycia – pacjenci z Child-Pugh A charakteryzują się istotnie lepszym rokowaniem w porównaniu do osób z pogorszoną funkcją wątroby (Child-Pugh B, szczególnie B7). Łączna ocena stopnia wydolności wątroby (w skali Child-Pugh), stanu ogólnego oraz zaawansowania nowotworu decyduje o dalszym postępowaniu. Dotychczas zaproponowano kilka systemów oceny stopnia zaawansowania w celu stworzenia klinicznej klasyfikacji HCC, a wśród nich skalę BCLC (z ang. *Barcelona clinic liver cancer*). **W zaawansowanych stadiach HCC rokowanie jest wyjątkowo złe, a 5-letnie wskaźniki przeżycia wynoszą około 7%.**

Rak wątrobowokomórkowy stanowi około 80–90% wszystkich pierwotnych nowotworów wątroby i około 7% nowotworów złośliwych ogółem. Odnotowuje się dużą zmienność występowania HCC w zależności od regionu geograficznego, wieku, płci, rasy i pochodzenia etnicznego, co jest w dużej mierze związane z występowaniem głównych czynników ryzyka. Na świecie obserwuje się wzrost zachorowalności na HCC. Prognozuje się także dalszy jej wzrost, do ponad 1 miliona osób rocznie do 2025 r. i 1,4 miliona zdiagnozowanych w 2040 r.

Rak wątrobowokomórkowy jest jedną z głównych przyczyn zgonów nowotworowych na świecie. Zgodnie z danymi GLOBOCAN 2022, HCC jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonów (7,8% wszystkich zgonów z powodu

nowotworów), z 9 743 832 zgonami na całym świecie odnotowanymi w 2022 roku.

Dane dla Polski na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2022 r. wskazują, że bezwzględna liczba nowych zachorowań na HCC wynosiła 1 542, a zmarło 2 015 osób. Współczynnik surowy zachorowań dla mężczyzn wynosił 5,1/100 000 i 3,12/100 000 u kobiet, a współczynnik surowy zgonów dla mężczyzn wynosił 6,68/100 000, a dla kobiet 4,06/100 000.

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.

U chorych na zaawansowanego HCC występuje wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia wrotnego, żylaków przełyku oraz zwiększonego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego. Ryzyko krwawienia jest szczególnie istotne do zaopatrzenia u pacjentów leczonych schematem atezolizumab z bewacyzumabem (schemat badania *Imbrave 150*). Szacuje się, że około 20% chorych może dotyczyć nieoptymalny profil bezpieczeństwa terapii atezolizumabem z bewacyzumabem.

Aktualna praktyka kliniczna w oparciu o wytyczne kliniczne i sytuację refundacyjną w Polsce

Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego należy prowadzić zgodnie z zaleceniami BCLC z 2022 r. Wskazują one, że u chorych w stadium pośrednim (BCLC B) zależnie od dodatkowych kryteriów zaleca się przeszczepienie wątroby, chemoembolizację przestętniczą lub leczenie systemowe a w stadium zaawansowanym (BCLC C) postępowaniem z wyboru jest leczenie systemowe.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami podstawę leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC:

- dla pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii stanowi skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem (schemat STRIDE badania *HIMALAYA*) lub atezolizumabu z bewacyzumabem (schemat badania *Imbrave 150*);
- dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia immunoterapią stanowi leczenie sorafenibem lub lenwatinibem w monoterapii.

W wytycznych ESMO skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem zostało uznane na równi ze skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem za standard leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC wsparty najwyższym poziomem dowodów (kategoria rekomendacji I, A), z najwyższym stopniem klinicznej korzyści według ESMO (stopień 5), nadawanym terapiom znacząco wydłużającym przeżycie i poprawiającym czas do pogorszenia jakości życia. 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.

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

Według wytycznych EASL chorym na zaawansowanego HCC, z zachowaną czynnością wątroby (Child-Pugh A) i sprawnością ECOG 0-1 należy zaoferować schematy leczenia zawierające co najmniej jeden inhibitor PD-1 lub PD-L1, pod warunkiem braku przeciwwskazań (poziom dowodów 1, silne zalecenie). W dyskusji do wytycznych wskazano, że **na podstawie wyników globalnych badań *IMbrave150* i *HIMALAYA* terapia skojarzona zawierająca inhibitory PD-1 lub PD-L1 powinna być uznana za standard leczenia pierwszej linii u pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania schematu z immunoterapią.** Nie

ma dowodów potwierdzających wyższość jednej opcji nad drugą.

Zgodnie z zaleceniami ASCO jako leczenie pierwszej linii u chorych na zaawansowanego HCC, z Child-Pugh A oraz statusem sprawności ECOG 0-1 mogą zostać uznane schematy skojarzone atezolizumab + bewacyzumab lub durwalumab + tremelimumab (siła rekomendacji: silna). U pacjentów otrzymujących atezolizumab + bewacyzumab zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku żylaków przełyku oraz ich leczenie, a przy wyborze między obiema terapiami skojarzonymi należy wziąć pod uwagę ryzyko krwawienia i zakrzepicy związane z inhibitorem VEGF – bewacyzumabem.

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. W kluczowych badaniach klinicznych zaobserwowano wysoką częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) oraz przerwań terapii w grupach otrzymujących niwolumab + ipilimumab i kamrelizumab + riwoceranib. TRAEs 3-4 stopnia odnotowano u 84% i 81% pacjentów leczonych skojarzeniami niwolumab + ipilimumab i kamrelizumab + riwoceranib, natomiast przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u odpowiednio 18% oraz 16,9% pacjentów.

Pozostałe zalecane metody leczenia systemowego obejmują leczenie z zastosowaniem soraftenibu (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 1; PTOC/PTG: I, A; ESMO: I, A, MCBS 3; ASCO: rekomendacja silna), którego zastosowanie zgodnie z wytycznymi ASCO i ESMO można rozpatrywać wyłącznie w sytuacji przeciwwskazań do zastosowania ICI lub lenwatynibu

(NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 1; PTOC/PTG: I, B; ESMO: I, A; ASCO: rekomendacja silna) lub durwalumabu (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 pembrolizumabu (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 2B).

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 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.

Niezaspokojone potrzeby kliniczne

Istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia dodatkowych terapii, które mogłyby znacząco wydłużyć przeżycie u wszystkich pacjentów z neresekcyjnym HCC kwalifikujących się do immunoterapii, ze szczególnie istotnym celem jakim jest osiągnięcie wydłużenia przeżycia całkowitego powyżej 24 miesięcy. Nowe formy leczenia powinny także charakteryzować się lepszym w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami profilem bezpieczeństwa, tak by nie wpływać w sposób istotny na pogorszenie

jakości życia chorych. Ich wprowadzenie jest szczególnie istotne dla chorych, dla których profil bezpieczeństwa obecnie dostępnych terapii nie jest optymalny, m.in. z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Zapewniłoby to alternatywne opcje leczenia dla tych pacjentów i dostępność innych opcji leczenia dla klinicystów.

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 żyłaków przełyku, dlatego przed jego podaniem zaleca się wykonanie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu diagnostyki i leczenia ewentualnych żyłaków i odpowiedniego zarządzania 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 lenwatinibu, 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 bewacyzu-

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

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 (w warunkowo) rozważać zastosowanie immunoterapii. Rekomendacje te w dalszej perspektywie mogą potwierdzić wyniki trwające oceny skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem w ramach 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 wskazane 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).

Oceniana interwencja

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego.

Skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem, powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej.

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

W badaniu III fazy HIMALAYA dla skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem wykazano **znamiennie korzyści w zakresie wydłużenia**

przeżycia całkowitego – 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).

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 terapię. Co istotne, **wyniki te wskazują na opóźnienie pogorszenia w szerokim zakresie objawów zgłaszanych przez pacjentów** (tj. zmęczenia, utraty apetytu, bólu brzuch).

Poprawa całkowitego przeżycia jest również wspierana przez korzyści w zakresie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) oraz dłuższy czas trwania odpowiedzi (DoR).

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 żyłaków przełyku lub przewodu pokarmowego), mimo że pacjenci nie musieli przechodzić endoskopii w celu wykrycia żyłaków 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.

Ogółem wyniki dotyczące bezpieczeństwa HIMALAYA dla skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem były zgodne z znanym profilem bezpieczeństwa każdego z leków.

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.**

Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem jest zarejestrowany do leczenia pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (*ChPL IMFINZI 2025*).

W ramach wnioskowanego programu lekowego zakłada się objęcie refundacją durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem w pierwszej linii leczenia raka wątrobowokomórkowego, u pacjentów, u których niestosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego obejmują:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 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 odstępianie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w wielofazowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna);

- 3) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność;
- 4) stan sprawności 0-1 według ECOG;
- 5) czynnościowy stan wątroby w kategorii A – B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh;
- 6) obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;
- 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego;
- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

- 9) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków;
- 10) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
- 11) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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 żyłaków przełyku, a przed jego podaniem zaleca się wykonanie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu diagnostyki i leczenia ewentualnych żyłaków – celem uniknięcia potencjalnych krwawień w toku leczenia schematem skojarzonym atezolizumabem z bewacyzumabem. Powoduje to, że skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem - w przypadku objęcia refundacją – będzie preferowaną opcją leczenia wobec schematu skojarzonego atezolizumab z bewacyzumabem ze względu na porównywalną skuteczność (analogiczna pozycja w wytycznych) i jednocześnie lepszy profil bezpieczeństwa (wskazywany również przez wytyczne). Stąd prognozowane jest dynamicznie rosnące rozpowszechnienie schematu durwalumab z tremelimumabem wśród pacjentów kwalifikujących się dotychczas do

leczenia schematem atezolizumab z bewacyzumabem. 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; PTOC/PTG: I, A; ESMO: I, A, MCBS 4; ASCO: rekomendacja silna) lub lenwatynib (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 1; PTOC/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.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*.

Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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 6.45 (Higgins 2024).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat 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 stosowane zgodnie z aktualnymi ChPL IMFINZI i IMJUDO
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
 - atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem stosowane zgodnie z aktualnymi ChPL
 - sorafenib w monoterapii stosowany zgodnie z aktualną ChPL
- **Punkty końcowe (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
- **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 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)

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z produktem leczniczym IMJUDO w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z produktem leczniczym IMJUDO w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z produktem leczniczym IMJUDO w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym IMFINZI w skojarzeniu z produktem leczniczym IMJUDO jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z produktem leczniczym IMJUDO w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na HCC.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu IMFINZI w skojarzeniu z produktem leczniczym IMJUDO. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia HCC. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania durwalumabu (produkt leczniczy IMFINZI) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produktem leczniczym IMJUDO) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22.0)

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, z ang. *hepatocellular carcinoma*) to nowotwór złośliwy wątroby wywodzący się z hepatocytów stanowiących właściwe komórki wątrobowe. W klasyfikacji ICD-10 rak komórek wątroby oznaczony jest kodem C22.0. Szczegółowe dane dotyczące pozycji tego rozpoznania w klasyfikacji ICD-10 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
C22	Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych
C22.0	Rak komórek wątroby
C22.1	Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych
C22.2	Wątrobiak zarodkowy (hepatoblastoma)
C22.3	Mięsak naczyniowy wątroby
C22.4	Inne mięsaki wątroby
C22.7	Inne nieokreślone raki wątroby
C22.9	Wątroba, nieokreślona

Zgodnie z aktualną klasyfikacją ICD-11 rak wątrobowokomórkowy oznaczony jest kodem 2C12.02 (ICD-11 2025).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologię raka wątrobowokomórkowego, która często jest jednocześnie przyczyną marskości wątroby, można ustalić u ponad 90% pacjentów. Ustalenie przyczyny HCC może być jednak utrudnione w przypadku osób z utajonym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, z ang. *hepatitis B virus*), marskością alkoholową przy długotrwałej abstynencji, marskością na tle niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, z ang. *nonalcoholic fatty liver disease*) (obecnie określanej mianem metabolicznego stłuszczenia wątroby [MAFLD, z ang. *metabolic associated fatty liver disease*]) po ustąpieniu objawów zespołu metabolicznego, a także u pacjentów z rzadkimi zespołami metabolicznymi spowodowanymi niedoborem alfa1-antytrypsyny lub kwaśnej lipazy lizosomalnej (PTOK/PTG 2022).

Czynniki powodujące HCC znacznie różnią się w zależności od regionu geograficznego. W Afryce i Azji Wschodniej główną przyczyną HCC jest infekcja wirusem HBV, odpowiadająca za około 60% przypadków, podczas gdy w krajach półkuli zachodniej HBV jest związany jedynie z około 20% przypadków. W niektórych regionach Afryki i Azji istotnym czynnikiem wywołującym HCC jest również spożywanie żywności skażonej aflatoksyną B1. Natomiast w krajach zachodnich dominującymi przyczynami HCC są zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, z ang. *hepatitis C virus*), nadużywanie alkoholu oraz NAFLD/MAFLD (PTOK/PTG 2022).

Roczne ryzyko rozwoju HCC u pacjentów z marskością wątroby waha się od 1 do 8%, a w ciągu całego życia rozwija się ono u około 1/3 osób z tym schorzeniem. Do czynników zwiększających ryzyko HCC należą: płeć męska, wiek powyżej 60 lat, liczba płytek krwi poniżej 100 000, obecność żylaków przełyku, znaczna sztywność wątroby wykazana w elastografii oraz wysokie ciśnienie wrotne mierzone bezpośrednio (PTOK/PTG 2022).

HCC w marskiej wątrobie rozwija się etapowo – począwszy od guzków regeneracyjnych i hiperplastycznych (o średnicy około 1 mm), poprzez guzki dysplastyczne (3-15 mm) do zmian nowotworowych (gdzie przy średnicy guza <1 cm ryzyko, że doszło do rozwoju HCC wynosi 10-50%). Ponadto charakterystyczna dla HCC jest szczególna skłonność do tworzenia ognisk satelitarnych. Klasyczna postać HCC w nieuszkodzonej wątrobie występuje rzadko; większość przypadków bez marskości wątroby to tzw. wariant włók-nisto-blaszkowy HCC (FLC, z ang. *fibrolamellar carcinoma*), stanowiący 1-9% wszystkich HCC. Wariant ten rozwija się głównie u młodych ludzi w wieku 20–30 lat, bez związku z zakażeniem wirusami hepatotropowymi i towarzyszy mu zwiększone stężenie α -fetoproteiny (AFP) w surowicy (Krawczyk 2024).

2.3 Obraz kliniczny

U większości chorych w wywiadzie odnotowuje się przewlekłe uszkodzenie mięszu wątroby (najczęściej marskość). Wczesne postaci HCC rozpoznaje się podczas badań przesiewowych, gdyż zazwyczaj są bezobjawowe (*Krawczyk 2024*).

Objawy zaawansowanego HCC obejmują: postępujące wyniszczenie, ból brzucha, uczucie pełności w nadbrzuszu, brak apetytu, powiększenie obwodu brzucha związane z wystąpieniem wodobrzusza, obrzęki kończyn dolnych, żółtaczkę, gorączkę i krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. U 5–15% chorych HCC ujawnia się krwotokiem do jamy otrzewnej z wnętrza guza. Nagły, silny ból brzucha jest wynikiem krwawienia do guza i nagłego napięcia torebki Glissona wskutek powiększenia się wątroby (*Krawczyk 2024*). Ryzyko krwawienia jest szczególnie wysokie u pacjentów z nieresekcyjnym HCC, przy czym obecność żyłaków przełyku jest częstsza u pacjentów z zaawansowanym HCC (*Chen 2019, Llovet 2008*). Obecność wysokiego ryzyka krwawienia może zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych, co wykazano w przypadku terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem ocenianym w badaniu *IMBRAVE 150* (*Llovet 2021, Llovet 2022*). Wskazuje to na gorszy profil bezpieczeństwa tej terapii, który wymaga specjalistycznej opieki i dodatkowych nakładów finansowych w porównaniu do skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem. 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 durwalumabu z tremelimumabem, dla którego zakłada się przejmowanie udziałów skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem.

Również nagłe pojawienie się u chorego z marskością nieobserwowanego dotąd objawu może nasuwać podejrzenie HCC. Występowanie jednego lub jednocześnie kilku wyżej wymienionych objawów świadczy przeważnie o znacznym zaawansowaniu choroby (*Krawczyk 2024*).

Zaawansowany HCC może przekraczać granice wątroby i naciekać przez ciągłość struktury sąsiednie. Występująca u 10-20% chorych z guzem ≥ 2 cm i u do 50% chorych z guzem >5 cm niedrożność żyły wrotnej lub jej zakrzepica manifestuje się gwałtownym narastaniem wodobrzusza i krwotokami z żyłaków przełyku, a także może powodować pojawienie się guzków HCC w mięszu wątroby. Rzadziej, bo u 2-3% chorych obserwuje się naciekanie żył wątrobowych i wrastanie czopu nowotworowego do żyły dolnej, a nawet do prawego przedsionka serca. Sporadycznie (1-2% przypadków) HCC daje również

objawy związane z uciskiem lub niedrożnością dróg żółciowych, a nawet może doprowadzić do zamknięcia światła dróg żółciowych masami tkankowymi (Krawczyk 2024).

Przerzuty odległe stwierdza się najczęściej w płucach i węzłach chłonnych (zazwyczaj najpierw w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego), rzadziej w kościach, mózgu, nerkach, nadnerczach, otrzewnej, opłucnej i trzustce (Krawczyk 2024).

2.4 Rozpoznanie

Diagnostyka zmian w wątrobie, które mogą sugerować HCC, powinna być dostosowana do indywidualnych cech pacjenta, takich jak wielkość, liczba i lokalizacja zmian, stan miększu wątroby, kondycja kliniczna chorego, wyniki i jakość badań obrazowych, doświadczenie personelu oraz dostępność metod terapeutycznych. Chociaż proponowane algorytmy diagnostyczne mogą nie uwzględniać wszystkich tych czynników, priorytetem pozostaje dokładne rozpoznanie, które jest kluczowe dla zapewnienia wysokiej jakości opieki. Efektywność diagnostyczna oraz terapeutyczna rośnie wraz z zaawansowaniem metod i doświadczeniem zespołów multidyscyplinarnych (PTOK/PTG 2022).

U pacjentów z marskością wątroby diagnoza HCC zazwyczaj opiera się na badaniach obrazowych, takich jak wielofazowa tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (MR) z użyciem kontrastu. W przypadkach, gdy wyniki obrazowe są niejednoznaczne i brakuje typowych cech radiologicznych HCC, szczególnie w zmianach mniejszych niż 1–2 cm, wskazana jest biopsja zmiany, ponieważ czułość obrazowania w takich przypadkach może być ograniczona. W sytuacjach, gdy badania obrazowe wykażą typowy wzorec wzmocnienia kontrastowego, biopsja nie jest konieczna. Można jednak rozważyć jej wykonanie, jeśli potrzebny jest wyższy poziom pewności diagnostycznej, pamiętając jednocześnie o niewielkim ryzyku powikłań związanych z gruboigłową biopsją dobrze unaczynionego guza wątroby. W ośrodkach specjalizujących się w hepatoonkologii czasami stosuje się bardziej aktywne podejście do biopsji w celu uzyskania materiału badawczego, na przykład w ramach badań klinicznych lub eksperymentalnych terapii (PTOK/PTG 2022).

U pacjentów bez marskości wątroby badanie obrazowe samo w sobie nie wystarcza do postawienia diagnozy HCC – w takich przypadkach wymagana jest ocena patomorfologiczna. W sytuacjach, gdy marskość wątroby jest trudna do jednoznacznego potwierdzenia, proces diagnostyczny powinien być prowadzony jak u osób bez marskości. W takich przypadkach biopsja wątroby może dostarczyć

dodatkowych informacji na temat otaczającej tkanki wątrobowej, co wspiera dokładność diagnostyki (PTOK/PTG 2022).

Badania pomocnicze w rozpoznawaniu HCC omówiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Badania pomocnicze w rozpoznawaniu HCC (Krawczyk 2024).

Rodzaj badania	Znaczenie w rozpoznawaniu HCC
badania laboratoryjne – markery nowotworowe	• α-fetoproteina (AFP) – ma pomocnicze znaczenie w diagnostyce charakteru zmian ogniskowych stwierdzonych w wątrobie (swoiste dla HCC jest stężenie >200 ng/ml, ale może osiągać wartości >1000 ng/ml, co wg niektórych autorów świadczy o wieloogniskowym HCC i naciekanii żyły wrotnej). AFP jest też markerem innych nowotworów. Nie ma jednoznacznych przesłanek do oznaczania AFP jako badania przesiewowego w celu wczesnego wykrywania HCC ze względu na dostateczną czułość i swoistość tego markera; • inne: AFP-L3 – glikowana, aglutynująca izoforma AFP; des-gamma-karboksyprotrombina (DCP), zwana też PIVKA-II; glipikan 3;
USG	• guz może być izo-, hipo- lub hiperechogeniczny i niejednorodny, gdy w guzie (zwłaszcza o dużych rozmiarach) doszło do zmian krwotocznych lub martwicy. Dość swoiste jest występowanie w obrazie USG hipoechogenicznej otoczki z wyraźnie zaznaczonym wzmocnieniem echa, powstającej wskutek ucisku i niedokrwienia otaczającego zmianę mięszu wątroby. W przypadku zmian o śr. <2 cm skuteczność USG, nawet z zastosowaniem środków kontrastowych, wynosi tylko $\sim 30\%$ (klasyczne wzmocnienie w fazie tętnicznej i wypłukanie kontrastu w fazie żyłnej stwierdza się tylko w ok. 50% przypadków); • USG z badaniem dopplerowskim pozwala także na rozpoznanie nacieku układu wrotnego, żył wątrobowych ($25\text{--}30\%$ przypadków) lub żyły głównej dolnej. Stwierdzenie zmian dotyczących układu wrotnego ma istotne znaczenie dla wyboru sposobu leczenia i oceny rokowania;
TK	• przed podaniem środka kontrastowego masa jest zwykle hipodensyjna i niejednorodna, z powodu występujących w jej obrębie zmian wstecznych i martwicy. Ognisko HCC może być izodensyjne i jego obecność w obrazie TK przed podaniem środka kontrastowego można podejrzewać jedynie na podstawie deformacji zarysu wątroby. W $\sim 10\%$ przypadków widoczne są zwapnienia; • TK z kontrastem i.v. należy wykonać w protokole trójfazowym (tętnica ż. wrotna miąższowa). Po podaniu i.v. środka kontrastowego HCC ulega wzmocnieniu w fazie tętnicznej z wypłukiwaniem kontrastu w fazie wrotnej lub widoczną hiperdensyjną otoczką (tzw. torbką). TK umożliwia ocenę, czy naciek dotyczy układu wrotnego i systemowego; • Podobnie jak w przypadku USG, czułość TK w rozpoznawaniu małych, pojedynczych ognisk HCC jest ograniczona ($10\text{--}50\%$). W przypadku zmian większych (do 2 cm) czułość badania wynosi $50\text{--}95\%$;
MR	• jest bardzo czułym badaniem obrazowym w wykrywaniu, szczególnie małych (<1 cm), pojedynczych ognisk HCC oraz ograniczonych >1 cm. Częściej pozwala wykryć torbiele, wątrobiaki tłuszczowe i rozpoznać ogniska satelitarne. Badania dynamiczne z zastosowaniem wzmocnienia kontrastowego w MR – podobnie jak w TK – silniejsze w porównaniu z miąższem wątroby wzmocnienie w fazie tętnicznej i wypłukanie kontrastu w fazie żyłnej lub późniejszej.
angiografia	• ma znaczenie pomocnicze i rzadziej wykonywana w przypadku pęknięcia guza (jako leczenie – do embolizacji lub częściej jako przygotowanie do resekcji wątroby);
PET-TK, PET-MR	• metoda przydatna raczej w stadium zaawansowanym HCC, w szukaniu zmian pozawątrobowych
badanie morfologiczne	• biopsja jest potrzebna (rzadko) do ustalenia rozpoznania, jeśli nie jest to możliwe za pomocą badań obrazowych lub jeśli zmiana stwierdzona w wątrobie nie wykazuje cech

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Rodzaj badania	Znaczenie w rozpoznawaniu HCC
	marskości (w przypadku marskości wątroby HCC nie można rozpoznać wyłącznie na podstawie typowego obrazu w badaniach obrazowych).

Diagnostyka różnicowa HCC obejmuje:

- 1) odróżnienie od innych pierwotnych i przerzutowych nowotworów złośliwych wątroby, w trakcie którego konieczne jest zastosowanie markerów potwierdzających różnicowanie wątrobowokomórkowe i/lub markerów potwierdzających inne różnicowanie (w zależności od obrazu morfologicznego i danych klinicznych);
- 2) różnicowanie łagodnych i wysokozróżnicowanych (G1) złośliwych zmian hepatocytarnych (PTOK/PTG 2022).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

U chorych na HCC — w przeciwieństwie do większości nowotworów litych — współistnienie nowotworu i marskości wątroby utrudnia ocenę rokowania. Główne kliniczne czynniki prognostyczne w HCC są związane z dokładną charakterystyką nowotworu (liczba i wielkość zmian, obecność naciekania naczyń, pojawienie się ognisk przerzutowych pozawątrobowo), oceną funkcji wątroby określoną w skali Child-Pugh (patrz Tabela 3) lub MELD (*Model for End-stage Liver Disease* – system numeryczny oceny rezerwy wątrobowej oparty na badaniach biochemicznych) oraz oceną ogólnego stanu zdrowia związanego z chorobą nowotworową (stan sprawności najczęściej opisywany według klasyfikacji ECOG [*Eastern Cooperative Oncology Group*]) (PTOK/PTG 2022).

Skala Child-Pugh, służąca do oceny wydolności wątroby pozostaje jednym z najistotniejszych czynników prognostycznych u chorych na HCC. Wynik w tej skali bezpośrednio koreluje z długością przeżycia – pacjenci z Child-Pugh A charakteryzują się istotnie lepszym rokowaniem w porównaniu do osób z pogorszoną funkcją wątroby (Child-Pugh B, szczególnie B7) (Kikugawa 2024).

Tabela 3. Klasyfikacja Child-Pugh niewydolności wątroby (Krawczyk 2024).

Parametr	Stopień nieprawidłowości	Liczba punktów	Interpretacja
ENCEFALOPATIA	nie ma	1	A = 5-6 pkt B = 7-9 pkt C = 10-15 pkt
	stopień 1-2	2	
	stopień 3-4	3	
WODOBRZUSZE	nie ma	1	klasa A – marskość wątroby wyrównana, nie ma wskazań do przeszczepienia wątroby
	umiarkowane	2	

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Parametr	Stopień nieprawidłowości	Liczba punktów	Interpretacja
BILIRUBINA (md/dl [μ mol/l])	napięte	3	klasa B i C – marskość wątroby niewyrównana, wskazania do przeszczepienia wątroby
	< 20 (< 35)	1	
	2-3 (35-50)	2	
	> 3 (> 50)	3	
ALBUMINA (g/dl)	> 3,5	1	
	2,8 – 3,5	2	
	< 2,8	3	
CZAS PROTROMBINOWY (sek. ponad normę/INR)	< 4/ < 1,7	1	
	4-6 / 1,7 – 2,3	2	
	> 6 / > 2,3	3	

Dotychczas zaproponowano kilka systemów oceny stopnia zaawansowania w celu stworzenia klinicznej klasyfikacji HCC. W onkologii klinicznej szacowanie stopnia zaawansowania nowotworów opiera się zwykle na klasyfikacji TNM (*tumour* — guz, *node* — węzeł chłonny, *metastasis* — przerzut odległy), jednak dla HCC klasyfikacja TNM nie uwzględnia ważnych informacji dotyczących wydolności wątroby i ogólnego stanu zdrowia, a tym samym wartość prognostyczna tej klasyfikacji TNM w nowotworach bardziej zaawansowanych jest istotnie ograniczona (PTOK/PTG 2022).

Za najbardziej precyzyjną klasyfikację uznaje się skalę BCLC (z ang. *Barcelona clinic liver cancer*). Klasyfikacja ta obejmuje wszystkie wymagane zmienne prognostyczne związane z charakterystyką morfologiczną i kliniczną guza, czynnością samej wątroby (najczęściej marskiej) oraz ogólnym stanem zdrowia i sprawności chorego wraz z danymi zależnymi od wyników leczenia uzyskanymi z badań kohortowych oraz randomizowanych (PTOK/PTG 2022), a jej najnowsza wersja została opublikowana w 2022 r. (Reig 2022). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Klasyfikacja prognostyczna raka wątrobowokomórkowego według BCLC (Krawczyk 2024, Reig 2022).

Wynik według skali BCLC	Charakterystyka guza	Stan sprawności pacjentów
BCLC 0	pojedyncze ognisko HCC ≤ 2 cm, bez naciekania naczyń i rozsiewu poza wątrobę, zachowana czynność wątroby,	ECOG 0
BCLC A	jedna zmiana [niezależnie od wielkości] lub ≤ 3 zmiany i każda ≤ 3 cm, zachowana czynność wątroby	ECOG 0
BCLC B	zmiany mnogie, zachowana czynność wątroby	ECOG 0
BCLC C	naciekanie żyły wrotnej i/lub szerzenie się poza wątrobę, zachowana czynność wątroby	ECOG 1–2
BCLC D	dowolny wymiar nowotworu, schyłkowa czynność wątroby	ECOG 3–4

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Po resekcji wątroby 5-letnie przeżycie wynosi około 34-65%. Po przeszczepieniu narządu odsetek 5-letnich przeżyć wzrasta do 80%, 10-letnich wynosi 60%, a 20-letnich – 30% (*Krawczyk 2024a*). Oczekiwany czas przeżycia chorych poddanych ablacji, resekcji lub przeszczepieniu wątroby wynosi >5 lat, chorych leczonych TACE $\geq 2,5$ roku, leczeniu systemowemu ≥ 2 lat, a leczeniu wspomagającemu (BSC) ≥ 3 miesięcy (*Krawczyk 2024*). Według propozycji klasyfikacji BCLC przewidywana mediana przeżycia pacjentów z HCC w poszczególnych stadiach wynosi: ponad 5 lat dla BCLC 0/A, 2,5 roku dla BCLC B, 2 lata dla BCLC C i 3 miesiące dla BCLC D (*Reig 2022*). W zaawansowanych stadiach rokowanie jest wyjątkowo złe, a 5-letnie wskaźniki przeżycia wynoszą około 7% (*Ma 2020, Sayiner 2019*).

2.6 Epidemiologia

Rak wątrobowokomórkowy

Świat i Europa

Rak wątrobowokomórkowy stanowi 7% wszystkich nowotworów złośliwych oraz około 75% pierwotnych nowotworów wątroby i jest jednocześnie najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym tego narządu (90% przypadków). Częstość występowania HCC rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt około 70. roku życia, a w większości krajów świata HCC występuje od 2 do 4 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Odnotowuje się dużą zmienność występowania HCC w zależności od regionu geograficznego, wieku, płci, rasy i pochodzenia etnicznego, co jest w dużej mierze związane z występowaniem głównych czynników ryzyka (*PTOK/PTG 2022*).

Odnotowuje się wzrost standaryzowanych według wieku wskaźniki zachorowalności na HCC w wielu krajach o wysokim wskaźniku społeczno-demograficznym (np. USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia i większość krajów europejskich). Jako główne przyczyny tych wzrostów wskazuje się wzrost liczby zakażeń HCV w Europie i w USA, oraz HBV i NAFLD/MAFLD w USA (*PTOK/PTG 2022*). Wskaźniki zachorowalności na HCC w wielu krajach wysokiego ryzyka w Azji Wschodniej i Południowo-Wschodniej systematycznie maleją od końca lat 70. XX wieku, a w Japonii i Chinach od lat 90. XX wiek, co jest związane ze spadkiem liczby zakażeń HBV i HCV w populacji, a także zmniejszeniem narażenia na aflatoksyny (*Bray 2024*). Zachorowalność na HCC w skali świata szacuje się na 866 136 przypadków w 2022 r., ze współczynnikiem surowym zachorowań 11,0%. W tabeli poniżej zebrano współczynniki zachorowalności w skali świata i poszczególnych kontynentów wg danych GLOBOCAN 2022 (dane łącznie dla ICD C22 tj.

HCC i raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych [ICC, z ang. *intrahepatic cholangiocarcinoma*]) (GLOBOCAN 2022).

Tabela 5. Zachorowalność na raka wątrobowokomórkowego wg danych GLOBOCAN 2022 (GLOBOCAN 2022).

Populacja	Liczba przypadków*	Współczynnik zachorowalności [%] standaryzowany populacją światową*	Współczynnik zachorowalności [%] surowy*
Afryka	73 844	8,5	5,3
Ameryka Łacińska i Karaiby	42 769	5,0	6,4
Ameryka Północna	48 485	6,7	13,0
Europa	88 871	5,1	11,9
Oceania	4 806	7,5	11,0
Azja	607 361	10,0	13,1
ogółem	866 136	8,6	11,0

* dane łącznie dla ICD C22 tj. HCC i raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICC, z ang. *intrahepatic cholangiocarcinoma*).

Prognozuje się dalszy wzrost zachorowalności na HCC, do ponad 1 miliona osób rocznie do 2025 r. (PTOK/PTG 2022) i 1,4 miliona zdiagnozowanych w 2040 r. (Rumgay 2022).

Zgodnie z oszacowaniami GLOBOCAN 2022 1-roczna zapadalność na HCC w skali świata wynosi 463 683 przypadków, ze współczynnikiem zapadalności 5,9/100 000 osób (GLOBOCAN 2022). Dane dotyczące zachorowalności w skali świata i poszczególnych kontynentów wg danych GLOBOCAN 2022 (GLOBOCAN 2022).

Tabela 6. Zapadalność na raka wątrobowokomórkowego wg danych GLOBOCAN 2022 (GLOBOCAN 2022).

Populacja	Zapadalność*			Współczynnik zapadalności / 100 000 osób*		
	1-roczna	3-letnia	5-letnia	1-roczny	3-letni	5-letni
Afryka	41 896	84 564	109 603	3,0	6,0	7,8
Ameryka Łacińska i Karaiby	21 967	42 093	52 787	3,3	6,3	7,9
Ameryka Północna	25 306	48 539	60 043	6,8	13,0	16,1
Europa	44 147	82 976	101 599	5,9	11,1	13,6
Oceania	2 542	4 943	6 241	5,8	11,3	14,3
Azja	327 825	649 445	833 450	7,1	14,0	17,9
ogółem	463 683	912 560	1 163 723	5,9	11,6	14,8

* dane łącznie dla ICD C22 tj. HCC i raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICC, z ang. *intrahepatic cholangiocarcinoma*).

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Rak wątrobowokomórkowy jest jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów na świecie (PTOK/PTG 2022) – zgodnie z oszacowaniem GLOBOCAN 2022 obecnie jest 3 przyczyną zgonów ogółem (7,8% wszystkich zgonów z powodu nowotworów) (Bray 2024). W 2022 r. w skali świata odnotowano 9 743 832 zgonów z powodu HCC. W tabeli poniżej zebrano informacje dotyczące śmiertelności związanej z HCC w skali świata i poszczególnych kontynentów wg danych GLOBOCAN 2022 (GLOBOCAN 2022).

Tabela 7. Umieralność z powodu raka wątrobowokomórkowego wg danych GLOBOCAN 2022 (GLOBOCAN 2022).

Populacja	Liczba zgonów*	Współczynnik umieralności ASR standaryzowany populacją światową*
Afryka	763 843	88,9
Ameryka Łacińska i Karaiby	749 242	85,5
Ameryka Północna	706 427	83,9
Europa	1 986 093	106,3
Oceania	73 776	93,4
Azja	5 464 451	88,0
ogółem	9 743 832	91,7

* dane łącznie dla ICD C22 tj. HCC i raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICC, z ang. *intrahepatic cholangiocarcinoma*).

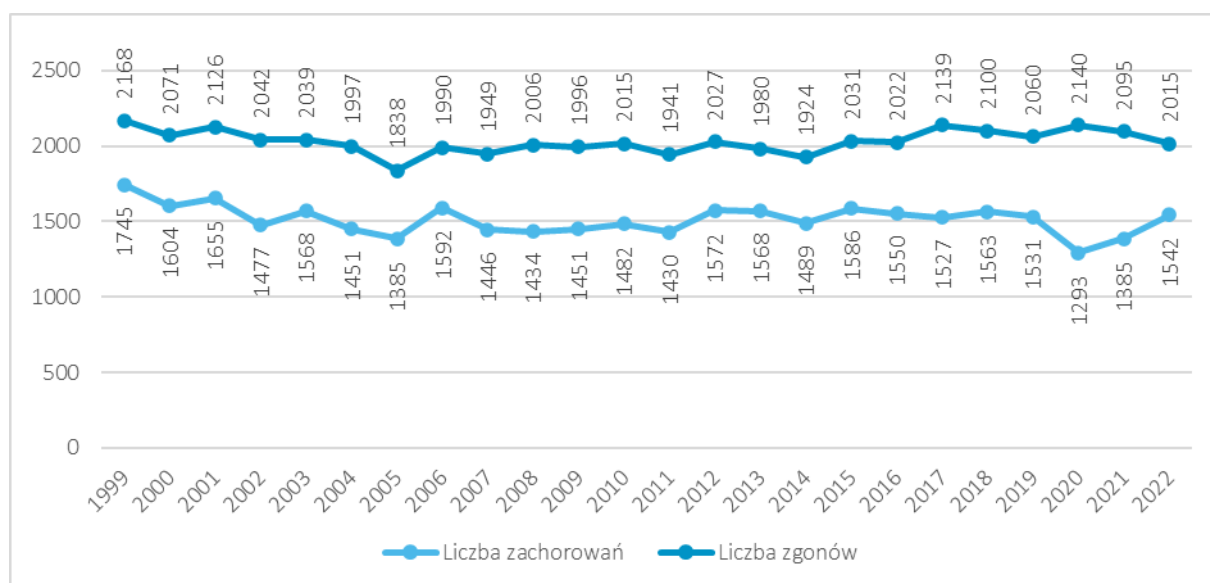
Polska

Dane dla Polski na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2022 r. wskazują, że bezwzględna liczba nowych zachorowań na HCC i ICC łącznie wynosiła 1 542, a zmarło 2 015 osób. Na wykresie poniżej podsumowane dane dotyczące zachorowań i zgonów spowodowanych HCC (ICD-10 C22) w Polsce w latach 1999-2022.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów spowodowanych HCC (ICD-10 C22) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN 2025).



W 2022 r. współczynnik surowy zachorowań dla mężczyzn wynosił 5,1/100 000 i 3,12/100 000 u kobiet. Współczynniki standaryzowane dla populacji europejskiej wynosiły odpowiednio 5,93/100 000 oraz 2,86/100 000. Szczegółowo dane omówiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Dane dotyczące zachorowań na HCC (ICD-10 C22) w Polsce w 2022 r. (KRN 2025).

	mężczyźni	kobiety	ogółem
liczba zachorowań	933	609	1 542
ASW/ na 100 tys. ludności	2,78	1,32	1,98
ASE/ na 100 tys. ludności	5,93	2,86	4,17
współczynnik surowy/ na 100 tys. ludności	5,1	3,12	4,08
ryzyko skumulowane	0,67	0,33	0,47

W tym samym roku w Polsce współczynnik surowy zgonów dla mężczyzn wynosił 6,68/100 000, a dla kobiet 4,06/100 000. Współczynniki zgonów standaryzowane dla populacji europejskiej wynosiły odpowiednio 8,04/100 000 oraz 3,72/100 000 (KRN 2025).

Tabela 9. Dane dotyczące zgonów spowodowanych HCC (ICD-10 C22) w Polsce w 2022 r. (KRN 2025).

	mężczyźni	kobiety	ogółem
liczba zgonów	1 222	793	2 015
ASW/ na 100 tys. ludności	3,43	1,49	2,35

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

	mężczyźni	kobiety	ogółem
ASE/ na 100 tys. ludności	8,04	3,72	5,52
współczynnik surowy/ na 100 tys. ludności	6,68	4,06	5,33
ryzyko skumulowane	0,97	0,47	0,67

Według danych NFZ w 2023 r. w Polsce w programie lekowym „Leczenie chorych na raka wątrobowo-komórkowego lub raka dróg żółciowych” leczonych było 561 chorych, w tym 299 pacjentów otrzymywało leczenie atezolizumabem w ramach I linii leczenia HCC (NFZ 2024). Szczegółowe dane za lata przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym „Leczenie chorych na raka wątrobowo-komórkowego lub raka dróg żółciowych” (NFZ 2024).

Liczba pacjentów	2020	2021	2022	2023
atezolizumab	-	-	120	299
kabozatynib	-	69	143	168
sorafenib	304	287	322	181
ogółem leczonych w programie	304	310	513	561

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka wątrobowokomórkowego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Zachorowania na raka wątrobowokomórkowego, poza obciążeniem klinicznym, wiążą się również z istotnym obciążeniem ekonomicznym systemu opieki zdrowotnej. Według danych z USA oszacowano, że całkowite roczne koszty leczenia szpitalnego pacjentów z HCC wzrosły z 1,0 biliona \$ w 2005 r. do 2,0 bilionów \$ w 2009 r. Wniosek ten potwierdzono także w innym badaniu – wykazano, że roczne koszty związane z leczeniem pacjentów z HCC wzrosły w USA do ponad 450 milionów \$. Istnieje wiele potencjalnych wyjaśnień tego zjawiska ekonomicznego. Coraz większa liczba pacjentów z tym rozpoznaniem oraz rosnąca liczba dostępnych opcji terapeutycznych (przeszczepienie, resekcja, ablacja miejscowa, leki systemowe) wydają się najbardziej prawdopodobnymi przyczynami (Sayiner 2019).

HCC jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu nowotworu złośliwego wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (ICD-10 C.22) w 2024 roku wydano 1 831 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 38 097. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Absencja chorobowa z powodu rozpoznania ICD-10 C.22 (ZUS 2025).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2024	38 097	1 831
2023	36 727	1 647
2022	33 165	1 529
2021	28 821	1 259
2020	27 375	1 202
2019	27 923	1 229
2018	31 075	1 282
2017	30 723	1 285
2016	29 188	1 174
2015	25 172	1 060
2014	26 647	1 129
2013	25 613	1 160
2012	25 206	1 102

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2024 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C22 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 60 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 22 osób. Zanotowano, że w 2024 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem C22 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C22 (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2024	60	42	16	2	22	15	7	-

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	57	40	16	1	17	13	4	-
2022	44	32	11	1	14	10	4	-
2021	40	28	10	2	7	3	4	-
2020	52	26	22	4	12	8	4	-
2019	39	20	19	-	12	10	2	-
2018	42	25	17	-	14	8	6	-
2017	43	22	20	1	7	6	1	-
2016	32	24	8	-	9	7	2	-
2015	25	14	11	-	8	4	4	-
2014	23	16	7	-	6	5	1	-
2013	19	13	6	-	5	2	3	-
2012	11	5	6	-	-	-	-	-
2011	19	13	6	-	-	-	-	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2024 ogółem wydano 90 pierwszorazowych i 85 ponownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 C22 (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2024	90	61	17	12	85	61	20	4
2023	100	70	17	13	81	63	17	1

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	77	52	11	14	92	71	18	3
2021	67	41	19	7	91	67	21	3
2020	70	49	16	5	102	78	19	5
2019	70	47	14	9	106	87	15	4
2018	82	58	16	8	94	71	17	6
2017	70	48	14	8	122	88	29	5
2016	73	48	17	8	98	71	22	5
2015	64	39	18	7	112	77	26	9
2014	71	47	21	3	89	58	24	7
2013	56	37	18	1	92	64	24	4
2012	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2024	19	11	4	4	25	16	6	3
2023	23	16	1	6	28	24	4	-
2022	21	12	5	4	33	25	7	1
2021	17	6	7	4	34	26	7	1
2020	27	17	8	2	41	31	7	3
2019	18	12	2	4	44	37	5	2
2018	31	22	5	4	35	28	3	4
2017	26	17	5	4	59	41	13	5
2016	22	13	7	2	44	32	9	3
2015	23	15	5	3	59	39	14	6
2014	29	15	12	2	40	25	9	6
2013	19	12	6	1	43	30	10	3
2012	19	14	4	1	-	-	-	-
2011	18	12	5	1	-	-	-	-
całkowita niezdolność do pracy								
2024	69	49	12	8	50	39	10	1
2023	77	54	16	7	44	33	10	1
2022	53	37	6	10	49	39	8	2
2021	46	33	10	3	52	39	11	2
2020	42	31	8	3	51	39	10	2

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	51	34	12	5	51	42	7	2
2018	48	34	10	4	50	37	11	2
2017	43	30	9	4	51	37	14	-
2016	49	35	8	6	50	37	11	2
2015	39	22	13	4	48	35	10	3
2014	41	31	9	1	40	26	13	1
2013	37	25	12	-	42	28	13	1
2012	45	27	17	1	-	-	-	-
2011	33	27	3	3	-	-	-	-
częściowa niezdolność do pracy								
2024	2	1	1	-	10	6	4	-
2023	-	-	-	-	9	6	3	-
2022	3	3	-	-	10	7	3	-
2021	4	2	2	-	5	2	3	-
2020	1	1	-	-	10	8	2	-
2019	1	1	-	-	11	8	3	-
2018	3	2	1	-	9	6	3	-
2017	1	1	-	-	12	10	2	-
2016	2	-	2	-	4	2	2	-
2015	2	2	-	-	5	3	2	-
2014	1	1	-	-	9	7	2	-
2013	-	-	-	-	7	6	1	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	2	2	-	-	-	-	-	-

Chorzy z rozpoznaniem C22 mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania C22 przyznano 3 osobom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2022, gdzie rentę przyznano 1 osobie. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 14. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C22 (ZUS 2025).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	3	2	1	-

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	1	1	-	-
2021	3	2	1	-
2020	6	6	-	-
2019	3	2	-	1
2018	4	3	1	-
2017	6	4	2	-
2016	2	2	-	-
2015	8	7	1	-
2014	7	4	3	-
2013	8	6	2	-
2012	9	5	4	-
2011	4	1	3	-

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP), sprawozdanych w związku z leczeniem w programie lekowym „*Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych*”. W 2023 r. ogólny koszt leczenia substancjami ujętymi w tym programie wyniósł 29 415 615,54 zł, z czego 19 409 159,74 zł przypadało na leczenie z zastosowaniem atezolizumabu w ramach I linii leczenia HCC (NFZ 2024). Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 15. Koszty leczenia rozliczone przez NFZ w związku z leczeniem w programie lekowym „*Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych*” (NFZ 2024).

Koszt leczenia	2020	2021	2022	2023
atezolizumab	-	-	5 153 380,75 zł	19 409 159,74 zł
kabozatynib	-	3 432 874,32 zł	8 548 185,33 zł	9 375 704,78 zł
sorafenib	12 253 222,01 zł	9 014 870,34 zł	3 072 988,30 zł	630 751,02 zł

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Na jakość życia pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym znaczący wpływ mają choroby współistniejące wynikające z uszkodzenia wątroby. Do najczęściej stosowanych narzędzi oceny HRQoL u pacjentów z HCC należą: kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30* (EORTC QLQ-C30) wraz z modułem specyficznym dla

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

HCC – EORTC QLQ-HCC18, ankieta *Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary* (FACT-Hep) oraz jej pochodna *Functional Hepatobiliary Symptom Index* (FHSI8) (Llovet 2021).

Chorzy na HCC zgłaszają znacząco niższy poziom fizycznego dobrostanu i ogólnej jakości życia w porównaniu z populacją ogólną, pacjentami z przewlekłymi chorobami wątroby oraz pacjentami z innymi nowotworami. Najczęściej zgłaszane objawy, które obniżają HRQoL to zmęczenie, ból, bezsenność, brak apetytu, utrata masy ciała i zaburzenia seksualne. Niska jakość życia wydaje się być wynikiem zarówno czynników związanych z chorobą wątroby, jak i z nowotworem. Gorsza klasa Child-Pugh oraz większe obciążenie nowotworem są niezależnie powiązane z niższymi wynikami HRQOL (Llovet 2021).

Od dawna wyzwaniem w leczeniu systemowym zaawansowanego HCC jest ograniczona tolerancja terapii. Wynika to częściowo z działań niepożądanych związanych z samym leczeniem, a częściowo z objawowej chorobowości współistniejącej wynikającej z podstawowej choroby wątroby, która dodatkowo jest zaostrzana przez narastające obciążenie guzem (Llovet 2021). **Jako skutki uboczne stosowanego leczenia można wskazać krwawienie z przewodu pokarmowego, wodobrzusze, neutropenię, nadciśnienie czy zdarzenia zakrzepowo-zatorowe** (Llovet 2021, Zhou 2019). W kluczowych badaniach klinicznych dotyczących inhibitorów wielokinazowych, tj. sorafenib czy lenwatynib, częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem o stopniu nasilenia ≥ 3 przekraczała ogólnie 50%. Redukcja dawki w celu opóźnienia wystąpienia działań niepożądanych jest powszechnie stosowaną strategią, ale może wpływać na skuteczność leczenia (Llovet 2021).

Wprowadzenie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICIs, z ang. *immune-checkpoint inhibitors*) do leczenia zaawansowanego HCC znacząco rozszerzyło możliwości terapeutyczne, gdyż terapie te wykazały korzystniejsze profile działań niepożądanych w porównaniu do standardowych terapii, takich jak sorafenib. W randomizowanych badaniach klinicznych III fazy dotyczących stosowania ICIs w monoterapii u pacjentów z HCC częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu nasilenia 3–4 wynosiła od 18,2% do 22% w przypadku terapii pojedynczymi lekami oraz 37% w przypadku terapii skojarzonych. Należy jednak zauważyć, że pomimo ogólnie korzystniejszych profili działań niepożądanych, toksyczność związana z układem immunologicznym, powszechna przy tym rodzaju leczenia może dotyczyć każdego układu narządowego, od łagodnych i możliwych do opanowania działań (np. wysypki, bóle stawów czy niedoczynność tarczycy), po ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu (zapalenie płuc, zapalenie jelit czy zapalenie mięśnia sercowego). Działania niepożądane związane z układem immunologicznym dowolnego stopnia występują u około 27% pacjentów leczonych lekami skierowanymi przeciwko PD-1 lub PD-L1, przy czym działania o stopniu nasilenia ≥ 3

występują u 6% przypadków. Zarządzania toksycznością immunologiczną powstałą w wyniku stosowania ICIs było konieczne u od 8,2% pacjentów (leczonych pembrolizumabem w monoterapii) do nawet 50% pacjentów (otrzymujących terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem) (*Llovet 2021*).

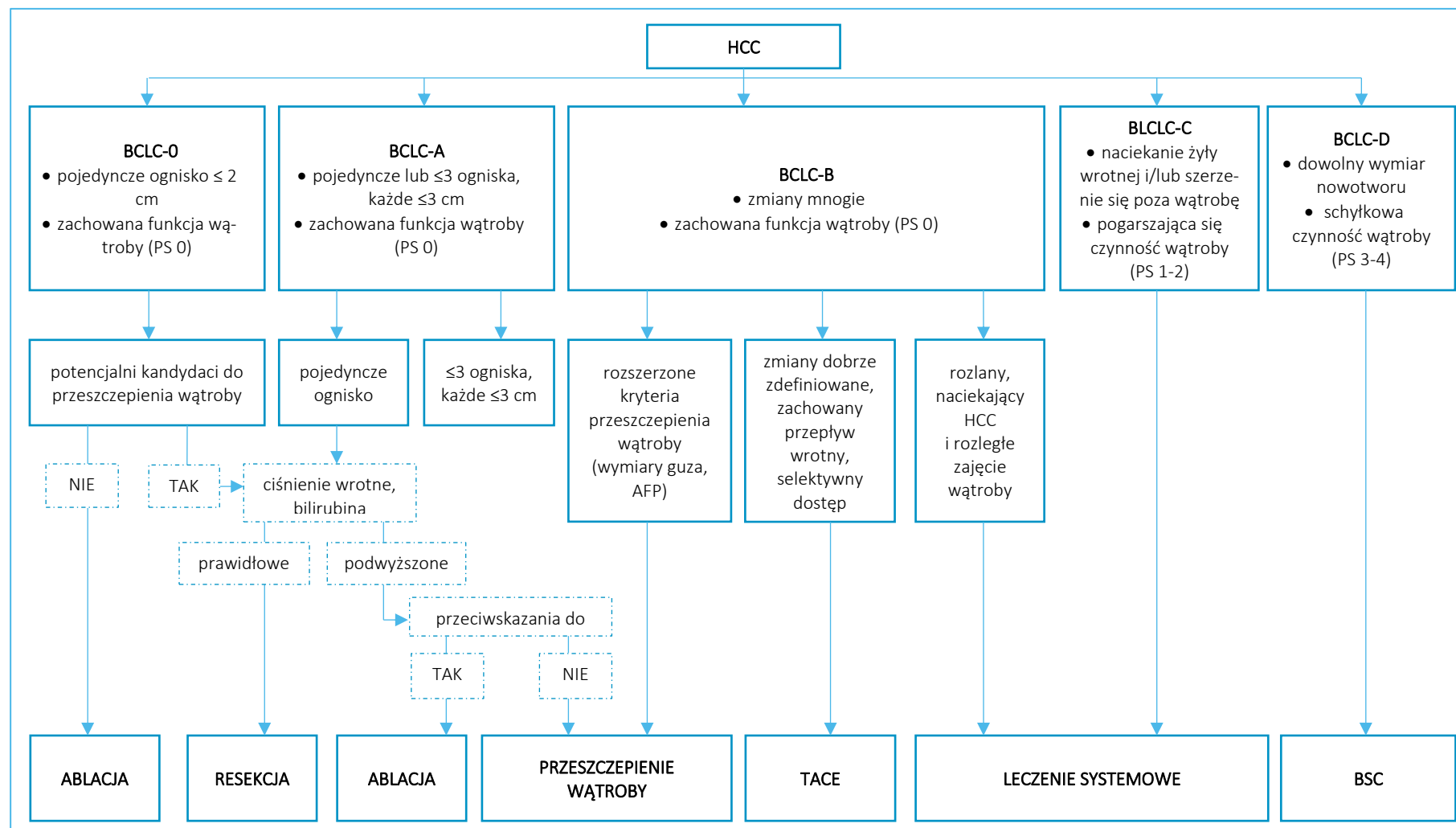
2.9 Leczenie raka wątrobowokomórkowego

Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego należy prowadzić zgodnie z zaleceniami BCLC z 2022 r. (*Krawczyk 2024a, Reig 2022*):

- 1) u chorych w bardzo wczesnym stadium zaawansowania (BCLC 0) zalecaną metodą jest ablacja lub resekcja wątroby;
- 2) u chorych we wczesnym stadium (BCLC A) zaleca się wykonanie resekcji lub ablacji (gdy zmiana pojedyncza), ablacja lub przeszczepienie wątroby (gdy 2–3 zmiany);
- 3) w stadium pośrednim (BCLC B) zależnie od dodatkowych kryteriów zaleca się przeszczepienie wątroby, chemoembolizację przez tętniczą lub leczenie systemowe;
- 4) w stadium zaawansowanym (BCLC C) postępowaniem z wyboru jest leczenie systemowe;
- 5) w stadium terminalnym (BCLC D) jedyną zalecaną metodą jest leczenie wspomagające (*Krawczyk 2024a, Reig 2022*).

Na schemacie poniżej przedstawiono strategię leczenia chorych na HCC zgodną z zaleceniami BCLC z 2022 r. (opracowanie własne za *Reig 2022*). Szczegółowo leczenie pierwszej linii w poszczególnych stadiach opisano poniżej.

Wykres 2. Strategia leczenia chorych na HCC zgodna z zaleceniami BCLC z 2022 r. (opracowanie własne za Reig 2022).



IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

BCLC-0

Postępowanie w przypadku chorych z BCLC-0 zależy od możliwości kwalifikacji do przeszczepienia wątroby oraz specyficznych profili klinicznych, jak opisano oraz co przedstawiono na schemacie powyżej. Należy jednak mieć na uwadze, że decyzje dotyczące leczenia pacjentów w stadium BCLC-0 mogą być modyfikowane przez różne czynniki, które uniemożliwiają zastosowanie określonego leczenia i uzasadniają inną rekomendację niż ta zaproponowana na schemacie. Możliwość przeszczepienia wątroby (LT, z ang. *liver transplantation*) powinna być rozważana ze względu na wysokie ryzyko nawrotu choroby. Jeśli przeszczepienie jest opcją, a pacjent spełnia kryteria chirurgiczne, resekcja powinna być pierwszym wyborem. Jednak jeśli wzorce patologiczne wskazują na zwiększone ryzyko nawrotu (np. mikroskopowy naciek naczyń, ogniska satelitarne) można skłaniać się do rozważenia LT ze względu na takie ryzyko. Ablacja za pomocą fal radiowych lub mikrofal jest preferowaną techniką, podczas gdy przezskórne wstrzyknięcie etanolu wciąż jest stosowane u wybranych pacjentów, u których istnieją obawy techniczne lub dotyczące bezpieczeństwa. Jeśli ablacja (przezskórna lub laparoskopowa, jeśli konieczna) nie jest możliwa z jakiegokolwiek powodu (lokalizacja guza, dostępność itp.), pacjent może być rozważony jako kandydat do resekcji chirurgicznej. Gdy ta opcja również nie jest możliwa, preferowaną metodą leczenia jest chemoembolizacja przez tętniczą (TACE, z ang. *transarterial chemoembolization*), jak i również skuteczna radioembolizacja przezcewnikowa (TARE, z ang. *transarterial radioembolization*). TARE może być rozważane u pacjentów z pojedynczymi guzkami o średnicy mniejszej niż 8 cm (Reig 2022).

BCLC-A

Podejście do leczenia pacjentów z HCC w stadium BCLC-A różni się w zależności od liczby guzów i stopnia upośledzenia funkcji wątroby. Ocena funkcji wątroby powinna uwzględniać obecność istotnego klinicznie nadciśnienia wrotnego (CSPH, z ang. *clinically significant portal hypertension*), ponieważ wykazano, że obecność CSPH (zdefiniowanego jako gradient ciśnienia żylnego wątrobowego [HVPG, z ang. *hepatic venous pressure gradient*] >10 mmHg) związana jest z wyższym ryzykiem powikłań pooperacyjnych i niższą długoterminową przeżywalność. Należy przy tym zauważyć, że dokładność pomiaru HVPG jest kontrowersyjna u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (Reig 2022).

Pacjenci bez CSPH mogą być rozważani jako kandydaci do resekcji. Decyzja powinna uwzględniać obciążenie guzem, jego lokalizację oraz potencjalną kwalifikację do LT w przypadku, gdy profil patologiczny resektowanego guza HCC wskazuje na wysokie ryzyko nawrotu (np. obecność mikroinwazji naczyń lub zmian satelitarnych). Jeśli badanie patologiczne nie wskazuje na takie okoliczności, przeżywalność

oferowana przez ablację w przypadku guzów HCC ≤ 3 cm może być konkurencyjna w stosunku do resekcji. Ze względu na mniejszą inwazyjność i koszt, ablacja może mieć pierwszeństwo, jednak resekcja jest preferowana w przypadku większych guzków lub tych w lokalizacjach wysokiego ryzyka dla ablacji (np. w pobliżu pęcherzyka żółciowego) (Reig 2022).

U chorych ze stwierdzonym CSPH resekcja chirurgiczna wiąże się z istotnym ryzykiem, a przeszczepienie wątroby oferuje lepsze przeżycie średnio- i długoterminowe. Jeśli LT nie jest możliwe, a ablacja ma ograniczoną skuteczność w przypadku dużych guzów, można rozważyć laparoskopową resekcję, jeśli guz HCC znajduje się w odpowiedniej lokalizacji, a CSPH jest w niewielkim stopniu zaawansowane. Niestety, brak ustalonej wartości granicznej ciśnienia wrotnego uniemożliwia jednoznaczną rekomendację (Reig 2022).

Zaleca się, by pacjentów z wieloogniskową chorobą mieszczącą się w granicach kryteriów mediolańskich (do 3 guzków HCC, każdy ≤ 3 cm) leczyć za pomocą LT, ponieważ ablacja i resekcja wiążą się z wysokim ryzykiem nawrotu HCC. Trwa debata na temat postępowania w sytuacji, gdy LT nie jest możliwe, gdzie jako potencjalne możliwości leczenia rozważane są resekcja, ablacja lub TACE. Ocenia się, że niezbędne są dalsze badania kliniczne, tak aby określić, kiedy resekcja chirurgiczna lub ablacja powinny mieć pierwszeństwo przed TACE u pacjentów z maksymalnie trzema guzkami, gdyż te opcje mogą zapewnić bardzo konkurencyjne wskaźniki przeżycia u pacjentów z wczesnym stadium choroby, zachowaną funkcją wątroby i dobrym stanem zdrowia (Reig 2022).

BCLC-B

W obrębie chorych kwalifikowanych jako BCLC-B stwierdza się duże zróżnicowanie wielkości guza. Rokowanie w tej grupie jest również zależne od stężenia AFP oraz stopnia upośledzenia funkcji wątroby, nawet jeśli pacjent wciąż należy do klasy A w skali Child-Pugh, brak jest jednak wyraźnych wartości progowych dla tych parametrów. Indywidualny profil pacjenta może również decydować o tym, czy należy preferować LT, TACE, czy terapię systemową. W wersji BCLC z 2022 roku stadium BCLC-B zostało podzielone na trzy grupy pacjentów w zależności od obciążenia guzem i funkcji wątroby (Reig 2022).

Pierwsza podgrupa chorych BCLC-B obejmuje pacjentów z dobrze zdefiniowanymi guzkami HCC. Mogą oni być kandydatami do LT, jeśli spełniają „rozszerzone kryteria przeszczepienia wątroby” zgodnie z wytycznymi danego ośrodka. Propozycje takiego rozszerzenia kryteriów LT istnieją od kilku lat – niewielkie zwiększenie rozmiaru lub liczby guzów może zapewnić konkurencyjne wyniki przeżycia, choć wiąże się z nieco większym ryzykiem nawrotu, co obniża długoterminowe przeżycie. Podobne wyniki odnotowano w przypadku pacjentów, u których rozwój choroby nieznacznie przekracza kryteria mediolańskie, ale jest

bezobjawowy. Przeżycie tych pacjentów może być konkurencyjne w porównaniu z pacjentami spełniającymi kryteria mediolańskie, jednak odbywa się to kosztem większej liczby nawrotów i niższego długoterminowego przeżycia. Decyzja o zaakceptowaniu rozszerzonych kryteriów jest uzależniona od wpływu takiego rozszerzenia na dostęp do LT dla innych wskazań oraz minimalnych wyników, jakie powinny zostać osiągnięte dla każdego wskazania. Podwyższone wartości AFP przewidują wyższe ryzyko nawrotu HCC, a tym samym niższe przeżycie. Kilka grup badawczych ustaliło graniczne wartości AFP, powyżej których LT nie jest rozważane. Obecnie stosuje się wartość odcięcia wynoszącą 1 000 ng/dl jako kryterium wykluczenia. Chociaż wstępne leczenie pomostowego w celu redukcji wymiarów HCC (*down-staging*) może obniżyć poziom AFP, brak jest solidnych danych określających wielkość i/lub czas trwania redukcji wymaganych przed rozważeniem LT (Reig 2022).

Do drugiej podgrupy BCLC-B należą pacjenci bez możliwości LT, ale z zachowanym przepływem wrotnym i określonym obciążeniem guzem, co sugeruje możliwość selektywnego dostępu do tętnic zasilających guz. Tacy pacjenci są kandydatami do TACE. Jeśli jednak pacjenci ci nie spełniają rozszerzonych kryteriów dla LT lub kryteriów TACE należy rozważyć terapię systemową (Reig 2022).

Do trzeciej podgrupy BCLC należą pacjenci z rozlanym, naciekającym HCC i rozległym zajęciem wątroby. Tacy pacjenci nie odnoszą korzyści z TACE i preferowaną opcją leczenia powinna być terapia systemowa, chociaż nie ma ściśle określonych granic, kiedy należy ją zastosować (Reig 2022).

BCLC-C

Stadium BCLC C obejmuje pacjentów z obecnością nacieku naczyniowego lub przerzutów pozawątrobowych, którzy są nadal stosunkowo w dobrym stanie (co odzwierciedla wskaźnik sprawności ECOG <2 w ocenie wstępnej) oraz mających zachowaną funkcję wątroby. Z tego względu pacjenci w dobrym stanie ogólnym i z zachowaną funkcją wątroby (ECOG 0-2 oraz wynikiem w skali Chil-Pugh A/B) powinni być oceniani pod kątem kwalifikacji do terapii systemowej. Aktualnie dostępne są różne skuteczne opcje terapii pierwszej, drugiej i kolejnych linii, o ile pacjenci spełniają kryteria rejestracyjne dla poszczególnych leków (Reig 2022). W pierwszej linii leczenia systemowego opcje leczenia obejmują przede wszystkim zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz tremelimumabu z durwalumabem (NCCN 1.2025, Reig 2022) oraz monoterapii np. sorafenibem (NCCN 1.2025).

Należy jednak podkreślić, że istnieją obawy dotyczące bezpieczeństwa terapii takich jak sorafenib, lenwatynib czy skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem, które sprawiają, że niektóre z nich nie są

odpowiednie dla części pacjentów. Przykładowo, około 15% pacjentów nie toleruje sorafenibu, a u kolejnych 35% konieczna jest redukcja dawki (*ESMO 2018*).

Profil bezpieczeństwa skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem będącego standardową terapią dla chorych na HCC nie jest optymalny i wymaga zapewnienia specjalistycznej opieki w trakcie leczenia tym schematem. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem konieczne jest wykonanie gastrokopii w celu wykrycia żylaków przełyku wysokiego ryzyka, a w przypadku ich obecności zaleca się podwiązanie endoskopowe. Ocenia się, że około 20% chorych na zaawansowanego HCC, u których występuje wysokie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego/przełyku, może być narażona na gorszy profil bezpieczeństwa wynikający ze stosowania schematu skojarzonego atezolizumabu z bewacyzumabem. Alternatywą dla tego schematu jest wnioskowany schemat durwalumab + tremelimumab, dla którego zakłada się przejmowanie udziałów skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa i brak konieczności gastrokopii i zaopatrywania krwawień (*ChPL Tecentriq 2024, Hsu 2021, Llovet 2022*). Dodatkowe zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjentów stanowią związane z tą terapią powikłania sercowo-naczyniowe (*ChPL Tecentriq 2024, Economopoulou 2015, Llovet 2022*). Istotne jest również, że w trakcie leczenia mogą pojawić się przeciwciała przeciwlekowe (ADA, z ang. *anti-drug antibody*), co wiąże się z niekorzystnymi wynikami klinicznymi, a których wystąpienie nie jest możliwe do przewidzenia przed rozpoczęciem terapii. W jednym z badań ADA anty-C2D1 zaobserwowano u 17,4% pacjentów (*Chon 2022*), a w badaniu *IMbrave 150* częstość występowania ADA i przeciwciał neutralizujących (NAb, z ang. *neutralizing antibodies*) wynosiła odpowiednio 29,6% i 21,0% (*Wu 2022*).

Dodatkowo, dla żadnej z tych terapii, poza schematem skojarzonym durwalumabu z tremelimumabem, nie wykazano wydłużenia przeżycia powyżej 24 miesięcy. Mediana przeżycia dla lenwatinibu wynosiła 13,6 miesiąca (*Yamashita 2020*), dla sorafenibu 12,3-13,4 miesiąca (*Yamashita 2020*) i 19,2 miesiąca dla skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem (*Finn 2021*). Dostępne dane wskazują również na ograniczoną długoterminową przeżywalność, gdzie roczna przeżywalność dla sorafenibu wynosiła 44% i była niewiele wyższa niż odnotowana 33% w grupie placebo (*Llovet 2008*). Z kolei dla skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem brak jest danych dotyczących przeżycia powyżej 24 miesięcy, przy medianie czasu obserwacji w zaktualizowanej analizie z badania *IMbrave-150* wynoszącej 15,6 miesięcy (*Finn 2021*).

Skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem jest stosowane u polskich chorych na HCC z Child-Pugh A od 1 maja 2022 r., co powoduje że w chwili obecnej, po upływie 3 lat praktyka kliniczna w Polsce w

zakresie stosowania immunoterapii u tych pacjentów jest ustabilizowana. Jednocześnie wskazuje to, że schemat durwalumab + tremelimumab będzie przejmował udziały skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem w populacji chorych na HCC z Child-Pugh A, z uwagi na jego lepszy profil bezpieczeństwa, niewymagający dodatkowych nakładów finansowych i specjalistycznej opieki związanej z profilaktyką/leczaniem krwawień. Dla chorych na HCC z Child-Pugh B7 jedyną opcją leczenia jest sorafenib, dlatego zakłada się, że schemat durwalumab + tremelimumab będzie przejmował udziały sorafenibu wyłącznie w tej populacji.

Leczenie po progresji choroby lub przerwaniu leczenia z powodu toksyczności do 2020 r. obejmowało jedynie zastosowanie sorafenibu. Obecnie dostępne opcje drugiej linii obejmują także regorafenib (skuteczny u pacjentów tolerujących sorafenib), kabozantynib (stosowany niezależnie od tolerancji na sorafenib, również w trzeciej linii leczenia), ramucyrumab (skazany przy poziomie AFP >400 ng/dl, niezależnie od tolerancji sorafenibu) (Reig 2022).

BCLC-D

Pacjenci z poważnymi objawami związanymi z rakiem (ECOG >2) i/lub znacznie upośledzoną funkcją wątroby, którzy nie kwalifikują się do LT z powodu obciążenia HCC lub czynników niezwiązanych z HCC, charakteryzują się krótkim czasem przeżycia i zaliczają się do stadium BCLC-D. Rozwój HCC u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, którzy w innym przypadku mogliby kwalifikować się do LT, może wymagać ich zakwalifikowania na listę oczekujących, jeśli obciążenie nowotworowe nie przekracza ustalonych kryteriów. Niemniej jednak, z powodu przewlekłej choroby wątroby, leczenie HCC nie wpłynie na oczekiwane przeżycie i nie przyniosłoby korzyści. W takich przypadkach konieczne jest objawowe leczenie wspomagające oraz koordynacja opieki paliatywnej (Reig 2022).

Koncepcja migracji chorych między grupami BCLC na różnym etapie leczenia oraz ocena odpowiedzi na zastosowaną terapię

W onkologii progresja nowotworu jest konwencjonalnie uznawana za niekorzystne zdarzenie, które wskazuje na niepowodzenie leczenia i konieczność przejścia na kolejną linię terapii. Jednakże u pacjentów z HCC leczonych resekcją chirurgiczną, ablacyjną lub TACE progresja nowotworu może oznaczać pojawienie się nowych zmian wewnątrzwątrobowych, które można skutecznie leczyć ponowną interwencją. Progresja może przyjmować różne wzorce:

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

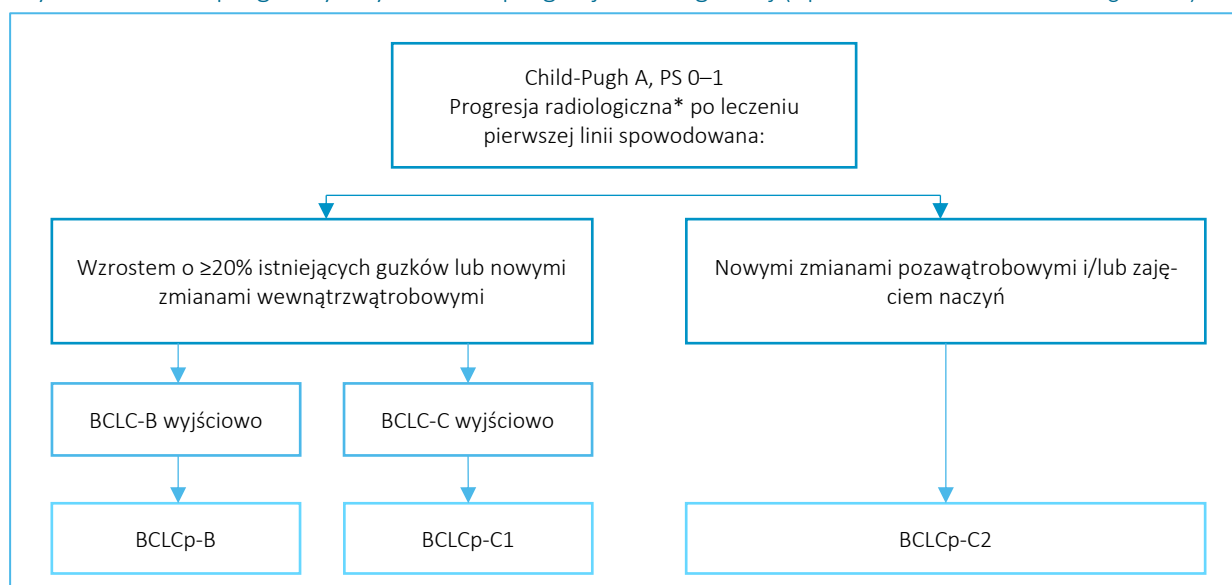
w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego
lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

- nowe zmiany wewnątrzwątrobowe: jeśli stan ogólny pacjenta (funkcja wątroby i status fizyczny) pozostaje stabilny, możliwe jest ponowne zastosowanie TACE, które może przynieść odpowiedź na leczenie;
- progresja z naciekaniem żyły wrotnej, rozprzestrzenieniem pozawątrobowym lub objawami związanymi z rakiem lub znaczącym upośledzeniem funkcji wątroby: w takich przypadkach TACE nie jest zalecane, a terapia systemowa staje się odpowiednią opcją (Reig 2022).

Podobne podejście dotyczy pacjentów otrzymujących terapię systemową. Progresja związana z nowymi zmianami wewnątrzwątrobowymi lub wzrostem istniejących zmian wiąże się z lepszym rokowaniem w porównaniu do progresji obejmującej naciekanie naczyń lub rozprzestrzenienie pozawątrobowe (Reig 2022).

Model prognostyczny BCLC dla progresji obejmuje klasyfikację pacjentów w oparciu o wzorce progresji zobrazowane na schemacie poniżej.

Wykres 3. Model prognostyczny BCLC dla progresji radiologicznej (opracowanie własne za Reig 2022).



* wg kryteriów RECIST v1.1.

Rozpoczęcie leczenia systemowego jest możliwe zarówno u chorych w stadium BCLC-B jak i BCLC-C. Pacjenci początkowo zaklasyfikowani początkowo jako stadium BCLC-B mogą nadal mieścić się w tym stadium mimo progresji i zostać opisani jako BCLCp-B. Z kolei pacjenci w stadium BCLC-C mogą zostać zaklasyfikowani jako:

- BCLCp-C1: jeśli stwierdzona zostanie progresja ograniczona do nowych miejsc wewnątrzwątrobowych lub wzrost istniejących zmian;
- BCLCp-C2: jeśli stwierdzona progresja z nowym zajęciem naczyń lub rozprzestrzenieniem pozawątrobowym (Reig 2022).

Klasyfikacja wzorców progresji ma kluczowe znaczenie w projektowaniu badań klinicznych oraz w dostosowywaniu terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta. Model BCLC uwzględniający progresję zapewnia bardziej zindywidualizowane podejście do zarządzania pacjentami z HCC, poprawiając rokowanie i jakość opieki (Reig 2022).

2.9.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 02.04.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia systemowego stosowanego w I linii (rzucie) u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym. Z uwagi na datę rejestracji ocenianej terapii, do analizy włączono dokumenty opublikowane w języku angielskim od 2024 r. lub polskim bez ograniczenia czasowego.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTOK/PTG 2022)*;
- *European Society for Medical Oncology (ESMO 2025)*;
- *European Association for the Study of the Liver (EASL 2025)*;
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 1.2025)*;
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO 2024, ASCO 2024a)*.

Rozpatrując poniższe wytyczne należy mieć na uwadze, że jedynie najnowsze z nich, wydane przez ESMO, EASL, NCCN i ASCO, odwołują się do zaktualizowanej klasyfikacji BCLC, podczas gdy dokument krajowy PTOK/PTG opracowano w oparciu o starsze wytyczne BCLC, gdzie dla chorych w stadium BCLC B generalnie nie zalecano leczenia systemowego. Odnalezione dokumenty uwzględniają również różne schematy/terapię zalecane w ramach leczenia systemowego, zależnie od ich dostępności/statusu rejestracyjnego w okresie opracowywania zaleceń.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami podstawę leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC:

- dla pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii stanowi skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem (schemat STRIDE badania *HIMALAYA*) lub atezolizumabu z bewacyzumabem (schemat badania *Imbrave 150*);
- dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia immunoterapią stanowi leczenie sorafenibem lub lenwatynibem w monoterapii.

W wytycznych ESMO skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem zostało uznane na równi ze skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem za standard leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC wsparty najwyższym poziomem dowodów (kategoria rekomendacji I, A), z najwyższym stopniem klinicznej korzyści według ESMO (stopień 5), nadawanym terapiom znacząco wydłużającym przeżycie i poprawiającym czas do pogorszenia jakości życia. 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.

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

Według wytycznych EASL chorym na zaawansowanego HCC, z zachowaną czynnością wątroby (Child-Pugh A) i sprawnością ECOG 0-1 należy zaoferować schematy leczenia zawierające co najmniej jeden inhibitor PD-1 lub PD-L1, pod warunkiem braku przeciwwskazań (poziom dowodów 1, silne zalecenie). W dyskusji do wytycznych wskazano, że **na podstawie wyników globalnych badań *IMbrave150* i *HIMALAYA* terapia skojarzona zawierająca inhibitory PD-1 lub PD-L1 powinna być uznana za standard leczenia**

pierwszej linii u pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania schematu z immunoterapią. Nie ma dowodów potwierdzających wyższość jednej opcji nad drugą.

Zgodnie z zaleceniami ASCO jako leczenie pierwszej linii u chorych na zaawansowanego HCC, z Child-Pugh A oraz statusem sprawności ECOG 0-1 mogą zostać uznane schematy skojarzone atezolizumab + bewacyzumab lub durwalumab + tremelimumab (siła rekomendacji: silna). U pacjentów otrzymujących atezolizumab + bewacyzumab zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku żylaków przełyku oraz ich leczenie, a przy wyborze między obiema terapiami skojarzonymi należy wziąć pod uwagę ryzyko krwawienia i zakrzepicy związane z inhibitorem VEGF – bewacyzumabem.

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. W kluczowych badaniach klinicznych zaobserwowano wysoką częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) oraz przerwania terapii w grupach otrzymujących niwolumab + ipilimumab i kamrelizumab + riwoceranib. TRAEs 3-4 stopnia odnotowano u 84% i 81% pacjentów leczonych skojarzeniami niwolumab + ipilimumab i kamrelizumab + riwoceranib, natomiast przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u odpowiednio 18% oraz 16,9% pacjentów.

Pozostałe zalecane metody leczenia systemowego obejmują leczenie z zastosowaniem sorafenibu (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 1; PTOK/PTG: I, A; ESMO: I, A, MCBS 3; ASCO: rekomendacja silna), którego zastosowanie zgodnie z wytycznymi ASCO i ESMO można rozpatrywać wyłącznie w sytuacji przeciwwskazań do zastosowania ICI lub lenwatynibu (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 1; PTOK/PTG: I, B; ESMO: I, A; ASCO: rekomendacja silna) lub durwalumabu (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 pembrolizumabu (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 2B).

Zgodnie z wytycznymi ESMO w przypadku chorych z Child-Pugh B7 można również (warunkowo) rozważać zastosowanie immunoterapii, co w dalszej perspektywie mogą potwierdzić wyniki trwające w tej grupie chorych ocen nowych immunoterapii. Przykładem jest ocena skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem w ramach badania *SIERRA* (NCT05883644), gdzie ocenia się m.in. pacjentów z Child-Pugh B7/8, a dla której wstępne wyniki spodziewane są w połowie tego roku.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Szczegółowo zalecenia te omówiono w tabeli poniżej. W załączniku 10.1 przedstawiono klasyfikację jakości dowodów naukowych oraz siły zaleceń/rekomendacji dla poszczególnych dokumentów.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Tabela 16. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia systemowego w I linii u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, 2022 (PTOK/PTG 2022)	• U chorych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym w dobrym stanie sprawności ogólnej i z zachowaną dobrą czynnością wątroby (klasa A według Child-Pugh) leczenie systemowe wpływa na poprawę rokowania [I, A]; • U osób bez przeciwwskazań do immunoterapii zalecanym leczeniem pierwszej linii jest skojarzenie atezolizumabem z bewacyzumabem [I, A]; • Jeżeli bewacyzumab z atezolizumabem nie może być zastosowany, chorzy powinni otrzymać sorafenib [I, A]; • Sorafenib może być bezpiecznie stosowany u chorych z sumą punktów 7 w skali Child-Pugh [III, B]; • Lenwatinib nie jest lekiem gorszym niż sorafenib [I, B];
European Society for Medical Oncology (ESMO 2025)	• Terapia systemowa jest zalecana dla pacjentów z chorobą w stadium pośrednim, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego lub u których doszło do progresji mimo zastosowania takich terapii (BCLC B), oraz dla pacjentów z zaawansowanym HCC i dobrą funkcją wątroby (BCLC C). Algorytm leczenia systemowego zaawansowanego HCC w I linii leczenia przedstawiono na schemacie poniżej. <pre> graph TD A[leczenie systemowe zaawansowanego HCC 1] --> B[BCLC B-C 2] A --> C[BCLC D] B --> D[kwalifikujący się do zastosowania ICI] B --> E[niekwalifikujący się do zastosowania ICI] D --> F["atezolizumab + bewacyzumab [I, A; MCBS 5] 3 durwalumab + tremelimumab [I, A; MCBS 5] 3 kamrelizumab + riwoceranib [I, B] 4 niwolumab + ipilimumab [I, B] 4 durwalumab [I, A; MCBS 4] 3 tislelizumab [I, A] 4,5"] E --> G["lenwatinib [I, A] 6 sorafenib [I, A, MCBS 3] 3"] C --> H["BSC (w tym SBRT w celu łagodzenia bólu) [III, A]"] </pre>
	1 – u wybranych pacjentów możliwe jest zastosowanie leczenia lokoregionalnego; 2 – pacjenci z dobrze zachowaną funkcją wątroby i ECOG PS 0-1; 3 – ESMO-MCBS v1.1 został użyty do obliczenia wyników dla terapii/wskazań zatwierdzonych przez EMA lub FDA; 4 – terapia niezatwierdzona przez EMA ani FDA; 5 – u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii skojarzonych z ICI; 6 – wykazana nie gorsza skuteczność wobec sorafenibu wg ESMO-MCBS v1.1.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	<u>Zalecenia dotyczące pierwszej linii leczenia:</u> - dla pacjentów z dobrze zachowaną funkcją wątroby i ECOG PS 0-1 (BCLC B-C): - zaleca się zastosowanie skojarzeń atezolizumab + bewacyzumab [I, A; ESMO–MCBSv1.1: 5] lub durwalumab + tremelimumab [I, A; ESMO–MCBSv1.1: 5]; - u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym zaleca się przesiewowe badanie w kierunku żylaków przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem +bewacyzumabem [IV, A]; - zastosowanie mogą również znaleźć skojarzenia kamrelizumab + riwoceranib [I, B; terapia niezatwierdzona przez EMA ani FDA] lub niwolumab + ipilimumab [I, B; terapia niezatwierdzona przez EMA ani FDA]; durwalumab [I, A; terapia zatwierdzona przez EMA; niezatwierdzona przez FDA] lub tislelizumab [I, A; terapia niezatwierdzona przez EMA ani FDA] powinny być rozważane u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do terapii skojarzonych z ICI; lenwatinib [I, A; dla którego wykazano <i>non-inferiority</i> vs. sorafenib wg ESMO–MCBSv1.1] lub sorafenib [I, A; ESMO–MCBSv1.1: 3] są zalecane dla pacjentów z przeciwwskazaniami do ICI; - dla pacjentów ze słabą funkcją wątroby i/lub ECOG PS ≥2 (BCLC D): Zaleca się najlepszą opiekę wspomagającą, w tym stereotaktyczną radioterapię ciała (SBRT) w celu łagodzenia bólu [III, A]
European Association for the Study of the Liver, 2025 (EASL 2025)	- U chorych na zaawansowanego HCC, zachowaną czynnością wątroby (Child-Pugh A) i sprawnością ECOG 0-1 należy zaoferować schematy leczenia zawierające co najmniej jeden inhibitor PD-1 lub PD-L1, pod warunkiem braku przeciwwskazań [poziom dowodów 1, silne zalecenie]. wybór terapii systemowej nie powinien być uzależniony od etiologii choroby [poziom dowodów 1, silne zalecenie]; W treści wytycznych wymieniono takie terapie systemowe jak: atezolizumab + bewacyzumab, durwalumab + tremelimumab, niwolumab + ipilimumab, lenwatinib, sorafenib. W dyskusji do wytycznych wskazano, że na podstawie wyników globalnych badań <i>IMbrave150</i> i <i>HIMALAYA</i> terapia skojarzona zawierająca inhibitory PD-1 lub PD-L1 powinna być uznana za standard leczenia pierwszej linii u pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania ICI (i bewacyzumabu). Nie ma dowodów potwierdzających wyższość jednej opcji nad drugą. Sorafenib i lenwatinib pozostają opcjami pierwszej linii u tych pacjentów, a zarówno monoterapia durwalumabem, jak i tislelizumabem mogą być również brane pod uwagę. Należy podkreślić, że wszystkie dotychczas opublikowane pozytywne badania obejmowały wyłącznie pacjentów z chorobą wątroby w klasie Child-Pugh A i statusem sprawności ECOG 0-1. Korzyści poza tymi kryteriami nie zostały udowodnione. - Po przerwaniu leczenia opartego na ICI z powodu progresji nowotworu lub działań niepożądanych związanych z leczeniem, u wybranych pacjentów można rozważyć terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) [poziom dowodów 4, słabe zalecenie]; - Pacjenci z zdekompensowaną marskością wątroby nie powinni rutynowo otrzymywać terapii systemowej poza perspektywnymi badaniami klinicznymi. Jednak w starannie dobranych przypadkach z łagodnym upośledzeniem czynności wątroby (Child-Pugh 7-8) można rozważyć terapię systemową [poziom dowodów 3, słabe zalecenie]
National Comprehensive Cancer Network, 2025 (NCCN 1.2025)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia zmian pozawątrobowych/choroby przerzutowej; uznanej za niekwalifikującą się do resekcji, przeszczepienia lub leczenia miejscowego</u> Zaleca się leczenie udział w badaniach klinicznych, leczenie systemowe lub BSC. W ramach leczenia systemowego możliwe do zastosowania są:
IMFINZI (durwalumab) IMJUDO (tremelimumab)	w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
American Society of Clinical Oncology , 2024 (ASCO 2024, ASCO 2024a)	• opcje preferowane: atezolizumab + bewacyzumab¹ [1]; durwalumab + tremelimumab [1]; • inne rekomendowane schematy: durwalumab [1]; lenwatynib [1]; sorafenib [1], tislelizumab [1]; niwolumab + ipilimumab [2A]; pembrolizumab [2B].
	• Atezolizumab + bewacyzumab lub durwalumab + tremelimumab mogą być stosowane jako leczenie pierwszej linii u chorych na HCC, z Child-Pugh A oraz statusem sprawności ECOG 0-1 [jakość dowodów: umiarkowana do wysokiej, siła rekomendacji: silna]; Dodatkowe zalecenia związane z powyższą rekomendacją: ○ U pacjentów otrzymujących atezolizumab + bewacyzumab zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku żylaków przełyku oraz ich leczenie (jeśli występują) przed rozpoczęciem terapii, zgodnie z wytycznymi danej placówki. ○ Wybór pomiędzy opcjami terapeutycznymi wymienionymi w rekomendacji powyżej powinien być wynikiem wspólnej decyzji lekarza i pacjenta (oraz opiekuna, jeśli dotyczy), uwzględniającej takie czynniki jak historia choroby, toksyczność leczenia, koszty, cele terapii, preferencje pacjenta oraz przewidywane korzyści z leczenia. ○ Przy wyborze między obiema terapiami skojarzonymi należy wziąć pod uwagę ryzyko krwawienia i zakrzepicy związane z inhibitorem VEGF – bewacyzumabem. ○ Pacjenci z aktywną lub wcześniej zdiagnozowaną chorobą autoimmunologiczną powinni rozważyć ryzyko działań niepożądanych związanych z odpowiedzią immunologiczną, jakie mogą wystąpić przy stosowaniu skojarzeń atezolizumab + bewacyzumab lub durwalumab + tremelimumab • W przypadku przeciwwskazań do stosowania skojarzeń atezolizumab + bewacyzumab lub durwalumab + tremelimumab, jako leczenie pierwszej linii u chorych na zaawansowanego HCC, z Child-Pugh A oraz ECOG 0-1 można zastosować sorafenib, lenwatynib lub durwalumab [jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna]; Dodatkowe zalecenia związane z powyższą rekomendacją: ○ Wybór pomiędzy opcjami terapeutycznymi wymienionymi w rekomendacji powyżej powinien być wynikiem wspólnej decyzji lekarza i pacjenta (oraz opiekuna, jeśli dotyczy), uwzględniającej takie czynniki jak historia choroby, toksyczność leczenia, koszty, cele terapii, preferencje pacjenta oraz przewidywane korzyści z leczenia.
1	pacjenci leczeni skojarzeniem atezolizumab + bewacyzumab powinni przejść odpowiednią ocenę endoskopową i, jeśli to konieczne, leczenie żylaków przełyku w ciągu około 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii lub zgodnie z praktyką instytucji oraz oceną ryzyka krwawienia.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

2.9.2 Finansowanie leczenia

Zgodnie z aktualnym Obwieszczenia Ministra Zdrowia we wskazaniu zaawansowany lub nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy (HCC) u osób dorosłych, refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego: „*Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)*”:
 - atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem – pierwsza linia leczenia pacjentów, u których nie stosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego;
 - kaboatynib – druga linia leczenia u pacjentów po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii;
- w ramach chemioterapii:
 - bewacyzumab – jako terapia stosowana wyłącznie w skojarzeniu z atezolizumabem (ICD-10 C22.0; bewacyzumab stosowany w dawce 15 mg/kg masy ciała, podawanej we wlewie dożylnym co trzy tygodnie; leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań ograniczających możliwość kontynuowania);
 - sorafenib – wskazany dla pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego (HCC; ICD-10 C22.0), którzy wcześniej nie zostali poddani systemowemu leczeniu z powodu HCC (leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie);
 - we wskazaniu nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych i/lub rak komórek wątroby refundowane są: karboplatyna (ICD-10 C22), cisplatyna (ICD-10 C22, C22.0), cyklofosfamid (ICD-10 C22, C22.0), dakarbazyna (ICD-10 C22, C22.0), doksorubicyna (ICD-10 C22, C22.0), etopozyd (ICD-10 C22, C22.0), fluorouracyl (ICD-10 C22, C22.0), ifosfamid (ICD-10 C22, C22.0), irynotekan (ICD-10 C22, C22.0), winkrystyna (ICD-10 C22, C22.0), winorelbina (ICD-10 C22, C22.0) (MZ 19/03/2025).

2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) to nowotwór złośliwy o bardzo złym rokowaniu, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym stadium choroby, dla których nie ma możliwości zastosowania leczenia operacyjnego ani terapii lokoregionalnych. 5-letnia przeżywalność w przypadku HCC wynosi mniej niż 10%, a średni czas życia pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego, to jedynie kilka miesięcy. Jak wskazano w części dotyczącej wpływu choroby na jakość życia, **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.

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. Wciąż jednak głównym celem leczenia u chorych na HCC jest wydłużenie przeżycia, przy niepogorszonej lub poprawionej jakości życia. 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 gastrokopii w celu wykrycia żylaków przełyku wysokiego ryzyka, a w przypadku ich obecności również podwiązania endoskopowego generuje dodatkowe koszty po stronie płatnika i jednocześnie sprawia, że schemat ten nie ma optymalnego profilu bezpieczeństwa. 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.

Warto również zaznaczyć, że **żadna z dostępnych terapii nie wykazała dotychczas wydłużenia przeżycia powyżej 24 miesięcy** – odnotowywane w badaniach mediany przeżycia wynosiły 13,6 miesiąca dla

lenwatinibu, 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.

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 w ramach 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.

Z uwagi na powyższe istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia dodatkowych terapii, które mogłyby znacząco wydłużyć przeżycie u wszystkich pacjentów z neresekcyjnym HCC, 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 żyłaków przełyku, dlatego przed jego podaniem zaleca się wykonanie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu diagnostyki i leczenia ewentualnych żyłaków i odpowiedniego zarządzania profilem bezpieczeństwa zastosowania terapii schematem atezolizumab z bewacyzumabem.

W przeciwieństwie do badania *IMbrave150*, w próbie *HIMALAYA* endoskopia nie była wymagana, z uwagi na co skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem 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. Z uwagi na znany profil toksyczności terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem, przeciwwskazania do leczenia nią powinny również prawdopodobnie obejmować pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Jednocześnie terapia skojarzona durwalumabem i tremelimumabem spełnia kryteria najwyższego stopnia klinicznej korzyści według ESMO (stopień 5), nadawany terapiom dzięki znacząco wydłużającym przeżycie i poprawiającym czas do pogorszenia jakości życia. W badaniu III fazy *HIMALAYA* dla skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem wykazano **znamienne korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego** – 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). 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 terapię. Co istotne, **wyniki te wskazują na opóźnienie pogorszenia w szerokim zakresie objawów zgłaszanych przez pacjentów** (tj. zmęczenia, utraty apetytu, bólu brzuch). Poprawa całkowitego przeżycia jest również wspierana przez korzyści w zakresie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) oraz dłuższy czas trwania odpowiedzi (DoR).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa *HIMALAYA* dla skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem były zgodne z znanym profilem bezpieczeństwa każdego z leków. 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 żyłaków przełyku lub przewodu pokarmowego), mimo że pacjenci nie musieli przechodzić endoskopii w celu wykrycia żyłaków 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.

Objęcie refundacją tego skojarzenia lekowego stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów i klinicystów. **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*).

3 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem jest zarejestrowany do leczenia pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (*ChPL IMFINZI 2025*).

W ramach wnioskowanego programu lekowego zakłada się objęcie refundacją durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem w pierwszej linii leczenia raka wątrobowokomórkowego, u pacjentów, u których nie stosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego obejmują:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 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 odstępianie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w wielofazowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), ze wzmocnieniem w fazie tętnicznej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żylniej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna);
- 3) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność;
- 4) stan sprawności 0-1 według ECOG;
- 5) czynnościowy stan wątroby w kategorii A – B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh;
- 6) obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;
- 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego;
- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 9) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków;

- 10) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
- 11) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Pełną treść wnioskowanego programu lekowego zamieszczono w rozdziale 10.5.

4 Liczebność populacji docelowej

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

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

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” przedstawiono w projekcie opisu programu. Główne kryteria kwalifikowania pacjentów do programu obejmują:

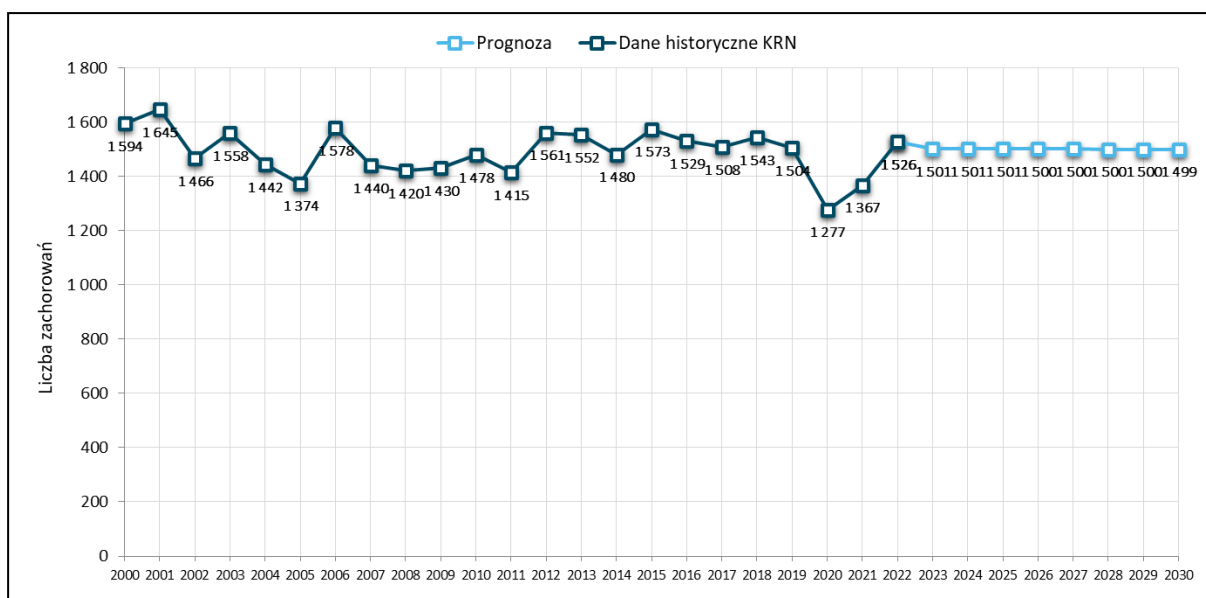
- wiek 18 lat i powyżej;
- histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i ze zmianami o średnicy ≥ 1 cm możliwe jest odstępianie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w wielofazowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żylniej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna);
- brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność;
- stan sprawności 0-1 według ECOG;
- czynnościowy stan wątroby w kategorii A – B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh,
- obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST,
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

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

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

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

Wykres 4. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka wątroby (ICD-10: C.22) w Polsce (w oparciu o dane KRN).



Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka wątroby w Polsce wynosi 1501 zarówno w 2025 roku i 1 500 w 2026 roku.

Udział chorych na raka wątrobowokomórkowego

Rak wątroby, któremu zgodnie z klasyfikacją ICD-10 przypisany jest kod C.22 (MZ 19/03/2025), obejmuje rozpoznania raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C.22.0) oraz raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICD-10: C.22.1). Odsetek zachorowań na raka wątrobowokomórkowego w wysokości 85% zaczerpnięto z analizy *El-Serag 2011*, który wykorzystano również w ramach oceny efektywności terapii skojarzonej atezolizumabu i bewacyzumabu w leczeniu HCC (*NICE TA666a*). Tym samym uzyskano liczbę nowych zachorowań na raka wątrobowokomórkowego w wysokości 1275 w obu kolejnych latach horyzontu analizy (2025 i 2026).

Odsetek pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC

Wnioskowane wskazanie dotyczące leczenia terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” obejmuje pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym.

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

Następnie przeprowadzono oszacowanie liczebności pacjentów z wczesnym HCC, u których doszło do nawrotu choroby. Do obliczeń wykorzystano dane z publikacji *Llovet 2024*, *Du 2024* i *Zhong 2024*, odnalezionych w ramach przeglądu zasobów internetowych. Zgodnie z informacjami w wymienionych przeglądach, nawrót choroby u zdiagnozowanych z wczesnym HCC następuje u znacznej części pacjentów (u 70% według *Du 2024* oraz u 50-70% według *Llovet 2024* i *Zhong 2024*), w okresie 5 lat od resekcji lub miejscowej ablacji HCC. W publikacji *Du 2024* zaznaczono dodatkowo, że u chorych zdiagnozowanych w stadium 0/A według BCLC, nawrót raportowano u 47,7% w okresie obserwacji wynoszącym 54,8 miesiąca (niecałych 5 lat), natomiast zgodnie z danymi w *Zhong 2024*, u pacjentów zdiagnozowanych w stadium „bardzo wczesnym” lub „wczesnym” według BCLC, nawrót następuje w 29,3%-40,7% przypadków (odpowiednio: u 29,3% po lokalnej ablacji oraz u 40,7% po hepatektomii; z uwagi na brak wyników dotyczących liczebności pacjentów, w analizie uwzględniono konserwatywnie odsetek 40,7%). Ostatecznie do oszacowania liczby pacjentów z progresją do zaawansowanego stadium HCC wykorzystano wartość średnią z wymienionych wyżej dokumentów, uzyskując liczbę 337 chorych z progresją do

zaawansowanego HCC w kolejnych latach horyzontu analizy. Szczegóły podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 17. Liczebność chorych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC.

	Odsetek	2025	Rok 2026	Źródło/komentarz
Chorzy z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC w momencie diagnozy				
Chorzy z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC	50%	638	638	Colagrande 2016
Chorzy z pierwotnym HCC, u których doszło do progresji do stadium zaawansowanego				
Chorzy z pierwotnym HCC, w tym:	50%	638	638	Colagrande 2016
	52,8%	337	337	Wartość średnia z Llovet 2024, Du 2024, Zhong 2024
Pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC				
Pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC- łącznie	-	974	974	Suma powyższych (wg Colagrande 2016 oraz wartości średniej z Llovet 2024, Du 2024, Zhong 2024)

Liczba chorych, kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu na etapie choroby zaawansowanej

Odsetek chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, którzy kwalifikują się do 1. linii leczenia przyjęto na 55,45% w oparciu o dane z raportu NICE TA666a. Tym samym liczbę pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC, kwalifikujących się do terapii 1. rzutu obliczono na 540, odpowiednio w 2025 i 2026 r.

Podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej dorosłych chorych z rozpoznaniem zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, kwalifikujących się do leczenia 1. linii, w 2025 i 2026 r. w rozważanym wskazaniu.

Tabela 18. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej – chorzy na zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC, w leczeniu pierwszego rzutu.

Kryterium	Odsetek	2025	2026	Źródło/komentarz
Prognozowana zapadalność na raka wątroby (ICD-10: C.22)	-	1501	1500	KRN 2025
Prognozowana liczba nowych rozpoznań raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C.22.0)	85%	1275	1275	El-Serag 2011

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Kryterium	Odsetek	2025	2026	Źródło/komentarz
Udział chorych z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC	50%	638	638	Colagrande 2016
Udział chorych z nowo zdiagnozowanym pierwotnym HCC	50%	638	638	
Udział chorych z pierwotnym HCC, u których doszło do progresji do stadium zaawansowanego	52,8%	337	337	Wartość średnia z Llovet 2024, Du 2024, Zhong 2024
Liczba pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym HCC (z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC + z pierwotnym HCC, u których doszło do progresji)	-	974	974	Suma z powyższych (wg Colagrande 2016 oraz wartości średniej z Llovet 2024, Du 2024, Zhong 2024)
Liczba chorych, kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu na etapie choroby zaawansowanej	55,45%	540	540	NICE TA666a
Liczba chorych spełniających kryteria	100%	540	540	

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

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

5 Opis ocenianej interwencji – durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T (*ChPL IMFINZI 2025*). Produkt leczniczy IMFINZI został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21 września 2018 r. (*ChPL IMFINZI 2025*).

30 stycznia 2023 r. decyzją Komisji Europejskiej rozszerzono zakres wskazań rejestracyjnych o możliwość zastosowania durwalumabu (produktu leczniczego IMFINZI) w skojarzeniu z tremelimumabem (produktem leczniczym IMJUDO) w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (*KE IMFINZI 2023*). Skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem, będącym inhibitorem CTLA-4, powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej (*ChPL IMFINZI 2025*).

W leczeniu HCC stosuje się durwalumab w dawce 1 500 mg i podawany w skojarzeniu z 300 mg i tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu, a następnie IMFINZI w monoterapii co 4 tygodnie (*ChPL IMFINZI 2025*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktów leczniczych IMFINZI z dnia 13 marca 2025 r. (*ChPL IMFINZI 2025*) oraz IMJUDO z dnia 14 lutego 2025 r. (*ChPL IMJUDO 2025*).

Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem.

		Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI	Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	- EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka - EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka	- EU/1/22/1713/001 fiołka 25 mg 34 - EU/1/22/1713/002 fiołka 300 mg
	Daty	- Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 21 września 2018 r. - Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2023 r. - Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 13 marca 2025 r.	- Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 20 lutego 2023 r. - Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 14 lutego 2025 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał-lek, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki)	Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami.
	Kod ATC	L01FF03	L01FX20
Dostępne preparaty		- Imfinzi 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 2,4 ml (jedna fiołka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu) - Imfinzi 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 10 ml (jedna fiołka z 10 ml koncentratu zawiera 500 mg durwalumabu)	IMJUDO 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 1,25 ml (jedna fiołka 1,25 ml koncentratu zawiera 25 mg tremelimumabu)

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

	Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI	Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO
		IMJUDO 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 15 ml (jedna fiolka 15 ml koncentratu zawiera 300 mg tremelimumabu)
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodkowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin. Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1k), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ang. <i>antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i>, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T. Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem CTLA-4 i durwalumabu, inhibitorem PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznym podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego. Właściwości farmakokinetyczne Farmakokinetykę (PK) durwalumabu oceniano zarówno w odniesieniu do produktu leczniczego IMFINZI stosowanego jako pojedynczy lek w skojarzeniu z chemioterapią, jak i w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w skojarzeniu z tremelimumabem oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem.	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. <i>cytotoxic T lymphocyte-associated antigen</i>, CTLA-4) ulega ekspresji głównie na powierzchni limfocytów T. Interakcja CTLA-4 ze swoimi ligandami, CD80 i CD86, ogranicza aktywację limfocytów T efektorowych, przy udziale wielu potencjalnych mechanizmów, ale głównie poprzez ograniczenie sygnalizacji kostymulującej za pośrednictwem CD28. Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego. Skojarzenie tremelimumabu, inhibitora CTLA-4 z durwalumabem, inhibitorem PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca w stadium rozsiewu i raku wątrobowokomórkowym. Właściwości farmakokinetyczne Farmakokinetykę (PK) tremelimumabu oceniono badając stosowanie tremelimumabu w monoterapii, w skojarzeniu z durwalumabem i w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Farmakokinetykę tremelimumabu badano u pacjentów, którym dożylnie podawano dawki w zakresie od 75 mg do 750 mg lub 10 mg/kg mc. jeden raz co 4 lub 12 tygodni w monoterapii, lub po podaniu pojedynczej dawki 300 mg. Ekspozycja farmakokinetyczna wzrastała proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka liniowa) dla dawek ≥ 75 mg. Stan stacjonarny osiągnęto po około 12 tygodniach. Na podstawie analizy PK populacyjnej obejmującej pacjentów (n=1605), którzy otrzymali tremelimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, dla zakresu dawek ≥ 75 mg (lub 1 mg/kg mc.) co 3 lub 4 tygodnie, szacunkowy klirens tremelimumabu (CL) i objętość dystrybucji (Vd) wyniosły odpowiednio 0,309 L/dobę i 6,33 L. Okres półtrwania w fazie końcowej wyniósł około 14,2 dnia. Główne szlaki eliminacji tremelimumabu to

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

	Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI	Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO
	Farmakokinetykę durwalumabu badano u 2903 pacjentów z nowotworami litymi dla zakresu dawek od 0,1 do 20 mg/kg mc., które podawano dożylnie raz na dwa, trzy lub cztery tygodnie w monoterapii. Ekspozycja farmakokinetyczna wzrastała bardziej niż proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka nieliniowa) przy dawkach < 3 mg/kg mc., oraz proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka liniowa) przy dawkach ≥ 3 mg/kg mc. Stan stacjonarny osiągnęto po ok. 16 tygodniach. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 1878 pacjentów otrzymujących monoterapię durwalumabem w dawkach z zakresu ≥ 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vss) wyniosła 5,64 l. Klirens durwalumabu (CL) zmniejszał się wraz z upływem czasu prowadząc do geometrycznej średniej klirensu w stanie stacjonarnym (CLss) o wartości 8,16 ml/h w dniu 365; spadek klirensu CLss nie został uznany za istotny klinicznie. Czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji (t_{1/2}), na podstawie klirensu wyjściowego, wyniósł około 18 dni. Nie stwierdzono klinicznie znaczącej różnicy pomiędzy PK durwalumabu podawanego w monoterapii a PK durwalumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią, w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w skojarzeniu z tremelimumabem oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem. Szlaki eliminacji pierwszego rzędu durwalumabu to katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub eliminacja za pomocą komórek docelowych. <u>Specjalne grupy pacjentów</u> Wiek (19–96 lat), masa ciała (31–149 kg), płeć, stwierdzona obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA), stężenie albumin, aktywność LDH, stężenie kreatyniny, obecność rozpuszczalnego PD-L1, typ nowotworu, rasa lub stan sprawności w skali ECOG nie miały klinicznie znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu. <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Łagodne (klirens kreatyniny (CrCL) 60 do 89 ml/min) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) 30 do 59 ml/min) nie miały klinicznie znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu. Wpływ ciężkiego zaburzenia czynności nerek (CrCL 15 do 29 ml/min) na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu nie jest znany; ponieważ jednak przeciwciała	katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub dystrybucja uzależniona od miejsc wiążących lek. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> Wiek (18–87 lat), masa ciała (34–149 kg), płeć, obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA), stężenie albuminy, stężenie LDH, stężenie kreatyniny, rodzaj nowotworu, rasa ani stan sprawności według ECOG/WHO nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tremelimumabu. <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Łagodne (klirens kreatyniny (CrCL) 60 do 89 ml/min) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) 30 do 59 ml/min) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tremelimumabu. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek (CrCL 15 do 29 ml/min) na farmakokinetykę tremelimumabu nie jest znany; nie można określić potencjalnej konieczności dostosowania dawki. Ponieważ przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są głównie usuwane przez nerki, nie należy spodziewać się, by zmiany czynności nerek miały wpływ na ekspozycję na tremelimumab. <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina ≤ GGN i AspAT > GGN lub bilirubina > 1,0 do 1,5 × GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) oraz umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (bilirubina > 1,5 do 3 × GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tremelimumabu. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (bilirubina > 3,0 × GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) na farmakokinetykę tremelimumabu nie jest znany; nie można określić potencjalnej konieczności dostosowania dawki. Ponieważ jednak przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane głównie szlakami wątrobowymi, nie należy spodziewać się, by zmiana czynności wątroby wpłynęła na ekspozycję na tremelimumab. <u>Dzieci i młodzież</u> Farmakokinetykę tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem oceniano w badaniu D419EC00001 z udziałem 50 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku z przedziału od 1 do 17 lat. Pacjenci otrzymywali tremelimumab w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 20 mg/kg mc. lub w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 30 mg/kg mc. co 4 tygodnie

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

	Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI	Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO
	monoklonalne klasy IgG nie są usuwane głównie szlakami nerkowymi, nie należy spodziewać się, by zmiana czynności nerek wpłynęła na ekspozycję na durwalumab. Zaburzenia czynności wątroby Łagodne zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\leq$ GGN i aktywność AspAT $>$ GGN lub stężenie bilirubiny $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $> 1,5$ do $3 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) nie miały klinicznie znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu. Wpływ ciężkiego zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $> 3,0 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu nie jest znany; jednak, ponieważ przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane głównie szlakami wątrobowymi, nie należy spodziewać się, by zmiana czynności wątroby wpłynęła na ekspozycję na durwalumab. Dzieci i młodzież Farmakokinetykę durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem oceniano w badaniu D419EC00001 z udziałem 50 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku z przedziału od 1 do 17 lat. Pacjenci otrzymywali durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. lub durwalumab w dawce 30 mg/kg mc. w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie przez 4 cykle, a następnie pacjenci otrzymywali durwalumab w monoterapii co 4 tygodnie. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że AUC durwalumabu u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 35 kg otrzymujących durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie było podobne do AUC durwalumabu u osób dorosłych otrzymujących durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie, natomiast u dzieci i młodzieży (o masie ciała ≥ 35 kg) otrzymujących durwalumab w dawce 30 mg/kg mc. co 4 tygodnie, AUC było około 1,5 razy większe w porównaniu z AUC durwalumabu u osób dorosłych otrzymujących durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie. U dzieci i młodzieży o masie ciała < 35 kg otrzymujących durwalumab w dawce 30 mg/kg mc. co 4 tygodnie, AUC było podobne, jak u osób dorosłych otrzymujących durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie.	przez 4 cykle, a następnie pacjenci otrzymywali durwalumab w monoterapii co 4 tygodnie. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że AUC tremelimumabu u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 35 kg otrzymujących tremelimumab w dawce 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie było podobne do AUC tremelimumabu u osób dorosłych otrzymujących tremelimumab w dawce 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie, natomiast u dzieci i młodzieży o masie ciała < 35 kg, ekspozycja była mniejsza niż u osób dorosłych.

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

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI

Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO

Wskazanie

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

- Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.
- Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)

- Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.
- Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).

Rak dróg żółciowych (RDŻ)

- Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych (RDŻ).

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC)

- Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

- Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular cancer*, HCC).
- Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u dorosłych z uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP), przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI			Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO																	
Dawkowanie i sposób podawania	- Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). <u>Rak endometrium</u> - Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące: - produktem IMFINZI w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) - produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair proficient</i>, pMMR).																			
	Dawkowanie Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii i produktu leczniczego IMFINZI w leczeniu skojarzonym podano w Tabeli 1. Produkt leczniczy IMFINZI jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę. W przypadku podawania leku IMFINZI w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktów leczniczych w celu uzyskania dalszych informacji. <u>Tabela 1. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii i w leczeniu skojarzonym</u>			Dawkowanie Zalecaną dawkę produktu leczniczego IMJUDO przedstawiono w Tabeli 1. Produkt leczniczy IMJUDO podaje się we wlewie dożylnym, trwającym 1 godzinę. W przypadku podawania leku IMJUDO w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktów leczniczych w celu uzyskania dalszych informacji. <u>Tabela 1. Zalecana dawka produktu leczniczego IMJUDO</u>																
	<table><tr><th>Wskazanie</th><th>Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI</th><th>Czas trwania leczenia</th></tr><tr><td colspan="3">Leczenie skojarzone</td></tr><tr><td>HCC</td><td>IMFINZI w dawce 1 500 mgⁱ podawany w skojarzeniu z 300 mgⁱ</td><td>Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych</td></tr></table>			Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI	Czas trwania leczenia	Leczenie skojarzone			HCC	IMFINZI w dawce 1 500 mg ⁱ podawany w skojarzeniu z 300 mg ⁱ	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych	<table><tr><th>Wskazanie</th><th>Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI</th><th>Czas trwania leczenia</th></tr><tr><td>Zaawansowany lub nieoperacyjny HCC</td><td>Produkt leczniczy IMJUDO w dawce 300 mg^a jako pojedyncza dawka podawana w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg^a w 1. dniu / 1.</td><td>Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</td></tr></table>			Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI	Czas trwania leczenia	Zaawansowany lub nieoperacyjny HCC	Produkt leczniczy IMJUDO w dawce 300 mg ^a jako pojedyncza dawka podawana w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg ^a w 1. dniu / 1.
Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI	Czas trwania leczenia																		
Leczenie skojarzone																				
HCC	IMFINZI w dawce 1 500 mg ⁱ podawany w skojarzeniu z 300 mg ⁱ	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych																		
Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI	Czas trwania leczenia																		
Zaawansowany lub nieoperacyjny HCC	Produkt leczniczy IMJUDO w dawce 300 mg ^a jako pojedyncza dawka podawana w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg ^a w 1. dniu / 1.	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.																		

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI			Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO		
tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu, a następnie IMFINZI w monoterapii co 4 tygodnie i – Pacjenci z HCC o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg. Pacjenci o masie ciała 40 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 4 mg/kg mc. tremelimumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 40 kg Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zajść konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określanego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji, patrz Tabela 2. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i działań niepożądanych niemających podłoża immunologicznego opisano w Tabeli 2 (patrz punkt 4.4 ChPL IMFINZI, gdzie znajdują się dalsze zalecenia dotyczące postępowania, informacje dotyczące monitorowania i oceny). <u>Tabela 2. Modyfikacja leczenia podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub IMFINZI w skojarzeniu z innymi produktami</u>			cyklu, a następnie monoterapia durwalumabem co 4 tygodnie. a – W przypadku produktu IMJUDO pacjenci z HCC o masie ciała 40 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 4 mg/kg mc. produktu leczniczego IMJUDO do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 40 kg. W przypadku durwalumabu pacjenci o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. durwalumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg. Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki w trakcie leczenia produktem leczniczym IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem. Może zajść konieczność wstrzymania lub zakończenia podawania leku, w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji. W Tabeli 2 podano wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4 ChPL IMJUDO, gdzie znajdują się dalsze zalecenia dotyczące postępowania, informacje dotyczące monitorowania i oceny). Należy także zapoznać się z ChPL durwalumabu. <u>Tabela 2. Modyfikacje leczenia podczas leczenia produktem IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem</u>		
Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia	Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym			Zapalenie pęcherzyków płucnych/śródmiaższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie ^b
Zapalenie płuc/śródmiaższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku	Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać		AIAT lub AspAT > 3- ≤ 5 x GGN lub bilirubina całkowita > 1,5- ≤ 3 x GGN	Wstrzymać podawanie ^b
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	Aktywność AIAT lub AspAT >3- ≤5 x GGN lub bilirubina całkowita >1,5- ≤3 x GGN	Wstrzymać podawanie leku		AIAT lub AspAT > 5- ≤ 10 x GGN	Wstrzymać podawanie durwalumabu oraz zakończyć i nie wznowiać

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI			Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO		
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym w HCC (lub obecność drugiego guza wątroby przy nieprawidłowych wartościach początkowych)	Aktywność ALAT lub AspAT >5- ≤10 x GGN	Wstrzymać podawanie produktu IMFINZI oraz przerwać i nie wznowiać leczenia tremelimumabem (w stosownych przypadkach)		podawania produktu IMJUDO (w stosownych przypadkach)	
	Współwystępujące aktywność ALAT lub AspAT > 3 x GGN i bilirubina całkowita > 2 x GGN ^b	Przerwać leczenie i nie wznowiać		Jednocześnie ALAT lub AspAT > 3 x GGN oraz bilirubina całkowita > 2 x GGN ^c	Zakończyć i nie wznowiać
	Aktywność ALAT lub AspAT >10 x GGN lub bilirubina całkowita >3 x GGN			ALAT lub AspAT > 10 x GGN lub bilirubina całkowita > 3 x GGN	
	ALAT lub AspAT > 2,5- ≤ 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN	Wstrzymać podawanie	Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym w HCC (lub obecność drugiego guza wątroby przy nieprawidłowych wartościach początkowych) ^d	ALAT lub AspAT > 2,5- ≤ 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN	Wstrzymać podawanie ^b
	ALAT lub AspAT > 5- 7 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN lub jednocześnie ALAT lub AspAT 2,5- 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN oraz bilirubina całkowita > 1,5- < 2 x GGN ^b	Wstrzymać podawanie produktu IMFINZI oraz zakończyć i nie wznowiać podawania tremelimumabu (w stosownych przypadkach).		ALAT lub AspAT > 5- 7 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN lub jednocześnie ALAT lub AspAT 2,5- 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN oraz bilirubina całkowita > 1,5- < 2 x GGN ^c	Wstrzymać podawanie durwalumabu oraz zakończyć i nie wznowiać podawania produktu IMJUDO (w stosownych przypadkach)
	ALAT lub AspAT > 7 x wartość początkowa lub > 20 x GGN, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej lub bilirubina > 3 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznowiać		ALAT lub AspAT > 7 x wartość początkowa lub > 20 x GGN, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej lub bilirubina > 3 x GGN	Zakończyć i nie wznowiać
			Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie ^b
				Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI				Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO		
	Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku	Perforacja jelita	KAŻDEGO stopnia	Zakończyć i nie wznowiać
		Stopień 3. w monoterapii produktem IMFINZI	Wstrzymać podawanie leku	Nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2.- 4.	Wstrzymać podawanie do stabilizacji stanu klinicznego
		Stopień 3. w leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem	Przerwać leczenie i nie wznowiać podawania tremelimumabu ^e	Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2.- 4	Bez zmian
		Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	Niewydolność nadnerczy lub zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym	Stopień 2.- 4	Wstrzymać podawanie do stabilizacji stanu klinicznego
	Perforacja jelita ^d	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	Cukrzyca typu 1. o podłożu immunologicznym	Stopień 2.- 4	Bez zmian
	Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy	Stopień 2.-4.	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej	Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	Stopień 2. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5-3 x (GGN lub wartość początkowa)	Wstrzymać podawanie ^b
	Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Bez zmian		Stopień 3. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 x wartość początkowa lub > 3-6 x GGN; Stopień 4. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 6 x GGN	Zakończyć i nie wznowiać
	Niewydolność kory nadnerczy lub zapalenie przysadki/ niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej		Stopień 2. przez > 1 tydzień lub stopień 3.	Wstrzymać podawanie ^b
	Cukrzyca typu 1. o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Bez zmian	Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid)	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać
	Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	Stopień 2. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5- 3 x (GGN lub wartość wyjściowa)	Wstrzymać podawanie leku			

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI			Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO		
		Stopień 3. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 x wartość wyjściowa lub > 3-6 x GGN; Stopień 4. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 6 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznowiać	Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	Stopień 2.- 4. Zakończyć i nie wznowiać
	Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid)	Stopień 2. przez > 1 tydzień	Wstrzymać podawanie leku	Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym	Stopień 2. lub 3. Wstrzymać podawanie ^{b, f}
		Stopień 3.		Reakcje związane z wlewem	Stopień 4. Zakończyć i nie wznowiać
		Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać		Stopień 1. lub 2. Przerwać lub zmniejszyć szybkość wlewu
	Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać		Stopień 3. lub 4. Zakończyć i nie wznowiać
	Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym/rabdomioliza	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku ^f	Miastenia o podłożu immunologicznym	Stopień 2.- 4. Zakończyć i nie wznowiać
		Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	Zapalenie opon mózgowodzeniowych o podłożu immunologicznym	Stopień 2. Wstrzymać podawanie ^b
	Reakcje związane z infuzją	Stopień 2. lub 3.	Przerwać lub zmniejszyć szybkość infuzji	Zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym	Stopień 3. lub 4. Zakończyć i nie wznowiać
		Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	Zespół Guillaina-Barrégo o podłożu immunologicznym	Stopień 2.- 4. Zakończyć i nie wznowiać
	Zakażenie	Stopień 1. lub 2.	Przerwać lub zmniejszyć szybkość infuzji	Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym ^g	Stopień 2.- 4. Zakończyć i nie wznowiać
		Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać		Stopień 2. lub 3. Wstrzymać podawanie ^b
	Miastenia o podłożu immunologicznym	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie leku do uzyskania stabilnego stanu klinicznego		Stopień 4. Zakończyć i nie wznowiać
		Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	Działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne	Stopień 2. i 3. Wstrzymać podawanie do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1. lub powrotu do wartości początkowej

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI			Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO	
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym	Dowolny stopień	Przerwać leczenie i nie wznawiać	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznawiać ^b
Zapalenie opon mózgowych o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku	ALAT: transaminaza alaninowa; AspAT: transaminaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy a – Powszechne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), wersja 4.03. b – Po wstrzymaniu podawania można wznowić podawanie produktu leczniczego IMJUDO i (lub) durwalumabu w ciągu 12 tygodni, jeśli nasilenie działań niepożądanych osiągnęło stopień ≤ 1., a dawkę kortykosteroidu zmniejszono do ≤ 10 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę. Należy przerwać i nie wznawiać podawania produktu leczniczego IMJUDO i durwalumabu w przypadku nawracających działań niepożądanych w stopniu 3., jeśli dotyczy.	
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać		
Zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać	c – U pacjentów z inną przyczyną należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi zwiększonej aktywności AspAT lub ALAT bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny. d – Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność AspAT i ALAT jest mniejsza lub równa GGN u pacjentów z zajęciem wątroby, należy wstrzymać lub zakończyć i nie wznawiać leczenia durwalumabem zgodnie z zaleceniami podanymi dla zapalenia wątroby bez zajęcia wątroby.	
Zespół Guillaina-Barrégo o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać		
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym ^h	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku	e – Przerwać i nie wznawiać stosowania produktu leczniczego IMJUDO w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3.; jednakże leczenie durwalumabem można wznowić po ustąpieniu zdarzenia. f – Przerwać i nie wznawiać stosowania produktu leczniczego IMJUDO i durwalumabu, jeśli nasilenie działania niepożądanego nie zmniejszy się do stopnia ≤ 1. w ciągu 30 dni lub jeśli występują objawy niewydolności oddechowej.	
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać		
Działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne			g – Obejmuje małopłytkowość immunologiczną, zapalenie trzustki, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym i zapalenie błony naczyniowej oka. h – Z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 4., w przypadku których decyzja o przerwaniu leczenia powinna opierać się na towarzyszących klinicznych objawach podmiotowych/przedmiotowych i ocenie klinicznej.	
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. <i>pure red cell aplasia</i> , PRCA) ⁱ	Dowolny stopień	Przerwać leczenie i nie wznawiać		
Inne działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne	Stopień 2. i 3.	Wstrzymać podawanie do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1. lub powrotu do wartości początkowej		
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać ^g		

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

	Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI	Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO
	AlAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparagininowa; GGN: górna granica normy; BLV: wartość wyjściowa a – <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.03. b – U pacjentów z alternatywną przyczyną należy postępować zgodnie z zaleceniami dla zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny. c – Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność AspAT i AlAT jest mniejsza lub równa GGN u pacjentów z zajęciem wątroby, należy wstrzymać lub zakończyć i nie wznawiać leczenia durwalumabem zgodnie z zaleceniami podanymi dla zapalenia wątroby bez zajęcia wątroby. d – Działanie niepożądane jest związane wyłącznie z leczeniem produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem. e – Należy przerwać leczenie i nie wznawiać podawania tremelimumabu w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3.; jednakże leczenie durwalumabem można wznowić po ustąpieniu zdarzenia. f – Należy przerwać leczenie lekiem IMFINZI i nie wznawiać go, jeżeli działanie niepożądane nie zmniejszy się do ≤ Stopnia 1. w czasie do 30 dni lub jeżeli wystąpią oznaki niewydolności oddechowej. g – Z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 4., w przypadku których decyzja o przerwaniu leczenia powinna opierać się na towarzyszących klinicznych objawach podmiotowych/przedmiotowych i ocenie klinicznej. h – W tym małopłytkowość immunologiczna, zapalenie trzustki, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego. i – Działanie niepożądane związane jest z leczeniem wyłącznie wtedy gdy leczenie podtrzymujące olaparybem jest stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI, po wcześniejszym leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumab i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.4 ChPL IMFINZI). Po wstrzymaniu podawania można wznowić leczenie produktem IMFINZI i (lub) tremelimumabem w czasie do 12 tygodni, jeżeli nasilenie działań niepożądanych ulegnie zmniejszeniu do stopnia ≤ 1., a dawkę kortykosteroidów zredukowano do ≤ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę. Stosowanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumabu należy całkowicie zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym	Szczególne grupy pacjentów Pacjenci w podeszłym wieku Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2 ChPL IMJUDO). Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych z NDRP z przerzutami są ograniczone (patrz punkt 4.4 ChPL IMJUDO). Zaburzenia czynności nerek Nie zaleca się dostosowania dawki produktu IMJUDO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające do sformułowania zaleceń dotyczących tej populacji (patrz punkt 5.2 ChPL IMJUDO). Zaburzenia czynności wątroby Nie zaleca się dostosowania dawki produktu IMJUDO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu IMJUDO nie było badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL IMJUDO). Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IMJUDO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w odniesieniu do HCC i NDRP. Dane nie są dostępne. Poza zatwierdzonymi wskazaniami produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem był przedmiotem badania z udziałem dzieci w wieku od 1 do 17 lat leczonych z powodu nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), guzów litych i mięsaków, jednak wyniki tego badania nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści z takiego zastosowania leku przewyższają ryzyko. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2 ChPL IMJUDO. Sposób podawania Produkt leczniczy IMJUDO jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę, po uprzednim rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6 ChPL IMJUDO). Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL IMJUDO. IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem W przypadku zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC, podając produkt IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem, produkt IMJUDO należy podać w

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

	Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI	Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO
	Stopnia 3. (ciężkie) i dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 4. (zagrożające życiu), z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej. Szczególne grupy pacjentów Pacjenci w podeszłym wieku Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) nie jest wymagane (patrz punkt 5.1 ChPL IMFINZI). Zaburzenia czynności nerek Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego IMFINZI u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2 ChPL IMFINZI). Zaburzenia czynności wątroby Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego IMFINZI u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski o tej populacji (patrz punkt 5.2 ChPL IMFINZI). Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IMFINZI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia w odniesieniu do NDRP, DRP, RDŻ i HCC. Dane nie są dostępne. Poza zatwierdzonymi wskazaniami produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem był przedmiotem badania z udziałem dzieci w wieku od 1 do 17 lat leczonych z powodu nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), guzów litych i mięsaków, jednak wyniki tego badania nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści z takiego zastosowania leku przewyższają ryzyko. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2 ChPL IMFINZI. Sposób podawania Produkt leczniczy IMFINZI jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylnych przez 1 godzinę (patrz punkt 6.6 ChPL IMFINZI). Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL IMFINZI. IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem	osobnym wlewie dożylnym przed podaniem durwalumabu w tym samym dniu. Innym Stopnia 4. (zagrożające życiu), z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

	Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI	Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO
	W przypadku uHCC, podając produkt IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, należy podać tremelimumab przed podaniem produktu IMFINZI w tym samym dniu. Produkt leczniczy IMFINZI i tremelimumab podaje się w osobnych wlewach dożylnych. Informacje o dawkowaniu tremelimumabu, patrz ChPL IMJUDO.	
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL IMFINZI.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL IMJUDO.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Informacje o zalecanych modyfikacjach leczenia można znaleźć w Tabeli 2 w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać lub całkowicie zaprzestać podawania IMFINZI lub IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami lub terapię hormonalną. W przypadku zdarzeń wymagających leczenia kortykosteroidami i po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1, należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i/lub zastosowanie dodatkowych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych. Identyfikowalność Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową i numer serii produktu podanego pacjentowi. Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI, produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem występowało zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub choroba śródmiąższowa płuc, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). W przypadku zdarzeń stopnia 2. należy rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub	Informacje o zalecanych modyfikacjach leczenia można znaleźć w Tabeli 2 w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie IMJUDO lub IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1, należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i/lub zastosowanie dodatkowych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych. Identyfikowalność W celu poprawienia możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym Zapalenie pęcherzyków płucnych lub śródmiąższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia pęcherzyków płucnych. Podejrzenie zapalenia pęcherzyków płucnych należy potwierdzić w badaniu radiologicznym wykluczając etiologię związaną z innymi zakażeniami i chorobami oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. W przypadku zdarzeń stopnia 2. należy rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a

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

	Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI	Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO
	jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4. należy rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzenia dowolnego stopnia. Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem zgłaszano działania niepożądane leku w postaci perforacji jelit i perforacji jelita grubego. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. W przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku podejrzenia perforacji jelita DOWOLNEGO stopnia należy natychmiast skontaktować się z chirurgiem.	następnie zmniejszać dawkę. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4. należy rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. W przypadku zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzenia dowolnego stopnia. Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). Zgłoszono perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. W przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku podejrzenia perforacji jelita DOWOLNEGO stopnia należy natychmiast skontaktować się z chirurgiem.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym***Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym***

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo podczas leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami opartymi na ocenie klinicznej. Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. W przypadku niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym należy rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. W przypadku nadczynności/zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym można wdrożyć leczenie objawowe, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym, która może początkowo objawiać się w postaci kwasicy ketonowej, której późne wykrycie może prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów cukrzycy typu 1. W przypadku objawowej cukrzycy typu 1, klinicznych objawów

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym***Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym***

Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, a niedoczynność tarczycy może rozwinąć się po nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo w trakcie leczenia oraz według wskazań na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologiczne należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. W przypadku niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym należy rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. W przypadku nadczynności/zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym można wdrożyć leczenie objawowe, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym

Niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym występowała u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności nadnerczy. W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności nadnerczy należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym, której pierwszym objawem klinicznym może być kwasica ketonowa, która może zakończyć się zgonem, jeśli nie zostanie wcześniej wykryta, występowała u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy typu 1. W

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

	Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI	Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO
	pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. Leczenie insuliną można rozpocząć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Wysypka o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki wysypki i zapalenia skóry (w tym pemfigoid) o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). U pacjentów leczonych	przypadku wystąpienia objawowej cukrzycy typu 1 należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. Leczenie insuliną można rozpocząć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). Należy monitorować pacjentów w kierunku klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej. W przypadku wystąpienia objawowego zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo w trakcie leczenia oraz należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Wysypka o podłożu immunologicznym Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid), definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

	Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI	Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO
	inhibitorami PD-1 zgłaszano występowanie incydentów zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplywnej naskórka. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia 2. przez > 1 tydzień lub stopnia 3. i 4. Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może być śmiertelne (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Jeśli nie dojdzie do poprawy w ciągu 2 do 3 dni pomimo stosowania kortykosteroidów, należy niezwłocznie rozpocząć dodatkowe leczenie immunosupresyjne. Po ustąpieniu objawów (stopień 0.) należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować przez przynajmniej 1 miesiąc. Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią występowały przypadki zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego IMFINZI lub produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii lub w skojarzeniu z tremelimumabem obserwowano następujące	tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 i CTLA-4 zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki i zapalenia skóry oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia 2. przez > 1 tydzień lub stopnia 3. i 4. Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może zakończyć się zgonem, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym i postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Jeśli nie dojdzie do poprawy w ciągu 2 do 3 dni pomimo stosowania kortykosteroidów, należy niezwłocznie rozpocząć dodatkowe leczenie immunosupresyjne. Po ustąpieniu objawów (stopień 0.) należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować przez przynajmniej 1 miesiąc. Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowało zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym Biorąc pod uwagę mechanizm działania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, mogą wystąpić inne potencjalne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

	Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI	Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO
	działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, rhabdomyoliza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, trombocytopenia o podłożu immunologicznym, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Reakcje związane z infuzją Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji związanych z infuzją u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (patrz punkt 4.8 ChPL IMFINZI). W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 ChPL IMFINZI. W przypadku zdarzeń o stopniu nasilenia 1. lub 2. można rozważyć podanie premedykacji w celu profilaktyki kolejnych reakcji na wlew. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4., z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem należy postępować zgodnie z lokalną praktyką kliniczną i (lub) wytycznymi towarzystw medycznych. Pacjenci ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną W odniesieniu do pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną dane pochodzące z badań obserwacyjnych sugerują występowanie zwiększonego ryzyka działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po zastosowaniu terapii inhibitorami punktów kontrolnych w porównaniu z pacjentami bez współistniejącej choroby autoimmunologicznej. Ponadto, zaostrzenia podstawowej choroby autoimmunologicznej występowały często, jednak większość z nich miała nasilenie łagodne i poddawała się leczeniu. Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów z: wyjściowym stanem sprawności wg ECOG ≥ 2; aktywną lub udokumentowaną wcześniejszą chorobą	immunologicznym u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią: miastenia, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré, małopłytkowość immunologiczna, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym i zapalenie błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń i postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Reakcje związane z wlewem Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z wlewem. U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem zgłaszano ciężkie reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.8 ChPL IMJUDO). W przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL IMJUDO. W przypadku zdarzeń o stopniu nasilenia 1. lub 2. można rozważyć podanie premedykacji w celu profilaktyki kolejnych reakcji na wlew. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4., z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem należy postępować zgodnie z lokalną praktyką kliniczną i (lub) wytycznymi towarzystw medycznych. Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych Zaawansowany lub nieoperacyjny HCC Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: zaburzenia czynności wątroby stopnia B lub C w skali Child-Pugh, zakrzepica żyły wrotnej, przeszczep wątroby, niekontrolowane nadciśnienie, przerzuty do mózgu występujące w wywiadzie lub obecnie, ucisk na rdzeń kręgowy, współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C, aktywne lub występujące w wywiadzie udokumentowane krwawienie z przewodu pokarmowego w okresie 12 miesięcy, wodobrzusze wymagające interwencji nefarmakologicznej występujące w ciągu 6 miesięcy, encefalopatia wątrobowa występująca w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, aktywna lub występująca w wywiadzie udokumentowana choroba autoimmunologiczna lub zapalna. W związku z brakiem danych

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

	Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI	Charakterystyka produktu leczniczego – IMJUDO
	autoimmunologiczną w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania klinicznego; nie- doborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały podania leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, z wyjątkiem fizjolo- gicznej dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika); niekontrolowanymi chorobami współistnieją- cymi; czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem wiru- sem HIV oraz pacjentów, którzy przyjęli żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI. W związku z brakiem danych, należy zachować ostrożność stosując durwalumab w wymienionych populacjach pacjentów po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta. Bezpieczeństwo jednocze- snego profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI) podczas leczenia produktem leczniczymi IMFINZI u pacjentów z rozległym DRP jest nieznane. Więcej informacji o kryteriach wyłączenia w poszczególnych badaniach, patrz punkt 5.1 ChPL IM- FINZI.	należy zachować ostrożność podając tremelimumab pacjentom z tych populacji oraz starannie rozważyć potencjalne korzyści/ryzyko indywidualnie dla każdego pacjenta. Zawartość sodu Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.	Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu raka.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy IMJUDO nie jest finansowany ze środków publicznych. Z kolei produkt leczniczy IMFINZI jest finansowany w ramach programów lekowych (odpowiednio załącznik B.5 i B.6 do Obwieszczenia *MZ 19/03/2025*):

- „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą gemcyabinę i cisplatynę w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub

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

przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych niepoddanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Do leczenia durwalumabem kwalifikowani są również pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej);

- „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w ramach leczenia konsolidującego dla chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Tabela 20. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 19/03/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	05000456031493	1218.0, Durwalumab	9100,00	9828,00	10417,68	10417,67	<1>B.5.; <2>B.6.	bezpłatny	0
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 2,4 ml	05000456031486	1218.0, Durwalumab	2184,00	2358,72	2500,24	2500,24	B.6.	bezpłatny	0

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

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Leczenie skojarzone durwalumabem z tremelimumabem podlegało ocenie na podstawie art. 40a ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) w sprawie opracowania i opublikowania Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, jednak lek ten nie został zamieszczony na wspomnianym wykazie (TLI 2024). Poniżej zamieszczono podsumowanie najważniejszych elementów/wniosków z raportu z oceny w ramach TLI (AOTMiT TLI IMJUDO 2024).

Tabela 21. Podsumowanie najważniejszych elementów/wniosków z raportu z oceny w ramach TLI dla skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem w leczeniu HCC (AOTMiT TLI IMJUDO 2024).

Kluczowe informacje/podsumowanie	
Przedmiot analizy	Produkt leczniczy Imjudo (20 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z durwalumabem, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. <i>hepatocellular cancer</i>, HCC). Substancją czynną leku jest tremelimumab (kod ATC: L01FX20) – ludzkie przeciwciało klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego. Lek podaje się w infuzji dożylniej. Zalecana dawka to 300 mg tremelimumabu podawana w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg w 1. dniu / 1. cyklu, a następnie monoterapia durwalumabem co 4 tygodnie. Lek stosuje się do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Imjudo nie posiada statusu leku sierocego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20.02.2023 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.
Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular cancer</i>, HCC) stanowi około 90% pierwotnych nowotworów wątroby. Częstość występowania HCC wzrasta stopniowo wraz z wiekiem, osiągając szczyt w wieku 70 lat. Wskaźniki zarówno zachorowalności, jak i umieralności są 2 do 3 razy wyższe wśród mężczyzn niż wśród kobiet. Przewlekłe reakcje zapalne są głównym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu wątroby. Rokowanie i leczenie HCC zależą od takich czynników, jak obciążenie nowotworem, stopień dysfunkcji wątroby i stan sprawności klinicznej. Rak wątrobowokomórkowy klasycznie rozwija się i rośnie w sposób cichy, co sprawia, że jego wykrycie we wczesnym stadium jest trudne. Zarówno w wytycznych PTOK 2022, jak i w zaleceniach ESMO 2021 i NCCN 2023, terapia skojarzona bewacyzumabu z atezolizumabem jest wskazana jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC. Wszystkie towarzystwa naukowe zalecają stosowanie sorafenibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC jako opcji terapeutycznej dla pacjentów, którzy nie mogą stosować atezolizumabu z bewacyzumabem. Jako alternatywę do terapii sorafenibem wszystkie wytyczne podają lenwatinib. Substancja czynna tremelimumab w połączeniu z durwalumabem została uwzględniona jedynie w wytycznych NCCN z 2023 r., jako opcja rekomendowana w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC (kategoria pierwsza rekomendacji wg skali NCCN). Pozostałe wytyczne przedstawione w

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Kluczowe informacje/podsumowanie

przeglądzie zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Imjudo na terenie Unii Europejskiej.

Przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy było pięć substancji czynnych: regorafenib, kabozantynib, sorafenib, lenwatynib, atezolizumab oraz bewacyzumab. Sorafenib uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji w stadium rozsiewu do płuc w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Substancje atezolizumab oraz bewacyzumab nie uzyskały natomiast pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji.

W opinii prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego obecna szacunkowa liczba dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym w Polsce wynosi ok. 1000, z czego u 20% z nich oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. Według eksperta leczenie z wykorzystaniem ocenianej technologii może zastąpić terapię skojarzoną atezo+bewa w przypadku przeciwskażeń do leczenia antyangiogenne. Jako ograniczenie do stosowania Imjudo wskazuje współwystępowanie chorób stanowiących przeciwskażenie do stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC) w pierwszej linii leczenia stanowi atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, dostępny w ramach programu lekowego: B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)”, sorafenib oraz inne leki dostępne w ramach chemioterapii (karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doxorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, winkrystyna, winorelbina).

W analizie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 8,93. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 6,53, a w przypadku komparatora (sorafenib) 6,89. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 0,36, co stanowi 4% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Interpretując powyższe dane należy wziąć jednak pod uwagę fakt, iż do analizy wzięto dane dla komparatora z badania, tj. sorafenibu, a nie komparatora wyłonięgo w warunkach polskich, jako najbardziej zalecana opcja, tj. terapii skojarzonej atezolizumab + bewacyzumab.

Zgodnie z przeanalizowanymi wytycznymi klinicznymi, najbardziej zalecaną opcją w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego jest terapia skojarzona atezolizumabem i bewacyzumabem (atezo+bew). W Analizie weryfikacyjnej Agencji¹: „Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)” technologię atezo+bew porównano z sorafenibem oraz najlepszym leczeniem objawowym (ang. *best supportive care*, BSC). W przedstawionych wynikach analizy, efekt inkrementalny wyrażony w QALY oszacowano na 0,947.

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie opinii eksperta to w wariancie maksymalnym ok. 300 osób, a w wariancie minimalnym ok. 250.

Na podstawie danych z badania rejestracyjnego wyliczono z wykorzystaniem rozkładu wykładniczego wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 5,4 miesiąca, którą następnie przyjęto jako średni czas leczenia w oszacowaniach liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach. Nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 60 osobolat. Od drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilny, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 120 osobolat.

Wielkość populacji docelowej

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- oparcie obliczeń na opiniach ekspertów z roku 2022 oraz danych NFZ sprzed rozszerzenia populacji kwalifikującej się do programu lekowego;
- brak danych z najnowszej aktualizacji programu lekowego dla raka wątrobowokomórkowego.
- założenie, iż połowa pacjentów z przedmiotowego wskazania przyjmie terapię skojarzoną atezolizumab z bewacyzumabem dostępną w programie lekowym B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”, a druga połowa lek Imjudo.

Kluczowe informacje/podsumowanie

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy mieć na uwadze, że oszacowana liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ocenianą technologią może różnić się od wskazanej w powyższych obliczeniach.

Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Imjudo w skojarzeniu z durwalumabem, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy HIMALAYA. Głównym ograniczeniem badania rejestracyjnego jest krótki horyzont czasowy obserwacji, który nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji oraz niewłaściwy komparator – skuteczność ocenianej technologii porównywano do sorafenibu, którego skuteczność jest niższa w porównaniu do atezo+bewa, tj. terapii najbardziej zalecanej przez wytyczne w ocenianym wskazaniu i refundowanej w Polsce w programie lekowym. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że średnia wieku pacjentów w badaniu (ok. 63 lata) była znacząco niższa, niż średni wiek zachorowań na HCC (szczyt w wieku ok. 70 lat), a do prawidłowego działania badanego leku niezbędny jest sprawny układ immunologiczny. Leczenie starszych pacjentów oraz nieprzestrzeganie rygorystycznych kryteriów włączenia, jakie wystąpiły w badaniu rejestracyjnym może wpłynąć na obniżenie skuteczności ocenianej technologii w warunkach rzeczywistych.

Podsumowanie skuteczności

Leczenie T300+D wykazało statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę OS w porównaniu z sorafenibem, nie wykazało natomiast klinicznie i statystycznie istotnej różnicy w porównaniu z monoterapią durwalumabem.

Mediana OS w ramieniu T300 + D wyniosła 16,43 miesiąca, aw ramieniu sorafenibu 13,77 miesiąca HR=0,78 (95% CI: 0,66; 0,92, p=0,0035), natomiast w ramieniu monoterapii durwalumabem (D) 16,56 miesiąca (95% CI: 14,06; 19,12), HR= 0,86 (95% CI: 0,73; 1,02, p=0,0674).

W analizie jakości życia wykazano, iż stosowanie schematu T300 + D wydłuża czas do pogorszenia jakości życia w porównaniu z sorafenibem (7,5 miesiąca dla interwencji vs 5,7 miesiąca dla komparatora). Nie wykazano natomiast istotnej różnicy w zestawieniu wyników wpływu na jakość życia pomiędzy terapią T300+D, a ramieniem durwalumabu (kolejno: 7,5 miesiąca vs. 7,4 miesiąca).

Przeżycie wolne od progresji nie uległo istotnej klinicznej poprawie – mediana PFS wyniosła 3,78 (95% CI: 3,68; 5,32) miesiąca w ramieniu T300+D w porównaniu z 4,07 (95% CI: 3,75; 5,49) miesiąca w ramieniu S. Mediana PFS w ramieniu D osiągnęła zbliżony wynik do ramienia T300+D i wyniosła 3,65 (95% CI: 3,19; 3,75) miesiąca.

Ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 20,1% w ramieniu T300+D w porównaniu do 5,1% w ramieniu sorafenibu. 3,1% pacjentów w ramieniu T300+D miało całkowitą odpowiedź w porównaniu z żadnym pacjentem w ramieniu komparatora. Z kolei czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 22,34 miesiąca w ramieniu T300 + D w porównaniu do 18,43 miesiąca w ramieniu S.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w zestawieniu analizy skuteczności terapii skojarzonej z wykorzystaniem T300+D z analizą monoterapii durwalumabem nie wykazano istotnych różnic w wynikach przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz jakości życia, co poddaje w wątpliwość potrzebę stosowania terapii skojarzonej T300+D w ocenianym wskazaniu.

Podsumowanie bezpieczeństwa

Prawie wszyscy pacjenci, którzy otrzymali T300+D doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (97,6%). U 51,9% pacjentów stosujących schemat T300+D wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia, a 40,9% doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE), w tym głównie biegunki oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym. U 7,4% pacjentów SAE doprowadziło do zgonu. Z kolei w ramieniu durwalumabu w monoterapii SAE wystąpiło u 29,6% pacjentów (ok. 10% mniej przypadków SAE w porównaniu do ramienia interwencji).

Podobne wyniki odnotowano w ramieniu sorafenibu – również prawie wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (95,5%), około połowa (52,4%) doświadczyła AE stopnia 3. lub 4., SAE zaobserwowano u 29,7% pacjentów, z czego 7,2% miało SAE prowadzące do zgonu. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem była erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa oraz biegunka. Wskaźnik zakończenia (ang. *discontinuation*) leczenia dla ramienia sorafenibu wyniósł 16,8%, w porównaniu do 13,7% dla ramienia T300+D i 8,2% dla ramienia monoterapii durwalumabem.

Kluczowe informacje/podsumowanie

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w zestawieniu analizy bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem T300+D z analizą monoterapii durwalumabem wykazano większy odsetek pacjentów doświadczających SAE (ok. 40% vs 30%) oraz większy odsetek pacjentów, u których zdarzenia niepożądane prowadziły do zakończenia leczenia (ok. 14% vs 8%).

Profil zgłaszanych w bazie FDA, VigiAccess i EudraVigilance działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

Na podstawie danych obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej. Oszacowano roczny koszt leczenia dla analizowanego leku oraz komparatora refundowanego w Polsce:

- [utajnione] PLN dla Imjudo w skojarzeniu z durwalumabem,
- ok. 130 tys. PLN dla sorafenibu.

Różnica kosztów między ocenianą technologią a komparatorem wynosi więc PLN.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywoć przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: -0,10 LYG;
- w wariancie oczekiwanym: 0,36 LYG (95%CI: 0,36 – 0,37);
- w wariancie optymistycznym: 0,83 LYG.

W uwagi na brak dowodów na wyraźną przewagę w stosunku do komparatora w badaniu – sorafenibu, oraz biorąc pod uwagę dostępność innej refundowanej w Polsce opcji rekomendowanej przez wytyczne kliniczne (terapia skojarzona bewacyzumabu z atezolizumabem), gdzie przewaga nad sorafenibem jest większa, wydaje się mało prawdopodobne wykazanie przewagi ocenianej technologii w porównaniu do najskuteczniejszej obecnie opcji. Należy zaznaczyć więc brak podstaw do oszacowania inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER).

Dodatkowo, oszacowano średni koszt rocznej terapii atezo+bewa, jako najbardziej zalecanej opcji terapeutycznej refundowanej w Polsce w ramach programu lekowego: B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego” – roczny koszt terapii wynosi ok. 370 tys. PLN. Roczny koszt terapii atezo+bewa [utajnione].

Ocena ekonomiczna

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 2 analizy ekonomiczne. W odnalezionej analizie CADTH, oszacowano inkrementalne QALY na 0,36 oraz inkrementalne koszty wynoszące ok. 95 tys. USD (≈378 tys. PLN). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów był równy ok. 265 tys. USD/QALY (≈1 mln PLN/QALY). Zgodnie z kanadyjską analizą oszacowany ICER przekracza ustalony na 50 tys. USD/QALY próg opłacalności, a koszty należałoby obniżyć o ok. 50%, aby terapia z wykorzystaniem leku Imjudo była opłacalna. W niemieckiej analizie G-BA podano jedynie roczny koszt terapii z wykorzystaniem tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, który wyniósł ok. 101 tys. EUR (≈439 tys. PLN).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Imjudo (tremelimumab) znaleziono informacje o trwających analizach w Holandii i Szwecji, 2 rekomendacje pozytywne warunkowo oraz jedną pozytywną. Francuska Komisja Przejrzystości (fr. la Commission de la transparence) pozytywnie zaopiniowała refundację leku Imjudo w skojarzeniu z durwalumabem wyłącznie u dorosłych pacjentów z zachowaną czynnością wątroby (skala Child-Pugh A), z wynikiem ECOG równym 0 lub 1, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo i którzy nie kwalifikują się do leczenia lub których leczenie loko-regionalne zakończyło się niepowodzeniem. Niemiecki Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o warunkowym umieszczeniu produktu leczniczego Imjudo na liście leków refundowanych. G-BA podkreśla, że refundacja powinna się odbywać jedynie w zakresie pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym z marskością lub bez oraz ze stopniem czynności wątroby A w skali Child-Pugh. Kanadyjska agencja zarekomendowała refundację tremelimumabu stosowanego w skojarzeniu z durwalumabem jeśli spełnione zostaną określone warunki, w tym m. in. redukcja ceny.

Ocena niepewności wnioskowania

W badaniu rejestracyjnym pod uwagę wzięto niewłaściwy komparator – skuteczność ocenianej technologii porównywano do sorafenibu, którego skuteczność jest niższa w porównaniu do atezo+bewa, tj. terapii najbardziej zalecanej przez wytyczne w ocenianym wskazaniu i refundowanej w Polsce w programie lekowym.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Kluczowe informacje/podsumowanie

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących durwalumabu (produkt leczniczy IMFINZI) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produktem leczniczym IMJUDO) w leczeniu pierwszej linii u dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

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

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania terapii skojarzonej durwalumabem z tremelimumabem odnaleziono na stronach: CDA-AMC/CADTH (CDA-AMC/CADTH 2024), HAS (HAS 2023), IQWiG (IQWiG 2023, IQWiG 2023a), NCPE (NCPE 2024), NICE (NICE 2025), SMC (SMC 2024). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 01.04.2025 r.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla terapii skojarzonej durwalumabem z tremelimumabem w leczeniu HCC.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2024	pozytywna, warunkowa	Wskazanie: w leczeniu I linii dorosłych chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2023	pozytywna	Wskazanie: w leczeniu I linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego wyłącznie u pacjentów z zachowaną funkcją wątroby (stopień A w skali Child-Pugh), z wynikiem 0 lub 1 w skali ECOG i niekwalifikujących się do leczenia miejscowego lub niepowodzenia jednego z tych sposobów leczenia.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2023	negatywna	Wskazanie: w leczeniu I linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)		ocena w toku [opublikowano draft rekomendacji]	Wskazanie: w leczeniu dorosłych chorych na nieleczzonego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego. Planowana data wydania ostatecznej rekomendacji: 19 czerwca 2025 r.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)		ocena w toku	Wskazanie: w leczeniu I linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)		ocena w toku	Wskazanie: w leczeniu I linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Planowana data wydania ostatecznej rekomendacji: do 9 czerwca 2025 r.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	–	–	–
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	–	–	–
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	–	–	–

Francuska agencja HAS wydała pozytywną opinię refundacyjną dla skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem w leczeniu I linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego wyłącznie u pacjentów z zachowaną funkcją wątroby (stopień A w skali Child-Pugh), z wynikiem 0 lub 1 w skali ECOG i niekwalifikujących się do leczenia miejscowego lub niepowodzenia

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

jednego z tych sposobów leczenia, biorąc pod uwagę wykazanie klinicznie istotnych korzyści w porównaniu z sorafenibem pod względem całkowitego przeżycia w bardzo wybranej populacji pacjentów (HAS 2023).

Niemiecka agencja IQWiG oceniła skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem jako I linię leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. W populacji tej wydzielono podgrupy chorych: 1) charakteryzujących się wynikiem w skali Child-Pugh A lub bez marskości wątroby, dla których jako komparator wskazano skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem oraz 2) z wynikiem w skali Child-Pugh B, dla których jako komparator wskazano BSC. Dla żadnej z tych podgrup nie wykazano dodatkowych korzyści z zastosowania ocenianej terapii, co wynikało z braku wykazanych różnic z zakresie porównania pośredniego vs. atezolizumab + bewacyzumab oraz braku porównania z BSC. Jak zauważają eksperci IQWiG w ujęciu całościowym terapia durwalumabem z tremelimumabem charakteryzuje się porównywalną skutecznością do leczenia skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem (IQWiG 2023, IQWiG 2023a).

Eksperti CADTH wydali pozytywną rekomendację dla finansowania skojarzenia durwalumabem z tremelimumabem w leczeniu I linii dorosłych chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, po spełnieniu warunków opisanych w tabeli poniżej. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano, że w badanie HIMALAYA wykazano, że leczenie to wiązało się z istotną statystycznie i klinicznie znaczącą poprawą całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu do sorafenibu. Profil bezpieczeństwa terapii był zgodny z dobrze znanym profilem bezpieczeństwa innych ICIs i był uważany za możliwy do opanowania. Zastosowanie terapii skojarzonej durwalumabem z tremelimumabem odpowiada na niezaspokojone potrzeby chorych na HCC, którzy są narażeni na większe ryzyko krwawienia, których może dotyczyć może dotyczyć nieoptymalny profil bezpieczeństwa terapii atezolizumabem z bewacyzumabem. Przy uwzględnieniu ceny zgłoszonej przez Wnioskodawcę dla ocenianego skojarzenia oraz publicznie dostępnych cen innych leków ICER w porównaniu z sorafenibem wyniósł 265 036 USD za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY). Wartość ta wskazuje, że terapia nie jest opłacalna przy progu wynoszącym 50 000 USD za / QALY i aby mogła ona zostać uznana za opłacalną konieczna jest obniżka cen tych leków (CDA-AMC/CADTH 2024).

Tabela 23. Warunki objęcia refundacją terapii skojarzonej durwalumabem z tremelimumabem w leczeniu HCC określone w rekomendacji CADTH (CDA-AMC/CADTH 2024).

Warunek refundacji	Uzasadnienie	Wytyczne dotyczące wdrożenia
Rozpoczęcie leczenia		
1. Durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem powinien być refundowany jako terapia pierwszej linii u pacjentów w wieku 18 lat i starszych, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria:		
1.1. potwierdzony nieoperacyjny HCC	Dowody z badania <i>HIMALAYA</i> wykazały, że leczenie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem w porównaniu z sorafenibem przyniosło dodatkowe korzyści kliniczne u dorosłych z potwierdzonym HCC, zachowaną funkcją wątroby i ECOG PS 0 lub 1.	pERC potwierdziło, że lekarze mogą rozważyć stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem u pacjentów z ECOG PS większym niż 1 według własnej decyzji.
1.2. niekwalifikujący się do leczenia miejscowego (np. chemoembolizacja przezskórna lub leczenie chirurgiczne)		
1.3. klasa A w skali Child-Pugh		
1.4. dobry stan sprawności		
1.5. wymagający leczenia systemowego		
2. Pacjenci nie kwalifikują się do leczenia durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem, jeśli spełniają którekolwiek z poniższych kryteriów:	Brak dowodów na skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem u pacjentów, którzy spełniają te kryteria wykluczenia. Kryteria te są zgodne z populacją badania <i>HIMALAYA</i> i opiniami ekspertów klinicznych.	-
2.1. zastosowana była u nich wcześniejsza terapia systemowa dla nieoperacyjnego HCC		
2.2. stwierdzono u nich ciężkie choroby autoimmunologiczne lub zapalne		
Zaprzestanie leczenia		
3. Leczenie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem powinno zostać przerwane w przypadku wystąpienia któregoś z następujących zdarzeń:	W badaniu <i>HIMALAYA</i> leczenie było kontynuowane mimo progresji choroby, jeśli pacjent był klinicznie stabilny i odnosił korzyści kliniczne. Zdaniem ekspertów leczenie powinno zostać przerwane, jeśli wystąpi progresja choroby lub ciężkie działania niepożądane związane z układem immunologicznym.	Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, w praktyce klinicznej ocena obrazowa guza (wielofazowe badanie TK i MRI) powinna być wykonywana co 3-4 miesiące w celu oceny odpowiedzi na leczenie.
3.1. utrata korzyści klinicznych		
3.2. nieakceptowalna toksyczność		
Przepisywanie leczenia		
4. Durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem powinien być przepisywany przez lekarzy z	Postępowanie takie zapewnia to, że durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem jest przepisywany tylko	-

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Warunek refundacji	Uzasadnienie	Wytyczne dotyczące wdrożenia
doświadczeniem w leczeniu nieoperacyjnego HCC.	odpowiednim pacjentom, a działania niepożądane są zarządzane w optymalny i terminowy sposób.	
5. Durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem nie powinien być refundowany, jeśli jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.	Brak dowodów na skuteczność leczenia durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem i innymi lekami przeciwnowotworowymi.	-
Koszty terapii		
6. Obniżenie ceny	ICER (koszt za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość, QALY) dla durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem wynosi 265 036 USD w porównaniu z sorafenibem. Konieczna byłaby redukcja ceny o 50%, aby osiągnąć ICER na poziomie 50 000 USD za QALY w porównaniu z sorafenibem.	-
Możliwość wdrożenia terapii		
7. Konieczna jest ocena możliwości wdrożenia terapii durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem.	Przy obecnej cenie należy rozważyć stopień niepewności dotyczącej wpływu na budżet, aby zapewnić możliwość wdrożenia terapii, biorąc pod uwagę różnicę pomiędzy oszacowaniem producenta a szacunkami CADTH.	-

Na portal NICE odnaleziono informację o trwającej ocenie zasadności finansowania skojarzenia durwalumabem z tremelimumabem w leczeniu dorosłych chorych na nieleczzonego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego. W momencie tworzenia analizy na portalu NICE dostępny był draft rekomendacji, wskazujący na brak zasadności finansowania terapii. Planowana data wydania ostatecznej rekomendacji to 19 czerwca 2025 r. (NICE 2025).

Podobnie, szkocka agencja SMC poinformowała o rozpoczęciu oceny skojarzenia durwalumabem z tremelimumabem w leczeniu I linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, której zakończenie zaplanowano na do 9 czerwca 2025 r. (SMC 2024).

Irlandzka agencja zamieściła na swojej stronie informację, że w wyniku szybkiego przeglądu (*rapid review*) zasadności finansowania skojarzenia durwalumabem z tremelimumabem w leczeniu I linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego rekomenduje się przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej i kosztowej. Obecnie wyniki tych ocen nie zostały opublikowane (NCPE 2024).

7 Dobór komparatorów

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

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

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 żyłaków przełyku, a przed jego podaniem

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

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 wśród 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; PTOC/PTG: I, A; ESMO: I, A, MCBS 4; ASCO: rekomendacja silna) lub lenwatynib (NCCN: jako inny rekomendowany schemat kategoria 1; PTOC/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.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Głównym celem leczenia u chorych kwalifikowanych do wnioskowanego programu jest zatem wydłużenie przeżycia, przy nie pogorszonej lub poprawionej jakości życia. Ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) stanowi „złoty standard” oceny terapii onkologicznych. Zarówno EMA jak i FDA wskazują, że parametr OS stanowi uniwersalny punkt końcowy umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego pełna (ostateczna) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej (tj. w badaniach III fazy) z uwagi na zbyt długi okres obserwacji wymagany do wystąpienia odpowiednio dużej liczby zgonów i/lub też wyniki mogą być komplikowane przez kolejne, liczne linie leczenia u obserwowanych pacjentów. Efektywność kliniczna nowych terapii przeciwnowotworowych może zatem być i w praktyce niejednokrotnie jest początkowo wykazywana na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych innych niż OS (EMA 2024, FDA 2018). W wytycznych EMA (EMA 2024) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak odsetek wyleczeń (ang. *cure rate*) i przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*). Z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny niż OS, ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia (FDA 2018). Jednocześnie na ocenę PFS może wpływać mechanizm działania ocenianego skojarzenia – immunoterapia działa pośrednio, aktywując układ odpornościowy do walki z nowotworem, co wymaga czasu. U niektórych pacjentów odpowiedź immunologiczna pojawia się więc z opóźnieniem – w tym okresie guz może pozornie powiększać się lub mogą pojawić się nowe zmiany, zanim dojdzie do eliminacji nowotworu. Zjawisko to określane jest jako pseudoprogresja. Powiększenie zmiany nowotworowej obserwowane w badaniach obrazowych nie wynika wówczas z namnażania się komórek nowotworowych, ale ze stanu zapalnego (np. napływ komórek układu odpornościowego, obrzęk), który jest efektem odpowiedzi immunologicznej organizmu (Jia 2019, Pinter 2023). U pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, skierowanymi przeciwko receptorowi PD-1 lub jego ligandowi, może również wystąpić hiperprogresja – gwałtowne przyspieszenie wzrostu guza w porównaniu do stanu sprzed rozpoczęcia terapii (Kim 2021, Li 2022, Maesaka 2022, Pinter 2023). Ogólnie rzecz biorąc, pseudoprogresja

i inne nietypowe wzorce odpowiedzi na leczenie mogą ograniczać użyteczność PFS jako wskaźnika skuteczności immunoterapii – w takich przypadkach całkowity czas przeżycia OS) wydaje się bardziej wiarygodnym punktem końcowym oceny skuteczności terapii (*Canella 2022, Maesaka 2022, Pinter 2023*).

Wnioskowana terapia stanowi pierwszą linię leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego HCC. Z uwagi na bardzo złe rokowanie docelowej grupy chorych ocena wpływu nowej terapii na OS powinna być możliwa w ramach badania klinicznego, w kilkuletnim lub krótszym horyzoncie czasowym. Jednocześnie na OS mogą wpływać terapie systemowe II i kolejnych linii, stąd istotna jest ocena wyników leczenia także na podstawie występowania zdarzeń innych niż zgon, których ocena nie jest zakłócana potencjalnym niebalansowaniem kolejnych linii leczenia. Drugim istotnym zjawiskiem jest występowanie długotrwałych, trwałych odpowiedzi tylko u wybranej grupy pacjentów. Immunoterapia często prowadzi do powstania tzw. „ogona krzywej” – niewielki odsetek pacjentów osiąga głęboką i długotrwałą kontrolę nowotworu, utrzymującą się przez wiele miesięcy lub lat, nawet po formalnym przekroczeniu typowego czasu progresji. Ci pacjenci znacząco podnoszą medianę OS, mimo że PFS w całej populacji może pozostawać stosunkowo niskie z powodu dużej liczby wczesnych progresji u osób, które nie odpowiedziały na leczenie (*Hatanaka 2022*).

Poza oceną całkowitego przeżycia, jakości życia i bezpieczeństwa, dodatkowy, lecz istotny z punktu widzenia prowadzenia terapii onkologicznej chorego z zaawansowanym nowotworem złośliwym, punkt końcowy, stanowi **ocena odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby** (jednocześnie kolejne linie leczenia nie mają zakłócającego wpływu na wyniki oceny przeżycia bez progresji choroby i oceny odpowiedzi).

Mając na uwadze cele leczenia i rokowanie w docelowej grupie chorych oraz zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT i przytoczonymi wyżej zaleceniami doboru punktów końcowych w badaniach oceniających terapię przeciwnowotworową, jako punkty końcowe analizy skuteczności wnioskowanej terapii wybrano następujące wyniki: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) i jakość życia (QoL, ang. *quality of life*). Biorąc pod uwagę ocenę terapii o różnych mechanizmach – podwójna immunoterapia vs immunoterapia z czynnikiem antyangiogennym, oraz znając wcześniejsze obserwacje dotyczące silniejszego wpływu immunoterapii na OS niż PFS, to właśnie porównawczą ocenę OS i jakości życia należy uznać za podstawowe.

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia oraz kategorii ciężkich AEs (ang. *serious adverse events*).

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 24. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	HCC w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	- Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; - związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; - związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz kontrola choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	- Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie - Ocenie należy poddać: odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	HCC jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (produkt leczniczy IMFINZI) w skojarzeniu z tremelimumabem (produktem leczniczym IMJUDO) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 25. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- 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	- 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

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST	obecność przeciwwskazań do stosowania leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	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. <i>Comparison</i>)	- 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. <i>Outcomes</i>)	- 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. <i>Study design</i>)	<u>durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem</u>: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (w tym pragmatyczne i post-marketingowe; 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 <u>porównanie pośrednie vs atezolizumab+bewacyzumab</u>: 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) <u>przeglądy systematyczne</u>: przedstawiające porównawczą analizę ocenianego schematu leczenia (durwalumab skojarzony z tremelimumabem – schemat	- badania wczesnej, I/II fazy - badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - analizy ekonomiczne, badania kosztów - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (z wyjątkiem korygowanych porównań pośrednich)

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	STRIDE) względem komparatorów uwzględnianych w niniejszej analizie – sorafenibu oraz atezolizumabu skojarzonego z bewacyzumabem	

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z produktem leczniczym IMJUDO w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z produktem leczniczym IMJUDO w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

refundacją obejmując instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z produktem leczniczym IMJUDO w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym IMFINZI w skojarzeniu z produktem leczniczym IMJUDO jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z produktem leczniczym IMJUDO w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na HCC.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu IMFINZI w skojarzeniu z produktem leczniczym IMJUDO. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia HCC. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w

scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, poczynając od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej. Towarzystwa naukowe / panele eksperckie nieujęte w poniższej tabeli nie zdefiniowały kategorii dowodów naukowych ani rekomendacji w cytowanych dokumentach.

Tabela 26. Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Klasyfikacja siły zaleceń	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	
Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją	A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)	B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C – wskazania określone indywidualnie
IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	
Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (NCCN Categories of Evidence and Consensus)	
1	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2A	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
3	Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe
Kategorie preferencji (NCCN Categories of Preference)	
Interwencja preferowana	
Inna rekomendowana interwencja	
Interwencja przydatna w określonych sytuacjach klinicznych	

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Klasyfikacja siły zaleceń

Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe

European Society of Medical Oncology (ESMO)

Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną- silna rekomendacja
II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością	B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią- ogólnie rekomendowane
III – prospektywne badania kohortowe	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie
IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane
V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana

*European Association for the Study of the Liver (EASL)*Poziom dowodów naukowych oparty na klasyfikacji *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*.

Poziom	Kryteria	Prosty model dla wysokiego, średniego i niskiego poziomu dowodów
1	Przeglądy systematyczne (PS) (z homogenicznością) randomizowanych badań kontrolowanych	Dalsze badania najprawdopodobniej nie zmienią naszej pewności co do oszacowania korzyści i ryzyka
2	Randomizowane badania kliniczne lub badania obserwacyjne z dramatycznymi efektami; PS niższej jakości badań (tj. nie-randomizowane, retrospektywne)	
3	Nie-randomizowane kontrolowane badania kohortowe/follow-up/badania z grupą kontrolną pochodzącą z randomizowanego badania (przegląd systematyczny jest ogólnie lepszy niż pojedyncze badanie)	Dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) prawdopodobnie będą miały wpływ na naszą pewność co do oszacowania korzyści i ryzyka i mogą zmienić oszacowanie
4	Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane historycznie (przegląd systematyczny jest ogólnie lepszy niż pojedyncze badanie)	
5	Opinia eksperta (rozumowanie oparte na mechanizmach)	Każde oszacowanie efektu jest niepewne

Stopnie rekomendacji

Stopień	Sformułowanie	Kryteria
Silny	Należy, powinno się, jest zalecane. Nie należy, nie powinno się, nie jest zalecane.	

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Klasyfikacja siły zaleceń		
Słaby lub otwarty	Można, być może, sugeruje się. Może nie być sugerowane.	Dowody, spójność badań, stosunek korzyści do ryzyka, preferencje pacjenta, zobowiązania etyczne, wykonalność
American Society of Clinical Oncology (ASCO)		
Rodzaje rekomendacji		
Oparte na dowodach	W opublikowanych badaniach odnaleziono wystarczające dowody naukowe, pozwalające na sformułowanie na ich podstawie zaleceń	
Formalny konsensus	Dostępne dowody naukowe zostały uznane za niewystarczające, aby pozwolić na sformułowanie zaleceń. Dlatego panel ekspertów przeprowadził proces formalnego osiągania konsensusu, aby opracować to zalecenie, które w chwili obecnej stanowi najlepsze aktualne postępowanie. Panel ekspertów może zdecydować o wyznaczeniu siły zalecenia (tj. „silne”, „umiarkowane” lub „słabe”). Wyniki procesu są podsumowane w wytycznych i opisane w Data Supplement.	
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody naukowe zostały uznane za niewystarczające, aby pozwolić na sformułowanie zaleceń. Zalecenie w chwili obecnej stanowi najlepsze aktualne postępowanie. Panel ekspertów zgodził się, że proces formalnego konsensusu nie jest potrzebny ze względu na informacje opisane w przeglądzie literatury i dyskusji. Panel ekspertów może zdecydować o wyznaczeniu siły zalecenia (tj. „silne”, „umiarkowane” lub „słabe”).	
Brak zalecenia	Dowody naukowe, pewność w stosunku do nich lub zgoda na sformułowanie zalecenia są niewystarczające. Panel ekspercki uznał dostępne dowody naukowe za niewystarczające albo uznał, że proces formalnego konsensusu nie pozwoliłby na osiągnięcie poziomu akceptacji potrzebnego dla sformułowania zalecenia.	
Siła zalecenia		
Silne	Jest wysoki poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Bazuje to na (1) silnych dowodach na efekty końcowe (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach z małymi lub nielicznymi wyjątkami; (3) małych lub nielicznych zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania; i/lub (4) stopniu zgody ekspertów. Inne przekonujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za silne.	
Umiarkowane	Jest umiarkowany poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Bazuje to na (1) ograniczonych dowodach na efekty końcowe (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach z istotnymi wyjątkami; (3) małych lub nielicznych zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania; i/lub (4) stopniu zgody ekspertów. Inne przekonujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za umiarkowane.	
Słabe	Jest pewien poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Bazuje to na (1) dobrych dowodach na efekty końcowe (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach z małymi lub nielicznymi wyjątkami; (3) zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania; i/lub (4) stopniu zgody ekspertów. Inne przekonujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za słabe.	
Jakość dowodów		
Wysoka	Wysoki poziom pewności, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych (np. korzyści przewyższają szkody) i że mało prawdopodobne jest, iż dalsze badania zmienią wielkość albo kierunek efektów końcowych.	

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Klasyfikacja siły zaleceń	
Umiarkowana	Umiarkowany poziom pewności, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych. Mało prawdopodobne jest, iż dalsze badania zmienią kierunek efektów końcowych; jednak mogą zmienić ich wielkość
Niska	Niski poziom pewności, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych. Dalsze badania mogą zmienić wielkość albo kierunek efektów końcowych.
Niewystarczający	Dowody naukowe są niewystarczające, aby określić prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych. Dalsze badania mogą dostarczyć lepszych informacji w tym zakresie. Zasadne jest, aby opisując punkty końcowe związane z tym zakresem, wykorzystać jednomyślną opinię ekspertów.

10.2 Opis komparatorów

10.2.1 Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych Tecentriq i Avastin (ostatnie zmiany w dniach, odpowiednio, 19 września 2024 r. i 21 lutego 2025 r.; *ChPL Tecentriq 2024, ChPL Avastin 2025*).

Tabela 27. Opis komparatora – skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem.

Substancja czynna		Atezolizumab	Bewacyzumab
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	- EU/1/17/1220/001 - EU/1/17/1220/002	EU/1/04/300/001 – 100 mg/4 ml fiolka EU/1/04/300/002 – 400 mg/16 ml fiolka
	Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 21 września 2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 19 września 2024 r.	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 12 stycznia 2005 r. Data przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2015 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 21 lutego 2025 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
	Kod ATC	L01XC32	L01XC07
	Dostępne preparaty	- Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. - Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	- Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml fiolka - Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml fiolka
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u>	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u>

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
	Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin. Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1. Właściwości farmakokinetyczne Ekspozycja na atezolizumab wzrastała proporcjonalnie do dawki, w zakresie dawek od 1 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc., włączając stałą dawkę 1200 mg podawaną co 3 tygodnie. W analizie populacyjnej obejmującej 472 pacjentów opisano farmakokinetykę atezolizumabu dla zakresu dawek: 1 do 20 mg/kg mc. charakteryzującą się liniowym, dwukompartmencyjnym modelem dystrybucji i eliminacją pierwszego rzędu. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 6 do 9 tygodniach (2 do 3 cykli) powtarzanego dawkowania. Pole pod krzywą, stężenie maksymalne i stężenie minimalne wzrosły, odpowiednio, 1,91-krotnie, 1,46-krotnie i 2,75-krotnie. Wchłanianie Atezolizumab jest podawany we wlewie dożylnym. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podania leku. Dystrybucja Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że u typowego pacjenta objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wynosi 3,28 l, a objętość w stanie stacjonarnym wynosi 6,91 l. Metabolizm Metabolizm atezolizumabu nie był bezpośrednio badany. Przeciwciała są usuwane głównie przez katabolizm. Eliminacja Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że klirens atezolizumabu wynosi 0,200 l/dobę, a typowy okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 27 dni. Szczególne populacje pacjentów	Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym diatoremaskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza. Działanie farmakodynamiczne Podanie bewacyzumabu lub macierzystego przeciwciała mysiego w modelach doświadczalnych nowotworów po przeszczepieniach obcogatunkowych u nagich myszy prowadziło do aktywności przeciwnowotworowej o szerokim zakresie w stosunku do ludzkich nowotworów, w tym raka okrężnicy, piersi, trzustki i gruczołu krokowego. Występowało hamowanie progresji zmian przerzutowych i zmniejszenie przepuszczalności naczyń mikrokrążenia. Właściwości farmakokinetyczne Dane farmakokinetyczne dla bewacyzumabu pochodzą z dziesięciu badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z guzami litymi. We wszystkich badaniach bewacyzumab był podawany we wlewie dożylnym. Szybkość wlewu ustalana była w zależności od tolerancji leku przez pacjenta, przy czym początkowy czas trwania wlewu wynosił 90 minut. Farmakokinetyka bewacyzumabu była liniowa w przedziale dawek od 1 do 10 mg/kg. Dystrybucja Typowa objętość kompartmentu centralnego (Vc) wynosiła 2,73 l oraz 3,28 l odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, co stanowi zakres opisany dla IgG oraz innych przeciwciał monoklonalnych. Typowa objętość kompartmentu obwodowego (Vp) wynosiła 1,69 l oraz 2,35 l odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, kiedy bewacyzumab był stosowany jednocześnie z lekami przeciwnowotworowymi. Wyniki wskazują również, że po skorygowaniu ze względu na masę ciała, wartość Vc była większa u mężczyzn (+ 20%) niż u kobiet. Biotransformacja Z oceny metabolizmu bewacyzumabu u królików po podaniu pojedynczej dawki dożylnej leku znakowanego izotopem ¹²⁵I wynika, że jego profil metaboliczny jest zbliżony do oczekiwanego profilu natywnej cząsteczki IgG, która nie wiąże się z VEGF. Metabolizm i wydalanie bewacyzumabu są podobne do tych właściwych dla endogennej IgG, tj. następują głównie drogą rozkładu proteolitycznego przez organizm, w tym przez komórki śródbłonka. Nie zależą głównie od wydalania przez nerki lub wątrobę. Związanie się IgG z fragmentem Fc receptora chroni ją przed rozkładem komórkowym i wydłuża okres półtrwania. Eliminacja Wartość klirensu wynosiła przeciętnie 0,188 oraz 0,220 l/dobę odpowiednio dla kobiet i mężczyzn. Po skorygowaniu ze względu na masę ciała, klirens bewacyzumabu był większy u mężczyzn (+17%) niż u kobiet. Zgodnie z modelem opartym na dwóch kompartmentach,

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
	Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej i zależności odpowiedzi od ekspozycji na lek następujące czynniki nie wywierają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę atezolizumabu: wiek (21-89 lat), region geograficzny, grupa etniczna, zaburzenia czynności nerek, łagodne zaburzenia czynności wątroby, poziom ekspresji PD-L1 lub stan sprawności w skali ECOG. Masa ciała, płeć, obecność przeciwciał ADA, poziom albumin i obciążenie masą guza wywierają statystycznie istotny, ale klinicznie nieznaczący wpływ na farmakokinetykę atezolizumabu. Dostosowanie dawki nie jest rekomendowane. <i>Osoby w podeszłym wieku</i> Nie przeprowadzono odrębnych badań ze stosowaniem atezolizumabu u pacjentów w podeszłym wieku. Wpływ wieku na farmakokinetykę atezolizumabu oceniano w analizie populacyjnej farmakokinetyki. Nie stwierdzono, by wiek był istotną współzmienną wpływającą na farmakokinetykę atezolizumabu, w oparciu o dane pochodzące od pacjentów z grupy wiekowej 21-89 lat (n=472) o medianie 62 lat. Nie obserwowano klinicznie istotnej różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu między pacjentami w wieku <65 lat (n=274), pacjentami w wieku 65-75 lat (n=152) i pacjentami w wieku >75 lat (n=46) (patrz punkt 4.2 ChPL). <i>Dzieci i młodzież</i> Wyniki dotyczące farmakokinetyki uzyskane w jednym wieloośrodkowym, otwartym badaniu wczesnej fazy z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat, n=69) oraz młodych dorosłych (w wieku 18-30 lat, n=18) wskazują, że klirens i objętość dystrybucji atezolizumabu były porównywalne u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 15 mg/kg mc. oraz młodych dorosłych otrzymujących dawkę 1200 mg atezolizumabu co 3 tygodnie po znormalizowaniu wyników względem masy ciała, z tendencją do zmniejszania się ekspozycji u dzieci i młodzieży wraz ze zmniejszaniem się masy ciała. Różnice te nie wiązały się ze zmniejszeniem stężenia atezolizumabu poniżej docelowej ekspozycji terapeutycznej. Dane dotyczące dzieci w wieku <2 lat są ograniczone, dlatego nie można sformułować jednoznacznych wniosków. <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi (szacowany stopień przesączania kłębuszkowego, ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> [eGFR] 60 do 89 ml/min/1,73 m²; n=208) ani z umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²; n=116) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²; n=8) występowały tylko u kilku pacjentów (patrz punkt 4.2 ChPL). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznan.	okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 18 dni dla typowej kobiety oraz 20 dni dla typowego mężczyzny. Małe stężenie albumin oraz duża masa guza są zazwyczaj wskaźnikami ciężkości choroby. Klirens bewacyzumabu był ok. 30% szybszy w przypadku pacjentów z małym stężeniem albumin w surowicy oraz 7 % szybszy w przypadku pacjentów z dużą masą guza w porównaniu do typowych pacjentów z poziomem albumin oraz masą guza w granicach mediany. <u>Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów</u> <i>W celu ustalenia wpływu zmiennych demograficznych analizowano farmakokinetykę populacyjną u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. U dorosłych wykazano brak znaczących różnic w farmakokinetyce bewacyzumabu w zależności od wieku.</i> <i>Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek</i> Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacyzumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, gdyż nerki nie są głównym organem rozkładającym lub wydalającym bewacyzumab. <i>Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby</i> Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacyzumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, gdyż wątroba nie jest głównym organem rozkładającym lub wydalającym bewacyzumab. <i>Dzieci i młodzież</i> Farmakokinetykę bewacyzumabu oceniano u 152 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (od 7 miesięcy do 21 lat, 5,9 do 125 kg) w czterech badaniach klinicznych, przy użyciu modelu farmakokinetyki populacyjnej. Wyniki tych badań wskazują, że klirens i objętość dystrybucji bewacyzumabu były porównywalne u dzieci i młodych dorosłych przy znormalizowaniu wniosków uwzględniając masę ciała, przy czym odnotowano tendencję do zmniejszania się ekspozycji wraz z malejącą masą ciała. Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę bewacyzumabu, jeśli brano pod uwagę masę ciała. Farmakokinetyka bewacyzumabu została dobrze scharakteryzowana przy użyciu modelu farmakokinetycznego w populacji pediatrycznej u 70 dzieci w badaniu BO20924 (1,4 do 17,6 lat; 11,6 do 77,5 kg) oraz u 59 pacjentów w badaniu BO25041 (1 do 17 lat; 11,2 do 82,3 kg). W badaniu BO20924 ekspozycja na bewacyzumab była zasadniczo niższa w porównaniu do typowego dorosłego pacjenta przyjmującego taką samą dawkę. W badaniu BO25041, ekspozycja na bewacyzumab była podobna do do typowego dorosłego pacjenta przyjmującego taką samą dawkę. W obu badaniach ekspozycja na bewacyzumab wykazywała tendencję do zmniejszania się wraz ze zmniejszaniem się masy ciała.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
Wskazania do stosowania	<u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\leq$GGN i aktywność AspAT $>$GGN lub stężenie bilirubiny $>1,0 \times$ do $1,5 \times$ GGN oraz dowolna wartość AspAT) lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny $>1,5$ do $3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT $\leq$GGN). Brak dostępnych danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT). Zaburzenia czynności wątroby zostały zdefiniowane na podstawie kryteriów opracowanych przez Grupę roboczą ds. niewydolności narządowej przy Narodowym Instytucie Onkologii (ang. <i>National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group</i>, NCI-ODWG) dotyczących zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznan. <u>Rak urotelialny</u> Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC): - po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związki platyny lub - u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$ (patrz punkt 5.1 ChPL). <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) we wczesnym stadium</u> Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany jako leczenie adiuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. <i>tumour cells</i>, TC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (kryteria doboru, patrz punkt 5.1 ChPL). <u>Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami. U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie (patrz punkt 5.1 ChPL).	- Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. - Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), patrz punkt 5.1 ChPL. - Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2, patrz punkt 5.1 ChPL. - Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. - Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) (patrz punkt 5.1 ChPL).

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
	Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (patrz punkt 5.1 ChPL). Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. <i>immune cells</i>, IC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (patrz punkt 5.1 ChPL). Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (kryteria doboru - patrz punkt 5.1 ChPL). Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie (patrz punkt 5.1 ChPL). <u>Drobnokomórkowy rak płuca</u> Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer</i>, ES-SCLC) (patrz punkt 5.1 ChPL). <u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i>, TNBC)</u> Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym potrójnie ujemnym rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozlanej. Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>, HCC) Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego (patrz punkt 5.1). <u>Terapia skojarzona z produktem Tecentriq</u> W przypadku stosowania produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu skojarzonym należy również zapoznać się z pełną informacją dotyczącą pozostałych produktów podawanych w leczeniu skojarzonym. <u>Leczenie zaawansowanego lub nieresekcyjnego HCC w skojarzeniu z bewacyzumabem</u> Zalecana dawka i schemat dawkowania: 840 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie. Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany przed	• Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiały rakiem nerki. • Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej. (Patrz punkt 5.1 ChPL). • Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF. • Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF (patrz punkt 5.1 ChPL). • Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (patrz punkt 5.1 ChPL). [Uwaga: Dawkowanie bewacyzumabu w leczeniu HCC, w skojarzeniu z atezolizumabem, określono w ChPL Tecentriq] <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <i>Osoby w podeszłym wieku:</i> Nie ma potrzeby modyfikowania dawek u pacjentów ≥ 65 lat. <i>Osoby z zaburzeniem czynności nerek:</i> Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u osób z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).
Dawkowanie i sposób podawania		

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
	bewacyzumabem, jeśli jest podawany tego samego dnia. Bewacyzumab powinien być podawany w dawce 15 mg/kg masy ciała (mc.) co 3 tygodnie.. <i>Czas trwania leczenia:</i> Do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności. <u>Opóźnienie lub pominięcie dawki</u> Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować właściwe odstępy czasowe pomiędzy dawkami. <u>Modyfikacje dawki podczas leczenia</u> Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane. <u>Odłożenie podania dawki leku lub zakończenie leczenia</u> – patrz: Tabela 2 w ChPL Tecentriq. <u>Szczególne populacje pacjentów</u> <i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecentriq u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. <i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Tecentriq u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 4.8 i 5.1 ChPL). <i>Pacjenci rasy azjatyckiej</i> Z uwagi na nasilenie hematologicznych działań toksycznych obserwowanych u pacjentów rasy azjatyckiej uczestniczących w badaniu IMpower150, zaleca się, by dawka początkowa paklitakselu wynosiła 175 mg/m² pc. co trzy tygodnie. <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL). Dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tej populacji. <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Produkt Tecentriq nie był badany u pacjentów z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL). <i>Stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2</i>	<i>Osoby z zaburzeniem czynności wątroby:</i> Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u osób z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL). <i>Dzieci i młodzież:</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bewacyzumabu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dostępne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL, ale na tej podstawie nie można ustalić dawkowania. Nie ma wskazań do stosowania bewacyzumabu u dzieci i młodzieży w leczeniu raka okrężnicy, odbytnicy, piersi, płuca, jajnika, jajowodu, otrzewnej, szyjki macicy i nerki. <u>Sposób podawania</u> Pierwszą dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. W przypadku, gdy pacjent dobrze tolerował podanie leku, drugą dawkę można podać w postaci 60-minutowego wlewu. Jeżeli i w tym przypadku tolerancja była dobra, kolejne wlewy mogą być podawane w ciągu 30 minut. Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Nie zaleca się zmniejszania dawki leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli jest to wskazane, terapia powinna być trwale przerwana lub odłożona w czasie, patrz punkt 4.4 ChPL. <u>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego</u> Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL. Produktu Avastin nie należy podawać ani mieszać z rozworami glukozy. Produktu leczniczego Avastin nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6 ChPL.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
Przeciwwskazania	Pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 byli wykluczeni z badań klinicznych w leczeniu TNBC, DRP w chorobie rozległej i w leczeniu drugiej linii UC i w HCC (patrz punkt 4.4 i 5.1 ChPL). <u>Sposób podawania</u> Ważne jest, aby przed podaniem produktu leczniczego sprawdzić etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego lub do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami. Produkt leczniczy Tecentriq w postaci do podawania dożylnego nie jest przeznaczony do podawania podskórnego i powinien być podawany wyłącznie w infuzji dożylniej. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut. Instrukcja dotycząca rozcieńczania i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL. Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.	- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL. - Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała. - Ciąża (patrz punkt 4.6 ChPL).
	<u>Identyfikowalność</u> Dla ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi. <u>Działania niepożądane o podłożu immunologicznym</u> Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu. W razie podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę, w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1, należy stopniowo ograniczać podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥ 1 miesiąca. Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować za pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym. Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie	<u>Identyfikowalność</u> W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii produktu stosowanego u pacjenta powinny zostać wyraźnie odnotowane (lub określone) w dokumentacji pacjenta. <u>Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki</u> (patrz punkt 4.8 ChPL) Podczas terapii produktem Avastin pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego. Proces zapalny wewnątrz jamy brzusznej może być czynnikiem ryzyka perforacji żołądkowo-jelitowej u pacjentów z rozsianym rakiem okrężnicy lub odbytnicy, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas podawania leku tej grupie chorych. Wcześniejsza radioterapia jest czynnikiem ryzyka dla perforacji żołądkowo-jelitowych u pacjentek leczonych produktem Avastin z powodu przerzutowego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, wszystkie pacjentki z perforacjami żołądkowo-jelitowymi były uprzednio poddawane radioterapii. Należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia u pacjenta perforacji żołądkowo-jelitowej. <u>Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą w badaniu GOG-0240</u> Pacjentki leczone produktem Avastin z powodu przerzutowego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy są narażone na większe ryzyko powstawania przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym. Uprzednia radioterapia jest istotnym czynnikiem ryzyka powstawania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą. Wszystkie

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
	nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą (patrz punkt 4.2 i 4.8 ChPL). Dane pochodzące z badań obserwacyjnych sugerują, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po leczeniu inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych może być większe u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą autoimmunologiczną (ang. <i>autoimmune disease</i>, AID) niż u pacjentów bez istniejącej wcześniej AID. Dodatkowo zaostrzenia objawów współistniejącej AID były częste, ale większość przypadków miała przebieg łagodny i możliwy do opanowania. <i>Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym</i> W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc oraz wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. W razie wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z zapaleniem płuc stopnia 3 lub 4. <i>Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym</i> W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby. Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną. U pacjentów bez HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli zdarzenie stopnia 2 (AlAT lub AspAT >3 do 5 x GGN lub stężenie bilirubiny we krwi >1,5 do 3 x GGN) utrzymuje się dłużej niż przez 5 do 7 dni, i rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nastąpi poprawa zdarzenia do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie	pacjentki z przetokami pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą były uprzednio poddawane radioterapii. Wznowa nowotworu w obszarach poddawanych radioterapii jest dodatkowym istotnym czynnikiem ryzyka powstawania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą. <i>Przetoki inne niż żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.8)</i> Pacjenci leczeni produktem Avastin mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powstawania przetok. Należy całkowicie zaprzestać podawania produktu Avastin, jeśli u pacjenta rozwinie się przetoka tchawiczoprzelykowa lub jakiegokolwiek przetoka 4. stopnia [w/g klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity (NCI-CTCAE) wersja 3.0]. Dostępne są nieliczne dane dotyczące nieprzerwanego stosowania produktu Avastin u pacjentów z innymi rodzajami przetok. W przypadkach stwierdzenia wewnętrznej przetoki, poza przewodem pokarmowym, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Avastin. <i>Komplikacje w gojeniu ran (patrz punkt 4.8)</i> Produkt Avastin może mieć niekorzystny wpływ na proces gojenia ran. Donoszono o przypadkach komplikacji w gojeniu ran o ciężkim przebiegu, włączając komplikacje związane z zespoleniami, w tym zakończone zgonem. Terapii produktem Avastin nie należy rozpoczynać w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia się ran po zabiegu. U pacjentów, u których wystąpiło utrudnione gojenie ran w trakcie terapii, podawanie leku powinno być wstrzymane do momentu całkowitego wygojenia ran. Terapia powinna być wstrzymana w związku z operacjami planowanymi. U chorych przyjmujących Avastin zgłaszano rzadkie przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończone zgonem. Zdarzenie to jest zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki. U chorych, u których wystąpiło martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać terapię produktem Avastin i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie. <i>Nadciśnienie (patrz punkt 4.8 ChPL)</i> Obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia u pacjentów leczonych produktem Avastin. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że częstość występowania nadciśnienia jest zależna od dawki leku. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Avastin należy odpowiednio kontrolować istniejące już uprzednio nadciśnienie tętnicze. Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Avastin w grupie pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem w chwili rozpoczynania terapii. Generalnie zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego podczas terapii. W większości przypadków nadciśnienie było odpowiednio kontrolowane standardowymi metodami leczenia nadciśnienia, odpowiednimi dla sytuacji danego pacjenta. U pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii zawierające cisplatynę, nie zaleca się do leczenia nadciśnienia tętniczego stosowania leków moczopędnych. W przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli nadciśnienia, lub u pacjenta rozwinie

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
	zakończone u pacjentów ze zdarzeniami stopnia 3 lub stopnia 4 (AIAT lub AspAT >5,0 x GGN lub stężenie bilirubiny >3 x GGN). U pacjentów z HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli aktywność AIAT lub AspAT wzrośnie do wartości od >3 do ≤10 x GGN aktywności mieszczącej się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia lub do wartości od >5 do ≤10 x GGN aktywności, która przed rozpoczęciem leczenia stanowiła >1 GGN do ≤3 x GGN, lub jeśli aktywność AIAT lub AspAT wzrośnie do wartości od >8 do ≤10 x GGN, jeśli przed rozpoczęciem leczenia wartość ta wynosiła >3 GGN do ≤5 x GGN i stan ten utrzymuje się przez ponad 5 do 7 dni. W takiej sytuacji należy rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszyć w czasie ≥1 miesiąca, aż do całkowitego odstawienia. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów została zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć, jeśli aktywność AIAT lub AspAT zwiększy się do >10 x GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej zwiększy się >3 x GGN. <i>Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym</i> W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki biegunki lub zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub zapalenia jelita grubego (objawowe). W przypadku biegunki stopnia 2 lub zapalenia jelita grubego, jeśli objawy utrzymują się przez >5 dni lub nawracają, należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy rozpocząć dożylne podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z biegunką lub zapaleniem jelita grubego stopnia 4 (zagrożające życiu; wskazana pilna interwencja). Należy wziąć pod uwagę potencjalne powikłanie w postaci perforacji żołądkowo-jelitowej związane z zapaleniem jelita grubego. <i>Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym</i>	się przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa, należy trwale przerwać stosowanie produktu Avastin. <u>Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome- PRES) (patrz punkt 4.8 ChPL)</u> Rzadko donoszono o rozwijaniu się u pacjentów leczonych produktem Avastin objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających zespołowi tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES), rzadkiej choroby neurologicznej, która może między innymi dawać następujące objawy: napady drgawkowe, bóle głowy, zmianę stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepotę korową, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez. Rozpoznanie PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, zwłaszcza metodą rezonansu magnetycznego (MRI). U osób z PRES zaleca się stosowanie leczenia określonych objawów, w tym kontrolę nadciśnienia, jak również odstawienie produktu Avastin. Nie zbadano bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Avastin u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES. <u>Białkomoc (patrz punkt 4.8 ChPL)</u> U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie zwiększa się ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas terapii produktem Avastin. Z danych wynika, że występowanie proteinurii wszystkich stopni (w/g klasyfikacji <i>US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity</i> [NCI-CTCAE v.3]), może być zależne od dawki produktu Avastin. Zaleca się kontrolę białkomoczu, z użyciem testów paskowych, przed rozpoczęciem i w trakcie terapii. Lek należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi białkomoczu stopnia 4. (zespół nerczycowy) (NCI-CTCAE v.3). <u>Zakrzepica zatorowa tętnic (patrz punkt 4.8 ChPL)</u> W badaniach klinicznych częstość występowania zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic, włączając w to incydenty naczyniowo-mózgowe (ang. <i>Cerebrovascular Accidents</i> - CVAs), przemijające napady niedokrwienne mózgu (ang. <i>Transient Ischaemic Attacks</i> - TIAs) i zawał mięśnia sercowego (ang. <i>Myocardial Infarctions</i> - MIs), była zwiększona u pacjentów leczonych produktem Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Występowanie tętniczej zakrzepicy zatorowej lub cu krzycy w wywiadzie lub wiek powyżej 65 lat u pacjentów przyjmujących Avastin z chemioterapią, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic w trakcie terapii. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów. Leczenie produktem Avastin należy całkowicie przerwać u pacjentów, u których wystąpi zakrzepica zatorowa tętnic. <u>Zakrzepica zatorowa żył (patrz punkt 4.8 ChPL)</u> U pacjentów leczonych produktem Avastin może wystąpić zwiększone ryzyko żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowości płucnej. Pacjentki leczone produktem Avastin w skojarzeniu z paklitaksem i cisplatyną z powodu przetrwałego, nawrotowego

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
	W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego postępowania u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy, ale bez objawów tych zaburzeń, mogą otrzymywać atezolizumab. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Izolowaną niedoczynność tarczycy można leczyć hormonalną terapią zastępczą, bez podawania kortykosteroidów. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby włączyć lek tyreostatyczny. Leczenie atezolizumabem można wznowić po opanowaniu objawów i uzyskaniu poprawy czynności tarczycy. W przypadku objawowej niedoczynności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej w stopniu 2 lub 3 należy wstrzymać stosowanie atezolizumabu i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu) i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie może zostać wznowione, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno być trwale przerwane. W przypadku cukrzycy typu 1 należy rozpocząć leczenie insuliną. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥3 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) podawanie atezolizumabu należy wstrzymać.	lub przerzutowego raka szyjki macicy mogą być narażone na większe ryzyko wystąpienia zakrzepicy zatorowej żył. U pacjentów z zagrażającymi życiu (stopień 4) zaburzeniami zatorowo-zatorowymi, w tym zatorowością płucną (NCI-CTCAE v.3), należy przerwać stosowanie produktu Avastin. Pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3 lub niższego należy dokładnie kontrolować (NCICTCAE v.3). <u>Krwotoki</u> U pacjentów przyjmujących produkt Avastin występuje zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków, szczególnie krwotoków zależnych od guza. Avastin należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi krwawienie stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii (NCI-CTCAE v.3) (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci z nieleczonej przerzutami do OUN byli rutynowo wyłączani z badań klinicznych produktu Avastin w oparciu o badania obrazowe lub objawy kliniczne. Dlatego ryzyko krwawienia do OUN u takich pacjentów nie było ocenione w perspektywnych randomizowanych badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci powinni być kontrolowani w kierunku objawów krwawienia do OUN i terapia preparatem Avastin powinna być przerwana w przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego. Nie ma danych dotyczących profilu bezpieczeństwa produktu Avastin u pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną, nabytą koagulopatią lub u pacjentów otrzymujących pełne dawki leków przeciwzakrzepowych z powodu zakrzepicy zatorowej przed rozpoczęciem terapii produktem Avastin, jako że pacjenci ci byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego też należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem leczenia w tej grupie pacjentów. Niemniej, pacjenci, u których wystąpi zakrzepica żylna, nie mają zwiększonego ryzyka krwawień w stopniu 3 lub wyższym podczas jednoczesnego podawania w pełnej dawce warfaryny i produktu Avastin (NCI-CTCAE v.3). <u>Krwotok płucny/krwiopłucie</u> U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących produkt Avastin istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich, w niektórych przypadkach śmiertelnych, krwotoków płucnych/krwiopłucia. Pacjenci z przebytymi ostatnio krwotokami płucnymi/krwiopłuciem (> 2,5 ml czerwonej krwi), nie powinni przyjmować produktu Avastin. <u>Tętniak i rozwarstwienie tętnicy</u> Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Avastin należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie. <u>Zastoinowa niewydolność serca (ang. Congestive Heart Failure- CHF) (patrz punkt 4.8 ChPL).</u> W badaniach klinicznych obserwowano objawy wskazujące na zastoinową niewydolność serca. Zdarzenia tego typu obejmowały od bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej komory lewej do objawowej zastoinowej niewydolności serca, wymagającej leczenia

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
	Leczenie atezolizumabem można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii. <i>Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym</i> W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu dowolnego stopnia. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. <i>Neuropatie o podłożu immunologicznym</i> U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miasteniczny/<i>myasthenia gravis</i> lub zespół Guillaina-Barrégo, mogące zagrażać życiu. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zespołu miastenicznego/<i>myasthenia gravis</i> lub zespołu Guillaina-Barrégo dowolnego stopnia. Należy rozważyć włączenie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. W przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego stopnia 1 lub 2 należy wstrzymać leczenie atezolizumabem i rozważyć podanie kortykosteroidów systemowych (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Leczenie można wznowić jedynie po całkowitym ustąpieniu objawów. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem w przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego stopnia 3 lub stopnia 4 lub jakiegokolwiek innej neuropatii, której objawy nie ustępują całkowicie pomimo wstrzymania leczenia atezolizumabem. Leczenie atezolizumabem należy trwale zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia rdzenia kręgowego stopnia 2, 3 lub 4. <i>Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym</i> W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących ostre zapalenie trzustki. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać u pacjentów ze wzrostem aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia ≥ 3 ($>2 \times$ GGN), lub z zapaleniem trzustki stopnia 2 lub 3, a następnie należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po uzyskaniu poprawy, należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Leczenie atezolizumabem	lub hospitalizacji. Należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem Avastin pacjentów z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową, taką jak występująca wcześniej choroba wieńcowa lub zastoinowa niewydolność serca. Większość pacjentów, u których wystąpiła zastoinowa niewydolność serca, miała raka piersi z przerzutami i otrzymywała wcześniej antracykliny, została poddana wcześniej radioterapii lewej ściany klatki piersiowej lub były obecne inne czynniki ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów w badaniu AVF3694g leczonych antracyklinami, którzy uprzednio nie otrzymywali antracyklin, nie obserwowano zwiększenia częstości występowania zastoinowej niewydolności serca dowolnego stopnia w grupie leczonej antracykliną z bewacyzumabem w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie antracyklinami. Zastoinowa niewydolność serca stopnia co najmniej 3. występowała nieco częściej u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią niż u pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Obserwacja ta jest spójna z danymi z innych badań z udziałem pacjentów z rozsianym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali równocześnie antracyklin (NCI-CTCAE v.3) (patrz punkt 4.8 ChPL). <i>Neutropenia i infekcje (patrz punkt 4.8 ChPL)</i> U pacjentów otrzymujących niektóre rodzaje chemioterapii toksyczne dla szpiku jednocześnie z produktem Avastin obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej (w tym również przypadków śmiertelnych) oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Dotyczyło to przede wszystkim schematów zawierających pochodne platyny lub taksany stosowanych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, raka piersi z przerzutami oraz schematu zawierającego paklitaksel i topotekan stosowanego u chorych na przerzute, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. <i>Reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs anafilaktyczny)/ reakcje podczas wlewu (patrz punkt 4.8 ChPL)</i> Istnieje ryzyko wystąpienia u pacjentów reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu. Zaleca się uważne obserwowanie chorych podczas podania bewacyzumabu, tak jak w przypadku innych leczniczych humanizowanych przeciwciał monoklonalnych. Jeśli taka reakcja wystąpi należy przerwać podanie i włączyć odpowiednie terapie. Systematyczna premedykacja nie jest zalecana. <i>Martwica kości szczęki lub żuchwy (patrz punkt 4.8 ChPL)</i> Wśród pacjentów z chorobą nowotworową leczonych produktem Avastin obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, większość z tych pacjentów była leczona równocześnie lub w przeszłości bisfosfonianami w postaci dożylnej. Stosowanie bisfosfonianów jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego lub sekwencyjnego stosowania produktu Avastin i bisfosfonianów w postaci dożylnej. Inwazyjne procedury dentystyczne

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
	można wznowić, gdy aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki i zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4 lub nawracającego zapalenia trzustki o dowolnym stopniu nasilenia. <i>Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym</i> W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego. Zapalenie mięśnia sercowego może być również objawem klinicznym zapalenia mięśni i powinno być odpowiednio leczone. Pacjentów z objawami sercowymi lub krążeniowo-oddechowymi należy ocenić pod kątem potencjalnego zapalenia mięśnia sercowego, aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na wczesnym etapie. W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego należy wstrzymać leczenie atezolizumabem, niezwłocznie rozpocząć podawanie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc. na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu oraz przeprowadzić pilną konsultację kardiologiczną wraz z badaniami diagnostycznymi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Jeśli zostanie rozpoznane zapalenie mięśnia sercowego stopnia ≥ 2, leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć (patrz punkt 4.2 ChPL). <i>Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym</i> W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie nerek (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie nerek 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami układowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1. w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia nerek stopnia 3 lub 4. <i>Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym</i> W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia mięśni, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśni 2 lub 3 stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami (w dawce 1-2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1., należy stopniowo zmniejszyć dawkę kortykosteroidów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	uznaje się za dodatkowy czynnik ryzyka. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Avastin należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne. U pacjentów wcześniej leczonych lub w trakcie leczenia bisfosfonianami w postaci dożylnych należy, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. <u>Stosowanie do ciała szklistego gałki ocznej</u> Avastin nie jest wytwarzany do podawania do ciała szklistego gałki ocznej. Zaburzenia okologiczne, zgłaszanych po niezgodnym z rejestracją podaniu produktu Avastin do ciała szklistego gałki ocznej z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka. Do tych działań niepożądanych należało: zakażne zapalenie struktur wewnętrznych oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, takie jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklistego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. Niektóre z powyższych działań spowodowały utratę wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą. <u>Zaburzenia ogólnoustrojowe po zastosowaniu do ciała szklistego oka</u> Terapia anty-VEGF (VEGF – czynnik wzrostu śródbłónki naczyń) zastosowana do ciała szklistego gałki ocznej może powodować zmniejszenie stężenia krążącego VEGF. Po zastosowaniu inhibitorów VEGF we wstrzyknięciu do ciała szklistego gałki ocznej zgłaszano przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia niedotyczące gałki ocznej oraz epizody tętniczej zakrzepicy zatorowej. <u>Niewydolność jajników/płodność</u> Avastin może upośledzać płodność kobiety (patrz punkty 4.6 i 4.8 ChPL). Dlatego też przed zastosowaniem produktu Avastin u kobiety w wieku rozrodczym należy przedyskutować z pacjentką sposoby zachowania płodności.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
	atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1. w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu podawanego doustnie lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśni stopnia 4 lub nawracającego zapalenia mięśni stopnia 3, bądź w sytuacji, gdy niemożliwe jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę w ciągu 12 tygodni od wystąpienia zdarzenia. <i>Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym</i> U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym (ang. <i>severe cutaneous adverse reactions</i>, SCARs), w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). Należy monitorować pacjentów pod kątem podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inne przyczyny. W razie podejrzenia SCARs należy skierować pacjenta do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i postępowania. Ze względu na nasilenie działania niepożądanego, należy wstrzymać podawanie atezolizumabu w przypadku reakcji skórnych stopnia 3 i rozpocząć leczenie systemowe kortykosteroidami w dawce 1-2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. W razie reakcji skórnych stopnia 4 leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć i podać kortykosteroidy. Należy wstrzymać podawanie atezolizumabu u pacjentów z podejrzeniem SJS lub TEN. W przypadku potwierdzenia SJS i TEN podawanie atezolizumabu należy definitywnie zakończyć. Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie atezolizumabu u pacjenta, u którego w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie innymi immunostymulującymi środkami przeciwnowotworowymi. <i>Choroby osierdza o podłożu immunologicznym</i> U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, obserwowano choroby osierdza, w tym zapalenie osierdza, wysięk osierdziowy, tamponadę serca, niekiedy prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych chorób osierdza. W razie podejrzenia zapalenia osierdza stopnia 1 należy wstrzymać leczenie atezolizumabem i niezwłocznie przeprowadzić konsultację kardiologiczną z diagnostyką zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Podejrzewając choroby osierdza stopnia ≥ 2, należy wstrzymać leczenie atezolizumabem, niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami systemowymi w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu oraz niezwłocznie przeprowadzić konsultację kardiologiczną z diagnostyką zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania choroby osierdza stopnia ≥ 2, leczenie atezolizumabem musi być trwale zakończone (patrz punkt 4.2 ChPL).	

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
	<i>Limfohistiocytoza hemofagocytna</i> U pacjentów otrzymujących atezolizumab zgłaszano o przypadki limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. <i>haemophagocytic lymphohistiocytosis</i>, HLH), w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8 ChPL). Jeśli przebieg zespołu uwalniania cytokin jest nietypowy lub przedłużony, należy rozważyć wystąpienie HLH. Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych HLH. W razie podejrzenia HLH należy trwale odstawić atezolizumab i skierować pacjenta do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i ustalenia postępowania. <i>Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym</i> Biorąc pod uwagę mechanizm działania atezolizumabu, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego. Należy oceniać wszystkie działania niepożądane o podejrzanym podłożu immunologicznym w celu wykluczenia innych przyczyn. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz, w zależności od stopnia nasilenia działania, leczyć za pomocą modyfikacji leczenia i kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL). <i>Reakcje związane z wlewem</i> Podczas podawania atezolizumabu obserwowano reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.8 ChPL). Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z wlewem o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z wlewem stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowym i lekami przeciwhistaminowymi. <u>Środki ostrożności specyficzne dla choroby</u> <i>Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka wątrobowokomórkowego</i> Dane dotyczące pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy B w skali Childa-Pugha leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem są bardzo ograniczone. W przypadku pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy C w skali Childa-Pugha nie są dostępne żadne dane. Pacjenci leczeni bewacyzumabem są obciążeni większym ryzykiem krwawienia, a u pacjentów z HCC leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem zgłaszano poważne przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym zdarzenia śmiertelne. U pacjentów z HCC przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego atezolizumabem i bewacyzumabem należy przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku żylaków przełyku, a następnie rozpocząć leczenie zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną. U pacjentów, u których wystąpiło krwawienie stopnia 3 lub 4 po rozpoczęciu leczenia	

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Atezolizumab	Bewacyzumab
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	skojarzonego, należy całkowicie odstawić bewacyzumab. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu. Podczas leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem może wystąpić cukrzyca. Lekarz powinien monitorować poziom glukozy przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeśli jest to klinicznie wskazane. <u>Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych</u> Pacjenci z następującymi chorobami byli wykluczeni z badań klinicznych: choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, zapalenie płuc w wywiadzie, czynny przerzut do mózgu, HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub typu C, istotna choroba sercowo-naczyniowa. To samo dotyczyło pacjentów z niedostateczną czynnością hematologiczną i czynnością narządów. Pacjenci, którym podano żywą, atenuowaną szczepionkę w czasie 28 dni poprzedzających włączenie do badania, systemowe leki stymulujące układ immunologiczny w czasie 4 tygodni lub systemowe immunosupresyjne produkty lecznicze w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu, a także antybiotyki doustnie lub dożylnie w ciągu 2 tygodni przed terminem rozpoczęcia badania byli wykluczeni z badań klinicznych. <u>Karta dla pacjenta</u> Osoby przepisujące ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq. Pacjent otrzyma kartę dla pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie.	
	Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.	Podawanie produktu Avastin musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

10.2.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem jest finansowany w pierwszej linii leczenia pacjentów, u których nie stosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego: „*Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)*”, przy czym bewacyzumab jest udostępniany w ramach katalogu chemioterapii jako terapia stosowana wyłącznie w skojarzeniu z atezolizumabem (ICD-10 C22.0; bewacyzumab stosowany w dawce 15 mg/kg masy ciała,

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

podawanej we wlewie dożylnym co trzy tygodnie; leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań ograniczających możliwość kontynuowania) (MZ 19/03/2025).

Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem (MZ 19/03/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg	1 fiol.a 20 ml	05902768001167	1183.0, Atezolizumab	16336,32	17643,23	18701,82	18701,82	<1>B.5.; <2>B.6.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05901797710989	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1680,00	1814,40	1923,26	1923,26	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	420,00	453,60	480,82	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08436596260047	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1680,00	1814,40	1923,26	1923,26	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	420,00	453,60	480,82	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08715131021870	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	2005,40	2165,83	2295,78	1923,28	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	501,35	541,46	573,94	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05909991451349	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1690,00	1825,20	1934,71	1923,28	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	422,50	456,30	483,68	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05996537007047	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1100,00	1188,00	1259,28	1259,28	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05996537008044	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	275,00	297,00	314,82	314,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

10.2.2 Sorafenib w monoterapii

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Sorafenib Accord z dnia 27 marca 2024 r. (*ChPL Sorafenib Accord 2024*).

Tabela 29. Opis komparatora – monoterapia sorafenibem.

Substancja czynna		Sorafenib
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare S.L.U. World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n Edifici Est, 6a Planta 08039 Barcelona Hiszpania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/22/1696/001
	Daty	Data pierwszego zezwolenia: 09 listopada 2022 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 27 marca 2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
	Kod ATC	L01EX02
	Dostępne preparaty	Sorafenib Accord 200 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.	

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Sorafenib
	Właściwości farmakokinetyczne Wchłanianie i dystrybucja Po podaniu tabletek sorafenibu średnia względna biodostępność wynosi 38–49% w porównaniu z roztworem do podawania doustnego. Całkowita biodostępność nie jest znana. Po podaniu doustnym sorafenib osiąga najwyższe stężenia w osoczu po około 3 godzinach. Wchłanianie sorafenibu podanego wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem było o 30% mniejsze w porównaniu do podania leku na czczo. Średnie wartości C_{max} i AUC zwiększały się mniej niż proporcjonalnie w dawkach większych niż 400 mg, podawanych dwa razy na dobę. Wiązanie sorafenibu z białkami ludzkiego osocza wynosi in vitro 99,5%. Wielokrotne podawanie sorafenibu przez 7 dni prowadziło do 2,5 do 7-krotnej kumulacji w porównaniu do podania pojedynczej dawki. Stężenie stacjonarne sorafenibu w osoczu uzyskuje się w ciągu 7 dni, a wskaźnik <i>peak to trough</i> dla średnich wartości stężeń jest mniejszy niż 2. Stężenie stacjonarne sorafenibu podawanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę oceniano u pacjentów z DTC, RCC i HCC. Największe średnie stężenie obserwowano u pacjentów z DTC (około dwukrotności stężenia obserwowanego u pacjentów z RCC i HCC), pomimo dużej zmienności pośród wszystkich rodzajów nowotworów. Przyczyna zwiększonego stężenia leku u pacjentów z DTC jest nieznana. Metabolizm i eliminacja Okres półtrwania eliminacji sorafenibu wynosi w przybliżeniu 25–48 godzin. Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i ulega przemianom oksydacyjnym zależnym od CYP3A4 oraz przemianie do glukuronidów w wyniku działania UGT1A9. Sprężony sorafenib może być rozszczepiony w przewodzie pokarmowym w wyniku działania bakteryjnej glukuronidazy, co umożliwia reabsorpcję niesprężonej substancji czynnej. Wykazano, że jednoczesne podawanie neomycyny zakłóca ten proces, zmniejszając średnią biodostępność sorafenibu o 54%. Sorafenib stanowi około 70–85% krążących analizowanych substancji w osoczu w stanie stacjonarnym. Zidentyfikowano 8 metabolitów sorafenibu, spośród których 5 wykryto w osoczu. Głównym metabolitem sorafenibu krążącym w osoczu jest pirydyno-N-tlenek, wykazujący in vitro aktywność podobną do sorafenibu. Metabolit ten stanowi około 9–16% krążących analizowanych substancji w stanie stacjonarnym. Po doustnym podaniu 100 mg sorafenibu w postaci roztworu odzyskano 96% tej dawki w ciągu 14 dni, przy czym 77% dawki było wydalone z kałem i 19% z moczem w postaci glukuronidów. Niezmieniony sorafenib, stanowiący 51% podanej dawki, wykryto w kale, lecz nie w moczu, co wskazuje, że wydalanie substancji czynnej z żółcią w stanie niezmienionym może odgrywać rolę w eliminacji sorafenibu. Farmakokinetyka w szczególnych populacjach Analiza danych demograficznych wskazuje, że nie ma zależności pomiędzy farmakokinetyką i wiekiem (do 65 lat), płcią lub masą ciała. Dzieci i młodzież Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę sorafenibu u dzieci i młodzieży. Rasa Nie ma żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce między osobami rasy kaukaskiej i rasy azjatyckiej. Niewydolność nerek W czterech badaniach klinicznych I fazy ekspozycja na sorafenib w stanie stacjonarnym była podobna u chorych z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z ekspozycją u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W badaniu farmakologii klinicznej (pojedyncza dawka 400 mg sorafenibu) nie stwierdzono zależności między ekspozycją na sorafenib a czynnością nerek u osób z prawidłowym ich funkcjonowaniem, łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Nie ma danych dotyczących chorych, którzy wymagają dializowania. Niewydolność wątroby U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), z niewydolnością wątroby stopnia A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha (łagodna do umiarkowanej) wartości ekspozycji były porównywalne i mieściły się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów bez zaburzenia czynności wątroby. Farmakokinetyka sorafenibu u chorych z niewydolnością wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, stopień A i B, bez raka wątrobowokomórkowego była podobna do farmakokinetyki u zdrowych ochotników. Nie ma danych dotyczących chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha). Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i w tej populacji pacjentów ekspozycja może być zwiększona.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Sorafenib
Wskazania do stosowania	<u>Rak wątrobowokomórkowy</u> - Sorafenib Accord jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (patrz punkt 5.1 ChPL). <u>Rak nerkowokomórkowy</u> - Sorafenib Accord jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.
Dawkowanie i sposób podawania	Dawkowanie Zalecana dawka produktu Sorafenib Accord u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności. Dostosowanie dawkowania Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafenibu. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), dawkowanie produktu Sorafenib Accord należy zmniejszyć do dwóch tabletek po 200 mg sorafenibu raz na dobę (patrz punkt 4.4 ChPL). Po wystąpieniu poprawy działań niepożądanych innych niż hematologiczne możliwe jest zwiększenie dawki produktu Sorafenib Accord. Dzieci i młodzież Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sorafenib Accord u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Nie ma dostępnych danych. Pacjenci w podeszłym wieku Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat). Niewydolność nerek Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u chorych wymagających dializowania (patrz punkt 5.2 ChPL). Zaleca się monitorowanie bilansu płynów ustrojowych organizmu i elektrolitów u pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek. Niewydolność wątroby Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Nie ma danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkty 4.4 i 5.2). Sposób podawania Sorafenib Accord jest przeznaczony do podawania doustnego. Zaleca się, aby tabletki przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, należy je podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać, popijając szklanką wody.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Toksyczność dermatologiczna Zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) i wysypka to najczęstsze z działań niepożądanych wywoływanych przez sorafenib. Nasilenie wysypki i zespołu dłoniowopodeszwowego przyjmuje zwykle stopień 1 i 2 wg klasyfikacji CTC (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>), a objawy pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia sorafenibem. W leczeniu objawów toksyczności skórnej można zastosować leki miejscowe, aby zmniejszyć objawy, czasowo przerwać leczenie sorafenibem i (lub) zmodyfikować jego dawkowanie, a w ciężkich lub utrzymujących się zmianach całkowicie zaprzestać stosowania sorafenibu (patrz punkt 4.8 ChPL).

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

Nadciśnienie tętnicze

U chorych leczonych sorafenibem zaobserwowano częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego. Zwykle było to nadciśnienie łagodne lub umiarkowane, rozwijało się w początkowym okresie leczenia oraz poddawało się kontroli po zastosowaniu standardowej terapii obniżającej ciśnienie krwi. Ciśnienie tętnicze należy regularnie kontrolować, a w przypadku jego podwyższenia leczyć, zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego lub opornego na leczenie nadciśnienia, a także gdy wystąpi przełom nadciśnieniowy pomimo wdrożenia leków przeciwnadciśnieniowych, należy rozważyć całkowite odstawienie sorafenibu (patrz punkt 4.8 ChPL).

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Sorafenib Accord należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Hipoglikemia

Podczas leczenia sorafenibem zgłaszano zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, w niektórych przypadkach klinicznie objawowe i wymagające hospitalizacji z powodu utraty przytomności. W przypadku wystąpienia objawowej hipoglikemii, należy czasowo przerwać leczenie sorafenibem. Należy regularnie sprawdzać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, aby ocenić, czy konieczne jest dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

Krwotok

W następstwie podawania sorafenibu może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które wymaga interwencji medycznej zaleca się rozważenie całkowitego odstawienia sorafenibu (patrz punkt 4.8 ChPL).

Niedokrwienie mięśnia sercowego i (lub) zawał

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie 1, patrz punkt 5.1 ChPL), częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia sorafenibem była wyższa w grupie przyjmującej sorafenib (4,9%) w porównaniu do grupy placebo (0,4%). W badaniu 3 (patrz punkt 5.1 ChPL) częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia sorafenibem wynosiła 2,7% w grupie przyjmującej sorafenib w porównaniu z 1,3% w grupie placebo. Pacjenci z niestabilną chorobą wieńcową lub niedawno przeżytym zawałem serca byli wykluczeni z tych badań. Należy rozważyć czasowe lub całkowite odstawienie sorafenibu u pacjentów, u których dochodzi do niedokrwienia i (lub) zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8 ChPL).

Wydłużenie odcinka QT

Wykazano, że sorafenib wydłuża odcinek QT/QTc (patrz punkt 5.1), co może prowadzić do zwiększenia ryzyka arytmii komorowej. Sorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których zaobserwowano występowanie lub u których możliwe jest rozwinięcie się wydłużenia odcinka QTc, takich jak pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT, pacjenci leczeni dużymi, kumulującymi się dawkami antracyklin, pacjenci przyjmujący określone leki przeciwartymiczne lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odcinka QT, oraz u których występują takie zaburzenia jak: hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. Podczas stosowania sorafenibu u takich pacjentów, w trakcie leczenia, należy rozważyć okresowe monitorowanie EKG oraz elektrolitów (magnez, potas, wapń).

Perforacja przewodu pokarmowego

Perforacja przewodu pokarmowego to działanie niepożądane występujące niezbyt często, zgłaszane było u mniej niż 1 % pacjentów stosujących sorafenib. W niektórych przypadkach nie było to związane z jawnym guzem jamy brzusznej. Stosowanie sorafenibu należy przerwać (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zespół rozpadu guza (TLS)

U pacjentów leczonych sorafenibem w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu notowano przypadki TLS, niekiedy prowadzące do zgonu. Czynniki ryzyka TLS obejmują duże obciążenie nowotworowe, występującą wcześniej przewlekłą niewydolność nerek, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie i kwaśny odczyn moczu. Pacjentów takich należy uważnie obserwować i niezwłocznie wdrożyć leczenie zgodne ze wskazaniami klinicznymi, a także rozważyć profilaktyczne stosowanie nawodnienia.

Niewydolność wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Ponieważ sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie, jego ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Sorafenib
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Jednoczesne podawanie warfaryny U niektórych chorych leczonych sorafenibem, którzy przyjmowali jednocześnie warfarynę, opisywano rzadko występujące krwawienia lub podwyższone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. <i>International Normalised Ratio</i>). Pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę lub fenpropakumon należy obserwować w kierunku zmian czasu protrombinowego i INR oraz klinicznie jawnych epizodów krwawienia (patrz punkty 4.5 i 4.8 ChPL). Powikłania gojenia się ran Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu sorafenibu na gojenie ran. U chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się jako środek ostrożności czasowe przerwanie leczenia sorafenibem. Ograniczone doświadczenie kliniczne służące określeniu czasu ponownego rozpoczęcia podawania sorafenibu chorym po dużym zabiegu chirurgicznym sprawia, że decyzję o przywróceniu leczenia sorafenibem po dużym zabiegu chirurgicznym należy oprzeć na klinicznej ocenie prawidłowości gojenia rany. Osoby w podeszłym wieku Zaobserwowano przypadki niewydolności nerek. Należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek. Interakcje lekowe Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania sorafenibu z lekami metabolizowanymi/ eliminowanymi głównie przez szlak UGT1A1 (np. irynotekan) lub UGT1A9 (patrz punkt 4.5 ChPL). Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetakselem (patrz punkt 4.5 ChPL). Równoczesne podawanie neomycyny lub innych antybiotyków, które mogą spowodować znaczne zaburzenia naturalnej mikroflory przewodu pokarmowego może prowadzić do zmniejszenia biodostępności sorafenibu (patrz punkt 4.5 ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia stężenia sorafenibu w osoczu. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, leczonych sorafenibem w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny obserwowano wyższą śmiertelność. W dwóch randomizowanych badaniach z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w podgrupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym leczonych sorafenibem oraz paklitakselem / karboplatiną, HR dla przeżycia całkowitego wynosił 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) a z gemcytabiną / cisplatiną wynosił 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Żadna z przyczyn zgonów nie jest dominująca, ale obserwowano większe odsetki niewydolności oddechowej, krwotoków i zakażeń u pacjentów leczonych sorafenibem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Informacja o substancjach pomocniczych Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.
	Leczenie produktem Sorafenib Accord powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

10.2.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze zawierające sorafenib podlegają refundacji w leczeniu HCC (MZ 19/03/2025).

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

Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – monoterapia sorafenibem (MZ 19/03/2025).

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 *	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sorafenib tosylate	Sorafenib Teva, tabl. powł., 200 mg	112 szt. (blistery)	05909991423711	1078.0, Sorafenib	2100,00	2268,00	2404,08	2404,08	C.89.a.; C.89.b.; C.89.c.	bezpłatny	0
Sorafenibum	Sorafenib Accord, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05055565785706	1078.0, Sorafenib	1805,00	1949,40	2066,36	2066,36	C.89.a.; C.89.b.; C.89.c.	bezpłatny	0
Sorafenibum	Sorafenib G.L., tabl. powł., 200 mg	112 szt.	09008732012415	1078.0, Sorafenib	1960,00	2116,80	2243,81	2243,81	C.89.a.; C.89.b.; C.89.c.	bezpłatny	0
Sorafenibum	Sorafenib Sandoz, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	07613421047009	1078.0, Sorafenib	2100,00	2268,00	2404,08	2404,08	C.89.a.; C.89.b.; C.89.c.	bezpłatny	0
Sorafenibum	Sorafenib Stada, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05909991459239	1078.0, Sorafenib	1820,00	1965,60	2083,54	2083,54	<1>C.89.a.; <2>C.89.b.; <3>C.89.c.	bezpłatny	0
Sorafenibum	Sorafenib Stada, tabl. powł., 400 mg	56 szt.	05909991482954	1078.0, Sorafenib	1810,00	1954,80	2072,09	2072,09	C.89.a.; C.89.b.; C.89.c.	bezpłatny	0
Sorafenibum	Sorafenib Zentiva, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05909991440145	1078.0, Sorafenib	2797,00	3020,76	3202,01	2404,08	C.89.a.; C.89.b.; C.89.c.	bezpłatny	0

* wskazany dla pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego (HCC; ICD-10 C22.0), którzy wcześniej nie zostali poddani systemowemu leczeniu z powodu HCC (leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie).

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

10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” (załącznik B.5. do Obwieszczenia MZ 19/03/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg	1 fiol.a 20 ml	05902768001167	1183.0, Atezolizumab	16336,32	17643,23	18701,82	18701,82	<1>B.5.; <2>B.6.	bezpłatny	0
Cabozantinibum	Cabometyx, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	03582186003947	1175.0, Kabozantynib	19489,20	21048,34	22311,23	22311,23	<1>B.5.; <2>B.10.; <3>B.119.	bezpłatny	0
Cabozantinibum	Cabometyx, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	03582186003954	1175.0, Kabozantynib	19489,20	21048,34	22311,23	22311,23	<1>B.5.; <2>B.10.; <3>B.119.	bezpłatny	0
Cabozantinibum	Cabometyx, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	03582186003961	1175.0, Kabozantynib	19489,20	21048,34	22311,23	22311,23	<1>B.5.; <2>B.10.; <3>B.119.	bezpłatny	0

Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ 19/03/2025).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bevacizumabum	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05901797710989	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacizumab	1680,00	1814,40	1923,26	1923,26	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Abevmy, koncentrat do	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	1095.0, Leki p-nowotworowe,	420,00	453,60	480,82	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml			przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab							
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08436596260047	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1680,00	1814,40	1923,26	1923,26	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	420,00	453,60	480,82	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08715131021870	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	2005,40	2165,83	2295,78	1923,28	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	501,35	541,46	573,94	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05909991451349	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1690,00	1825,20	1934,71	1923,28	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	422,50	456,30	483,68	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	infuzji, 25 mg/ml										
Bevacizumabum	Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05996537007047	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1100,00	1188,00	1259,28	1259,28	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05996537008044	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	275,00	297,00	314,82	314,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	16,35	C.6.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	infuzji, 10 mg/ml										
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	48,08	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	147,11	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	195,76	C.6.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	48,08	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	147,11	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	16,35	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	195,76	C.6.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	C.16.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	lub infuzji, 100 mg										
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	8,70	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	87,00	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	174,00	C.20.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg										
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	43,50	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	8,70	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Doxorubicinum</i>	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	43,50	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3005,38	3245,81	3440,56	3440,56	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	1018.0, Fluorouracilum	13,49	14,57	15,44	13,18	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	1018.0, Fluorouracilum	5,60	6,05	6,59	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	1018.0, Fluorouracilum	56,00	60,48	64,11	64,11	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	1018.0, Fluorouracilum	11,20	12,10	12,82	12,82	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	1018.0, Fluorouracilum	6,90	7,45	7,99	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wstrzykiwań, 50 mg/ml										
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	1018.0, Fluorouracilum	13,30	14,36	15,23	13,18	C.26.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	1025.0, Irinotecanum	150,00	162,00	171,72	145,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	1025.0, Irinotecanum	20,00	21,60	22,90	19,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	1025.0, Irinotecanum	250,00	270,00	286,20	242,32	C.35.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	1025.0, Irinotecanum	50,00	54,00	57,24	48,46	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	1025.0, Irinotecanum	127,00	137,16	145,39	145,39	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	1025.0, Irinotecanum	18,80	20,30	21,52	19,39	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	1025.0, Irinotecanum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	41,50	44,82	47,51	47,51	C.35.	bezpłatny	0
<i>Sorafenibum</i>	Nexavar, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05909990588169	1078.0, Sorafenib	6675,00	7209,00	7641,54	2066,36	C.89.d.	bezpłatny	0
<i>Sorafenibum</i>	Sorafenib Accord, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05055565785706	1078.0, Sorafenib	1805,00	1949,40	2066,36	2066,36	C.89.a.; C.89.b.; C.89.c.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Sorafenibum</i>	Sorafenib G.L., tabl. powł., 200 mg	112 szt.	09008732012415	1078.0, Sorafenib	1960,00	2116,80	2243,81	2066,36	C.89.a.; C.89.b.; C.89.c.	bezpłatny	0
<i>Sorafenibum</i>	Sorafenib Sandoz, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	07613421047009	1078.0, Sorafenib	2100,00	2268,00	2404,08	2066,36	C.89.a.; C.89.b.; C.89.c.	bezpłatny	0
<i>Sorafenibum</i>	Sorafenib Stada, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05909991459239	1078.0, Sorafenib	1805,00	1949,40	2066,36	2066,36	<1>C.89.a.; <2>C.89.b.; <3>C.89.c.	bezpłatny	0
<i>Sorafenibum</i>	Sorafenib Stada, tabl. powł., 400 mg	56 szt.	05909991482954	1078.0, Sorafenib	1810,00	1954,80	2072,09	2066,36	C.89.a.; C.89.b.; C.89.c.	bezpłatny	0
<i>Sorafenibum</i>	Sorafenib Zen-tiva, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05909991440145	1078.0, Sorafenib	2797,00	3020,76	3202,01	2066,36	C.89.a.; C.89.b.; C.89.c.	bezpłatny	0
<i>Vincristini sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	30,60	C.61.	bezpłatny	0
<i>Vincristini sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	156,81	169,35	179,52	133,25	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	235,21	254,03	269,27	199,88	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	200,00	216,00	228,96	228,96	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navirel, koncentrat do	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml										
Vinorelbium	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbium inj	30,00	32,40	34,34	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbium inj	150,00	162,00	171,72	114,50	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbium inj	20,00	21,60	22,90	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbium inj	100,00	108,00	114,48	114,48	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbium p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	C.63.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,60	188,57	199,89	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbinum p.o.	465,60	502,85	533,02	533,00	C.63.	bezpłatny	0

IMFINZI (durvalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 33. Aktualnie obowiązujący program lekowy „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)” (załącznik B.5. do Obwieszczenia MZ 19/03/2025).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (ICD-10: C22.0)		
W programie finansuje się dwie linie leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) substancjami:	1. Dawkowanie 1.1. kabozantynib Dobowa dawka kabozantynibu : 60 mg (codziennie). Każdy cykl obejmuje 28 dni leczenia.	1. Badania przy kwalifikacji 1) potwierdzenie raka wątrobowokomórkowego histologiczne lub cytologiczne lub radiologiczne przy pomocy kontrastowej wielofazowej dynamicznej CT lub MRI (u pacjentów z marskością wątroby); 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) badanie ogólne moczu; 4) oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny, wapnia, fosfatazy alkalicznej, białka, glukozy, albumin, AFP w surowicy; 5) oznaczanie antygenu HBS oraz przeciwciał anty-HBc total. W przypadku obu pozytywnych wyników konieczna jest konsultacja u lekarza posiadającego dostęp do programu leczenia przeciwwirusowego- dotyczy terapii <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> ; 6) oznaczenie fT4 i TSH- dotyczy terapii <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> ; 7) gastroscopia (u pacjentów z marskością wątroby)- ocena pod kątem występowania żylaków przełyku, jeżeli badanie nie było wykonane w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w programie lekowym – dotyczy terapii <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> ;
W pierwszej linii leczenia dostępna jest jedna terapia:	1.2. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem Dawka atezolizumabu : 1 200 mg. Dawka bewacyzumabu : 15 mg/kg masy ciała podawanego dożylnie. Leki stosowane są pierwszego dnia cyklu trwającego 3 tygodnie . W przypadku, kiedy podawanie jednego z leków musi zostać zakończone z powodu objawów niepożądanych, można kontynuować leczenie drugim z leków w monoterapii.	
W drugiej linii leczenia dostępna jest jedna terapia:	2. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania leku prowadzony zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL).	

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

Leczenie raka wątrobowokomórkowego w programie obejmuje:

1) leczenie raka wątrobowokomórkowego inhibitorami kinaz tyrozynowych (kabozantynibem)

albo

2) immunoterapia w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym (atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem).

W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż:

a) 8 tygodni w przypadku leczenia kabozantynibem,

b) 6 tygodni w przypadku leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 6 tygodni dla atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i 8 tygodni dla kabozantynibu pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.

Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków.

8) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego;

9) tomografia komputerowa klatki piersiowej oraz tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans jamy brzusznej i miednicy;

10) EKG;

11) próba ciążowa (u kobiet w wieku rozrodczym);

12) pomiar ciśnienia tętniczego;

13) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.

1. Kryteria kwalifikacji

1) wiek 18 lat i powyżej;

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 odstępnie 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 żyłnej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna);

3) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność;

4) stan sprawności 0-1 według ECOG;

5) czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh;

6) obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;

7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie

2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

2.1. kabozantynib

1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane):

a) morfologia krwi z rozmazem,

b) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny w surowicy,

c) oznaczenie fosfatazy alkalicznej,

d) pomiar ciśnienia tętniczego,

e) inne - w razie wskazań klinicznych;

2) nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane):

a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy,

b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,

c) EKG,

d) inne badania – w razie wskazań klinicznych;

3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych:

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 9) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków; 10) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 11) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 3.		a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, c) EKG. 2.2. atezolizumabe w skojarzeniu z bewacyzumabem 1) co 3 tygodnie lub w chwili rozpoczęcia kolejnego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie AspAT, AlAT, bilirubiny całkowitej, c) oznaczenie glukozy, d) pomiar ciśnienia tętniczego, e) inne badania- w razie wskazań klinicznych; 2) nie rzadziej niż co 9 tygodni lub przed rozpoczęciem co czwartego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane; w przypadku uzyskania w 2 kolejnych ocenach co najmniej stabilizacji choroby dopuszcza się wykonywanie badań co 12 tygodni: a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie fT4 i TSH, c) inne badania – w razie wskazań klinicznych.
3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;		3. Monitorowanie skuteczności leczenia W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa lub rezonans odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE; 4) wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2.); 5) długotrwałe pogorszenie sprawności ogólnej do stopnia 2-4 według kryteriów ECOG; 6) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) okres ciąży lub karmienia piersią; brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: – całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie, – stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD), – czas całkowitego przeżycia (OS) i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS). 3.1. kabozantynib Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 12 tygodni lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane. 3.2. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 9 tygodni lub przed rozpoczęciem co czwartego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane, a w przypadku uzyskania w 2 kolejnych ocenach co najmniej stabilizacji choroby dopuszcza się wykonywanie badań co 12 tygodni.
		4. Monitorowanie programu

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)

W programie finansuje się leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych substancją:

- 1) *durwalumab*.

Leczenie **zaawansowanego raka dróg żółciowych** obejmuje:

- 1) leczenie *durwalumabem* w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą *gemcytabinę* i *cisplatynę* dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych.

Do leczenia *durwalumabem* kwalifikowani są pacjenci niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu

1. Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa *durwalumabu* wynosi **1 500 mg** podawana w 1. dniu cyklu w skojarzeniu z *gemcytabiną* w dawce **1 000 mg/m²** powierzchni ciała (p.c.) i *cisplatyną* w dawce **25 mg/ m²** p.c. podawanymi w 1. i 8. dniu cyklu.

Cykle leczenia podawane są co **21 dni (3 tygodnie)**.

Należy podać 8, tj. maksymalną liczbę 21-dniowych cykli chemioterapii *cisplatyną* i *gemcytabiną*. Wcześniejsze zakończenie chemioterapii może mieć miejsce po wystąpieniu nieakceptowalnej toksyczności.

1. Badania przy kwalifikacji

- 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie gruczolakoraka dróg żółciowych;
- 2) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) badanie ogólne moczu;
- 4) oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy;
- 5) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy;
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

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

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
zaawansowanego raka dróg żółciowych. Do leczenia <i>durwalumabem</i> kwalifikowani są również pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej). 1. Kryteria kwalifikacji 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych; 2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 3) wiek 18 lat i powyżej; 4) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 6) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 8) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, tarczycy i bielactwa; 9) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne kwalifikowanie chorych po wcześniejszym radykalnym wycięciu przerzutów	Zalecana dawka <i>durwalumabu</i> stosowanego w monoterapii po zakończeniu podawania chemioterapii wynosi 1 500 mg co 4 tygodnie. 2. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku.	8) oznaczenie stężenia fT4 i TSH; 9) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, jamy brzusznej (RTG klatki piersiowej tylko wtedy, gdy możliwe jest monitorowanie w taki sposób zmian w płucach zgodnie z RECIST), inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 10) elektrokardiografia (EKG); 11) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 12) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 2.1. <i>durwalumab</i> w skojarzeniu z <i>gemcytabiną</i> i <i>cisplatyną</i> 1) przed każdym podaniem <i>gemcytabiny</i> i <i>cisplatyny</i>: a) morfologia krwi z rozmazem; b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy; c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy; d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej; 2) co 12 tygodni: f) oznaczenie stężenia fT4 i TSH; g) elektrokardiografia (EKG); 3) inne badania w razie wskazań klinicznych.

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

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
lub przeprowadzeniu radioterapii stereotaktycznej z nieobecnością zmian w badaniach obrazowych i stanem bezobjawowym); 10) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 11) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni <i>durwalumabem</i> w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;		2.2. <i>durwalumab</i> w monoterapii badania od a) do g) wykonuje się nie rzadziej niż co 12 tygodni oraz inne badania w razie wskazań klinicznych. Ponadto, badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa lub rezonans odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 3 miesiące. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: – całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie, – stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD), – czas całkowitego przeżycia (OS) i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS).

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

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia).

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

10.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 34. Wnioskowany program lekowy *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)*”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (ICD-10: C22.0)		
W programie finansuje się dwie linie leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) substancjami:	1. Dawkowanie 1.1. kabozantynib Dobowa dawka kabozantynibu : 60 mg (codziennie). Każdy cykl obejmuje 28 dni leczenia. 1.2. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem Dawka atezolizumabu : 1 200 mg. Dawka bewacyzumabu : 15 mg/kg masy ciała podawanego dożylnie.	1. Badania przy kwalifikacji 1) potwierdzenie raka wątrobowokomórkowego histologiczne lub cytologiczne lub radiologiczne przy pomocy kontrastowej wielofazowej dynamicznej CT lub MRI (u pacjentów z marskością wątroby); 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) badanie ogólne moczu; 4) oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny, wapnia, fosfatazy alkalicznej, białka, glukozy, albumin, AFP w surowicy; 5) oznaczanie antygenu HBS oraz przeciwciał anty-HBc total. W przypadku obu pozytywnych wyników konieczna jest konsultacja u lekarza posiadającego dostęp do programu leczenia przeciwwirusowego- dotyczy terapii <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> , <i>durwalumabem</i> w skojarzeniu z <i>tremelimumabem</i> ;
W pierwszej linii leczenia dostępne są dwie terapie:	1) leczenie <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> pacjentów, u których niestosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego. lub 4) leczenie <i>durwalumabem</i> w skojarzeniu z <i>tremelimumabem</i> u pacjentów, u których niestosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego.	3) Leki stosowane są pierwszego dnia cyklu trwającego 3 tygodnie . W przypadku, kiedy podawanie jednego z leków musi zostać zakończone z powodu objawów niepożądanych, można kontynuować leczenie drugim z leków w monoterapii.
	1.3. durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem	

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W drugiej linii leczenia dostępna jest jedna terapia: 1) leczenie <i>kabozantinibem</i> (po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych, immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym, podwójną immunoterapią lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii). Leczenie raka wątrobowokomórkowego w programie obejmuje: 1) leczenie raka wątrobowokomórkowego inhibitorami kinaz tyrozynowych (<i>kabozantinibem</i>) albo 2) immunoterapia w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym (<i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>). albo 3) podwójna immunoterapia (<i>durwalumab</i> w skojarzeniu z <i>tremelimumabem</i>)	Durwalumab w dawce 1 500 mg podawany w skojarzeniu z 300 mg tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu, a następnie durwalumab w monoterapii co 4 tygodnie. 2. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania leku prowadzony zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż: a) 8 tygodni w przypadku leczenia <i>kabozantinibem</i>, b) 6 tygodni w przypadku leczenia <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>.	6) oznaczenie fT4 i TSH- dotyczy terapii <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> <i>durwalumabem</i> w skojarzeniu z <i>tremelimumabem</i>; 7) gastroskopia (u pacjentów z marskością wątroby)- ocena pod kątem występowania żylaków przełyku, jeżeli badanie nie było wykonane w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w programie lekowym – dotyczy terapii <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>; 8) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego; 9) tomografia komputerowa klatki piersiowej oraz tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans jamy brzusznej i miednicy; 10) EKG; 11) próba ciążowa (u kobiet w wieku rozrodczym); 12) pomiar ciśnienia tętniczego; 13) inne badania w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 2.1. kabozantinib

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

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 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 odstępianie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w wielofazowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), ze wzmocnieniem w fazie tętnicznej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna); 3) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność; 4) stan sprawności 0-1 według ECOG; 5) czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh, dotyczy terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem i durwalumabem z tremelimumabem lub	c) 12 tygodni w przypadku leczenia durwalumabem z tremelimumabem. Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 6 tygodni dla atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, 8 tygodni dla kabozantynibu i 12 tygodni dla durwalumabu z tremelimumabem, pomimo przerywania podawania leku, należy zakończyć leczenie. Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków.	1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerywane): a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, ALAT, bilirubiny w surowicy, c) oznaczenie fosfatazy alkalicznej, d) pomiar ciśnienia tętniczego, e) inne- w razie wskazań klinicznych; 2) nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerywane): a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, c) EKG, d) inne badania – w razie wskazań klinicznych; 3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych: a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, c) EKG. 2.2. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem 1) co 3 tygodnie lub w chwili rozpoczęcia kolejnego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerywane: a) morfologia krwi z rozmazem,

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
6) czynnościowy stan wątroby w kategorii B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh – dotyczy terapii durwalumabem z tremelimumabem. 7) obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków; 11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 12) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.		b) oznaczenie AspAT, AlAT, bilirubiny całkowitej, c) oznaczenie glukozy, d) pomiar ciśnienia tętniczego, e) inne badania- w razie wskazań klinicznych; 2) nie rzadziej niż co 9 tygodni lub przed rozpoczęciem co czwartego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane; w przypadku uzyskania w 2 kolejnych ocenach co najmniej stabilizacji choroby dopuszcza się wykonywanie badań co 12 tygodni: a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie fT4 i TSH, c) inne badania – w razie wskazań klinicznych. 2.3 <i>durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem</i> 1) co 4 tygodnie lub w chwili rozpoczęcia kolejnego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane: a) morfologia krwi z rozmazem; b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy; c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy; d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		2) co 12 tygodni lub w chwili rozpoczęcia kolejnego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane: f) oznaczenie stężenia fT4 i TSH; g) elektrokardiografia (EKG); h) oznaczenie poziomu AFP w surowicy; i) inne badania w razie wskazań klinicznych.
2. Określenie czasu leczenia w programie		
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 3.		
3. Kryteria wyłączenia z programu		
1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;		3. Monitorowanie skuteczności leczenia W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa lub rezonans odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE; 4) wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2.); 5) długotrwałe pogorszenie sprawności ogólnej do stopnia 2-4 według kryteriów ECOG; 6) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) okres ciąży lub karmienia piersią; brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: – całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie, – stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD), – czas całkowitego przeżycia (OS) i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS). 4.1. kabozantynib Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 12 tygodni lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane. 4.2. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 9 tygodni lub przed rozpoczęciem co czwartego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane, a w przypadku uzyskania w 2 kolejnych ocenach co najmniej stabilizacji choroby dopuszcza się wykonywanie badań co 12 tygodni.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

3.3 *durwalumab* w skojarzeniu z *tremelimumabem*.

Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 12 tygodni lub przed zakończeniem co trzeciego 4 tygodniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane.

5. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontroli Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

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

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)

W programie finansuje się leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych substancją:

1) *durwalumab*.

Zalecana dawka początkowa ***durwalumabu*** wynosi **1 500 mg** podawana w 1. dniu cyklu w skojarzeniu z ***gemcytabiną*** w dawce **1 000 mg/m²** powierzchni ciała (p.c.) i ***cisplatyną*** w dawce **25 mg/m²** p.c. podawanymi w 1. i 8. dniu cyklu.

Leczenie **zaawansowanego raka dróg żółciowych** obejmuje:

1) leczenie ***durwalumabem*** w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą ***gemcytabinę*** i ***cisplatynę*** dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych. Do leczenia ***durwalumabem*** kwalifikowani są pacjenci niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Do leczenia ***durwalumabem*** kwalifikowani są również pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej).

Cykle leczenia podawane są co **21 dni (3 tygodnie)**.

Należy podać 8, tj. maksymalną liczbę 21-dniowych cykli chemioterapii ***cisplatyną*** i ***gemcytabiną***. Wcześniejsze zakończenie chemioterapii może mieć miejsce po wystąpieniu nieakceptowalnej toksyczności.

Zalecana dawka ***durwalumabu*** stosowanego w monoterapii po zakończeniu podawania chemioterapii wynosi **1 500 mg co 4 tygodnie**.

2. Modyfikacja dawkowania

1. Badania przy kwalifikacji

- 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie gruczolakoraka dróg żółciowych;
- 2) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) badanie ogólne moczu;
- 4) oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy;
- 5) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy;
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej;
- 8) oznaczenie stężenia fT4 i TSH;
- 9) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, jamy brzusznej (RTG klatki piersiowej tylko wtedy, gdy możliwe jest monitorowanie w taki sposób zmian w płucach zgodnie z RECIST), inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych;
- 10) elektrokardiografia (EKG);
- 11) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
- 12) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych.

1. Kryteria kwalifikacji

IMFINZI (<i>durwalumab</i>) IMJUDO (<i>tremelimumab</i>)	w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego
---	--

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych; 2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 3) wiek 18 lat i powyżej; 4) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 6) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 8) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 9) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne kwalifikowanie chorych po wcześniejszym radykalnym wycięciu przerzutów lub przeprowadzeniu	Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku.	Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 2.1. durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną 1) przed każdym podaniem <i>gemcytabiny</i> i <i>cisplatyny</i> : j) morfologia krwi z rozmazem; k) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy; l) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy; m) oznaczenie aktywności aminotransferazy alani nowej; n) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 2) co 12 tygodni: o) oznaczenie stężenia fT4 i TSH; p) elektrokardiografia (EKG); 3) inne badania w razie wskazań klinicznych. 2.2. durwalumab w monoterapii badania od a) do g) wykonywane nie rzadziej niż co 12 tygodni oraz inne badania w razie wskazań klinicznych.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
radioterapii stereotaktycznej z nieobecnością zmian w badaniach obrazowych i stanem bezobjawowym); 10) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 11) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni <i>durwalumabem</i> w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie		Ponadto, badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa lub rezonans odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 3 miesiące. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność		jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: – całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie, – stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD), – czas całkowitego przeżycia (OS) i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolierów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia).

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

10.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKTED]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTED]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKTED]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2019).....	21
Tabela 2. Badania pomocnicze w rozpoznawaniu HCC (Krawczyk 2024).....	25
Tabela 3. Klasyfikacja Child-Pugh niewydolności wątroby (Krawczyk 2024).....	26
Tabela 4. Klasyfikacja prognostyczna raka wątrobowokomórkowego według BCLC (Krawczyk 2024, Reig 2022).....	27
Tabela 5. Zachorowalność na raka wątrobowokomórkowego wg danych GLOBOCAN 2022 (GLOBOCAN 2022).....	29
Tabela 6. Zapadalność na raka wątrobowokomórkowego wg danych GLOBOCAN 2022 (GLOBOCAN 2022).....	29
Tabela 7. Umieralność z powodu raka wątrobowokomórkowego wg danych GLOBOCAN 2022 (GLOBOCAN 2022).....	30
Tabela 8. Dane dotyczące zachorowań na HCC (ICD-10 C22) w Polsce w 2022 r. (KRN 2025).....	31
Tabela 9. Dane dotyczące zgonów spowodowanych HCC (ICD-10 C22) w Polsce w 2022 r. (KRN 2025).....	31
Tabela 10. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych” (NFZ 2024).....	32
Tabela 11. Absencja chorobowa z powodu rozpoznania ICD-10 C.22 (ZUS 2025).....	33
Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C22 (ZUS 2025).....	33
Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 C22 (ZUS 2025).....	34
Tabela 14. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C22 (ZUS 2025).....	36
Tabela 15. Koszty leczenia rozliczone przez NFZ w związku z leczeniem w programie lekowym „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych” (NFZ 2024).....	37
Tabela 16. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia systemowego w I linii u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC.....	51
Tabela 17. Liczebność chorych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC.....	64
Tabela 18. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej – chorzy na zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC, w leczeniu pierwszego rzutu.....	64
Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem.....	67
Tabela 20. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 19/03/2025).....	87
Tabela 21. Podsumowanie najważniejszych elementów/wniosków z raportu z oceny w ramach TLI dla skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem w leczeniu HCC (AOTMiT TLI IMJUDO 2024).....	88
Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla terapii skojarzonej durwalumabem z tremelimumabem w leczeniu HCC.....	93
Tabela 23. Warunki objęcia refundacją terapii skojarzonej durwalumabem z tremelimumabem w leczeniu HCC określone w rekomendacji CADTH (CDA-AMC/CADTH 2024).....	95

Tabela 24. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	102
Tabela 25. Kryteria PICOS.....	104
Tabela 26. Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	109
Tabela 27. Opis komparatora – skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem.....	113
Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem (MZ 19/03/2025).....	128
Tabela 29. Opis komparatora – monoterapia sorafenibem.....	130
Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – monoterapia sorafenibem (MZ 19/03/2025).	135
Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” (załącznik B.5. do Obwieszczenia MZ 19/03/2025).....	136
Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ 19/03/2025).	136
Tabela 33. Aktualnie obowiązujący program lekowy „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)” (załącznik B.5. do Obwieszczenia MZ 19/03/2025).....	152
Tabela 34. Wnioskowany program lekowy <i>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)”</i>	160

Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów spowodowanych HCC (ICD-10 C22) w Polsce w latach 1999-2022 (<i>KRN 2025</i>).	31
Wykres 2. Strategia leczenia chorych na HCC zgodna z zaleceniami BCLC z 2022 r. (opracowanie własne za <i>Reig 2022</i>).	40
Wykres 3. Model prognostyczny BCLC dla progresji radiologicznej (opracowanie własne za <i>Reig 2022</i>).	46
Wykres 4. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka wątroby (ICD-10: C.22) w Polsce (w oparciu o dane <i>KRN</i>).	62

Piśmiennictwo

- 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/>
- AOTMiT TLI
IMJUDO 2024** AOTMiT. IMJUDO (tremelimumab) we wskazaniu: w skojarzeniu z durwalumabem, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular cancer, HCC). Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024 Nr: WS.425.2.2023 Data ukończenia: 20.02.2024 r. Dostępne online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RA-PORTY/2024/WS%20425%202%202023%20TLI%20Imjudo%20BIP_REOPTR.pdf Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- ASCO 2024** Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beal E, Finn RS, Gade TP, Goff L, Gupta S, Guy J, Hoang HT, Iyer R, Jaiyesimi I, Jhaver M, Karippot A, Kaseb AO, Kelley RK, Kortmansky J, Leaf A, Remak WM, Sohal DPS, Taddei TH, Wilson Woods A, Yarchoan M, Rose MG. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2024 May 20;42(15):1830-1850. doi: 10.1200/JCO.23.02745.
- ASCO 2024a** Rose MG, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Finn RS, Gade T, Kelley RK, Taddei T, Gordan JD. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update Clinical Insights. JCO Oncol Pract. 2024 Aug;20(8):1035-1039. doi: 10.1200/OP.24.00189.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- Bray 2024** Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
- 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
- CDA-AMC/CA-DTH 2024** CDA-AMC/CADTH. Durvalumab and tremelimumab. Project Number: PC0308-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/durvalumab-and-tremelimumab> Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- Chen 2019** Chen J, Tseng Y, Luo T, Li N, Ma L, Chen S. Prophylactic Endoscopic Therapy for Variceal Bleeding in Patients with Hepatocellular Carcinoma. J Cancer. 2019 Jun 2;10(14):3087-3093. doi: 10.7150/jca.30434.
- Chon 2022** Chon HJ, Kim Ch, Yang H, Kim I, Kang B, Kim H, Kim H, Lee WS, Jung S, Lim HY, Cheon J. High atezolizumab antidrug antibody levels are associated with unfavorable clinical outcomes and diminished T cell responses following atezolizumab and bevacizumab treatment in advanced hepatocellular carcinoma. Journal of Clinical Oncology, vol. 40, no. 16_suppl, 1 June 2022, pp. 4105–4105, 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.4105
- ChPL Avastin 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin z dnia 21.02.2025 r. - EMA/VR/0000245353 (opublikowano na portalu EMA 24.02.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin> Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

- ChPL IIMFINZI 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.
- ChPL IMJUDO 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego IMJUDO z dnia 14.02.2025 r. - PSUSA/00011038/20240414/02/2025 (opublikowano na portalu EMA 18.02.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imjudo>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- ChPL Sorafenib Accord 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sorafenib Accord z dnia 27.03.2024 r. - EMEA/H/C/005921/N/0001 (opublikowano na portalu EMA 15.10.2024 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- ChPL Tecentriq 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq z dnia 19.09.2024 r. - EMEA/H/C/004143/II/0088 (opublikowano na portalu EMA 03.04.2024 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sorafenib-accord>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- Colagrande 2016** Colagrande S, Inghilesi AL, Aburas S, Taliani GG, Nardi C, Marra F. Challenges of advanced hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2016 Sep 14;22(34):7645-59. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7645. PMID: 27678348; PMCID: PMC5016365.
- Du 2024** Du JS, Hsu SH, Wang SN. The Current and Prospective Adjuvant Therapies for Hepatocellular Carcinoma. Cancers. 2024;16(7):1422. doi:10.3390/cancers16071422
- EASL 2025** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2025 Feb;82(2):315-374. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028.
- Economopoulou 2015** Economopoulou P, Kotsakis A, Kapisir I, Kentepozidis N. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. Cancer Manag Res. 2015 Jun 3;7:133-43. doi: 10.2147/CMAR.S77400.
- El-Serag 2011** El-Serag HB, Davila JA. Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how? Therap Adv Gastroenterol. 2011 Jan;4(1):5-10. doi: 10.1177/1756283X10385964.
- EMA 2024** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2024 r. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- ESMO 2018** Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv238-iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308. Erratum in: Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):871-873. doi: 10.1093/annonc/mdy510. Erratum in: Ann Oncol. 2022 Jun;33(6):666. doi: 10.1016/j.annonc.2022.03.009.
- ESMO 2021** Vogel A, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021 Jun;32(6):801-805. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.014.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

- ESMO 2025** Vogel A, Chan SL, Dawson LA, Kelley RK, Llovet JM, Meyer T, Ricke J, Rimassa L, Sapisochin G, Vilgrain V, Zucman-Rossi J, Ducreux M; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025 Feb 19;S0923-7534(25)00073-0. doi: 10.1016/j.annonc.2025.02.006. Epub ahead of print.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>. Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 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; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
- Finn 2021** Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, Kudo M, Breder VV, Philippe Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Shao H, Liu J, Li L, Zhu AX, Cheng SAL. IMbrave150: Updated Overall Survival (OS) Data from a Global, Randomized, Open-Label Phase III Study of Atezolizumab (Atezo) + Bevacizumab (Bev) versus Sorafenib (Sor) in Patients (Pts) with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC).” Journal of Clinical Oncology, vol. 39, no. 3_suppl, 20 Jan. 2021, pp. 267–267, 10.1200/jco.2021.39.3_suppl.267
- GLOBOCAN 2022** GLOBOCAN 2022. Opracowanie własne na podstawie danych udostępnionych na portalu: <https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=population> Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- HAS 2023** HAS. IMJUDO / IMFINZI (trémélimumab / durvalumab) - Carcinome hépato-cellulaire (CHC). Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 30 juin 2023. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3448228/fr/imjudo/-imfinzi-tremelimumab/-durvalumab-carcinome-hepato-cellulaire-chc Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- 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.
- Hsu 2021** Hsu C, Rimassa L, Sun HC, Vogel A, Kaseb AO. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: evaluation and management of adverse events associated with atezolizumab plus bevacizumab. Ther Adv Med Oncol. 2021 Jul 29;13:17588359211031141. doi: 10.1177/17588359211031141. Erratum in: Ther Adv Med Oncol. 2021 Sep 11;13:17588359211047708. doi: 10.1177/17588359211047708.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/> Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.

IMFINZI (durvalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

- ICD-11 2025** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2025-01 Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- IQWiG 2023** IQWiG. [A23-27] Durvalumab (hepatocelluläres Karzinom [HCC]) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 11.08.2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-27.html>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- IQWiG 2023a** IQWiG. [A23-30] Tremelimumab (hepatocelluläres Karzinom [HCC]) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 11.08.2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-30.html>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- 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
- KE IMFINZI 2023** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 30.1.2023 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2018)6289(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Imfinzi - durvalumab”. Bruksela, dnia 30.1.2023 C(2023)824 (final). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- Kikugawa 2024** Kikugawa C, Uchikawa S, Kawaoka T, Kinami T, Yano S, Amioka K, Naruto K, Ando Y, Yamaoka K, Tsuge M, Kosaka Y, Ohya K, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Kouno H, Kohno H, Morio K, Moriya T, Nonaka M, Aisaka Y, Masaki K, Honda Y, Naeshiro N, Hiramatsu A, Aikata H, Oka S. Outcomes of Patients with Child-Pugh B and Unresectable Hepatocellular Carcinoma Undergoing First-Line Systemic Treatment with Sorafenib, Lenvatinib, or Atezolizumab Plus Bevacizumab. *Oncology*. 2024;102(3):239-251. doi: 10.1159/000533859.
- 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
- Krawczyk 2024** Krawczyk M, Patkowski W, Podgórska J. Rak Wątrobowokomórkowy. W: III. Choroby układu pokarmowego. J. Choroby wątroby. Interna Krawczyk 2024a. eMPendium 2024
- Krawczyk 2024a** Krawczyk M, Patkowski W, Podgórska J. Rak wątrobowokomórkowy. W: Interna – Mały Podręcznik. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2023r. Data weryfikacji: 15 lipca 2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.16.4>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- KRN 2025** Krajowy Rejestr Nowotworów. Opracowanie własne na podstawie danych udostępnionych na portalu: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- 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
- Llovet 2008** Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP

- Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- Llovet 2021** Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 21;7(1):6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Feb 12;10(1):10. doi: 10.1038/s41572-024-00500-6.
- Llovet 2022** Llovet JM, Pinyol R, Kelley RK, El-Khoueiry A, Reeves HL, Wang XW, Gores GJ, Villanueva A. Molecular pathogenesis and systemic therapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Cancer*. 2022 Apr;3(4):386-401. doi: 10.1038/s43018-022-00357-
- Llovet 2024** Llovet JM, Pinyol R, Yarchoan M, et al. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(4):294-311. doi:10.1038/s41571-024-00868-0
- Ma 2020** Ma YS, Liu JB, Wu TM, Fu D. New Therapeutic Options for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Control*. 2020 Jul-Aug;27(3):1073274820945975. doi: 10.1177/1073274820945975.
- 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
- MZ 19/03/2025** Obwieszczenie z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2025 roku.
- 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.
- NCCN 1.2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatocellular Carcinoma. Version 1.2025 — March 20, 2025.
- NCPE 2024** NCPE. Tremelimumab (Imjudo®) in combination with durvalumab (Imfinzi®). HTA ID: 23073. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/tremelimumab-imjudo-in-combination-with-durvalumab-imfinzi-hta-id-23073/>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- NFZ 2024** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- NICE 2025** NICE. Durvalumab with tremelimumab for untreated advanced or unresectable hepatocellular carcinoma [ID2725]. In development [GID-TA10571]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10571>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- NICE TA666a** NICE. Resource impact report: Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (TA666). Published: December 2020.

IMFINZI (durwalumab)
IMJUDO (tremelimumab)

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

- 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
- PTOK/PTG 2022** Krzakowski M, Reguła J, Cichoż-Lach H, Cieszanowski A, Górnicka B, Grąt M, Hartleb M, Korzeniowski K, Kubiowski T, Podgórska J, Potemski P, Rosiak G, Stokłosa T, Szczepankiewicz B, Wasilewicz MP, Wróblewski T, Piotr Wysocki, Zieniewicz K. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku wątrobowokomórkowym. *Onkol Prakt Klin Edu* 2022;8(2):81-124.
Publikacja równoległa w: Krzakowski M, Reguła J, Cichoż-Lach H. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku wątrobowokomórkowym. *Gastroenterologia Kliniczna* 2022; 14(1): 1–57.
Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_4_Wytyczne_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_watrowokomorkowym_20220303.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- Reig 2022** Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022 Mar;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
- Rumgay 2022** Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabañas CJ, Vignat J, Laversanne M, McGlynn KA, Soerjomataram I. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol.* 2022 Dec;77(6):1598-1606. doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.021.
- Sayiner 2019** Sayiner M, Golabi P, Younossi ZM. Disease Burden of Hepatocellular Carcinoma: A Global Perspective. *Dig Dis Sci.* 2019 Apr;64(4):910-917. doi: 10.1007/s10620-019-05537-2.
- Sayiner 2019** Sayiner M, Golabi P, Younossi ZM. Disease Burden of Hepatocellular Carcinoma: A Global Perspective. *Dig Dis Sci.* 2019 Apr;64(4):910-917
- SMC 2024** SMC. Medicine name: durvalumab (Imfinzi). SMC ID: SMC2735. Dostępne online pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-full-smc2735/>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- TLI 2024** AOTMiT. Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2024 r. Dostępne online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/2024%2003%2015%20BP.425.1.2024%20Wykaz%20TLI%20IV-sig.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.
- 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.
- Wu 2022** Wu B, Sternheim N, Agarwal P, Suchomel J, Vadhavkar S, Bruno R, Ballinger M, Bernaards CA, Chan P, Ruppel J, Jin J, Girish S, Joshi A, Quarmby V. Evaluation of atezolizumab

immunogenicity: Clinical pharmacology (part 1). Clin Transl Sci. 2022 Jan;15(1):130-140. doi: 10.1111/cts.13127.

Yamashita 2020

Yamashita T, Kudo M, Ikeda K, Izumi N, Tateishi R, Ikeda M, Aikata H, Kawaguchi Y, Wada Y, Numata K, Inaba Y, Kuromatsu R, Kobayashi M, Okusaka T, Tamai T, Kitamura C, Saito K, Haruna K, Okita K, Kumada H. REFLECT-a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset. J Gastroenterol. 2020 Jan;55(1):113-122. doi: 10.1007/s00535-019-01642-1.

Zhong 2024

Zhong JH. Adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma: Dilemmas at the start of a new era. World J Gastroenterol. 2024;30(8):806-810. doi:10.3748/wjg.v30.i8.806

Zhou 2019

Zhou K, Fountzilas C. Outcomes and Quality of Life of Systemic Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Cancers (Basel). 2019 Jun 21;11(6):861. doi: 10.3390/cancers11060861.

ZUS 2025

Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2025 r.