

Odpowiedzi na Uwagi Minimalne

IMFINZI (durwalumab)

IMJUDO (tremelimumab)

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

Spis treści

1	Uwagi do całości analiz.....	4
1.1	Uwaga 1.....	4
1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	5
2	Uwagi dotyczące aktualności analiz.....	7
2.1	Uwaga 1.....	7
2.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	8
3	Uwagi w ramach analizy klinicznej (AKL)	8
3.1	Uwaga 1.....	8
3.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	9
3.2	Uwaga 2.....	9
3.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	10
3.3	Uwaga 3.....	10
3.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	11
3.1	Uwaga 4.....	11
3.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	12
3.2	Uwaga 5.....	14
3.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	14
3.3	Uwaga 6.....	15
3.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	15
3.4	Uwaga 7.....	36
3.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy	37
4	Uwagi w ramach analizy ekonomicznej (AE)	38
4.1	Uwaga 1.....	38
4.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	38
4.2	Uwaga 2.....	39
4.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	39
4.3	Uwaga 3.....	40
4.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	40
5	Uwagi w ramach analizy wpływu na budżet (BIA)	41

5.1	Uwaga 1.....	41
5.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	41
5.2	Uwaga 2.....	41
5.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	41
6	Uwagi dodatkowe.....	42
6.1	Prośby zawarte w piśmie – 1	42
6.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	43
6.2	Prośby zawarte w piśmie – 2	49
6.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	50
6.3	Prośby zawarte w piśmie – 3	51
6.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	51
6.4	Prośby zawarte w piśmie – 4	51
6.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	51
	Spis Tabel.....	52
	Piśmiennictwo	53

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa z dnia 29 lipca 2025 r. (znak sprawy: DAS.423.1.1.2025).

1 Uwagi do całości analiz

1.1 Uwaga 1

W nawiązaniu do wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Imfinzi, Durvalumabum, Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05000456031493;
- Imjudo, Tremelimumabum, Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05000456037266;

w ramach istniejącego 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), informuję, iż stwierdzono, że w związku z art. 16a ust. 1 i 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025, poz. 907, dalej Ustawa) w toku uzgadniania zapisów programu lekowego nastąpiła zmiana wnioskowanej populacji docelowej, tj. jej ograniczenie, poprzez zmianę kryteriów kwalifikacji z:

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);

6) czynnościowy stan wątroby w kategorii B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh – (dotyczy terapii durwalumabem z tremelimumabem).

na:

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

W związku z powyższym Prezes Agencji, na podstawie art. 35 ust. 2a Ustawy wzywa wnioskodawcę do dostosowania analiz, o których mowa w art. 25 pkt. 14 lit c do zmienionej populacji.

1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Przychylając się do prośby Agencji, stosownie do analizowanego pytania klinicznego zmodyfikowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o nowy schemat PICOS uwzględniający zapisy uzgodnionego programu lekowego. Zastosowanie zawężających (jak czynnościowy stan wątroby na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh) lub uszczegółowionych kryteriów odnośnie zaawansowania choroby nie wpływa na zakres i wyniki przedstawionego przeglądu systematycznego oraz zakres danych prezentowanych w analizie klinicznej. Kryteria włączenia do badania *HIMALAYA* obejmowały tylko pacjentów z klasyfikacją Child-Pugh A, choć ostatecznie w badaniu uwzględniono 14 (1,8%) pacjentów z klasyfikacją B7 (co w tej sytuacji stanowi ograniczenie), to udział tej populacji jest niewielki i nie powinien znacząco wpływać na wyniki, a jeżeli już to w sposób konserwatywny. Przedstawione skorygowane porównanie pośrednie MAIC po dopasowaniu dotyczyło tylko chorych z Child-Pugh A. W badaniach RWE byli obecni pojedynczy chorzy z Child-Pugh B (łącznie 10 osób), ale udział takich badań był dopuszczony odpowiednim kryterium.

Tabela 1. Zmodyfikowane 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 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh - obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST	- wiek poniżej 18 lat - możliwość zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych - uprzednie stosowanie leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego - stan sprawności według ECOG >1 - czynnościowy stan wątroby na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh inny niż A - w przypadku badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej dopuszczano także te prowadzone w szerszej populacji poszukując następnie grup docelowych - obecność przeciwwskazań do stosowania leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <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

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

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

2 Uwagi dotyczące aktualności analiz

2.1 Uwaga 1

Analiza uwzględnia finansowanie skojarzenia atezolizumabu+bewacyzumabu (A+B) w drugiej linii leczenia (po przerwaniu terapii STRIDE lub sorafenibem) co nie jest zgodne z aktualnym brzmieniem programu lekowego, tj.: „W pierwszej linii leczenia dostępna jest jedna terapia: 1) leczenie atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem pacjentów, u których niestosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego.”

Stwierdzono dodatkowo nieaktualność w zakresie uwzględnionych kosztów sorafenibu i bewacyzumabu – dostępny był komunikat DGL z 26.03.2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8751.html>

Ponadto: stwierdzono nieaktualność następujących źródeł:

- Zarządzenie 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (dostępne 11/2025/DGL z dnia 5 lutego 2025 r.)
- Zarządzenie 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (dostępne 20/2025/DGL z dnia 20 marca 2025 r.)
- Raport refundacyjny z 02-04-2025 – Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrach określonych ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz niektórych wyrobów medycznych za styczeń 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8758.html>
- Uchwała Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-6-2025-iv>

Nie uwzględniono także materiałów dot. rekomendacji refundacyjnej NICE – dokument oraz materiały dodatkowe opublikowane 04.02.2025 r. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10571>

2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na uwagę Agencji przygotowano zaktualizowaną analizę ekonomiczną oraz analizę wpływu na budżet, obejmującą porównanie z atezolizumabem skojarzonym z bewacyzumabem wyłącznie w populacji z Child-Pugh A, stanowiącą załącznik do niniejszego pisma. W analizach uwzględniono zaktualizowane źródła danych, wskazanych przez analityków Agencji:

- komunikat DGL z 26.03.2025 → komunikat DGL z 28.07.2025 r.;
- Zarządzenie 10/2024/DGL → Zarządzenie 71/2025/DGL;
- Zarządzenie 9/2025/DGL → Zarządzenie 72/2025/DGL;
- Raport refundacyjny z 02-04-2025 → nie wykorzystywany;
- Raport refundacyjny z 02-04-2025 i Uchwała Nr 6/2025/IV → brak zmiany (istnieją wątpliwości, co do prawidłowości danych publikowanych przez NFZ za okres całego roku 2024, ponieważ wykonane na ich podstawie oszacowania cen jednostkowych wybranych leków odbiegają od wartości uzyskanych z alternatywnych źródeł; natomiast ponieważ oszacowania z okresu styczeń-czerwiec 2024 są zgodne, pozostawiono je w modelu jako źródło danych w analizach).
- rekomendacja refundacyjna NICE → Dokument był uwzględniony w APD. W podrozdziale 7.2 dodano zaktualizowany opis tej rekomendacji.

W poprzedniej wersji analizy kosztów-żyteczności dla porównania terapii DURV+TREM z sorafenibem, w oszacowaniach kosztów dalszych linii występował atezolizumab zgodnie z odsetkami chorych stosujących to leczenie w badaniu rejestracyjnym (HIMALAYA). W obecnej wersji analizy parametr ten nie został ujęty ze względu na zawężenie wnioskowanej populacji do chorych z Child-Pugh A i tym samym do porównania wyłącznie z ATEZO+BEWA na drodze minimalizacji kosztów, w której nie uwzględniono m.in. kosztów dalszych linii leczenia.

3 Uwagi w ramach analizy klinicznej (AKL)

3.1 Uwaga 1

Opis problemu zdrowotnego nie uwzględnia współczynnika rozpowszechnienia (chorobowości) stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszącego się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1).

3.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach przedkładanych analiz „Należy przedstawić dane epidemiologiczne, w tym zapadalność i chorobowość, ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji”. Należy zauważyć, że w ramach APD przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące rozpoznania (liczba zachorowań i współczynnik zapadalności oraz dane dotyczące śmiertelności) w Polsce raka wątrobowokomórkowego.

Na portalu GLOBOCAN odnaleziono ponadto dane dotyczące zapadalności, zachorowalności i śmiertelności z powodu raka wątrobowokomórkowego w Polsce w 2022 r., jednak należy zaznaczyć, że dane te są rozbieżne z danymi KRN (przykładowo liczba zachorowań wg danych KRN to 1 542, a wg danych GLOBOCAN 2 647).

Tabela 2. Dane epidemiologiczne dot. raka wątrobowokomórkowego w Polsce wg GLOBOCAN 2022.

Dane epidemiologiczne dot. raka wątrobowokomórkowego* w Polsce wg GLOBOCAN 2022b	
zapadalność	- Liczba zachorowań: 2 647 - Współczynnik zapadalności (ASR): 3,3
zachorowalność	1-rocza: 1 335 3-letnia: 2 542 5-letnia: 3 147
śmiertelność	- Liczba zgonów: 2 421 - Współczynnik umieralności (ASR): 2,8

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

W wyniku szybkiego przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych (współczynników zapadalności, zachorowalności i umieralności) odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej programem lekowym populacji docelowej.

3.2 Uwaga 2

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następującego kryterium: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Zapisy programu lekowego uwzględniają chorych z czynnościowym stanem wątroby na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh w kategorii A, natomiast w kryteriach przeglądu w AKL wnioskodawcy uwzględniono również chorych z kategorią B7 wg ww. klasyfikacji.

3.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W ramach przedłożonej analizy rozpatrywano proponowany program lekowy zawierający zapis, w którym kwalifikowano pacjentów z czynnościowym stanem wątroby w kategorii A lub B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh, który jednak w ostatecznej wersji programu zostało zdefiniowany wyłącznie jako wynik w kategorii A wg tej klasyfikacji.

W kryteriach selekcji do badania *HIMALAYA* dopuszczano jedynie chorych w klasie A skali Child-Pugh, jednak we włączonej populacji do badania znalazło się ostatecznie 14 (1,8%) pacjentów z kategorią B7 wg klasyfikacji Child-Pugh, co stanowi bardzo mały odsetek. Pacjenci, zarówno w programie lekowym jak i badaniu, musieli mieć adekwatną wydolność narządową określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi, umożliwiającą bezpieczne rozpoczęcie terapii. Należy więc wskazać, że ogólna populacja tego badania spełnia kryteria przyjęte w obecnie uzgodnionym programie lekowym i nie obejmuje szerszej populacji. Przedstawione skorygowane porównanie pośrednie MAIC po dopasowaniu dotyczyło tylko chorych z Child-Pugh A. W badaniach RWE byli obecni pojedynczy chorzy z Child-Pugh B (łącznie 10 osób), ale udział takich badań był dopuszczony odpowiednim kryterium.

Zastosowanie zawężających (jak czynnościowy stan wątroby na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh) lub uszczegółowionych kryteriów odnośnie zaawansowania choroby nie wpływa na zakres i wyniki przedstawionego przeglądu systematycznego oraz zakres danych prezentowanych w analizie klinicznej.

3.3 Uwaga 3

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Zidentyfikowano dwa badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy:

- Ben Khaled N., Zarka V., Hobeika B., Schneider J., Rau M., Weich A., Leicht H.B., Ye L., Piseddu I., Dill M.T., Kandulski A., Pinter M., Ehmer U., Schirmacher P., Marquardt J.U., Mayerle J., De Toni E.N., Geier A., & Reiter F.P. (2025). *Therapeutic Sequences of Systemic Therapy After Atezolizumab Plus Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma: Real-World Analysis of the IMMUreal Cohort*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 61(11), 1755EP – 1766.
<https://doi.org/10.1111/apt.70090>

- Jiang K., Liu M., Zhao X., Wang S., Ling Y., Qiao L., Tu J., & Peng Z. (2025). Evaluation of surrogate endpoints in phase III randomized control trials of advanced hepatocellular carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 81(5), 727EP – 737. <https://doi.org/10.1007/s00228-025-03820-y>

3.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Badanie Khaled 2025 to badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (IMMUreal Cohort), które ma na celu ocenę sekwencji podawania terapii systemowych po stosowaniu atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w 1 linii leczenia HCC. W publikacji wspomniano o terapii durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem w schemacie STRIDE, ale tylko jako kolejnej linii leczenia (po ATEZO+BEV), co nie było przedmiotem raportu. W raporcie włączano badania RWE oceniające stosowanie durwalumabu + tremelimumabu (w schemacie STRIDE) w pierwszej linii leczenia HCC jako jedynej terapii albo w porównaniu do innych terapii pierwszoliniowych stanowiących komparator (sorafenib, atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem). Badanie *Khaled 2025* nie spełnia więcej kryteriów włączenia do raportu i prawidłowo nie zostało uwzględnione w analizie.

Z kolei celem **badania Jiang 2025** jest ocena surogatowych punktów końcowych i ich korelacja z OS na podstawie badań RCT III fazy prowadzonych w populacji chorych na zaawansowanego HCC, leczonych inhibitorami punktów kontrolnych (ICI). W ramach analizy przeszukano bazy danych MEDLINE, Embase i Cochrane w poszukiwaniu badań RCT prowadzonych w populacji HCC (opublikowane w okresie od stycznia 2015 do lipca 2023) oceniających ICI i raportujących wyniki dla oceny PFS, ORR, DCR i OS. Na podstawie uzyskanych wyników przeprowadzono analizę korelacji pomiędzy wynikami PFS, ORR i DCR a OS na poziomie badania. Badanie nie miało na celu porównanie skuteczności poszczególnych terapii, ani wskazanie najlepszej opcji terapeutycznej, nie spełniało więc kryteriów włączenia do raportu – ani w ramach oceny badań pierwotnych (opracowanie wtórne), ani w ramach oceny badań wtórnych (ocena surogatów, a nie porównanie skuteczności różnych terapii).

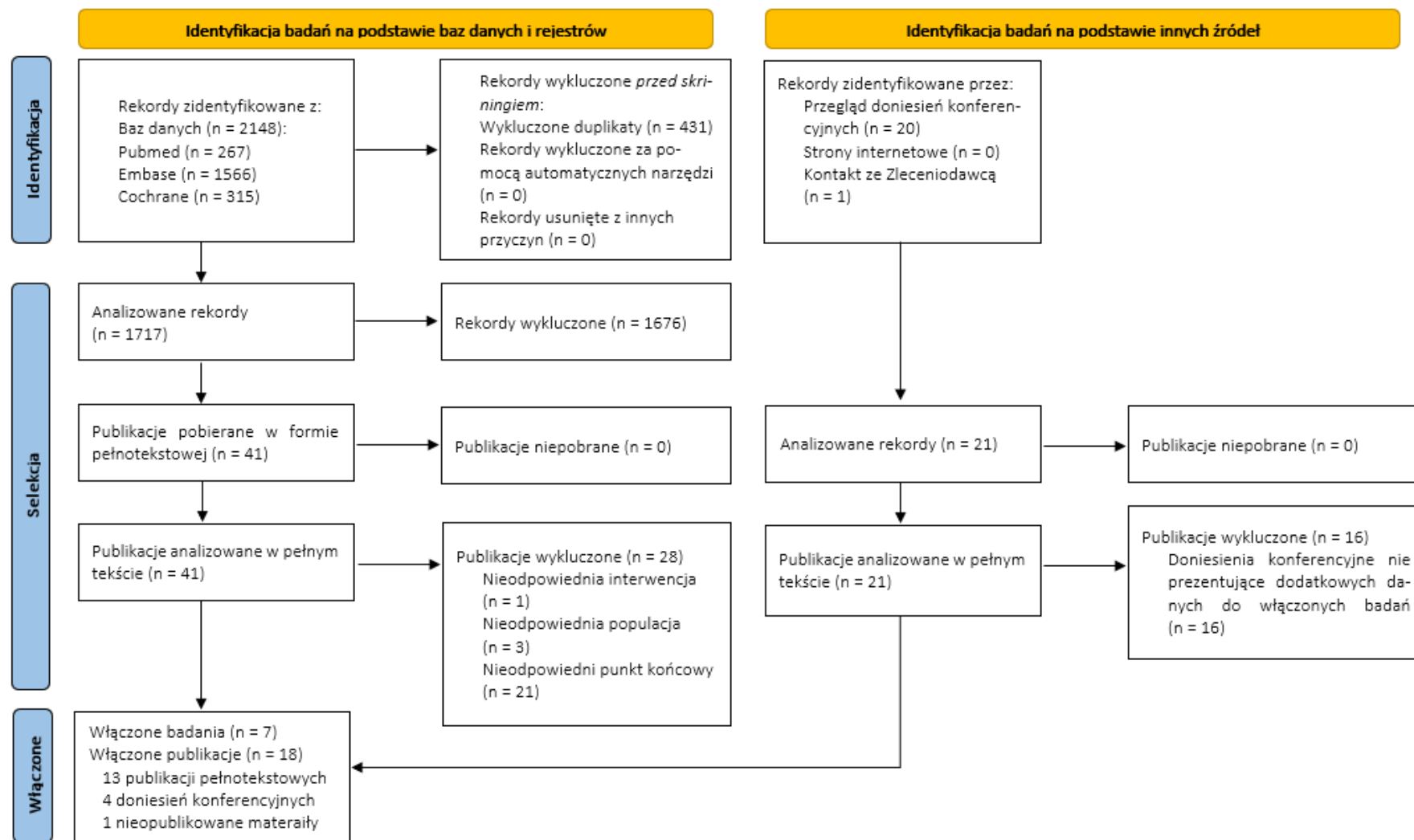
3.1 Uwaga 4

Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia w postaci diagramu został niepoprawnie przedstawiony (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

W przedstawionym diagramie procesu selekcji nie uwzględniono etapów przeglądu dla dodatkowych doniesień naukowych pozyskanych poza bazami informacji medycznych (np. liczby doniesień uzyskanych w poszczególnych źródłach wskazanych w metodyce analizy).

3.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Diagram zaktualizowany o liczbę analizowanych rekordów na podstawie innych źródeł przedstawiono poniżej. Ogółem, spośród 20 dostępnych doniesień konferencyjnych, szczegółowo analizowano wszystkie 20, z których 16 wykluczono (głównie z powodu braku nowych danych dla włączonych badań). Dodatkowo kontaktowano się ze Zleceniodawcą i otrzymano nieopublikowane materiały prezentujące dodatkowe wyniki, które zostały uwzględnione w raporcie.



3.2 Uwaga 5

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia charakterystyki grup osób badanych (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit d Rozporządzenia).

W tabelarycznej charakterystyce badań Shao 2025, Shimose 2024 i Uchikawa 2025 (zał. 16.9 AKL) opisano jedynie ograniczenia charakterystyki populacji z badań, jednak nie podano charakterystyk populacji.

3.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Docelową populację raportu stanowili chorzy na zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC, leczeni tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem (schemat STRIDE) w pierwszej linii leczenia. Takiej populacji poszukiwano we włączanych badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, jednak niektóre badania dotyczyły szerszej populacji i dane dla poszukiwanej populacji stanowiły jedynie wyniki podgrupy. Badania *Shao 2025* i *Shimose 2024* dotyczyły oceny populacji otrzymującej terapię durwalumabem z tremelimumabem (w schemacie STRIDE) na różnych etapach leczenia – w publikacjach przedstawiono wyjściowe charakterystyki całej włączonej populacji (nie wyróżniono opisu charakterystyki pacjentów leczonych w 1 linii). Natomiast badanie *Uchikawa 2025* oceniało trendy terapii pierwszoliniowej nieoperacyjnego HCC w czasie. Wyjściowe charakterystyki włączonej populacji przedstawiono dla kohort wyróżnionych na podstawie daty otrzymywania terapii (schemat STRIDE stosowano w trzeciej kohorcie, ale nie wyróżniono oddzielnie opisu pacjentów nim leczonych).

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

Na podstawie danych prezentowanych w publikacjach nie było więc możliwości zaprezentowania wyjściowej charakterystyki populacji docelowej w analizowanych badaniach (1 linia leczenia schematem STRIDE), a populacja taka stanowiła niewielki odsetek całej włączonej do badań populacji. Dlatego prezentację opisu całej populacji włączonej do powyższych badań uznano za bezzasadną.

3.3 Uwaga 6

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit f Rozporządzenia).

W tabelarycznej charakterystyce (zał. 16.9 AKL) nie podano wszystkich parametrów – dla badania HIMALAYA (m.in. bezpieczeństwa i jakości życia) oraz dla badania Uchikawa 2025.

3.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono uzupełnioną tabelaryczną charakterystykę badania HIMALAYA.

Tabela 3. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania HIMALAYA.

Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, z równoległą grupą kontrolną		
Zaślepienie	Badanie przeprowadzone bez zaślepienia		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	181 (wg <i>clinicaltrials.gov</i>) w 16 krajach	Sponsor	AstraZeneca
Okres obserwacji	- DCO 12.07.2016: mediana okresu obserwacji wyniosła 33,18 mies. (zakres: 31,74-34,53) dla STRIDE, 32,56 mies. (zakres: 31,57-33,71) dla DURV oraz 32,23 mies. (zakres: 30,42-33,71) dla SORA [publikacja <i>Abou-Alfa 2022</i>] - DCO 23.01.2023: mediana okresu obserwacji wyniosła 49,12 mies. (95% CI: 46,95; 50,17) dla STRIDE, 48,46 mies. (95% CI: 46,82-49,81) dla DURV, oraz 47,31 mies. (95% CI: 45,08; 49,15) dla SORA [publikacja <i>Sangro 2024a</i>] - DCO 01.03.2024: mediana okresu obserwacji 62,5 mies. (95% CI: 59,5; 64,8) dla STRIDE, 62,7 (95% CI: 60,8; 63,8) dla DURV oraz 59,9 (95% CI: 58,3; 61,5) dla SORA [doniesienie konferencyjne <i>Rimassa 2024</i>]		
Oszacowanie wielkości próby	Dla oceny hipotezy <i>superiority</i> porównania STRIDE vs SORA oszacowano, że potrzeba w analizie końcowej około 515 zdarzeń dla OS, łącznie w obu grupach, by z mocą 97% wykazać różnice pomiędzy tymi grupami, przy założeniu rzeczywistego HR dla tego porównania na poziomie 0,70. Dla oceny <i>non-inferiority</i> w porównaniu DUR vs SORA oszacowano, że potrzeba 560 zdarzeń w analizie końcowej w ramionach durwalumabu i sorafenibu, aby zapewnić 84% moc statystyczną dla tego rodzaju analizy		

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT HIMALAYA (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

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

W badaniu przyjęto ogólny poziom istotności $p = 0,05$, i w celu utrzymania kontroli błędu I rodzaju na tym poziomie, zastosowano odpowiednie metody statyczne do korekty poziomu istotności dla poszczegól-nych analiz, z uwagi na wielokrotne testowanie hipotez statystycznych.

W badaniu zaplanowano jedną analizę *interim* gdy około 100 pacjentów w każdej z grup, a także analizę końcową po uzyskaniu około 515 zdarzeń dla oceny OS (liczba wymagana do utrzymania zakładanej mocy statystycznej), co powinno nastąpić po około 37,5 miesiącach od randomizacji pierwszego pa-cjenta.

Analiza statystyczna

Punkty końcowe typu czas do zdarzenia analizowano przy pomocy testu log-rank (dla oceny istotności różnic) oraz modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a (dla wyznaczenia HR), ze stratyfikacją oraz dopa-sowaniem pod względem czynników wykorzystanych w stratyfikacji. Analizę dychotomicznych punktów końcowych prowadzono w modelu regresji logistycznej. Analizę bezpieczeństwa podsumowano w spo-sób opisowy.

W badaniu założono ocenę *superiority* dla porównania schematów STRIDE vs SORA, a także ocenę *non-inferiority* dla porównania DUR vs SORA. Analizy wykonano w populacji ITT, obejmującej pacjentów pod-danych randomizacji. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali przy-najmniej jedną dawkę ocenianego leczenia (w tym również T75+D)

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS; z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z do-wolnej przyczyny.

Drugorzędowe punkty końcowe:

Punkty końcowe

- Prawdopodobieństwo przeżycia 18, 24 i 36 miesięcy
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
- Czas do progresji (TTP)
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*) definiowana jako odsetek pa-cjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie (PR lub CR), stwierdzoną przez badacza, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *Duration of Response*) definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do pierwszego udokumentowania progresji cho-roby lub zgonu
- Odsetek chorych z kontrolą choroby (DCR)

Interwencja i komparatory

W badaniu HIMALAYA wprowadzono 3 ramiona interwencji:

- **STRIDE:** Terapia skojarzona tremelimumab 300 mg pojedyncza dawka w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg, wlew do-żylny; następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, wlew dożylny – schemat STRIDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab)
- **SORA:** Sorafenib 400 mg dwa razy dziennie, w postaci tabletek powlekanych
- **DURV:** Durwalumab 1500 mg w monoterapii, wlew dożylny co 4 tygodnie (interwencja nie stanowiąca komparatora w ni-niejszym raporcie, nie uwzględniana w opisie)

Leczenie kontynuowano do momentu progresji, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody lub spełnienia innych kryte-riów przerwania leczenia. Pacjenci mogli kontynuować leczenie po progresji, jeśli badacz ocenił, że odnosili korzyści z leczenia i spełniali kryteria kontynuacji po progresji choroby. Pacjenci otrzymujący schemat STRIDE, którzy według opinii badacza odno-sili korzyści z leczenia, ale mieli dowody progresji choroby w fazie leczenia STRIDE, gdy durwalumab był podawany w

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT HIMALAYA (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

monoterapii, kwalifikowali się do jednorazowego ponownego leczenia tremelimumabem (300 mg) w połączeniu z durwalumabem, jeśli spełniali kryteria ponownego leczenia

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

Badanie RCT HIMALAYA (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

Kryteria wykluczenia

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

Badanie RCT HIMALAYA (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

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

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

- Wcześniejsza randomizacja lub leczenie w poprzednim badaniu klinicznym z durwalumabem i/lub tremelimumabem niezależnie od przypisania do ramienia leczenia
- Pacjenci, którzy otrzymali anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4 przed pierwszą dawką badanego leku

Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana wieku (zakres)	ECOG, n (%)	Zajęcie makronaczy- niowe (MVI), n (%)	Rozprzestrzenianie się poza wątrobę (EHS), n (%)
STRIDE (N = 393)	327 (83,2%)	65,0 (22-86)	0: 244 (62,1%) 1: 148 (37,7%) 2: 1 (0,3%)	103 (26,2%)	100 (25,7%)
SORA (N = 389)	337 (86,6%)	64,0 (18-88)	0: 241 (62,0%) 1: 147 (37,8%) 2: 1 (0,3%)	209 (53,2%)	203 (52,2%)
Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy podali, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami				
Przeptyw chorych	Do grupy STRIDE przydzielono 393 pacjentów, spośród których prawie wszyscy (389, 99,0%) otrzymali przydzieloną terapię, natomiast do grupy SORA włączono 389 chorych, spośród których 96,1% (n=374) otrzymało przypisane leczenie. Z obserwacji utracono tylko 1 (0,3%) chorego, w grupie interwencji STRIDE				

Wyniki

Analiza skuteczności STRIDE (N = 393) vs SORA (N = 389)

- Przeżycie całkowite (OS)
 - Analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): mediana 16,43 (95% CI: 14,16; 19,58) vs 13,77 (95% CI: 12,25; 16,13) miesięcy, **HR = 0,78 (96,02% CI: 0,65; 0,93)**
 - Analiza uaktualniona po 4 latach (FU: 49,12 vs 47,31 miesięcy): mediana 16,4 (95% CI: 14,2; 19,6) vs 13,8 (95% CI: 12,3; 16,1) miesięcy, **HR = 0,76 (95% CI: 0,65; 0,89), p = 0,0037**
 - Analiza uaktualniona po 5 latach (FU: 62,49 vs 59,86 miesięcy): mediana 16,43 (95% CI: 14,16; 19,58) vs 13,77 (95% CI: 12,25; 16,13) miesięcy, **HR = 0,76 (95% CI: 0,65; 0,89), p = 0,0008**
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): mediana 3,78 (95% CI: 3,68; 5,32) vs 4,07 (95% CI: 3,75; 5,49) miesięcy, HR = 0,90 (95% CI: 0,77; 1,05)
- Czas do progresji choroby (TTP): mediana 5,42 (95% CI: 3,81; 5,62) vs 5,55 (95% CI: 5,13; 5,75) miesięcy
- Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR):
 - Analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): 79/393 (20,1%) vs 20/389 (5,1%)
 - Analiza uaktualniona po 4 latach (FU: 49,12 vs 47,31 miesięcy): 53/103 (51,5%) vs 10/64 (15,6%) (odpowiedź wśród chorych przeżywających ≥36 miesięcy)
 - Analiza uaktualniona po 5 latach (FU: 62,49 vs 59,86 miesięcy): 51/83 (61,4%) vs 7/45 (15,6%) (odpowiedź wśród chorych przeżywających ≥48 miesięcy)
- Wskaźnik kontroli choroby (DCR) (potwierdzona odpowiedź)
 - Analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): 236 (60,1%) vs 236 (60,7%)
 - Analiza uaktualniona po 5 latach (FU: 62,49 vs 59,86 miesięcy): 74/83 (89,2%) vs 37/45 (82,2%) (odpowiedź wśród chorych przeżywających ≥48 miesięcy)
- Czas trwania potwierdzonej odpowiedzi (DOR)
 - Analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): mediana 22,34 (IQR: 8,54-NO) vs 18,43 (IQR: 6,51-25,99) miesięcy

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

- Analiza uaktualniona po 5 latach (FU: 62,49 vs 59,86 miesięcy): mediana 22,34 (IQR: 8,54-NO) vs 18,43 (IQR: 6,51-25,99) (odpowiedź wśród chorych przeżywających ≥ 48 miesięcy)
- Czas do wystąpienia potwierdzonej odpowiedzi (TTR)
 - Analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): mediana 2,17 (IQR: 1,84-3,98) vs 3,78 (IQR: 1,89-8,44) miesięcy
 - Analiza uaktualniona po 5 latach (FU: 62,49 vs 59,86 miesięcy): mediana 2,17 (IQR: 1,84-3,98) vs 3,78 (IQR: 1,89-8,44) (odpowiedź wśród chorych przeżywających ≥ 48 miesięcy)
- Czas do pogorszenia jakości życia (TTD); analiza główna (FU: 33,18 vs 32,23 miesięcy): mediana 7,5 (95% CI: 5,82; 10,84) vs 5,7 (95% CI: 4,80; 7,39) miesięcy, HR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,96)

Przeżycie całkowite (OS) (*Abou-Alfa 2022, Sangro 2024a, Rimassa 2024*)

OS	STRIDE, N=393		SORA, N=389		HR (95% CI)
	n (%)	Mediana (95% CI)	n (%)	Mediana (95% CI)	
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SORA: 32,23 mies. (30,42-33,71) (<i>Abou-Alfa 2022</i>)					
OS, pop. ITT	262 (66,7%)	16,43 (14,16; 19,58)	293 (75,3%)	13,77 (12,25; 16,13)	0,78 (96,02% CI: 0,65; 0,93)
▪ 18-mies. OS	48,7% (95% CI: 43,6; 53,5)		41,5% (95% CI: 36,5; 46,4)		Rate Ratio = 1,17
▪ 24-mies. OS	40,5% (95% CI: 35,6;45,3)		32,6% (95% CI: 27,9; 37,4)		Rate Ratio = 1,24
▪ 36-mies. OS	30,7% (95% CI: 25,8; 35,7)		20,2% (95% CI: 15,8; 25,1)		Rate Ratio = 1,54
Analiza OS do 9 mies. FU	-		-		0,87 (0,68; 1,11)
Analiza OS po 9 mies. FU	-		-		0,70 (0,56; 0,89)
Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji (<i>Sangro 2024a</i>)					
Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 49,12 mies. (46,95; 50,17), SORA: 47,31 mies. (45,08; 49,15)					
OS, pop. ITT	291 (74,0%)	16,4 (14,2; 19,6)	316 (81,2%)	13,8 (12,3; 16,1)	0,78 (0,67; 0,92), p=0,0037
▪ 36-mies. OS, podgr. z kontrolą choroby	44,6%		27,9%		Rate Ratio = 1,60
▪ 36-mies. OS, podgr. bez kontroli choroby	9,7%		6,8%		Rate Ratio = 1,43
▪ 48-mies. OS, podgr. z kontrolą choroby	36,2%		20,3%		Rate Ratio = 1,78
▪ 48-mies. OS, podgr. bez kontroli choroby	8,7%		6,8%		Rate Ratio = 1,30
Uaktualniona analiza OS – 5 lat obserwacji (<i>Rimassa 2024</i>)					
Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,49 mies. (59,47; 64,79), SORA: 59,86 mies. (58,32; 61,54)					
OS, pop. ITT	309 (78,6%)	16,43 (14,1 6; 19,58)	332 (85,3%)	13,77 (12,25; 16,13)	0,76 (0,65; 0,89), p=0,0008
▪ 48-mies. OS	25,2% (95% CI: 20,9; 29,7)		15,1% (95% CI: 11,5; 19,1)		-
▪ 60-mies. OS	19,6% (95% CI: 15,6; 23,8)		9,4% (95% CI: 6,5; 13,0)		Rate Ratio = 2,09

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

■ 36-mies. OS, podgr. z kontrolą choroby [N=236 vs N=236]	44,6%	28,0%	Rate Ratio = 1,59
■ 48-mies. OS, podgr. z kontrolą choroby [N=236 vs N=236]	36,3% (95% CI: 30,0; 42,5)	20,2% (95% CI: 15,1; 25,9)	Rate Ratio = 1,80
■ 60-mies. OS, podgr. z kontrolą choroby [N=236 vs N=236]	28,7% (95% CI: 22,8; 34,9)	12,7% (95% CI: 8,4; 17,9)	Rate Ratio = 2,26

Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk (*Abou-Alfa 2022, Sangro 2024a*)

Podgrupa		STRIDE n/N (%)	SORA n/N (%)	HR (95% CI)
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SORA: 32,23 mies. (30,42-33,71) (<i>Abou-Alfa 2022</i>)				
Populacja ITT		262/393 (66,7%)	293/389 (75,3%)	0,78 (0,66; 0,92)
Płeć	Mężczyźni	211/327 (64,5%)	255/337 (75,7%)	0,73 (0,61; 0,88)
	Kobiety	51/66 (77,3%)	38/52 (73,1%)	1,02 (0,67; 1,56)
Wiek w momencie randomizacji	<65 lat	134/195 (68,7%)	146/195 (74,9%)	0,82 (0,65; 1,04)
	≥65 lat	128/198 (64,6%)	147/194 (75,8%)	0,73 (0,58; 0,93)
Ekspresja PD-L1	Dodatnia	101/148 (68,2%)	110/148 (74,3%)	0,85 (0,65; 1,11)
	Ujemna	128/189 (67,7%)	138/181 (76,2%)	0,83 (0,65; 1,05)
Etiologia choroby wątroby	HBV	82/122 (67,2%)	98/119 (82,4%)	0,64 (0,48; 0,86)
	HCV	73/110 (66,4%)	64/104 (61,5%)	1,06 (0,76; 1,49)
	Niewirusowa	107/161 (66,5%)	131/166 (78,9%)	0,74 (0,57; 0,95)
Status sprawności ECOG na początku badania	0	147/244 (60,2%)	168/241 (69,7%)	0,79 (0,63; 0,98)
	1	114/148 (77,0%)	124/147 (84,4%)	0,74 (0,57; 0,95)
Zajęcie makronaczyniowe (MVI)	Tak	78/103 (75,7%)	83/100 (83,0%)	0,78 (0,57; 1,07)
	Nie	184/290 (63,4%)	210/289 (72,7%)	0,77 (0,63; 0,93)
Rozsiew pozawątrobowy (EHS)	Tak	146/209 (69,9%)	160/203 (78,8%)	0,67 (0,53; 0,84)
	Nie	114/182 (62,6%)	133/185 (71,9%)	0,87 (0,67; 1,11)
Zajęcie makronaczyniowe i/lub rozsiew pozawątrobowy		186/263 (70,7%)	196/251 (78,1%)	0,73 (0,59; 0,89)
Brak zajęcia makronaczyniowego i brak rozsiewu pozawątrobowego		74/128 (57,8%)	97/137 (70,8%)	0,79 (0,58; 1,06)
Region	Azja (z wykluczeniem Japonii)	103/156 (66,0%)	123/156 (78,8%)	0,71 (0,54; 0,92)
	reszta świata (w tym Japonia)	159/237 (67,1%)	170/233 (73,0%)	0,82 (0,66; 1,02)

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT HIMALAYA (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

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

Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie etiologii choroby wątroby (*Sangro 2024a*)

	STRIDE N	SORA N	HR (95% CI)
--	-------------	-----------	-------------

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT HIMALAYA (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji (*Sangro 2024a*)

Populacja ITT		bez stratyfikacji (<i>crude</i>)		0,77 (0,66; 0,90)
		z uwzgl. stratyfikacji (<i>stratified</i>)		0,76 (0,65; 0,89)
Etiologia choroby wątroby	HBV	bez stratyfikacji (<i>crude</i>)		0,68 (0,51; 0,91)
		z uwzgl. stratyfikacji (<i>stratified</i>)		0,68 (0,51; 0,91)
	HCV	bez stratyfikacji (<i>crude</i>)		0,94 (0,68; 1,29)
		z uwzgl. stratyfikacji (<i>stratified</i>)		0,80 (0,58; 1,10)
	niewirusowa	bez stratyfikacji (<i>crude</i>)		0,75 (0,58; 0,95)
		z uwzgl. stratyfikacji (<i>stratified</i>)		0,78 (0,61; 1,00)

Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynności wątroby (*Vogel 2022*)

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

Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie obecności chorób towarzyszących (*Rimassa 2024a*)

	STRIDE, N=393		SORA, N=389	
	CV, N=216	MB, N=159	CV, N=207	MB, N=135
Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji (<i>Rimassa 2024a</i>)				
OS HR (95% CI) w podgr. z vs bez chorób towarzy- szących	0,86 (0,68; 1,08)	1,16 (0,92; 1,47)	0,93 (0,74; 1,16)	0,86 (0,68; 1,08)
36-mies. OS	33% (27%; 39%)	26% (19%; 33%)	19% (14%; 24%)	21% (14%; 29%)
48-mies. OS	28% (22%; 34%)	20% (14%; 27%)	15% (10%; 21%)	16% (10%; 23%)

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT HIMALAYA (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

LTS, n (%)	61 (28%)	36 (23%)	34 (16%)	21 (16%)
Nadciśnienie tętnicze, n/N (%)*	61/212 (29%)	–	34/197 (17%)	–
T2DM, y n/N (%)*	–	31/141 (22%)	–	17/110 (15%)
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs, n/N (%)*	45/215 (21%)	33/157 (21%)	19/201 (10%)	14/131 (11%)

* odsetki obliczone dla pacjentów z danym schorzeniem towarzyszącym.

Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wielkości odpowiedzi (*Rimassa 2024b*)

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

Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie redukcji wielkości guza (*Rimassa 2024b*)

Redukcja wielkości guza	STRIDE, N=393		
	36-mies. OS	48-mies. OS	60-mies. OS
Uaktualniona analiza – wyniki 5 lat okresu obserwacji (<i>Rimassa 2024b</i>)			
Redukcja 50-100%	75,7%	70,6%	63,4%

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT HIMALAYA (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022*, *Sangro 2024*, *Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022*, *Rimassa 2024*, *Rimassa 2024a*)

Redukcja 30-50%	53,1%	39,1%	30,7%
Redukcja <30%	24,7%	19,7%	11,1%
Wzrost <20%	21,1%	12,3%	8,8%
Wzrost ≥20%	11,9%	9,9%	5,3%

Przeżycie wolne od progresji (PFS) (*Abou-Alfa 2022*)

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

Czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP) (*Abou-Alfa 2022*)

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

Odpowiedź na leczenie (ORR) (*Abou-Alfa 2022*, *Sangro 2024a*, *Rimassa 2024b*)

	STRIDE, N=393	SORA, N=389
	n (%)	n (%)
Analiza pierwotna (<i>Abou-Alfa 2022</i>); Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SORA: 32,23 mies. (30,42-33,71)		
Odpowiedź potwierdzona		
Odpowiedź obiektywna (ORR), w ocenie badacza †	79 (20,1%)	20 (5,1%)
Odpowiedź całkowita (CR)	12 (3,1%)	0
Odpowiedź częściowa (PR)	67 (17,0%)	20 (5,1%)
Choroba stabilna (StD)	157 (39,9%)	216 (55,5%)
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	236 (60,1%)	236 (60,7%)
Odpowiedź niepotwierdzona		
Odpowiedź obiektywna (ORR), w ocenie badacza	94 (23,9%)	26 (6,7%)
Odpowiedź całkowita (CR)	13 (3,3%)	0
Odpowiedź częściowa (PR)	81 (20,6%)	26 (6,7%)
Choroba stabilna (StD)	142 (36,1%)	210 (54,0%)
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	236 (60,1%)	236 (60,7%)
Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji (<i>Sangro 2024a</i>)		

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT HIMALAYA (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022*, *Sangro 2024*, *Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022*, *Rimassa 2024*, *Rimassa 2024a*)

Odpowiedź potwierdzona

ORR, pop. LTS ‡	53/103 (51,5%)	10/64 (15,6%)
CR, pop. LTS ‡	12/103 (11,7%)	0
PR, pop. LTS ‡	41/103 (39,8%)	10/64 (15,6%)
StD, pop. LTS ‡	39/103 (37,9%)	45/64 (70,3%)
PD, pop. LTS ‡	10/103 (9,7%)	6/64 (9,4%)
NE, pop. LTS ‡	1/103 (1,0%)	3/64 (4,7%)

Uaktualniona analiza OS – 5 lat obserwacji (*Rimassa 2024b*)

Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,49 mies. (59,47; 64,79), SORA: 59,86 mies. (58,32; 61,54)

Odpowiedź potwierdzona

ORR, pop. eLTS ^	51/83 (61,4%)*	7/45 (15,6%)*
CR, pop. eLTS ^	10/83 (12,0%)	0/45 (0,0%)
PR, pop. eLTS ^	41/83 (49,4%)	7/45 (15,6%)
StD, pop. eLTS ^	23/83 (27,7%)	30/45 (66,7%)
PD, pop. eLTS ^	8/83 (9,6%)	6/45 (13,3%)
NE, pop. eLTS ^	1/83 (1,2%)	2/45 (4,4%)
DCR, pop. eLTS ^	74/83 (89,2%)	37/45 (82,2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† najlepsza obiektywna odpowiedź według oceny badacza przy użyciu RECIST v1.1. Odpowiedzi zostały potwierdzone;

‡ populację LTS – chorzy długoprzeżywający (*long-term survivors*) zdefiniowano jako uczestników, którzy przeżyli ≥36 miesięcy po randomizacji;

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

Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) (*Abou-Alfa 2022*, *Rimassa 2024b*)

	STRIDE, N=79 Mediana (IQR)	SORA, N=20 Mediana (IQR)
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SORA: 32,23 mies. (30,42-33,71) (<i>Abou-Alfa 2022</i>)		
TTR, odpowiedź potwierdzona	22,34 (8,54-NO)	18,43 (6,51-25,99)
TTR, odpowiedź niepotwierdzona	14,98 (5,55-NO)	11,99 (4,01-25,99)

Uaktualniona analiza OS – 5 lat obserwacji (*Rimassa 2024b*)

Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,49 mies. (59,47; 64,79), SORA: 59,86 mies. (58,32; 61,54)

TTR, odpowiedź potwierdzona	22,34 (8,54-NO)	18,43 (6,51-25,99)
TTR, pop. eLTS *, odpowiedź potwierdzona	NO (20,50-NO)	NO (8,31-NO)

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

Czas do wystąpienia odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) (*Abou-Alfa 2022*, *Rimassa 2024b*)

	STRIDE, N=79	SORA, N=20
--	--------------	------------

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022*, *Sangro 2024*, *Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022*, *Rimassa 2024*, *Rimassa 2024a*)

	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SORA: 32,23 mies. (30,42-33,71) (<i>Abou-Alfa 2022</i>)		
TTR, odpowiedź potwierdzona	2,17 (1,84-3,98)	3,78 (1,89-8,44)
TTR, odpowiedź niepotwierdzona	2,07 (1,84-3,94)	3,71 (1,87-7,46)
Uaktualniona analiza OS – 5 lat obserwacji (<i>Rimassa 2024b</i>)		
Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,49 mies. (59,47; 64,79), SORA: 59,86 mies. (58,32; 61,54)		
TTR, odpowiedź potwierdzona	2,17 (1,84-3,98)	3,78 (1,89-8,44)
TTR, pop. eLTS *, odpowiedź potwierdzona	2,10 (1,84-3,94)	5,49 (1,64-11,01)
* Populację eLTS – chorzy długoprzeżywający (<i>extended long-term survivors</i>) zdefiniowano jako uczestników, którzy przeżyli ≥48 miesięcy po randomizacji.		

Ocena jakości życia

Czas do pogorszenia jakości życia (TTD) (<i>Abou-Alfa 2022, Sangro 2024</i>)	STRIDE, N=393		SORA, N=389		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI)	n/N (%)	Mediana (95% CI)	
EORTC QLQ-C30					
GHS/QoL	142/302 (47,00%)	7,50 (5,82; 10,84)	162/323 (50,20%)	5,70 (4,80; 7,39)	0,76 (0,61; 0,96)
Funkcjonowanie fizyczne	122/304 (40,01%)	12,90 (9,23; 16,82)	148/323 (45,80%)	7,40 (5,68; 10,15)	0,68 (0,53; 0,87)
Funkcjonowanie roli społeczne	133/301 (44,20%)	9,30 (7,36; 13,86)	155/311 (49,80%)	7,10 (5,55; 9,23)	0,70 (0,55; 0,88)
Funkcjonowanie poznawcze	117/303 (38,60%)	11,10 (9,23; 16,59)	143/324 (44,10%)	8,30 (7,29; 10,87)	0,73 (0,57; 0,93)
Funkcjonowanie emocjonalne	91/304 (29,90%)	22,20 (15,97; NO)	111/320 (34,70%)	11,80 (9,20; 15,93)	0,69 (0,52; 0,92)
Funkcjonowanie społeczne	120/304 (39,50%)	13,70 (9,26; 19,58)	155/319 (48,60%)	7,30 (5,55; 8,15)	0,60 (0,47; 0,76)
Zmęczenie (EORTC QLQ-C30)	150/302 (49,70%)	7,40 (5,59; 9,40)	173/313 (55,30%)	5,40 (3,78; 6,28)	0,71 (0,57; 0,89)
Utrata apetytu	114/300 (38,00%)	12,60 (9,30; 20,90)	154/316 (48,70%)	6,90 (5,62; 7,59)	0,59 (0,46; 0,75)
Nudności	90/301 (29,00%)	25,0 (16,0; NO)	114/317 (36,00%)	11,0 (9,17; 13,70)	0,65 (0,49; 0,87)
Biegunka	96/302 (31,80%)	19,60 (12,65; NO)	172/324 (53,10%)	5,60 (3,91; 6,37)	0,40 (0,31; 0,51)
Ból (EORTC QLQ-C30)	136/300 (45,30%)	8,60 (7,39; 13,83)	155/320 (48,40%)	5,70 (5,16; 7,46)	0,70 (0,56; 0,89)
Nudności/wymioty	93/304 (30,60%)	24,90 (15,97; NO)	116/321 (36,10%)	11,0 (8,94; 13,70)	0,67 (0,51; 0,88)

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT HIMALAYA (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

Duszności	105/300 (35,00%)	16,60 (9,46; 27,86)	116/316 (36,70%)	11,20 (8,90; 13,90)	0,78 (0,60; 1,03)
Bezsenna	105/292 (36,00%)	14,0 (9,53; 26,94)	115/304 (37,80%)	11,10 (8,15; 13,86)	0,86 (0,66; 1,13)
Zaparcia	102/301 (33,90%)	16,10 (12,65; 26,94)	115/319 (36,10%)	10,90 (7,59; 13,90)	0,77 (0,59; 1,01)
EORTC QLQ-HCC18					
Ból barku	105/288 (36,50%)	12,60 (9,23; 19,58)	121/309 (39,20%)	9,40 (7,46; 13,37)	0,82 (0,63; 1,06)
Ból brzucha	93/291 (32,00%)	16,80 (11,17; NO)	132/314 (42,00%)	8,90 (7,23; 11,14)	0,61 (0,47; 0,80)
Obrzęk brzucha	96/290 (33,10%)	20,90 (12,88; 36,01)	115/319 (36,10%)	11,10 (9,26; 13,73)	0,74 (0,56; 0,97)
Żółtaczka	136/293 (46,40%)	7,50 (5,68; 11,07)	131/321 (40,80%)	8,90 (7,46; 11,76)	1,15 (0,90; 1,46)
Utrata masy mięśniowej	117/281 (41,60%)	11,0 (7,43; 16,0)	149/299 (49,80%)	5,80 (4,80; 8,31)	0,71 (0,55; 0,91)
Wczesne uczucie sytości	105/288 (36,50%)	16,0 (9,43; 25,10)	144/309 (46,60%)	7,40 (5,59; 9,17)	0,60 (0,46; 0,77)
Utrata masy ciała	101/288 (35,10%)	14,30 (11,01; 25,10)	143/305 (46,90%)	7,40 (5,78; 9,23)	0,56 (0,43; 0,72)
Ból (EORTC QLQ-HCC18)	116/292 (39,70%)	9,90 (7,49; 16,59)	136/320 (42,50%)	8,10 (5,78; 9,46)	0,80 (0,62; 1,02)
Odżywianie	111/293 (37,90%)	12,90 (9,43; 20,90)	153/320 (47,80%)	7,40 (5,68; 9,23)	0,63 (0,49; 0,80)
Zmęczenie (EORTC QLQ-HCC18)	141/293 (48,10%)	7,40 (5,75; 10,09)	166/320 (51,90%)	6,30 (5,49; 7,46)	0,81 (0,64; 1,01)
Gorączka	95/293 (32,40%)	19,20 (12,88; NO)	117/321 (36,40%)	11,80 (8,94; 13,86)	0,71 (0,54; 0,93)
Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18 (<i>Sangro 2024</i>)		STRIDE, N=393		SORA, N=389	
		Średnia zmiana w 24 tyg. (SD)		Średnia zmiana w 24 tyg. (SD)	
GHS/QoL	-7,0			-6,08	
Funkcjonowanie fizyczne	-4,1			-6,3	
Rola społeczna	-7,3			-9,5	
Funkcjonowanie poznawcze	-0,9			-3,1	
Funkcjonowanie emocjonalne	2,8			0,3	
Funkcjonowanie społeczne	-1,9			-6,9	
Zmęczenie	5,0			7,9	

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT HIMALAYA (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

Utrata apetytu	5,9	11,7
Nudności	5,2	5,5
Biegunka	1,7	16,3
Ból barku	-0,5	1,6
Ból brzucha	2,9	6,0
Obrzęk brzucha	-1,4	2,5
Klinicznie istotna poprawa (<i>Sangro 2024</i>).		STRIDE vs SORA
		OR (95% C)
EORTC QLQ-C30		
GHS/QoL		1,38 (0,89; 2,15)
Funkcjonowanie fizyczne		1,64 (1,00; 2,71)
Rola społeczna		1,41 (0,85; 2,34)
Funkcjonowanie poznawcze		2,37 (1,49; 3,81)
Funkcjonowanie emocjonalne		1,45 (0,93; 2,23)
Funkcjonowanie społeczne		2,22 (1,37; 3,66)
Zmęczenie		1,67 (1,14; 2,45)
Utrata apetytu		1,59 (0,84; 2,95)
Nudności		1,22 (0,56; 2,64)
Biegunka		5,00 (2,19; 11,85)
Ból		1,41 (0,90; 2,17)
Nudności i wymioty		0,99 (0,47; 2,04)
Duszności		1,75 (0,99; 3,10)
Bezsenna		1,56 (1,01; 2,44)
Zaparcia		0,80 (0,44; 1,46)
EORTC QLQ-HCC18		
Ból barku		1,28 (0,74; 2,21)
Ból brzucha		1,57 (0,90; 2,74)
Obrzęk brzucha		2,29 (1,18; 4,46)
Żółtaczka		0,66 (0,37; 1,15)
Utrata masy mięśniowej		2,24 (1,32; 3,84)
Wczesne uczucie sytości		1,41 (0,79; 2,57)
Utrata masy ciała		1,94 (1,07; 3,52)
Ból		1,58 (1,01; 2,51)

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022*, *Sangro 2024*, *Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022*, *Rimassa 2024*, *Rimassa 2024a*)

Odżywianie 1,79 (1,04; 3,12)

Zmęczenie 1,58 (1,06; 2,34)

Gorączka 1,54 (0,78; 3,04)

Analiza bezpieczeństwa (STIDE N = 388 vs SORA N = 374)

▪ Dane z publikacji *Abou-Alfa 2022*

<i>Abou-Alfa 2022</i>	STRIDE (N=388)	Sorafenib (N=374)
Jakiegokolwiek AEs	378 (97,4%)	357 (95,5%)
Jakiegokolwiek ciężkie (<i>serious</i>) AEs	157 (40,5%)	111 (29,7%)
AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia	196 (50,5%)	196 (52,4%)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	53 (13,7%)	63 (16,8%)
AEs prowadzące do zgonu	30 (7,7%)	27 (7,2%)

AEs o podłożu immunologicznym

▪ ogółem	139 (35,8%)	64 (16,5%)
▪ ciężkie (<i>serious</i>)	41 (10,6%)	4 (1,1%)
▪ w 3. lub 4. stopniu nasilenia	49 (12,6%)	9 (2,4%)
▪ wymagające dużych dawek GKS	78 (20,1%)	7 (1,9%)
▪ wątrobowe w 3 lub 4 stopniu nasilenia	54 (13,9%)	39 (10,4%)
▪ prowadzące do zgonu	6 (1,5%)	0 (0%)

AEs związane z leczeniem

▪ ogółem	294 (75,8%)	317 (84,8%)
▪ ciężkie (<i>serious</i>)	68 (17,5%)	35 (9,4%)
▪ w 3. lub 4. stopniu nasilenia	100 (25,8%)	138 (36,9%)
▪ prowadzące do zakończenia leczenia	32 (8,2%)	41 (11,0%)
▪ prowadzące do opóźnienia dawki	83 (21,4%)	144 (38,5%)
▪ prowadzące do zgonu	9 (2,3%)	3 (0,8%)
▪ o podłożu immunologicznym w 3. lub 4. stopniu nasilenia	49 (12,6%)	9 (2,4%)
▪ o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu	6 (1,5%)	0
▪ wątrobowe w 3 lub 4 stopniu nasilenia	23 (5,9%)	17 (4,5%)

AEs występujące u ≥10% chorych lub o nasileniu 3-4 stopnia występujące u ≥2% chorych	STRIDE (N=388)		Sorafenib (N=374)	
	ogółem	3-4 stopnia	ogółem	3-4 stopnia
Biegunka	103 (26,5%)	17 (4,4%)	167 (44,7%)	16 (4,3%)
Zaparcia	36 (9,3%)	0	35 (9,4%)	0
Ból brzucha	46 (11,9%)	5 (1,3%)	63 (16,8%)	12 (3,2%)

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

Mdłości	47 (12,1%)	0	53 (14,2%)	0
Świąd	89 (22,9%)	0	24 (6,4%)	1 (0,3%)
Wysypka	87 (22,4%)	6 (1,5%)	51 (13,6%)	4 (1,1%)
Łysienie	2 (0,5%)	0	53 (14,2%)	0
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	3 (0,8%)	0	174 (46,5%)	34 (9,1%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	48 (12,4%)	20 (5,2%)	24 (6,4%)	12 (3,2%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	36 (9,3%)	10 (2,6%)	20 (5,3%)	7 (1,9%)
Zwiększona aktywność amylazy	29 (7,5%)	14 (3,6%)	10 (2,7%)	4 (1,1%)
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	20 (5,2%)	3 (0,8%)	29 (7,8%)	8 (2,1%)
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	18 (4,6%)	8 (2,1%)	19 (5,1%)	7 (1,9%)
Zwiększona aktywność lipazy	34 (8,8%)	24 (6,2%)	15 (4,0%)	11 (2,9%)
Zmniejszony apetyt	66 (17,0%)	5 (1,3%)	67 (17,9%)	3 (0,8%)
Oslabienie	39 (10,1%)	7 (1,8%)	44 (11,8%)	10 (2,7%)
Zmęczenie	66 (17,0%)	8 (2,1%)	71 (19,0%)	11 (2,9%)
Gorączka	50 (12,9%)	1 (0,3%)	33 (8,8%)	0
Obrzęk obwodowy	33 (8,5%)	2 (0,5%)	19 (5,1%)	0
Kaszel	30 (7,7%)	0	22 (5,9%)	1 (0,3%)
Bezsennaść	40 (10,3%)	1 (0,3%)	16 (4,3%)	0
Niedoczynność tarczycy	47 (12,1%)	0	16 (4,3%)	0
Nadciśnienie tętnicze	23 (5,9%)	7 (1,8%)	68 (18,2%)	23 (6,1%)
Niedokrwistość	36 (9,3%)	11 (2,8%)	33 (8,8%)	12 (3,2%)
Hiperkaliemia	20 (5,2%)	6 (1,5%)	13 (3,5%)	9 (2,4%)
Hipokaliemia	13 (3,4%)	4 (1,0%)	12 (3,2%)	2 (0,5%)
Hiponatremia	21 (5,4%)	16 (4,1%)	15 (4,0%)	11 (2,9%)
TRAEs występujące u ≥10% chorych lub o nasileniu 3-4 stopnia występujące u ≥2% chorych	STRIDE (N=388)		Sorafenib (N=374)	
	ogółem	3-4 stopnia	ogółem	3-4 stopnia
Niedoczynność tarczycy	42 (10,8%)	0	8 (2,1%)	0
Nadciśnienie	3 (0,8%)	1 (0,3%)	56 (15,0%)	20 (5,3%)
Biegunka	64 (16,5%)	13 (3,4%)	145 (38,8%)	15 (4,0%)
Łysienie	1 (0,3%)	0	47 (12,6%)	0
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	2 (0,5%)	0	164 (43,9%)	33 (8,8%)
Świąd	66 (17,0%)	0	21 (5,6%)	1 (0,3%)
Wysypka	76 (19,6%)	6 (1,5%)	46 (12,3%)	4 (1,1%)

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT *HIMALAYA* (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022, Sangro 2024, Sangro 2024a, doniesienia konferencyjne: Vogel 2022, Rimassa 2024, Rimassa 2024a*)

Astenia	11 (2,8%)	2 (0,5%)	27 (7,2%)	9 (2,4%)
Zmęczenie	30 (7,7%)	6 (1,5%)	55 (14,7%)	5 (1,3%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	18 (4,6%)	4 (1,0%)	8 (2,1%)	3 (0,8%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	21 (5,4%)	10 (2,6%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)
Zwiększona aktywność lipazy	22 (5,7%)	9 (2,3%)	10 (2,7%)	6 (1,6%)

▪ Dane z publikacji *Sangro 2024a*, zaktualizowana analiza o 4-letnim okresie obserwacji

Ciężkie AEs	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)
Ciężkie AEs związane z leczeniem	68 (17,5%)	36 (9,6%)
Ciężkie AEs	160 (41,2%)	123 (31,7%)
Zakażenia i zarażenia	46 (11,9%)	24 (6,4%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8 (2,1%)	4 (1,1%)
Zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego	6 (1,5%)	3 (0,8%)
Zaburzenia układu immunologicznego	1 (0,3%)	0 (0%)
Zaburzenia endokrynologiczne	4 (1,0%)	0 (0%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	18 (4,6%)	7 (1,9%)
Zaburzenia psychiczne	1 (0,3%)	0 (0%)
Zaburzenia układu nerwowego	14 (3,6%)	7 (1,9%)
Zaburzenia oka	3 (0,8%)	0 (0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	0 (0%)	1 (0,3%)
Zaburzenia serca	10 (2,6%)	8 (2,1%)
Zaburzenia naczyniowe	6 (1,5%)	2 (0,5%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9 (2,3%)	10 (2,7%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	48 (12,4%)	36 (9,6%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	14 (3,6%)	15 (4,0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7 (1,8%)	10 (2,7%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	6 (1,5%)	2 (0,5%)
Zaburzenia nerkowe i układu moczowego	7 (1,8%)	7 (1,9%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10 (2,6%)	9 (2,4%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	9 (2,3%)	0 (0%)
Urazy, zatrucia i powikłania procedur	6 (1,5%)	4 (1,1%)

▪ Dane z doniesienia konferencyjnego *Rimassa 2024, Rimassa 2024b*, analiza w 5-letnim okresie obserwacji

Ciężkie AEs związane z leczeniem	STRIDE (N = 388)	SORA (N = 374)
----------------------------------	------------------	----------------

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Badanie RCT HIMALAYA (NCT03298451; publikacje *Abou-Alfa 2022*, *Sangro 2024*, *Sangro 2024a*, doniesienia konferencyjne: *Vogel 2022*, *Rimassa 2024*, *Rimassa 2024a*)

Cieężkie AEs związane z leczeniem (<i>Rimassa 2024</i>)	68 (17,5%)	37 (9,9%)
Cieężkie AEs nie związane z leczeniem (<i>Rimassa 2024b</i>)	20,3%	20,3%

Uwagi

- Badanie zaprojektowano jako próbę RCT bez zaślepienia (*open-label*), jednak próba dla sponsora pozostawała zaślepiena (badanie *sponsor-blind*)
- Początkowo pacjentów randomizowano do 4 grup leczenia: STRIDE, DURV, T75+D oraz SOR, jednak po wstępnych wynikach mniejszego badania towarzyszącego uznano, że schematy T75+D oraz DURV nie różnią się istotnie, więc zakończono rekrutację do ramienia T75+D i ostatecznie badanie zostało przeprowadzone jako próba trójamienowa
- W badaniu oceniano głównie hipotezę *superiority* dla porównania STRIDE vs SOR, oraz *non-inferiority* dla porównania DURV vs SOR (porównanie to nie było przedmiotem niniejszej analizy). W badaniu nie planowano, ani nie zapewniono odpowiedniej mocy statystycznej dla porównania grup STRIDE i DURV
- Źródła danych:
 - DCO: 27.08.2021; Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 (31,74-34,53), DURV: 32,56 (31,57-33,71), SORA: 32,23 (30,42-33,71) mies.:
 - Publikacja *Abou-Alfa 2022*: Główna publikacja
 - Doniesienie konferencyjne *Vogel 2022*: Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynności wątroby
 - Publikacja *Sangro 2024*: Ocena PROs
 - DCO: 23.01.2023; Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 49,12 (46,95; 50,17), DURV: 48,46 (46,82; 49,81), SORA: 47,31 (45,08; 49,15) mies.:
 - Publikacja *Sangro 2024a*: Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji
 - Doniesienie konferencyjne *Rimassa 2024a*: Analiza w podgrupie chorych z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi (CV) i metabolicznymi (MB)
 - DCO: 01.03.2024; FU 5 lat; Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,5 (59,5; 64,8), DURV: 62,7 (60,8; 63,8), SORA: 59,9 (58,3; 61,5) mies.
 - Doniesienie konferencyjne *Rimassa 2024*: Uaktualniona analiza OS – 5 lat obserwacji

Poniżej w tabeli uzupełniono opis dotyczący analizy skuteczności z badania *Uchikawa 2025*.

Tabela 4. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Uchikawa 2025*.

Uchikawa 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Okres obserwacji	bd.; leczenie od 11.2009 do 11.2023		

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Uchikawa 2025

Cel	Ocena trendów terapii pierwszoliniowej nieoperacyjnego HCC w czasie	
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statycznej p<0,05	
Punkty końcowe	Wyniki dla poszczególnych, interesujących z punktu raportu, leków dotyczą tylko mediany OS	
Interwencja i komparatory		
Schemat STRIDE [n=17]: TREM 300 mg pojedyncza dawka (AstraZeneca) + DURV 1500 mg co 4 tyg. (AstraZeneca). SORA [n=3]: 400 mg 2 razy dziennie. W przypadku AEs dozwolone były przerwy w leczeniu i redukcje dawek. ATEZO + BEVA [n=77]: ATEZO 1200 mg (Chugai Pharmaceutical) + BEVA 15 mg/kg (Chugai Pharmaceutical). - Pacjenci kontynuowali terapię aż do wystąpienia zgonu lub spełnienia jednego z następujących kryteriów: wystąpienia AEs wymagających przerwania leczenia; pogorszenia stanu sprawności wg skali ECOG; pogorszenia czynności wątroby; lub wycofania zgody.		
Populacja		
Kryteria włączenia	- Nieoperacyjny HCC, leczenie pierwszej linii - Wynik skali Child-Pugh 5-7 - Stan sprawności ECOG 0 lub 1 - Nieoperacyjny HCC zdef. jako rak wątroby, który nie kwalifikuje się do resekcji wątroby ze względu na rozległość choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do resekcji ze względu na umiejscowienie guza lub którzy odrzucili operację - Zgoda na udział w badaniu	
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano	
Charakterystyka populacji	Do badania włączono 125 chorych do rozpatrywanej kohorty III leczonej immunoterapią – wyjściowe charakterystyki przedstawiono łącznie dla całej kohorty, spośród której schemat STRIDE otrzymało 13,6% (N=17) chorych, monoterapię SORA 2,4% (N=3), a terapię skojarzoną ATEZO + BEVA 61,6% pacjentów (N=77).	
Przebieg chorych	- Leczenie w japońskim ośrodku klinicznym od listopada 2009 do października 2023, podzielone na 3 okresy charakteryzujące się innymi stosowanymi terapiami - Badanie zatwierdzone przez komisję etyczną - Do badania włączono 397 pacjentów, spośród których w III kohorcie (uwzględnianej w raporcie) włączono 125 osób: wśród nich schemat STRIDE N=17, SORA N=3, ATEZO + BEVA N=77	
Wyniki		
Analiza skuteczności, STRIDE (N = 21), SORA (N = 236*), ATEZO + BEVA (N = 77)		
- W badaniu prezentowano niewiele wyników oceny skuteczności dla interwencji ocenianych w niniejszym raporcie – tylko w III kohorcie oceniano takie terapie: schemat STRIDE (N=17 chorych, 13,6%), schemat ATEZO + BEVA (N=77 chorych, 61,6%) i SORA (N=3 chorych, 2,4%), a także nie stanowiący komparatora w niniejszym raporcie lenalidomid (N=28, 22,4%). - Większość wyników oceny skuteczności w badaniu prezentowano dla całych kohort, bez wyróżniania wyników dla poszczególnych leków/schematów (odpowiedź na leczenie, czas trwania leczenia). Jedynie wyniki mediany OS podano dla całej kohorty III oraz dla poszczególnych terapii w niej uwzględnionych. Z tego powodu mediana OS była jedynym możliwym do uwzględnienia w raporcie wynikiem z tego badania. - Autorzy badania podali, że różnice były istotne statystycznie dla porównania sorafenibu względem pozostałych terapii, ale nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapią STRIDE a ATEZO + BEVA		
STRIDE	SORA	ATEZO + BEVA

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Uchikawa 2025

N=17	N=236*	N=77
mediana OS: 16,0 mies.	mediana OS: 9,5 mies.	mediana OS: 22,3 mies.

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

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu nie prowadzono analizy bezpieczeństwa

Uwagi

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

3.4 Uwaga 7

Nie wskazano informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

W AKL nie uwzględniono informacji ze strony FDA:

- <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-systemfaers/august-5-2022-post-ing-potential-signals-serious-risksnew-safetyinformation-identified-fda-adverse>
- <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-systemfaers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safetyinformation-identified-fda-adverse>
- <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/apriljune-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>
- <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/julyseptember-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>

3.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W dokumencie FDA na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne datowanym na okres od kwietnia do czerwca 2018 r. opublikowano informacje na temat występowania niewydolności serca, zespołu uwalniania cytokin, gruźlicy jako potencjalnych sygnałów poważnego ryzyka/nowych sygnałów bezpieczeństwa dla produktu Imfinzi (durwalumab). Informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (FAERS); 5 sierpnia 2022 r.

Produkt leczniczy (aktywna substancja)	Potencjalny sygnał poważnego zagrożenia / Nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	Informacje dodatkowe (stan na 20 lipca 2022 r.)
Imfinzi (durwalumab)	Niewydolność serca	FDA zdecydowała na podstawie dostępnych informacji, że w chwili obecnej nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań
Imfinzi (durwalumab)	Zespół uwalniania cytokin	Sekcja „Ostrzeżenia i środki ostrożności” w oznakowaniu przeciwciał blokujących PD-1 została zaktualizowana o zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej.
Imfinzi (durwalumab)	Gruźlica	FDA, na podstawie dostępnych informacji, zdecydowała, że obecnie nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.

W dokumencie FDA na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne datowanym na okres od stycznia do marca 2021 r. opublikowano informacje na temat występowania twardziny i stwardniającego zapalenia dróg żółciowych jako potencjalnych sygnałów poważnego ryzyka/nowych sygnałów bezpieczeństwa dla produktu Imfinzi (durwalumab). Informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (FAERS); 16 czerwca 2021 r.

Produkt leczniczy (aktywna substancja)	Potencjalny sygnał poważnego zagrożenia / Nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	Informacje dodatkowe (stan na 16 czerwca 2021 r.)
Imfinzi (durwalumab)	Twardzina	FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.
Imfinzi (durwalumab)	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych	FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

W dokumencie FDA na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne datowanym na okres od kwietnia do czerwca 2022 r. opublikowano informacje na temat występowania rogiowiaka kolczystokomórkowego jako potencjalnego sygnału poważnego ryzyka/nowego sygnału bezpieczeństwa dla produktu Imfinzi (durwalumab). Informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (FAERS); 21 lutego 2023 r.

Produkt leczniczy (aktywna substancja)	Potencjalny sygnał poważnego zagrożenia / Nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	Informacje dodatkowe (stan na 16 czerwca 2021 r.)
Imfinzi (durwalumab)	Rogiowiak kolczystokomórkowy	FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

W dokumencie FDA na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne datowanym na okres od lipca do września 2021 r. opublikowano informacje na temat występowania zespołu rozpadu guza jako potencjalnego sygnału poważnego ryzyka/nowego sygnału bezpieczeństwa dla produktu Imfinzi (durwalumab). Informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (FAERS); 20 grudnia 2021 r.

Produkt leczniczy (aktywna substancja)	Potencjalny sygnał poważnego zagrożenia / Nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	Informacje dodatkowe (stan na 20 grudnia 2021 r.)
Imfinzi (durwalumab)	Zespół rozpadu guza	FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

4 Uwagi w ramach analizy ekonomicznej (AE)

4.1 Uwaga 1

Analiza podstawowa nie jest zgodna z treścią uzgodnionego programu lekowego, tj. wyłącznie w populacji z Child-Pugh A. (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

4.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na uwagę Agencji przygotowano zaktualizowaną analizę ekonomiczną, obejmującą porównanie z atezolizumabem skojarzonym z bewacyzumabem wyłącznie w populacji z Child-Pugh A, stanowiącą załącznik do niniejszego pisma.

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

4.2 Uwaga 2

Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W modelu elektronicznym stwierdzono ograniczenie krzywej czasu do przerwania terapii (TTD) o oszacowania krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), co nie zostało wskazane w analizie.

Nie uzasadniono zastosowania konkretnych rozkładów parametrycznych – pomimo lepszego dopasowania statystycznego (AIC/BIC) a także wizualnego do krzywych KM wybrano konkretne krzywe o gorszym dopasowaniu w ujęciu ww. statystyk.

Brak uzasadnienia dla zastosowania rozkładu normalnego dla danych kosztowych - zwykle jest to rozkład gamma o rozkładzie prawoskośnym.

Proszę o weryfikację i wyszczególnienie wszystkich założeń, które zostały przyjęte w analizach.

4.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Oдноśnie modelowania krzywej czasu leczenia – Analitycy słusznie zauważyli, że nie wskazano jednoznacznie w opisie analizy, że krzywa czasu leczenia ograniczona jest krzywą PFS. Założenie takie zostało jednak przyjęte w modelu obliczeniowym, gdyż zgodnie z zapisami proponowanego (i uzgodnionego) programu lekowego, nie ma możliwości stosowania leczenia schematem DURV+TREM po wystąpieniu progresji choroby. Zatem takie podejście wydaje się oczywiste, stąd brak szczegółowego opisu w założeniach analizy ekonomicznej. Po aktualizacji analizy zgodnie z uzgodnionym zawężeniem kryteriów programu lekowego do populacji Child-Pugh A, parametr ten nie jest już uwzględniany w obliczeniach analizy ekonomicznej, gdyż przyjętą techniką analityczną dla porównania z ATEZO+BEWA jest minimalizacja kosztów uwzględniająca 2-letnie koszty planowych pacjentoterapii. Jednak nadal wykorzystywany jest w analizie wpływ na budżet, co jest podyktowane koniecznością maksymalnie precyzyjnego oszacowania sumarycznych, inkrementalnych wydatków płatnika po wprowadzeniu refundacji terapii DURV+TREM.

Wybór modeli parametrycznych pozostawiono za oryginalnym modelem globalnym, którego autorzy uzasadniali przyjęcie odpowiednich wariantów analizą nie tylko kryteriów dopasowania matematycznego (AIC/BIC), ale także oceną wizualną oraz oceną wiarygodności klinicznej, szczególnie w

długookresowym przebiegu uzyskanych krzywych. W polskiej adaptacji modelu uznano założenia modelu globalnego za prawidłowe i przyjęto je w przeprowadzonych obliczeniach.

Dobór rozkładu opisującego parametry kosztowe w analizie probabilistycznej uwarunkowany jest zakresem zmienności konkretnego parametru. Domyślnym rozkładem dla zmiennej o charakterze średniej powinien być rozkład normalny. Jednakże często prowadzi to do otrzymania wartości ujemnych, co prowadziłoby do nielogicznych wyników. Stąd, często stosuje się rozkład gamma o rozkładzie prawoskośnym, który pozwala uniknąć tego problemu. Natomiast w niniejszej analizie, przy przyjętym poziomie zmienności dla wybranych parametrów występowanie wyników nielogicznych w iteracji okazało się sporadyczne, stąd zdecydowano się przyjąć domyślny rozkład normalny. Niemniej jednak powyższa kwestia nie występuje już w zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej.

4.3 Uwaga 3

Analizy wrażliwości nie zawierają określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

W analizach nie przedstawiono wszystkich parametrów zmienności uwzględnionych w modelu elektro-nicznym (np. dla zmiennych w wierszach Parameters!716:827 oraz Parameters!843:887 kolumna X wskazano Yes, tzn. były losowane w modelu probabilistycznym)

4.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Uwaga Agencji jest słuszna, ponieważ w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy, w rozdziale „9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości” przedstawiono jedynie główne kategorie parametrów modelu poddawanych ocenie w ramach analizy probabilistycznej. W praktyce, parametry modelu składają się czasem z powiązanych zmiennych, których zmienność w analizie PSA badana jest indywidualnie. Stąd, wskazany przez Analityków Agencji szeroki zakres „sub-parametrów” uwzględnianych w iteracjach. Jest to jednak postępowanie standardowe, gdyż niepewność związana z pomocniczymi zmiennymi często ma zanie-dbywalny wpływ na wyniki analizy, natomiast ich szczegółowy opis znacząco rozszerzyłby opis metodyki analizy PSA, nie wnosząc nic istotnego do jej interpretacji. Rzeczywiście, zabrakło jednak w opisie analizy odpowiedniego wyjaśnienia. Niemniej jednak, z racji zawężenia analizy ekonomicznej do porównania wyłącznie z atezolizumabem skojarzonym z bewacyzumabem na drodze analizy minimalizacji kosztów, powyższa kwestia przestała być aktualna.

5 Uwagi w ramach analizy wpływu na budżet (BIA)

5.1 Uwaga 1

Analiza nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją oraz odpowiednich aktualnych oraz prognozowanych wydatków związanych z podjęciem decyzji o refundacji wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 2-6 Rozporządzenia).

Analizy uwzględniają populację z wydolnością wątroby w skali Child-Pugh B7, która zgodnie z uzgodnionym brzmieniem programu lekowego nie stanowi populacji docelowej analiz.

5.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na uwagę Agencji przygotowano zaktualizowaną analizę wpływu na budżet płatnika publicznego, obejmującą porównanie z atezolizumabem skojarzonym z bewacyzumabem wyłącznie w populacji z Child-Pugh A, stanowiącą załącznik do niniejszego pisma.

5.2 Uwaga 2

Dokument elektroniczny, nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

W modelu Excel występują błędy typu: #DZIEL/0, #ADR! I #ARG!

5.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Pojawiające się komunikaty o błędach dotyczą wartości zmiennych występujących w przypadku przyjęcia skrajnych wartości niektórych parametrów, np. „0”. Komunikaty te występują jednak tylko w przypadku zmiennych nieużywanych w obliczeniach, dlatego nie mają wpływu na uzyskiwane wyniki, tym bardziej, że ta część modelu ekonomicznego nie jest już wykorzystywana w zaktualizowanej analizie ekonomicznej (z uwzględnieniem zawężenia populacji docelowej do chorych z Child-Pugh A).

6 Uwagi dodatkowe

6.1 Prośby zawarte w piśmie – 1

Dodatkowo proszę o uwzględnienie w analizie klinicznej badań opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

- Fortuny M., Garcia-Calonge M., Arrabal O., Sanduzzi-Zamparelli M., Castano-Garcia A., Cascos E., Mesa A., Piedra-Cerezal A.M., Llarch N., Iserte G., Campos M., Gonzalez M., Marsal A., Lorca R., Rodriguez M., Torres F., Varela M., & Reig M. (2025). Cardiological adverse events in hepatocellular carcinoma patients receiving immunotherapy: Influence of comorbidities and clinical outcomes. *European Journal of Cancer*, 221, 115404. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115404>
- Kim YR, Kim E, Kim HI, Han S, An J, & Shim JH. (2025). Updated Network Meta-Analysis of First-Line Systemic Treatments for Advanced HCC: Consistent Role of TACE. *Liver Cancer*. <https://doi.org/10.1159/000546697>
- Lau G., Sangro B., Cheng A.-L., Kudo M., Kelley R.K., Tak W.Y., Gasbarrini A., Reig M., Lim H.Y., Tougeron D., De Toni E.N., Tam V.C., Mody K., Gong J., Crysler O.V., Sukeepaisarnjaroen W., Lipatov O., Morimoto M., Archambeaud I., ... Abou-Alfa G.K. (2025). Immune-mediated adverse events and overall survival with tremelimumab plus durvalumab and durvalumab monotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma: HIMALAYA Phase 3 randomized clinical trial. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001385>
- Rimassa L., Chan S.L., Sangro B., Lau G., Kudo M., Reig M., Breder V., Ryu M.-H., Ostapenko Y., Sukeepaisarnjaroen W., Varela M., Tougeron D., Crysler O.V., Bouattour M., Van Dao T., Tam V.C., Faccio A., Furuse J., Jeng L.-B., ... Abou-Alfa G.K. (2025). Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC. *Journal of Hepatology*, 2025 Apr 11: S0168-8278(25)00226-0. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.033>
- Scheiner B., Kang B., Balcar L., Radu I.-P., Reiter F.P., Adzic G., Guo J., Gao X., Yuan X., Cheng L., Gorgulho J., Schultheiss M., Peeters F., Huckle F., Khaled N.B., Piseddu I., Philipp A., Sinner F., D'Alessio A., ... Pinter M. (2025). Outcome and management of patients with hepatocellular carcinoma who achieved a complete response to immunotherapy-based systemic therapy. *Hepatology*, 81(6), 1714EP – 1727. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001163>

- Tomonari T., Shimose S., Saeki I., Tani J., Honma Y., Ito T., Takeuchi M., Naito T., Takeuchi Y., Sasaki R., Sasaki K., Hatanaka T., Kakizaki S., Kanayama Y., Naganuma A., Tanabe N., Tanaka H., Kawano Y., Sato Y., ... Takayama T. (2025). A novel approach to evaluate the therapeutic efficacy of durvalumab and tremelimumab combination therapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research*, 2025 May 28, <https://doi.org/10.1111/hepr.14212>

6.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Publikacja *Fortuny 2025*

Badanie oceniające kardjologiczne zdarzenia niepożądane występujące u N=109 chorych na HCC w trakcie immunoterapii stosowanej w 1 linii leczenia. W ramach immunoterapii chorzy otrzymywali schematy: atezolizumab-bewacyzumab (n=83, 76,1%), tremelimumab-durwalumab (n=23, 21,2% – nie podano żadnych informacji dotyczących dawkowania) lub durwalumab w monoterapii (n=3, 2,8%). Wyniki przedstawiono oddzielnie dla terapii ATEZO+BEWA i łącznie dla TREM+DURV oraz DURV mono.

Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do raportu, ponieważ prezentuje dane łącznie dla chorych otrzymujących TREM+DURV oraz DURV mono (wśród tych chorych monoterapia durwalumabem stanowi 11,5%). Ponadto w publikacji nie podano informacji na temat dawkowania TREM+DURV, nie można mieć więc pewności, że chorzy otrzymywali leczenie według schematu STRIDE.

Publikacja *Kim 2025*

Publikacja *Kim 2025* prezentuje wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) oceniającej terapię systemową stosowaną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC, ze szczególnym zwróceniem uwagi na rolę chemoembolizacji przezciętniczej (TACE). W analizie uwzględniono 16 badań RCT, spośród których tylko *HIMALAYA* (TREM+DURV vs SORA) i *IMbrave150* (ATEZO+BEVA vs SORA), spełniały kryteria włączenia przyjęte w raporcie. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki NMA dla interesujących z punktu raportu interwencji.

Tabela 9. Wyniki analizy NMA; publikacja *Kim 2025*.

	HIMALAYA (TREM+DURV vs SORA)		IMbrave150 (ATEZO+BEVA vs SORA)	
	SUCRA	HR (95% CI)	SUCRA	HR (95% CI)
OS	0,636 [6 miejsce]	0,78 (0,64; 0,95)	0,809 [4 miejsce]	0,66 (0,51; 0,85)

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

	<i>HIMALAYA</i> (TREM+DURV vs SORA)		<i>IMbrave150</i> (ATEZO+BEVA vs SORA)	
	SUCRA	HR (95% CI)	SUCRA	HR (95% CI)
PFS	0,348 [10 miejsce]	0,90 (0,75; 1,09)	0,700 [5 miejsce]	0,65 (0,52; 0,81)
SAEs	0,431 [7 miejsce]	1,66 (1,23; 2,23)	0,289 [9 miejsce]	1,95 (1,32; 2,88)
OS w podgr. z zakrzepicą żyły wrotnej guza	0,533 [6 miejsce]	0,75 (0,51; 1,09)	0,630 [5 miejsce]	0,68 (0,47; 0,98)
OS w podgr. z rozsiewem pozawątrobowym	0,609 [5 miejsce]	0,69 (0,53; 0,90)	0,759 [4 miejsce]	0,60 (0,44; 0,81)
OS w podgr. bez rozsiewu pozawątrobowego	0,510 [6miejsce]	0,84 (0,63; 1,12)	0,759 [4 miejsce]	0,74 (0,50; 1,09)
OS w podgr. z etiologią choroby wątroby HBV	0,547 [8 miejsce]	0,68 (0,48; 0,97)	0,724 [3 miejsce]	0,58 (0,41; 0,83)
OS w podgr. z etiologią choroby wątroby HCV	0,349 [9 miejsce]	0,94 (0,64; 1,39)	0,917 [1 miejsce]	0,43 (0,25; 0,73)
OS w podgr. z niewirusową etiologią choroby wątroby HBV	0,775 [2 miejsce]	0,75 (0,55; 1,01)	0,368 [8 miejsce]	1,05 (0,68; 1,63)

Ponadto podano wynik porównania OS pomiędzy TREM+DURV a ATEZO+BEVA: HR = 1,18 (95% CI: 0,85; 1,63).

Publikacja *Lau 2025*

Publikacja *Lau 2025* przedstawia wyniki dodatkowej analizy eksploracyjnej do badania *HIMALAYA*, oceniającej potencjalny związek pomiędzy występowaniem zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (imAEs) z przeżyciem całkowitym (OS). Analiza dotyczyła oceny wpływu imAEs na przeżycie całkowite pacjentów, ale tylko w grupach STRIDE i durwalumabu w monoterapii. Z analizy wykluczono grupę sorafenibu (który nie jest immunoterapeutyką). Analiza nie miała na celu porównania pomiędzy grupami terapii. Miała tylko na celu ocenę czy istnieje związek pomiędzy występowaniem imAEs a przeżyciem pacjentów, którzy dostawali terapię immunomodulującą. Taka analiza nie była przedmiotem raportu.

Publikacja *Rimassa 2025*

Dodatkowa publikacja do włączonego do raportu badania RCT *HIMALAYA*, prezentująca wyniki przeżycia całkowitego z okresu 5 lat obserwacji (odcięcie danych 01.03.2024). W momencie odcięcia danych udział w badaniu kontynuowało 78 (19,8%) chorych w grupie STRIDE, 59 (15,2%) w grupie DURV i 38 (9,8%) w grupie SORA. W raporcie wyniki dla tego odcięcia danych dostępne były na podstawie

doniesienia konferencyjnego *Rimassa 2024* i *Rimassa 2024b*. Większość wyników dostępnych w publikacji *Rimassa 2025* została uwzględniona w raporcie (dane dla OS w populacji ogólnej i podgrupach wyróżnionych na podstawie wielkości odpowiedzi na leczenie, redukcji wielkości guza, oraz wyniki oceny OS i odpowiedzi na leczenie w populacji chorych długoprzeżywających [*extended long-term survivors*]). W publikacji dodatkowo dostępne były wyniki analizy OS w większej liczbie podgrup, zaktualizowana analiza bezpieczeństwa dla SAEs z okresu 5 lat obserwacji, a także informacje o czasie do kolejnej terapii przeciwnowotworowej i jej rodzaju.

Poniżej przedstawiono dodatkowe wyniki z publikacji *Rimassa 2025*, których nie było w raporcie.

Tabela 10. Uaktualniona analiza skuteczności – 5 lat obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Rimassa 2025*).

Uaktualniona analiza skuteczności – 5 lat obserwacji (<i>Rimassa 2025</i>)					
Punkt końcowy	Populacja	Dane	STRIDE	SORA	HR (95% CI)
OS [mies.]	ITT	surowe	N=392	N=389	0,76 (0,65; 0,88)
		stratyfikowane			0,75 (0,64; 0,87)
	Etiologia choroby wątroby				
	HBV	surowe	N=122	N=119	0,67 (0,51; 0,89)
		stratyfikowane			0,68 (0,52; 0,90)
	HCV	surowe	N=110	N=104	0,92 (0,67; 1,25)
		stratyfikowane			0,79 (0,58; 1,09)
	Niewirusowa	surowe	N=160	N=166	0,72 (0,57; 0,92)
		stratyfikowane			0,75 (0,59; 0,95)
	Stosowanie kolejnej linii terapii				
	Tak	mediana (95% CI)	10,7 (8,7; 14,3)	8,1 (6,3; 10,3)	0,71 (0,58; 0,88)
	Nie	mediana (95% CI)	26,7 (20,7; 30,2)	20,9 (16,9; 24,4)	0,80 (0,64; 1,01)
TFST [mies.]	Populacja ITT	mediana (95% CI)	8,44 (7,23; 10,22)	7,13 (5,98; 7,95)	0,77 (0,66; 0,89)

TFST – czas do kolejnej terapii (ang. *time to first subsequent therapy*)

Tabela 11. Uaktualniona analiza skuteczności – przeżycie całkowite w danym okresie czasu w zależności od najlepszej odpowiedzi na leczenie – 5 lat obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA* (*Rimassa 2025*).

Przeżycie, % (95% CI)	CR		PR		StD		PD		Niemożliwa do oceny	
	STRIDE, N=12	SORA, N=0	STRIDE, N=67	SORA, N=20	STRIDE, N=157	SORA, N=216	STRIDE, N=141	SORA, N=118	STRIDE, N=16	SORA, N=35
36 mies.	100,0% (100,0; 100,0)	–	68,5% (55,9; 78,2)	67,7% (41,3; 84,2)	29,8% (22,7; 37,2)	24,4% (18,7; 30,4)	9,3% (5,2; 15,0)	5,6% (2,4; 10,9)	12,5% (2,1; 32,8)	11,6% (3,0; 26,9)

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Przeżycie, % (95% CI)	CR		PR		StD		PD		Niemożliwa do oceny	
	STRIDE, N=12	SORA, N=0	STRIDE, N=67	SORA, N=20	STRIDE, N=157	SORA, N=216	STRIDE, N=141	SORA, N=118	STRIDE, N=16	SORA, N=35
48 mies.	81,8% (44,7; 95,1)	–	62,0% (49,1; 72,5)	59,2% (31,6; 78,8)	21,2% (14,9; 28,2)	16,8% (12,0; 22,4)	8,3% (4,3; 13,9)	5,6% (2,4; 10,9)	12,5% (2,1; 32,8)	11,6% (3,0; 26,9)
60 mies.	71,6% (35,0; 89,9)	–	55,4% (42,5; 66,6)	40,6% (14,9; 65,3)	13,2% (8,2; 19,6)	10,3% (6,5; 15,3)	4,7% (1,6; 10,2)	3,8% (1,3; 8,5)	12,5% (2,1; 32,8)	NO (NO; NO)

Tabela 12. Uaktualniona analiza skuteczności – leczenie po progresji – 5 lat obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA (Rimassa 2025)*.

Punkt końcowy	Full analysis set		eLTS	
	STRIDE	SORA	STRIDE	SORA
Reterapia tremelimumabem plus durwalumabem, populacja bezpieczeństwa				
Reterapia	34/388 (8,8%)	–	10/83 (12,0%)	–
Leczenie do progresji wg RECIST	184/388 (47,4%)	192/374 (51,3%)	31/83 (37,3%)	24/44 (54,5%)
Kolejna linia leczenia przeciwnowotworowego				
Terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia	168/393 (42,7%)	179/389 (46,0%)	33/83 (39,8%)	26/45 (57,8%)
Terapia celowana	155/393 (39,4%)	112/389 (28,8%)	30/83 (36,1%)	20/45 (44,4%)
Terapia antyangiogenna	18/393 (4,6%)	22/389 (5,7%)	10/83 (12,0%)	10/45 (22,2%)
Immunoterapia	25/393 (6,4%)	94/389 (24,2%)	10/83 (12,0%)	19/45 (42,2%)
Chemioterapia cytotoksyczna	28/393 (7,2%)	27/389 (6,9%)	5/83 (6,0%)	2/45 (4,4%)
Inne	4/393 (1,0%)	11/389 (2,8%)	2/83 (2,4%)	3/45 (6,7%)

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

Tabela 13. Uaktualniona analiza bezpieczeństwa – 5 lat obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie *HIMALAYA (Rimassa 2025)*.

SAEs	Populacja oceny bezpieczeństwa		Populacja chorych długoprzeżywających (<i>extended long-term survivors</i>)	
	STRIDE, N=388	SORA, N=374	STRIDE, N=83	SORA, N=44
SAEs związane z leczeniem	68 (17,5)	37 (9,9)	16 (19,3)	5 (11,4)
SAEs	164 (42,3)	113 (30,2)	39 (47,0)	12 (27,3)
Całkowity czas leczenia durwalumabem, mediana (zakres) [mies.]	5,5 (0,3-72,9)	–	32,4 (0,9-72,9)	–

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

W badaniu *HIMALAYA* wykazano, że leczenie schematem STRIDE istotnie wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu z sorafenibem, a korzyść wynikająca z takiego leczenia utrzymuje się długoterminowo (5 lat obserwacji). Długoterminowe leczenie utrzymuje wysoką skuteczność, ale również profil bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji nie zmienia się.

Publikacja *Scheiner 2025*

Publikacja *Scheiner 2025* prezentuje wyniki retrospektywnego badania prowadzonego w 28 ośrodkach w Azji, Europie i USA, oceniającego chorych na HCC, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie terapiami zawierającymi inhibitory punktów kontrolnych (ICI). W badaniu oceniano populację 3933 chorych leczonych ICI na różnych etapach terapii (w pierwszej linii: n=133, 76%; w drugiej linii: n=31, 18%; oraz kolejnych liniach: n=10, 6%). W ramach schematów ICI chorzy otrzymywali różne skojarzenia leków, terapię tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem (nie podano żadnych informacji o dawkowaniu) otrzymywało 10 chorych (6%) – nie podano informacji, w ramach której linii leczenia.

W publikacji nie przedstawiono wyników dla terapii tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem stosowanej w 1 linii leczenia chorych na HCC, w związku z czym publikacja ta nie spełnia kryteriów włączenia do raportu.

Publikacja *Tomonari 2025*

Publikacja *Tomonari 2025* prezentuje wyniki retrospektywnego badania prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniającego terapię durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem (w schemacie STRIDE) u chorych na nieoperacyjnego HCC, stosowaną na różnych etapach leczenia (w pierwszej i kolejnych liniach leczenia).

Poniżej w tabeli przedstawiono dane dotyczące metodyki badania *Tomonari 2025*.

Tabela 14. Metodyka badania *Tomonari 2025*.

Parametr	Opis
Rodzaj badania	Retrospektywne, wieloośrodkowe (13 ośrodków klinicznych w Japonii), prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, na podstawie danych medycznych.
Okres prowadzenia badania	Leczenie terapią STRIDE w okresie od marca 2023 do listopada 2024.
Okres obserwacji	Mediana 200 dni (IQR: 120-345).

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

Parametr	Opis
Kryteria włączenia	Rozpoznanie HCC opierało się na rozpoznaniu histopatologicznym lub badaniach obrazowych. Do diagnostyki obrazowej wykorzystano tomografię komputerową z kontrastem lub rezonans magnetyczny z gadolinem.
Interwencja	Terapia skojarzona tremelimumab 300 mg pojedyncza dawka w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg, wlew dożylny; następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, wlew dożylny – schemat STRIDE. W przypadku wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. po podaniu leku, lek odstawiono lub przerwano do czasu poprawy do stopnia 1. lub niższego.
Protokół badania	Protokół badania zatwierdzony przez komisję etyczną.
Punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST, przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg RECIST.

Do badania włączono 232 pacjentów, którzy otrzymali schemat STRIDE w okresie od końca kwietnia 2023 r. do końca października 2024 r. W analizie uwzględniono łącznie 212 pacjentów, z wyłączeniem pacjentów z niską sprawnością wg ECOG, tych, bez wykonanych badań obrazowych, oraz z rakiem wątroby (BCLC) w stadium 0/A wg klasyfikacji BCLC. Mediana okresu obserwacji wyniosła 200 dni (IQR: 120-345). Spośród 212 włączonych chorych, 95 (44,8%) otrzymało terapię STRIDE w ramach pierwszej linii leczenia – w tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę populacji leczonej w 1 linii.

Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka populacji chorych leczonych schematem STRIDE w 1 linii leczenia; badanie *Tomonari 2025*.

Charakterystyka	Populacja chorych leczonych STRIDE w 1 linii, N=95
Wiek, mediana (IQR) [lata]	74 (68–79)
Płeć, mężczyźni/kobiety, [n]	75/20
Status ECOG, 0/1/2, [n]	79/12/4
Etiologia choroby wątroby, HBV/HCV/niewirusowa, [n]	17/31/47
Liczba płytek krwi, mediana (IQR) [$\times 10^4/\mu\text{l}$]	15,7 (11,2–22,4)
Wynik Child-Pugh, 5/6/7/8/9, [n]	50/34/7/4/0
Stopień mALBI, 1/2a/2b/3, [n]	24/26/42/3
Naciek żyły wrotnej, nieobecny/obecny, [n]	80/15
Rozsiew pozawątrobowy, nieobecny/obecny, [n]	58/37
AFP, mediana (IQR), [ng/ml]	34 (5–1042)
DCP, mediana (IQR), [mAU/ml]	419 (86–3516)
Stadium BCLC, B/C, [n]	44/51

Ocenę odpowiedzi na leczenie wykonywano wg kryteriów RECIST v.1.1 oraz według zmodyfikowanych kryteriów (mRECIST). Obydwie oceny dały porównywalne wyniki. Chorzy leczeni STRIDE w ramach 1 linii leczenia uzyskali kontrolę choroby (DCR) z częstością 62,1% (RECIST v.1.1). Około jedna czwarta pacjentów (24,2%) wykazywała obiektywną odpowiedź na leczenie, w tym u 7,4% chorych stwierdzono CR, a u 16,8% PR. Wyniki oceny odpowiedzi zawiera tabela poniżej.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie schematem STRIDE w 1 linii leczenia; badanie *Tomonari 2025*.

Rodzaj odpowiedzi	Ocena RECIST v.1.1, N=95	Ocena mRECIST, N=91
CR, n (%)	7 (7,4%)	10 (11,0%)
PR, n (%)	16 (16,8%)	14 (15,4%)
StD, n (%)	36 (37,9%)	32 (35,2%)
PD, n (%)	36 (37,9%)	35 (38,5%)
ORR	24,2%	26,4%
DCR	62,1%	61,6%

Oдноśnie oceny przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, nie przedstawiono wyników liczbowych dla populacji chorych leczonych STRIDE w 1 linii. Autorzy badania podali jedynie informacje, że mediana PFS istotnie różniła się między grupą leczoną STRIDE w pierwszej linii i w ramach kolejnych linii leczenia po 154 i 98 dniach ($p = 0,03$), a mediana OS była porównywalna, w dniu NA i 432 ($p = 0,09$).

6.2 Prośby zawarte w piśmie – 2

Dodatkowo proszę o uwzględnienie rekomendacji refundacyjnych opublikowanych po dacie złożenia wniosku:

- NCPE <https://www.ncpe.ie/tremelimumab-imjudo-in-combination-withdurvalumab-imfinzi-hta-id-23073/>
- SMC <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-full-smc2735/>

6.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na prośbę Agencji poniżej zamieszczamy opis rekomendacji agencji HTA, opublikowanych po dacie złożenia wniosku, wskazanych w piśmie. Dodatkowo zamieszczono zaktualizowany opis rekomendacji NICE (w przedłożonym APD uwzględniono draft rekomendacji opublikowany 04.02.2025 r.; w chwili obecnej dostępna jest ostateczna wersja tego dokumentu (*final draft guidance*) opublikowana 29.07.2025 r.).

Tabela 17. Opis rekomendacji agencji HTA, opublikowanych po dacie złożenia wniosku, wskazanych w piśmie.

Organizacja (skrót nazwy), data (źródło)	Rekomendacja
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), 11.07.2025 r. (NCPE 2025)	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu I linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. W wyniku szybkiego przeglądu (<i>rapid review</i>) 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 względem aktualnego standardu postępowania. Eksperci NCPE zalecili, aby HSE (<i>Health Service Executive</i>) rozważyło brak finansowania ocenianego skojarzenia. Należy jednak zaznaczyć, że to HSE, biorąc pod uwagę zalecenie ekspertów NCP, podejmuje ostateczną decyzję dotyczącą refundacji (finansowania). Przy podejmowaniu decyzji o finansowaniu, HSE uwzględni również dodatkowe kryteria określone w ustawie o zdrowiu (dotyczącej ustalania cen i dostarczania produktów leczniczych).
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 29.07.2025 r. [final draft guidance] (NICE 2025)	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu dorosłych chorych na nieleczzonego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego. Eksperci NICE rekomendują objęcie finansowaniem wnioskowanego skojarzenia (pod warunkiem, że Wnioskodawca udostępni go zgodnie z ustaleniami handlowymi). W uzasadnieniu wskazano, że standardowe leczenie zaawansowanego lub nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego, który nie był wcześniej leczony, obejmuje atezolizumab z bewacyzumabem lub samodzielnie lenwatynib albo sorafenib, przy czym większość pacjentów otrzymuje atezolizumab z bewacyzumabem. Dane z badania klinicznego wskazują, że durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem wydłuża czas przeżycia w porównaniu z sorafenibem. Porównania pośrednie sugerują, że durwalumab z tremelimumabem działa prawdopodobnie równie skutecznie jak atezolizumab z bewacyzumabem i najprawdopodobniej wydłuża życie w porównaniu z lenwatynibem. Najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej mieszczą się w zakresie, który NICE zazwyczaj uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.
Scottish Medicines Consortium (SMC), 09.06.2025 r. (SMC 2025)	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu I linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Eksperci SMC nie rekomendują objęcia refundacją wnioskowanego skojarzenia. W przedłożonym badaniu klinicznym wykazano, że zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem wiązało się ze statystycznie istotną poprawą całkowitego przeżycia, jednakże korzyści te uznano za niewystarczające. Dodatkowo Wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację ze strony SMC. Firma zgłosiła zamiar ponownego złożenia wniosku.

IMFINZI (durwalumab)
i IMJUDO (tremelimumab)

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

6.3 Prośby zawarte w piśmie – 3

Dodatkowo proszę o przekazanie wykorzystanych w AKL źródeł – dodatkowych materiałów dostarczonych przez zleceniodawcę.

6.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Materiały przekazano w formie załącznika do dokumentów.

6.4 Prośby zawarte w piśmie – 4

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.

6.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W zaktualizowanych ze względu na zawężenie populacji docelowej (Child-Pugh A) analizach: ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniono również najnowsze Obwieszczenie Ministra Zdrowia (lista refundacyjna na 1 lipca 2025 roku) oraz komunikaty NFZ (np. średnie ceny jednostkowe refundowanych substancji czynnych, Zarządzenia Prezesa NFZ, itp.). Natomiast w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono opublikowanych 5 sierpnia statystyk NFZ za 2024 rok w zakresie liczebności leczonych atezolizumabem w programie lekowym B.5., co teoretycznie mogłoby spowodować modyfikację parametrów i wyników całej analizy. Wydaje się jednak, że obserwowana liczba leczonych ATEZO+BEWA w programie B.5. jest stabilna (382 chorych na koniec 2024 roku względem 343 chorych na koniec roku 2023), stąd wydaje się, że uwzględnienie najnowszych danych nie powinno w istotnym stopniu wpłynąć na opracowane prognozy dot. liczby leczonych ATEZO+BEWA (w scenariuszu istniejącym) i następnie DURV+TREM (w scenariuszu nowym, po przejęciu udziałów ATEZO+BEWA).

Spis Tabel

Tabela 1. Kryteria PICOS.....	5
Tabela 2. Dane epidemiologiczne dot. raka wątrobowokomórkowego w Polsce wg <i>GLOBOCAN 2022</i>	9
Tabela 3. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>HIMALAYA</i>	15
Tabela 4. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Uchikawa 2025</i>	34
Tabela 5. Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (FAERS); 5 sierpnia 2022 r.	37
Tabela 6. Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (FAERS); 16 czerwca 2021 r.	37
Tabela 7. Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (FAERS); 21 lutego 2023 r.	38
Tabela 8. Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (FAERS); 20 grudnia 2021 r.	38
Tabela 9. Wyniki analizy NMA; publikacja <i>Kim 2025</i>	43
Tabela 10. Uaktualniona analiza skuteczności – 5 lat obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie <i>HIMALAYA (Rimassa 2025)</i>	45
Tabela 11. Uaktualniona analiza skuteczności – przeżycie całkowite w danym okresie czasu w zależności od najlepszej odpowiedzi na leczenie – 5 lat obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie <i>HIMALAYA (Rimassa 2025)</i>	45
Tabela 12. Uaktualniona analiza skuteczności – leczenie po progresji – 5 lat obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie <i>HIMALAYA (Rimassa 2025)</i>	46
Tabela 13. Uaktualniona analiza bezpieczeństwa – 5 lat obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie <i>HIMALAYA (Rimassa 2025)</i>	46
Tabela 14. Metodyka badania <i>Tomonari 2025</i>	47
Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka populacji chorych leczonych schematem STRIDE w 1 linii leczenia; badanie <i>Tomonari 2025</i>	48
Tabela 16. Odpowiedź na leczenie schematem STRIDE w 1 linii leczenia; badanie <i>Tomonari 2025</i>	49
Tabela 17. Opis rekomendacji agencji HTA, opublikowanych po dacie złożenia wniosku, wskazanych w piśmie...50	

Piśmiennictwo

- GLOBOCAN 2022** GLOBOCAN 2022. Dataviz. Incidence/mortality, Absolute numbers. Females, in 2022. Corpus uteri. Europe.
Dostępne on-line pod adresem: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables-prevalence?mode=population&cancers=11&populations=100_191_196_203_208_233_246_250_276_300_348_372_380_40_428_440_442_470_528_56_616_620_642_703_705_724_752&multiple_populations=1&types=2
Data ostatniego dostępu: 30.07.2025 r.
W przypadku, gdyby link nie działał należy wykonać następujące kroki: 1. Wybrać ze strony głównej <https://gco.iarc.who.int/today/en> Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022 odnośnik Table, a następnie w 2. kroku zakładkę Inc./Mort., po czym w kroku 3. wybrać parametry: Display: Populations; Measures: Incidence/ Mortality; Sexes: Both sexes; Cancer type(s): Liver and intrahepatic bile ducts; Predefined selections: Europe
- Fortuny 2025** Fortuny M., Garcia-Calonge M., Arrabal O., Sanduzzi-Zamparelli M., Castano-Garcia A., Cascos E., Mesa A., Piedra-Cerezal A.M., Llarch N., Iserte G., Campos M., Gonzalez M., Marsal A., Lorca R., Rodriguez M., Torres F., Varela M., & Reig M. (2025). Cardiological adverse events in hepatocellular carcinoma patients receiving immunotherapy: Influence of comorbidities and clinical outcomes. *European Journal of Cancer*, 221, 115404. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115404>
- Jiang 2025** Jiang K., Liu M., Zhao X., Wang S., Ling Y., Qiao L., Tu J., & Peng Z. (2025). Evaluation of surrogate endpoints in phase III randomized control trials of advanced hepatocellular carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 81(5), 727EP – 737. <https://doi.org/10.1007/s00228-025-03820-y>
- Khaled 2025** Ben Khaled N., Zarka V., Hobeika B., Schneider J., Rau M., Weich A., Leicht H.B., Ye L., Piseddu I., Dill M.T., Kandulski A., Pinter M., Ehmer U., Schirmacher P., Marquardt J.U., Mayerle J., De Toni E.N., Geier A., & Reiter F.P. (2025). Therapeutic Sequences of Systemic Therapy After Atezolizumab Plus Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma: Real-World Analysis of the IMMUreal Cohort. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 61(11), 1755EP – 1766. <https://doi.org/10.1111/apt.70090>
- Kim 2025** Kim YR, Kim E, Kim HI, Han S, An J, & Shim JH. (2025). Updated Network Meta-Analysis of First-Line Systemic Treatments for Advanced HCC: Consistent Role of TACE. *Liver Cancer*. <https://doi.org/10.1159/000546697>
- Lau 2025** Lau G., Sangro B., Cheng A.-L., Kudo M., Kelley R.K., Tak W.Y., Gasbarrini A., Reig M., Lim H.Y., Tougeron D., De Toni E.N., Tam V.C., Mody K., Gong J., Cysler O.V., Sukeepaisarnjaroen W., Lipatov O., Morimoto M., Archambeaud I., ... Abou-Alfa G.K. (2025). Immune-mediated adverse events and overall survival with tremelimumab plus durvalumab and durvalumab monotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma: HIMALAYA Phase 3 randomized clinical trial. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001385>
- NCPE 2025** NCPE. Tremelimumab (Imjudo®) in combination with durvalumab (Imfinzi®). HTA ID: 23073. HTA ID: 23073. NCPE assessment completed: 11/07/2025
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ncpe.ie/tremelimumab-imjudo-in-combination-with-durvalumab-imfinzi-hta-id-23073/>
Data ostatniego dostępu: 30.07.2025 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/gid-ta10571/documents/674>

Data ostatniego dostępu: 30.07.2025 r.

- Rimassa 2025** Rimassa L., Chan S.L., Sangro B., Lau G., Kudo M., Reig M., Breder V., Ryu M.-H., Ostapenko Y., Sukeepaisarnjaroen W., Varela M., Tougeron D., Crysler O.V., Bouattour M., Van Dao T., Tam V.C., Faccio A., Furuse J., Jeng L.-B., ... Abou-Alfa G.K. (2025). Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC. *Journal of Hepatology*, 2025 Apr 11: S0168-8278(25)00226-0. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.033>
- Scheiner 2025** Scheiner B., Kang B., Balcar L., Radu I.-P., Reiter F.P., Adzic G., Guo J., Gao X., Yuan X., Cheng L., Gorgulho J., Schultheiss M., Peeters F., Huckle F., Khaled N.B., Piseddu I., Philipp A., Sinner F., D'Alessio A., ... Pinter M. (2025). Outcome and management of patients with hepatocellular carcinoma who achieved a complete response to immunotherapy-based systemic therapy. *Hepatology*, 81(6), 1714EP – 1727. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001163>
- SMC 2025** SMC. Medicine name: durvalumab (Imfinzi). Indication: In combination with tremelimumab for the first line treatment of adults with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma. SMC ID: SMC2735. Date advice published: 09 June 2025.
Dostępne on-line pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-full-smc2735/>
Data ostatniego dostępu: 30.07.2025 r.
- Tomonari 2025** Tomonari T., Shimose S., Saeki I., Tani J., Honma Y., Ito T., Takeuchi M., Naito T., Takeuchi Y., Sasaki R., Sasaki K., Hatanaka T., Kakizaki S., Kanayama Y., Naganuma A., Tanabe N., Tanaka H., Kawano Y., Sato Y., ... Takayama T. (2025). A novel approach to evaluate the therapeutic efficacy of durvalumab and tremelimumab combination therapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research*, 2025 May 28, <https://doi.org/10.1111/hepr.14212>