



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leków:

Imfinzi (durwalumab)

Imjudo (tremelimumab)

w programie lekowym:

**B.5. Leczenie chorych na raka
wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)
lub raka dróg żółciowych
(ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)**

Analiza weryfikacyjna

DAS.423.1.1.2025

Data ukończenia: 5 września 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB oraz Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB oraz Roche Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca AB i Roche Polska Sp. z o.o.).

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

A+B	schemat - atezolizumab+bewacyzumab
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATEZO	atezolizumab
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BEWA	bewacyzumab
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
Child-Pugh	klasyfikacja oceny czynnościowego stanu wątroby
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DURV	durwalumab
ECOG	European Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HCC	rak wątrobowokomórkowy
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICIs	inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (immune checkpoint inhibitors)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (programmed cell death protein 1)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (programmed death-ligand 1)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SBRT	radioterapia stereotaktyczna (stereotactic body radiotherapy)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SORA	sorefenib
STRIDE	Schemat – tremelimumab + durwalumab (ang. Single Tremelimumab Regular Interval Durwalumab)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKI	inhibitor kinaz tyrozynowych (tyrosine kinase inhibitors)
TREM	tremelimumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	16
3.1. Technologia wnioskowana	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.1.2. Ocena badań	27
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	29
4.2.1.1. DURWALUMAB + TREMELIMUMAB (STRIDE) vs ATEZOLIZUMAB + BEWACYZUMAB (A+B) - porównanie pośrednie	29
4.2.1.2. DURWALUMAB + TREMELIMUMAB (A+B) vs SORAFENIB (SOR) - badanie RCT HIMALAYA 31	31
4.2.2. Wyniki analizy skuteczności praktycznej	38
4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.3.1. DURWALUMAB + TREMELIMUMAB vs ATEZOLIZUMAB + BEWACYZUMAB (porównanie pośrednie) 41	41
4.2.3.2. DURWALUMAB + TREMELIMUMAB vs SORAFENIB (badanie RCT HIMALAYA)	41
4.2.3.3. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej	47
5. Ocena analizy ekonomicznej	49
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	49
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	50
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	51
5.2.2. Wyniki analizy progowej	51
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	52
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	54
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	55
6. Ocena analizy wpływu na budżet	57

6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet.....	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet	58
6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	58
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	60
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	61
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	62
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	63
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	64
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	66
10.	Źródła	69

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.07.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.863.2025.14.DWI,
PLR.4500.864.2025.16.DWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Imfinzi (durwalumab), Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05000456031493;
 - Imjudo (tremelimumab), Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05000456037266;
- Wnioskowane wskazanie:
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)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Imfinzi – 1218.0, Durwalumab
- Imjudo – 1324.0, Tremelimumab

Proponowana cena zbytu netto:

- Imfinzi – [REDACTED] zł
- Imjudo – [REDACTED] zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
S151 85, Södertälje
Szwecja

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych: Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z Imjudo (tremelimumab) w ramach programu lekowego B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” (w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leków Imfinzi w skojarzeniu z Imjudo jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka:

– dla produktu leczniczego IMFINZI – polegający na

– dla produktu leczniczego IMJUDO – polegający na

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktów leczniczych Imfinzi oraz Imjudo

Opakowanie	Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Durwalumab, dawka 500 mg, op. 1 fiol. a 10 ml	Bez RSS					bezpłatny	0
	Z RSS					-	-
Tremelimumab – dawka 300 mg, op. 1 fiol. a 15 ml	Bez RSS					bezpłatny	0
	Z RSS					-	-

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Kod ICD-10: C22.0 - Rak komórek wątroby (rak wątrobowokomórkowy, wątrobiak)

Kod ICD-11: 2C12.02 – Rak wątrobowokomórkowy

Pierwotny rak wątroby (rak wątrobowokomórkowy, HCC) odpowiada za około 906 000 nowych przypadków i 830 000 zgonów rocznie na całym świecie. W Europie odnotowuje się około 87 000 nowych przypadków HCC rocznie i około 78 000 zgonów z tej przyczyny. Rak wątrobowokomórkowy stanowi około 90% pierwotnych nowotworów wątroby.

Częstość występowania HCC wzrasta stopniowo wraz z wiekiem we wszystkich populacjach, osiągając szczyt w wieku 70 lat. Wskaźniki zarówno zachorowalności, jak i umieralności są 2 do 3 razy wyższe wśród mężczyzn niż wśród kobiet w większości regionów. Głównymi czynnikami ryzyka HCC są przewlekłe zakażenia HBV lub HCV, żywność skażona aflatoksynami, spożywanie dużych ilości alkoholu, nadwaga, cukrzyca typu 2 i palenie tytoniu. Główne czynniki ryzyka różnią się w zależności od regionu, co znajduje odzwierciedlenie w częstości występowania HCC w różnych regionach geograficznych. Najwyższe wskaźniki zachorowalności obserwuje się w Azji Wschodniej i Afryce Subsaharyjskiej, natomiast niższe w Europie i Ameryce Północnej.

Przewlekłe reakcje zapalne są głównym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu wątroby. Przewlekła prezentacja patologicznych antygenów w wątrobie może aktywnie tłumić odpowiedzi immunologiczne, indukując w ten sposób stan tolerancji immunologicznej na patogen lub nowotwór.

Rokowanie i leczenie HCC zależą od takich czynników, jak obciążenie nowotworem, stopień dysfunkcji wątroby i stan sprawności klinicznej. Rak wątrobowokomórkowy klasycznie rozwija się bezobjawowo, co sprawia, że jego wykrycie we wczesnym stadium jest trudne, z medianą przeżycia po rozpoznaniu wynoszącą ok 6 mies. do 20 mies. HCC jest chorobą złożoną pod względem medycznym i trudną do leczenia, ponieważ większość pacjentów cierpi na marskość wątroby wymagającą leczenia zarówno nowotworu, jak i choroby podstawowej. W związku z tym 5-letni wskaźnik przeżywalności w przypadku HCC wynosi mniej niż 20%. Nieoperacyjny HCC pozostaje chorobą trudną do leczenia, a większość pacjentów ostatecznie umiera z powodu HCC lub powikłań choroby wątroby.

Źródło: EMA Imjudo 2023

Alternatywne technologie medyczne

Wskazane komparatory – atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz sorafenib, stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, oraz są aktualnie refundowane we wnioskowanej populacji pacjentów. Nie pominięto istotnych technologii mogących stanowić alternatywę dla wnioskowanej terapii. Wybrane komparatory są spójne ze wskazaniem eksperta klinicznego prof. Macieja Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej). W doborze komparatorów nie uwzględniono subpopulacji pacjentów, u której występują przeciwwskazania do stosowania terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem.

W toku uzgadniania zapisów programu lekowego nastąpiła zmiana wnioskowanej populacji docelowej, tj. jej ograniczenie, poprzez zmianę kryteriów kwalifikacji do pacjentów z czynnościowym stanem wątroby Child-Pugh A (pierwotnie kryterium obejmowało chorych z klasyfikacją Child-Pugh A i B7).

W odpowiedzi wnioskodawcy na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych analiz, przekazano nowe analizy, w których występuje niezgodność doboru komparatorów – po zawężeniu ocenianej populacji do proponowanego brzmienia programu lekowego nie uwzględniono sorafenibu jako komparatora w analizach ekonomicznej oraz wpływu na budżet, natomiast pozostawiono go w analizie problemu decyzyjnego i klinicznej.

Opinie ekspertów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię Konsultanta Krajowego w dz. Onkologii klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W swojej opinii prof. Krzakowski wskazał, że:

- istnieją problemy związane z aktualnie dostępnymi terapiami dotyczące niewielkiej skuteczności (sorafenib) oraz antyangiogenego charakteru terapii (bewacyzumab i sorafenib);
- sytuację pacjentów może poprawić wcześniejsze wykrywanie nowotworu co umożliwi szersze stosowanie radykalnego leczenia, a także poszerzenie spektrum metod systemowego leczenia;
- we wnioskowanej terapii nie udowodniono korzyści u chorych z współistniejącą zakrzepicą żyły wrotnej, a także, że problem może stanowić nieumiejętność postępowania z chorymi podczas immunoterapii z podwójną blokadą punktów kontrolnych w części ośrodków.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W analizie klinicznej przeprowadzono porównanie terapii STRIDE (durwalumab+tremelimumab) z dwoma komparatorami: pośrednie z atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem (A+B) oraz bezpośrednie z sorafenibem (SOR). W niniejszym problemie decyzyjnym preferowanym komparatorem będzie terapia A+B, która jest refundowana w programie lekowym B.5 i w przypadku refundacji terapii STRIDE byłyby to tożsame wskazania. Natomiast sorafenib będzie stosowany u niewielkiego odsetka chorych, u których występują przeciwwskazania do zastosowania skojarzenia A+B i pozostaje komparatorem wyłącznie w tej podgrupie pacjentów.

DURWALUMAB + TREMELIMUMAB (STRIDE) VS ATEZOLIZUMAB + BEWACYZUMAB (A+B) - PORÓWNANIE POŚREDNIE

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wnioskodawca nie odnalazł badań, które bezpośrednio porównywałyby terapię schematem STRIDE z uwzględnianym komparatorem – leczeniem skojarzonym atezolizumabem i bewacyzumabem (A+B). Stąd wnioskodawca uwzględnił wyniki zakotwiczonej analizy MAIC (porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji), w ramach której oceniano wzajemną skuteczność obu wspomnianych schematów, po dopasowaniu populacji badania HIMALAYA (indywidualne dane pacjentów otrzymujących terapię STRIDE – wyniki dla mediany okresu obserwacji 33,2 mies.) do populacji badania IMbrave150 (dane z uaktualnionej analizy dla mediany okresu obserwacji 15,6 mies.), oceniającego zastosowanie A+B w populacji chorych z uHCC, nie otrzymujących wcześniejszego leczenia systemowego. Wyniki przedmiotowej analizy MAIC są dostępne w postaci doniesienia konferencyjnego Qin 2023 wraz z towarzyszącym posterem Qin 2023a. Wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki porównania pośredniego bez dopasowania populacji metodą Buchera.

OS i PFS

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

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

Jakość życia

DURWALUMAB + TREMELIMUMAB (A+B) vs SORAFENIB (SOR) - badanie RCT HIMALAYA

OS

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

W momencie odcięcia danych analizy zaktualizowanej po 4 latach obserwacji, dojrzałość danych OS (odsetek zdarzeń OS w stosunku do liczby uczestników) wynosiła 74,0% dla STRIDE i 81,2% dla sorafenibu. Mediana czasu obserwacji wynosiła 49,12 mies. (95%CI: 46,95; 50,17) dla STRIDE i 47,31 mies. (95%CI: 45,08; 49,15) dla SOR. W ramieniu STRIDE 24,4% (96/393) uczestników pozostało w obserwacji, a 7,2% (28/389) kontynuowało leczenie. W grupie otrzymującej SOR 14,4% (56/389) uczestników pozostało w obserwacji, a 2,6% (10/374) kontynuowało leczenie.

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

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

Dodatkowe analizy OS w podgrupach zamieszczono w rozdziale 4.2.1.2.1 niniejszej AWA.

PFS

Ogółem 335 pacjentów (85,2%) w ramieniu STRIDE i 327 (84,1%) w ramieniu SOR miało progresję lub zmarło w momencie odcięcia danych 27.08.2021. Mediany czasu do progresji wyniosły 5,4 mies. (95%CI: 3,8; 5,6) w ramieniu STRIDE i 5,6 mies. (95%CI: 5,1; 5,8) w ramieniu SOR. Oszacowany hazard względny dla przeżycia bez progresji wyniósł 0,90 (95%CI: 0,77; 1,05) dla grupy STRIDE w porównaniu z SOR. Odsetek pacjentów pozostających bez progresji w momencie odcięcia danych wyniósł 12,5% dla STRIDE i 4,9% dla sorafenibu.

Odpowiedź na leczenie (ORR)

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

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

Jakość życia

Analizy PROs nie były planowane pod kątem wystarczającej mocy statystycznej.

Czas do pogorszenia jakości życia (TTD)

Istotne statystycznie wyniki na korzyść STRIDE vs SOR wykazano w ocenie czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia lub jakości życia (domena GHS/QoL), funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w roli społecznej, funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego i społecznego. W przypadku oceny TTD dla poszczególnych objawów istotne statystycznie wyniki uzyskano w ocenie zmęczenia (EORTC QLQ-C30), utraty apetytu, nudności, biegunki, bólu (EORTC QLQ-C30) oraz nudności/wymiotów.

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

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

W okresie 24 tyg. w przypadku STRIDE w żadnym z ocenianych objawów nie odnotowano klinicznie istotnego pogorszenia, natomiast w grupie sorafenibu zaobserwowano klinicznie istotne pogorszenie w ocenie utraty apetytu i biegunki.

Podczas kilku wizyt kontrolnych (tygodnie 8., 16., 24. i/lub 32.) żaden z wyników dotyczących PROs nie osiągnął progu 10-punktowej bezwzględnej zmiany względem wartości wyjściowej, uznawanego za klinicznie istotny.

Klinicznie istotna poprawa

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść STRIDE obserwowano w zakresie funkcjonowania poznawczego, funkcjonowania społecznego, zmęczenia (EORTC QLQ-C30), biegunki, bezsenności, obrzęku brzucha, utraty masy mięśniowej, utraty masy ciała, bólu (EORTC QLQ-HCC18), odżywiania i zmęczenia (EORTC QLQ-HCC18).

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

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

OS

W opisywanych badaniach (*Fujii 2024, Fujiwara 2024 i Tomonari 2024*), przy zbliżonym okresie obserwacji (mediana od 6,4 do 8,8 mies.), nie osiągnięto mediany OS podczas terapii schematem STRIDE.

W badaniu *Uchikawa 2025* przedstawiono ocenę przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych różnymi terapiami 1. linii. Mediana OS pacjentów leczonych schematem STRIDE wyniosła 16,0 mies., dla terapii SOR – 9,5 mies., a dla leczenia skojarzonego A+B – 22,3 mies. Autorzy badania podali, że różnice były istotne statystycznie dla

porównania SOR względem pozostałych terapii, ale nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapią STRIDE a terapią A+B. Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

PFS

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

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie była zróżnicowana pomiędzy analizowanymi badaniami – obiektywną odpowiedź (sumę odpowiedzi całkowitej oraz częściowej) odnotowano u 15,8% chorych z badania *Shimose 2024*, 19,0% chorych w badaniu *Ito 2024*, 23,8% chorych z próby *Tomonari 2024*, 52,4% chorych z badania *Fujii 2024* oraz u 24,2% chorych z badania *Tomonari 2025*. W przypadku badania *Fujiwara 2024* (gdzie uwzględniono jedynie 10 pacjentów leczonych w 1 linii), nie odnotowano żadnego przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie. Z kolei w badaniu *Shao 2025*, w którym również było 10 chorych wcześniej nieleczonych, ORR uzyskało 60% pacjentów, po 30% CR i PR. Kontrolę choroby (DCR) stwierdzono u 90% pacjentów. Ogółem, całkowitą odpowiedź stwierdzano rzadko, natomiast większość obiektywnych odpowiedzi obserwowanych w badaniach stanowiły odpowiedzi częściowe. Stosunkowo duży odsetek pacjentów uzyskiwał kontrolę choroby (sumę odpowiedzi obiektywnej i choroby stabilnej): od 60% w badaniu *Fujiwara 2024* do 83,9% w badaniu *Tomonari 2024*. W alternatywnej ocenie odpowiedzi wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST obserwowano podobne zależności i odsetki odpowiedzi, co w analizie na podstawie standardowych kryteriów.

Analiza bezpieczeństwa

DURWALUMAB + TREMELIMUMAB (STRIDE) vs ATEZOLIZUMAB + BEWACYZUMAB (A+B) - porównanie pośrednie

W ramach oceny bezpieczeństwa, analiza MAIC nie wykazała istotnych różnic pomiędzy schematami STRIDE oraz A+B, OR=0,73 (95%CI: 0,44; 1,19) dla oceny AEs w stopniu 3 lub 4, oraz OR=0,49 (95%CI: 0,23; 1,04) dla oceny zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

DURWALUMAB + TREMELIMUMAB vs SORAFENIB (badanie RCT HIMALAYA)

Ogólne kategorie AEs

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

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

Poszczególne AEs w 3./4. stopniu nasilenia

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

Poszczególne AEs związane z leczeniem w stopniu 3./4.

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

Kategorie ciężkich AEs

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

Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zakończenia leczenia

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

Wątrobowe AEs

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

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

BADANIA RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ

Ogółem, częstość raportowania poszczególnych AEs była zróżnicowana pomiędzy analizowanymi badaniami. Spośród zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, najczęściej obserwowano biegunkę (10% do 20%), niewydolność przysadki lub nadnerczy (7% do 10%) oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych (0% do 20%). W przypadku zdarzeń raportowanych tylko w dwóch spośród opisywanych badań, często obserwowano reakcje w miejscu podania (5% do 20%) oraz gorączkę (10% do 25%). Spośród AEs raportowanych tylko w pojedynczych badaniach, często obserwowano konieczność zastosowania sterydów w wysokiej dawce (27%), wycofanie pacjenta z badania (24%), oraz zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (19%).

PRZEGLĄDY SYTEMATYCZNE

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 17 przeglądów z metaanalizą i 2 przeglądy bez metaanalizy. Wszystkie przeglądy oceniono w skali AMSTAR2 z wynikiem „Krytycznie niska wiarygodność”

Opisywane metaanalizy sieciowe uwzględniały jedynie po jednym badaniu oceniającym porównywane schematy – badanie HIMALAYA oceniało porównanie STRIDE vs sorafenib, natomiast badanie IMbrave150 – porównanie A+B vs sorafenib. Analizy nie były korygowane na różnice pomiędzy tymi dwoma badaniami, więc wyniki mogą być obciążone ryzykiem błędu wynikającym z różnic w populacji badań, których wyniki są zestawiane pośrednio.

W większości przeprowadzonych porównań, obserwowano podobną skuteczność obu schematów w zakresie oceny przeżycia całkowitego (brak istotnych statystycznie różnic), choć w przypadku dwóch analiz – Ciliberto 2023 oraz Fong 2023 odnotowano istotne różnice wskazujące na zwiększone ryzyko zgonu po stronie schematu STRIDE. Na istotność różnic w analizie może wpłynąć kilka czynników generujących heterogeniczność, np. różnice w charakterystyce populacji czy wybór punktu czasowego oceny przeżycia.

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

W analizie pośredniej MAIC odnotowano podobne wnioski, co w analizach metaanalizy sieciowej, tj. brak różnic w przeżyciu całkowitym dla obu terapii, przy istotnie gorszym PFS dla schematu STRIDE.

Agencja zidentyfikowała również metaanalizę sieciową Kim 2025 (opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego), oceniającą terapię systemową stosowaną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC, ze szczególnym zwróceniem uwagi na rolę chemoembolizacji przestętniczej (TACE). W analizie uwzględniono 16 badań RCT, spośród których tylko HIMALAYA (STRIDE vs SOR) i IMbrave150 (A+B vs SOR), spełniały kryteria włączenia przyjęte w raporcie.

Chemoembolizacja przestętnicza (TACE) + lenwatynib zapewniły największą poprawę OS w porównaniu z sorafenibem z HR równym 0,41 [95%CI: 0,30–0,58] atezolizumab z bewacyzumabem (A+B) zajął 4. pozycję (HR=0,66 [95%CI: 0,51–0,85]), a terapia STRIDE 6. z wynikiem HR=0,78 [95%CI: 0,64; 0,95]. Ponadto podano wynik porównania OS pomiędzy STRIDE a A+B: HR = 1,18 (95%CI: 0,85; 1,63). W odniesieniu do PFS nie wykazano różnic pomiędzy terapiami STRIDE i SOR. W przypadku analizy OS nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapiami STRIDE i A+B (w publikacji nie podano wyniku w odniesieniu do PFS)

Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektywności stosowania schematu STRIDE (tremelimumab: 1 dawka 300 mg + durvalumab: 1500 mg co 4 tygodnie) w populacji dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego w pierwszej linii leczenia.

Analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA), w której jako komparator przyjęto schemat atezolizumab + bewacyzumab (A+B).

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca nie przedstawił randomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano wyższą skuteczność produktu względem technologii będącej komparatorem.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji instrumenty dzielenia ryzyka (RSS) w postaci:

[REDACTED]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy koszt stosowania schematu STRIDE w miejsce A+B w horyzoncie 2-letnim jest niższy o [REDACTED]

Oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy, w wariancie z RSS:

[REDACTED]

W ocenie analityków Agencji [REDACTED]



W ramach reanalizy Agencji uwzględniono dodatkową parametryzację modelu, w tym koszty efektywne dla leku Tecentriq. Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami (wariant 3.) koszt stosowania schematu STRIDE w miejsce A+B w horyzoncie 2-letnim jest [redacted] PLN. Progowa cena zbytu netto, zgodnie z oszacowaniami AOTMiT, wynosi [redacted] PLN dla leku Imfinzi oraz [redacted] PLN dla leku Imjudo.

Stwierdzone ograniczenia danych oraz założeń, w szczególności dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, mogą mieć istotny wpływ na wnioskowanie o efektywności kosztowej analizowanej technologii. Przeprowadzona analiza podstawowa, analiza wrażliwości (ograniczona do wybranych parametrów kosztowych, jednakże wskazująca na krytyczność założeń o koszcie – por. scenariusze AW4 i AW5) oraz przegląd analiz ekonomicznych wskazują na rozbieżne wnioskowanie o efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją durvalumabu i tremelimumabu w wariantcie uwzględniającym RSS wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o [redacted] PLN w roku 1. oraz [redacted] PLN w roku 2. analizy.

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją durvalumabu i tremelimumabu wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o 13,3 (7,7-18,8) mln PLN i 25,5 (20,1-30,3) mln PLN odpowiednio w roku 1. i 2. analizy

Głównym czynnikiem determinującym zmianę wydatków z budżetu płatnika jest wyższy koszt stosowania ocenianej technologii względem stanu aktualnego.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wielkości populacji docelowej, które nie uwzględnia możliwości przechodzenia chorych z przeciwwskazaniem do stosowania atezolizumabu z bewacyzumabem, dotychczas leczonych sorafenibem, na terapię STRIDE oraz niedoszacowanie wielkości populacji docelowej na co wskazuje liczba chorych określona z uwzględnieniem danych literaturowych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazaną poprawę w zakresie przeżycia całkowitego względem sorafenibu, brak różnic w porównaniu z terapią atezolizumabem z bewacyzumabem (i pośredni charakter tego porównania) czy też brak wykazania wpływu na poprawę jakości życia pacjentów. W rekomendacji negatywnej SMC i warunkowej CADTH zwrócono uwagę na wysoki koszt terapii. W dwóch rekomendacjach pozytywnych wskazano warunki objęcia refundacją. W dokumencie G-Ba wskazano na brak udowodnienia dodatkowych korzyści zdrowotnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	• IMFINZI (durwalumab), Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05000456031493; • IMJUDO (tremelimumab), Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05000456037266;
Kod ATC	• IMFINZI – L01FF03 – Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała - lek, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki) • IMJUDO – L01FX20 – Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała z lekami
Droga podania	• IMFINZI – podanie dożylnie • IMJUDO – podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	• IMFINZI Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodkowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin. Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T. Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem CTLA-4 i durwalumabu, inhibitora PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego. • IMJUDO Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen, CTLA-4) ulega ekspresji głównie na powierzchni limfocytów T. Interakcja CTLA-4 ze swoimi ligandami, CD80 i CD86, ogranicza aktywację limfocytów T efektorowych, przy udziale wielu potencjalnych mechanizmów, ale głównie poprzez ograniczenie sygnalizacji kostymulującej za pośrednictwem CD28. Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego. Skojarzenie tremelimumabu, inhibitora CTLA-4 z durwalumabem, inhibitorem PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca w stadium rozsiewu i raku wątrobowokomórkowym.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i ze zmianami o średnicy ≥ 1 cm możliwe jest odstępianie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w wielofazowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żylniej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna); 3) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność; 4) stan sprawności 0-1 według ECOG; 5) czynnościowy stan wątroby na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh w kategorii A; 6) obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 9) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków; 10) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 11) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.

	Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	• IMFINZI Nr pozwolenia: EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka, EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2023 • IMJUDO Nr pozwolenia: EU/1/22/1713/001 fiołka 25 mg, EU/1/22/1713/002 fiołka 300 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lutego 2023 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	• IMFINZI <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie monoterapią produktem leczniczym IMFINZI podawanym jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z operacyjnym NDRP i wysokim ryzykiem nawrotu oraz brakiem mutacji w genie EGFR lub rearanżacji genu ALK (kryteria doboru, patrz punkt 5.1). Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (patrz punkt 5.1). Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>, ALK). <u>Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP). <u>Rak dróg żółciowych (RDŻ)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych (RDŻ). <u>Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>, HCC)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). <u>Rak endometrium</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące: • produktem IMFINZI w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) • produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair proficient</i>, pMMR). <u>Rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapią produktem leczniczym IMFINZI w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (ang. <i>muscle invasive bladder cancer</i>, MIBC). • IMJUDO Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. <i>hepatocellular cancer</i>, HCC). Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u dorosłych z uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP), przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK.
Status leku sierocego	• IMFINZI – Nie • IMJUDO – Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	• IMFINZI – Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) • IMJUDO – Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Lek objęty dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa (oznaczenie ▼)
--------------------------------	--

Źródło: ChPL Imjudo, ChPL Imfinzi, zlecenie MZ

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, <https://ptok.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PTH, <http://www.pasl.pl/>);
- Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SHPTG, <http://www.ptg-e.org.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO, <https://www.esmo.org/>);
- European Association for the Study of the Liver (EASL, www.easl.eu);
- National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO, www.asco.org);
- American Association for The Study of Liver Diseases (<https://www.aasld.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono 21.08.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych od 2023 roku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

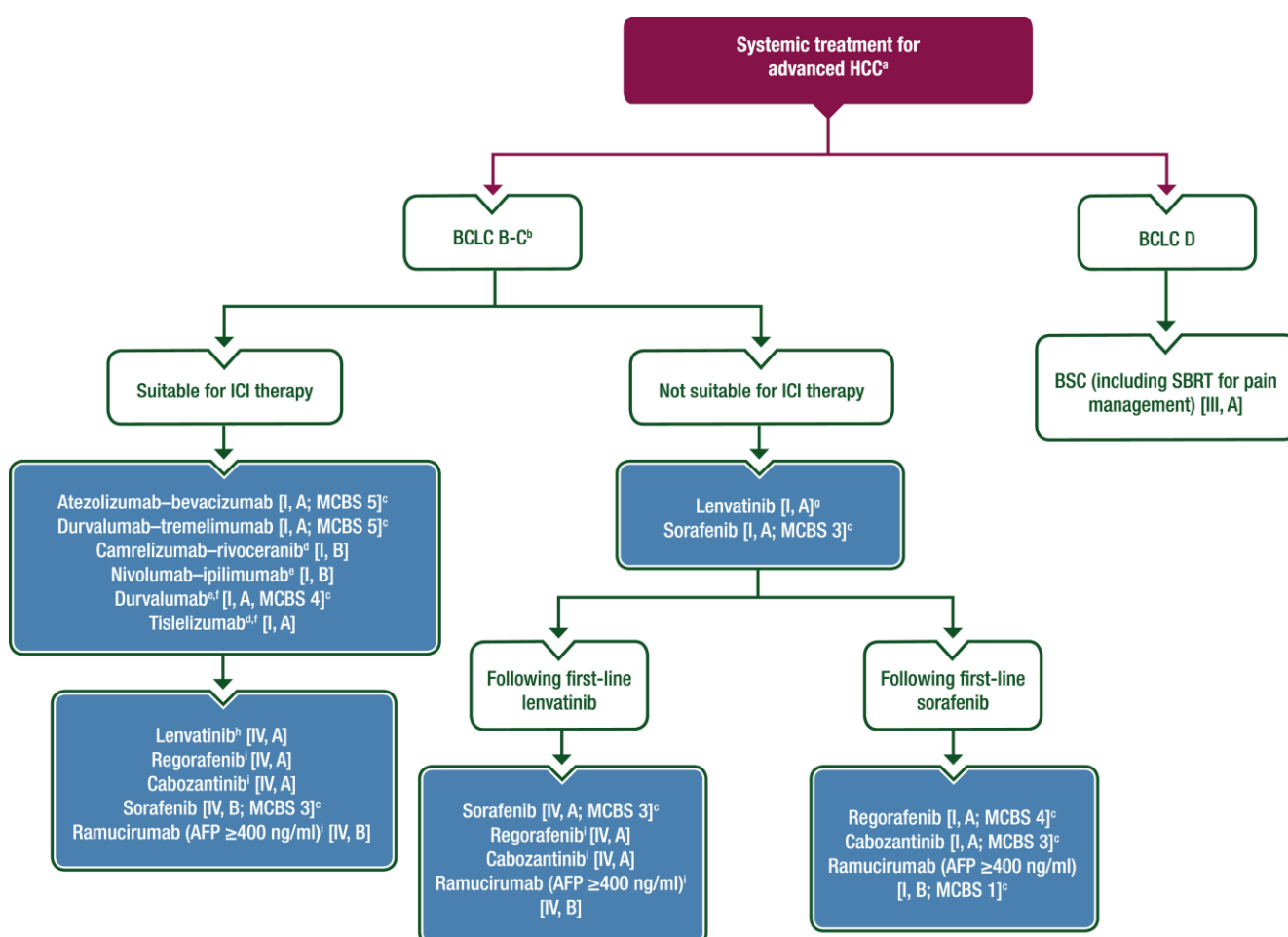
Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AASLD 2023 (Stany Zjednoczone)	Zalecenia dot. pierwszej linii leczenia systemowego - Terapię systemową należy zaproponować pacjentom z zachowaną funkcją wątroby (marskość wątroby w skali Child-Pugh A lub z dobraną marskością wątroby w skali Child-Pugh B), stanem sprawności ECOG 0-1, u których występuje HCC BCLC w stadium C lub B niepoddający się leczeniu miejscowo-regionalnemu lub u których doszło do progresji choroby po leczeniu miejscowo-regionalnym (poziom 1, silne zalecenie). • Pacjentom z zaawansowanym HCC z marskością wątroby w skali Child-Pugh A należy zaproponować atezolizumab z bewacyzumabem lub durwalumab z tremelimumabem jako preferowane opcje leczenia pierwszego rzutu (poziom 2, silne zalecenie). ○ Pacjenci kwalifikowani do leczenia atezolizumabem z bewacyzumabem powinni zostać poddani ocenie ryzyka krwawienia z żylaków lub innych narządów przewodu pokarmowego (poziom 5, silne zalecenie). ○ Nie jest określone optymalne leczenie dużych żylaków przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem z bewacyzumabem, chociaż AASLD zaleca co najmniej jedną sesję opaskowania. Karwedilol może być rozważany jako alternatywna metoda leczenia żylaków przed leczeniem atezolizumabem z bewacyzumabem (poziom 5, słabe zalecenie). ○ <u>U pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia</u> żylaki powinny być odpowiednio leczone przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem z bewacyzumabem lub u tych pacjentów <u>można rozważyć leczenie durwalumabem z tremelimumabem</u> (poziom 5, silne zalecenie). • Pacjentom z czynnością wątroby Child-Pugh A, u których przeciwwskazane jest stosowanie atezolizumabu z bewacyzumabem oraz durwalumabu z tremelimumabem, należy zaproponować leczenie pierwszego rzutu sorafenibem lub lenwatynibem (poziom 1, silne zalecenie) - U wyselekcjonowanych pacjentów z marskością wątroby typu B w skali Child-Pugh można zaproponować sorafenib, lenwatynib lub monoterapię ICI anty-PD1 lub anty-PDL1 (poziom 3, słabe zalecenie). - AASLD odradza stosowanie ICI u pacjentów z nawrotowym HCC po przeszczepie wątroby ze względu na zwiększone ryzyko utraty przeszczepu i zgonu (poziom 4, silne zalecenie). Zaleca się sorafenib lub lenwatynib jako terapię pierwszego rzutu u tych pacjentów. Poziom dowodów (ocena w oparciu o Oxford Center for Evidence-Based Medicine*) 1. Przeglądy systematyczne, randomizowane kontrolowane badania 2. Randomizowane badania kliniczne lub badania obserwacyjne z dramatycznymi efektami; przeglądy systematyczne lub badania niższej jakości (tj. nierandomizowane, retrospektywne) 3. Nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe/follow-up/badania z grupą kontrolną pochodzącą z randomizowanego badania 4. Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania z kontrolą historyczną 5. Opinia eksperta (argumentacja oparta na mechanizmach)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ASCO 2024 (Stany Zjednoczone)	Zalecenia dot. pierwszej linii leczenia systemowego • Atezolizumab + bewacyzumab lub durwalumab + tremelimumab mogą być oferowane jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z Child-Pugh A i ze stopniem sprawności ECOG 0-1 z zaawansowanym HCC (jakość dowodów: umiarkowana do wysokiej, siła zalecenia: silna). ○ U pacjentów otrzymujących atezolizumab + bewacyzumab, przed rozpoczęciem terapii zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku żylaków przełyku (jeśli występują) i ich leczenie zgodnie z wytycznymi placówki. ○ Wybór pomiędzy opcjami leczenia powinien zostać dokonany po rozmowie z lekarzem i pacjentem (oraz opiekunem, jeśli dotyczy) i powinien uwzględniać takie czynniki, jak historia choroby, toksyczność związana z leczeniem, koszt, cele leczenia, preferencje pacjenta i oczekiwane korzyści z leczenia. ○ Wybierając pomiędzy dwiema opcjami terapii skojarzonej, należy wziąć pod uwagę ryzyko krwawienia i zakrzepicy w przypadku inhibitora VEGF bewacyzumabu. ○ Pacjenci z aktywną lub wcześniej udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną powinni rozważyć ryzyko działań niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych ze stosowaniem atezolizumabu i durwalumabu + tremelimumabu. • W przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania terapii atezolizumab + bewacyzumab lub durwalumab + tremelimumab, jako leczenie pierwszego rzutu mogą być oferowane sorafenib, lenwatynib lub durwalumab u pacjentów z zaawansowanym HCC klasy A Child-Pugh i stopniem sprawności ECOG 0-1 (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna). • Panel Ekspertów zgadza się co do ostrożnego podejścia do terapii systemowej u pacjentów z zaawansowanym HCC w klasie B Child-Pugh i dobrym stanem ogólnym, biorąc pod uwagę czynność wątroby, ryzyko krwawienia, obecność nadciśnienia wrotnego, zakres rozsiewu pozawątrobowego, masę guza oraz znaczną inwazję naczyń. Ograniczone dane sugerują, że schematy leczenia zazwyczaj stosowane w przypadku klasy A Child-Pugh mogą być korzystne u nieleczonych pacjentów z marskością wątroby typu B wg Child-Pugh. Biorąc pod uwagę nieduże oczekiwania co do korzyści klinicznych z terapii systemowej w tej populacji, Panel Ekspertów podkreśla konieczność wspólnego podejmowania decyzji z pacjentami (jakość danych: bardzo niska; siła rekomendacji: słaba). Jakość dowodów naukowych: wysoka – wysoki poziom ufności, że rzeczywisty efekt terapii będzie zbliżony do efektu oszacowanego; umiarkowana – umiarkowany poziom ufności co do oszacowanych efektów: prawdopodobnie rzeczywisty efekt będzie zbliżony do efektu oszacowanego jednak istnieje szansa, że będzie on inny; niska – ograniczony poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu oszacowanego; bardzo niska – bardzo niski poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt najprawdopodobniej będzie różnił się od efektu oszacowanego. Siła rekomendacji: wysoka – W zaleceniach „za” interwencją pożądaną skutki interwencji przeważają nad jej skutkami niepożądanymi W zaleceniach „przeciwko” interwencji niepożądane skutki interwencji przeważają nad jej skutkami pożądanymi Wszystkie lub prawie wszystkie osoby poinformowane dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji; słaba – W zaleceniach „za” interwencją, pożądaną skutki prawdopodobnie przeważają nad niepożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. W zaleceniach „przeciwko” interwencji, niepożądane skutki prawdopodobnie przeważają nad pożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. Większość świadomych osób wybrałaby zalecany sposób postępowania, ale znaczna liczba nie.
EASL 2025 (Europa)	Rekomendacje dotyczące leczenia systemowego (wybrane) • U pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), zachowaną funkcją wątroby (Child-Pugh A) i stanem sprawności ECOG 0-1, należy zaproponować leczenie skojarzone obejmujące co najmniej jeden inhibitor PD-1 lub PD-L1, pod warunkiem braku przeciwwskazań (LoE 1, silne zalecenie). • Wybór terapii systemowej nie powinien zależeć od etiologii (LoE 1, silne zalecenie). • Pacjenci z dekompenacją marskości wątroby nie powinni być rutynowo leczeni terapią systemową poza perspektywnym badaniem klinicznym. Terapia systemowa może być jednak rozważona u starannie wyselekcjonowanych pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh 7-8) (LoE 3, zalecenie słabe). • U pacjentów z nawrotem choroby po przeszczepieniu, który nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego ani miejscowego, można rozważyć terapię systemową sorafenibem lub lenwatynibem. Nie zaleca się stosowania ICI ze względu na ryzyko odrzucenia narządu (LoE 4, zalecenie słabe). Jakość dowodów: 1. Przeglądy systematyczne (z homogenicznością) randomizowane kontrolowane badania 2. Randomizowane badania kliniczne lub badania obserwacyjne z dramatycznymi efektami; przeglądy systematyczne lub badania niższej jakości (tj. nierandomizowane, retrospektywne) 3. Nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe/follow-up/badania z grupą kontrolną pochodzącą z randomizowanego badania (przegląd systematyczny jest ogólnie lepszy niż pojedyncze badanie) 4. Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania z kontrolą historyczną (przegląd systematyczny jest ogólnie lepszy niż pojedyncze badanie) 5. Opinia eksperta (argumentacja oparta na mechanizmach) Siła zalecenia: silne – słownictwo związane z siłą zalecenia: „należy”, „powinno się”, „jest zalecane”, lub „nie należy”, „nie powinno się”, „nie jest zalecane”; słabe – słownictwo związane z siłą zalecenia: „można”, „sugerowane jest” lub „może nie być”, „nie jest sugerowane”

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2025 (Europa)	Zalecenia dot. pierwszej linii leczenia systemowego <u>W przypadku pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby i ECOG PS 0-1 (BCLC B-C):</u> • Zaleca się atezolizumab-bewacyzumab [I, A; ESMO-MCBS] v1.1: 5] lub durwalumab-tremelimumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 5]. • U pacjentów z nadciśnieniem wrotnym zdecydowanie zaleca się badanie przesiewowe w kierunku żylaków przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem z bewacyzumabem [IV, A]. • Można zalecić camrelizumab-rivoceranib [I, B] lub niwolumab-ipilimumab [I, B]. • Powinno się rozważyć durwalumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4] lub tislelizumab [I, A] u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do terapii skojarzonej z ICI. • Zaleca się lenwatynib [I, A; <i>non-inferiority</i> w porównaniu z sorafenibem w ESMO-MCBS v1.1] lub sorafenib [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3] u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii ICI. <u>W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i/lub ECOG PS ≥2 (BCLC D)</u> zaleca się najlepszą opiekę wspomagającą, w tym SBRT w celu złagodzenia bólu [III, A]. Poniżej tabeli przedstawiono zaproponowany przez ESMO schemat postępowania w leczeniu systemowym w zaawansowanym HCC. Ponadto, w dyskusji dotyczącej terapii systemowej wskazano, że kluczowe znaczenie ma rozważenie działań niepożądanych terapii. W pierwszej linii leczenia systemowego stwierdzono, że wszystkie cztery zaproponowane schematy leczenia ICI można uznać za leczenie pierwszego rzutu, jednak nie należy stosować atezolizumabu z bewacyzumabem jeśli istnieje ryzyko krwawienia. <u>Poziom wiarygodności danych:</u> I - dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności; II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania case-control V-badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <u>Sila zaleceń:</u> A – mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane; B – mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty itd., opcjonalne). D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane. E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik, nigdy nie zalecane <u>Skala MCBS:</u> Skala oceny korzyści klinicznych. W tym przypadku dla interwencji nie mających na celu wyleczenie (non-curative); wartości 4 i 5 oznaczają znaczącą korzyść (substantial benefit).
NCCN 2025 (Stany Zjednoczone)	Terapia systemowa Terapia systemowa zalecana u pacjentów z chorobą: nieoperacyjną, ograniczoną do wątroby (nieoperacyjną ze względu na stan sprawności, choroby współistniejące lub minimalną lub niepewną chorobą pozawątrobową), przerzutami lub dużym obciążeniem nowotworowym wątroby. Terapia systemowa jest zalecana również dla pacjentów z zaawansowaną chorobą, zwłaszcza dla tych, u których nastąpiła progresja podczas terapii miejscowo-regionalnej oraz dla tych z przerzutami pozawątrobowymi. <u>Preferowane opcje leczenia pierwszej linii</u> • Atezolizumab + bewacyzumab (Child-Pugh Class A)[^] (kategoria 1). Pacjenci powinni przejść odpowiednią ocenę endoskopową i leczenie żylaków przełyku, zgodnie z obowiązującą praktyką oraz w oparciu o ocenę ryzyka krwawienia. • tremelimumab + durwalumab (kategoria 1). <u>Inne zalecane interwencje pierwszej linii</u> • Sorafenib (kategoria 1 – dla pacjentów z czynnością wątroby Child-Pugh A; kategoria 2A – dla pacjentów z czynnością wątroby Child-Pugh B7)[^]; • Lenwatinib (tylko Child-Pugh A)[^] (category 1); • Durwalumab (kategoria 1); • Tislelizumab (kategoria 1) • Pembrolizumab (kategoria 2B). <u>Przydatne w określonych okolicznościach</u> • Niwolumab (Child-Pugh B)[^] • Atezolizumab + bewacyzumab (Child-Pugh B)[^] • Niwolumab + ipilimumab (w nowotworach TMB-H)[^] (kategoria 2B) [^] informacje zawarte w podsumowaniu dyskusji wytycznych [Wszystkie rekomendacje należą do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej.]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Kategoria dowodów: 1: Na podstawie dowodów wysokiej jakości (≥ 1 randomizowane badanie fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy) istnieje jednomyślny konsensus NCCN ($\geq 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. 2A: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednomyślny konsensus ($\geq 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. 2B: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje konsensus ($\geq 50\%$, ale $< 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. 3: Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje istotny brak zgody w NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa. Kategorie preferencji interwencji Preferowana interwencja: Interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach naukowych oraz, w stosownych przypadkach, przystępności. Inne zalecane interwencje: Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych; lub znacznie mniej przystępne cenowo przy podobnych wynikach. Przydatne w określonych okolicznościach: Inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (określonych w zaleceniu). ICIs – Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (immune checkpoint inhibitors); TKI – Inhibitor kinaz tyrozynowych (tyrosine kinase inhibitor); PD-1/PD-L1– Receptor programowanej śmierci 1/ Ligand receptora programowanej śmierci 1 (programmed cell death protein 1 / programmed death-ligand 1), LoE – poziom dowodów, BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer system; ESMO-MCBS – Magnitude of Clinical Benefit Scale; SBRT – radioterapia stereotaktyczna (stereotactic body radiotherapy) * https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence



Rysunek 1. Leczenie zaawansowanego HCC (ESMO 2025)

- a. Terapie lokoregionalne mogą być odpowiednie dla niektórych pacjentów.
- b. Pacjenci z dobrze zachowaną czynnością wątroby i ECOG PS 0-1.
- c. Do obliczenia wyników dla terapii/wskazań zatwierdzonych przez EMA lub FDA wykorzystano ESMO-MCBS v1.1. Wyniki zostały obliczone i zatwierdzone przez grupę roboczą ESMO-MCBS oraz zweryfikowane przez autorów (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).
- d. Niezatwierdzone przez EMA ani FDA.
- e. Zatwierdzone przez EMA, niezatwierdzone przez FDA.
- f. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania kombinacji ICI.
- g. Nie gorsza skuteczność w porównaniu z sorafenibem potwierdzona za pomocą ESMO-MCBS v1.1.
- h. Niezatwierdzone przez EMA ani FDA do stosowania w drugiej linii.
- i. Zatwierdzone przez EMA i FDA wyłącznie do stosowania po sorafenibie w pierwszej linii.

Wszystkie uwzględnione dokumenty wytycznych w pierwszej linii leczenia systemowego nieoperacyjnego lub zaawansowanego HCC z funkcją wątroby A wg Child-Pugh, jako terapie pierwszego wyboru wskazują durwalumab + tremelimumab lub atezolizumab + bewacyzumab. W wytycznych zaznacza się że przed terapią atezolizumabem z bewacyzumabem pacjenci powinni zostać poddani ocenie ryzyka krwawienia z żylaków lub innych narządów przewodu pokarmowego, powinni być odpowiednio leczeni przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem z bewacyzumabem (AASLD, ASCO, ESMO, NCCN) lub u tych pacjentów można zastosować inne preferowane leczenie pierwszej linii, np. durwalumab + tremelimumab (ESMO, AASLD). Inne terapie (m.in sorafenib, lenwatynib, durwalumab) są zalecane w przypadku przeciwwskazań do terapii ICI (AASLD, ASCO, ESMO).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem	TAK	- „W wytycznych ESMO skojarzenie durwalumabu z tremelimumabem zostało uznane na równi ze skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem za standard leczenia I linii chorych na zaawansowanego HCC [...]” - „skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem, jako opcja terapeutyczna rekomendowana i finansowana w rozpatrywanym wskazaniu, dostępna dla chorych z czynnościowym stanem wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh, stanowi właściwy komparator dla ocenianej interwencji.”	Komparator wybrany prawidłowo z zastrzeżeniem, że nie stanowi on technologii opcjonalnej dla subpopulacji, u której występują nieleczone (lub nieskutecznie leczone) żylaki przełyku. Według ChPL Tecentriq przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego atezolizumabem i bewacyzumabem należy przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku żylaków przełyku, a następnie rozpocząć leczenie zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.
Sorafenib	NIE (AKL – tak, AE – nie, AWB – nie)	- „Spośród wymienionych [przyp. w wytycznych klinicznych] finansowaniem w warunkach polskich w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.89.b) jest dostępny z kolei sorafenib w I linii chorych na zaawansowanego HCC niezależnie od klasyfikacji Child-Pugh tj. pacjenci niekwalifikujący się do immunoterapii z Child-Pugh A oraz pacjenci z Child-Pugh B” - „monoterapia sorafenibem, wymieniana jako jedna z opcji terapeutycznych i finansowana w rozpatrywanym wskazaniu, dostępna dla chorych z czynnościowym stanem wątroby w kategorii B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh, stanowi właściwy komparator dla ocenianej interwencji w tej populacji.”	W toku uzgadniania zapisów programu lekowego nastąpiła zmiana wnioskowanej populacji docelowej, tj. jej ograniczenie, poprzez zmianę kryteriów kwalifikacji do pacjentów z czynnościowym z czynnościowym stanem wątroby Child-Pugh A, względem pierwotnego kryterium klasyfikacji z Child-Pugh A i B7. Jednakże w analizach nie uwzględniono populacji z przeciwwskazaniami do stosowania refundowanego schematu atezolizumab+bewacyzumab (np. z powodu istotnego ryzyka krwawień <i>a priori</i>), w której refundowany jest sorafenib. W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono porównanie bezpośrednie wnioskowanej technologii z sorafenibem w pełnej wnioskowanej populacji, natomiast w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet nie uwzględniono sorafenibu jako technologii opcjonalnej. Sorafenib może stanowić komparator w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu

Wskazane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, oraz są aktualnie refundowane we wnioskowanej populacji pacjentów. Nie pominięto istotnych technologii mogących stanowić alternatywę dla wnioskowanej terapii. Wybrane komparatory są spójne ze wskazaniem eksperta klinicznego prof. Macieja Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej), w swojej opinii wskazał na stosowanie atezolizumabu+bewacyzumabu oraz sorafenibu odpowiednio u 85% oraz 15% pacjentów aktualnie i 45% oraz 15% pacjentów w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii.

W doborze komparatorów nie uwzględniono subpopulacji pacjentów, u której występują przeciwwskazania do stosowania terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, takie jak nieleczone (lub nieskutecznie leczone) żylaki przełyku, które wg ChPL Tecentriq powinny być leczone przed rozpoczęciem terapii atezolizumabem z bewacyzumabem. W tej subpopulacji jako refundowany komparator można wskazać sorafenib (ok. 10% pacjentów na podstawie danych NFZ). Także ekspert, prof. Krzakowski wskazał, że ponad 1/3 pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC kwalifikujący się do terapii systemowej w pierwszej linii leczenia ma przeciwwskazania do terapii atezolizumabem z bewacyzumabem (oszacowania własne eksperta).

W toku uzgadniania zapisów programu lekowego nastąpiła zmiana wnioskowanej populacji docelowej, tj. jej ograniczenie, poprzez zmianę kryteriów kwalifikacji do pacjentów z czynnościowym z czynnościowym stanem wątroby Child-Pugh A (pierwotnie kryterium obejmowało chorych z klasyfikacją Child-Pugh A i B7). W odpowiedzi wnioskodawcy na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych analiz, przekazano nowe analizy, w których po zawężeniu ocenianej populacji do proponowanego brzmienia programu lekowego nie uwzględniono sorafenibu jako komparatora w analizach ekonomicznej oraz wpływu na budżet, natomiast pozostawiono go w analizie klinicznej.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- 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 ChPL	Zgodnie z zapisami programu lekowego
Interwencja	durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem stosowane zgodnie z aktualnymi ChPL IMFINZI i IMJUDO	- durwalumab w innym skojarzeniu lub monoterapii - durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem stosowane niezgodnie z aktualnymi ChPL IMFINZI i IMJUDO	Zgodnie z zapisami programu lekowego
Komparatory	- sorafenib stosowany zgodnie z aktualną ChPL - atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem (A+B) stosowane zgodnie z aktualnymi ChPL	- komparatory inne niż określone - atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem lub sorafenib stosowane niezgodnie z aktualnymi ChPL	Właściwym komparatorem wydaje się w tym przypadku skojarzenie A+B. Sorafenib może stanowić komparator w populacji z przeciwwskazaniami do A+B, jednak z analizy danych NFZ wynika, że będzie to niewielki odsetek pacjentów rzędu ok. 10% populacji pacjentów leczonych w 1. linii.
Punkty końcowe	- 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)	Brak uwag

Rodzaj włączonych badań	• durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo • porównanie pośrednie vs atezolizumab+bewacyzumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego lub korygowane porównania pośrednie (opublikowane pełnotekstowo lub dostępne w formie doniesień konferencyjnych lub materiałów niepublikowanych) • przeglądy systematyczne: 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)	Brak uwag
-------------------------	--	--	-----------

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- Badanie RCT HIMALAYA [NCT03298451] – porównanie bezpośrednie durwalumab + tremelimumab (terapia STRIDE) vs sorafenib: publikacje Abou-Alfa 2022, Sangro 2024a, doniesienia konferencyjne: Vogel 2022, Rimassa 2024 (wraz z towarzyszącą prezentacją Rimassa 2024b), Rimassa 2024a;
- Zakotwiczona analiza pośrednia korygowana charakterystykami populacji MAIC (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących durwalumab + tremelimumab vs atezolizumab + bewacyzumab) – doniesienia konferencyjne Qin 2023 wraz z towarzyszącym posterem Qin 2023a oraz dodatkowe materiały dostarczone przez wnioskodawcę (prezentacja AstraZeneca 2025) z wykorzystaniem wyników badania RCT IMbrave150 [NCT03434379] – atezolizumab + bewacyzumab vs sorafenib: publikacje Cheng 2022, Finn 2020, Galle 2021;
- Badania bez randomizacji (RWE) – durwalumab + tremelimumab: Fujii 2024, Fujiwara 2024, Ito 2024, Shao 2025, Shimose 2024, Tomonari 2024, Uchikawa 2025;
- 19 przeglądów systematycznych (z metaanalizą – 17: Celsa 2024, Chen 2024, Ciliberto 2023, Fong 2023, Fulgenzi 2022, Fulgenzi 2023, Lei 2022, Leung 2024, Li 2024, Ndirangu 2025, Peng 2024, Peng 2024a, She 2024, Vogel 2023, Wang 2025, Wu 2023, Zhang 2023; bez metaanalizy – 2: Dalbeni 2025, France 2024)

Poniżej zamieszczono charakterystykę badań RCT wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego interwencji wnioskowanej (STRIDE) z komparatorem (atezolizumab + bewacyzumab) z wykorzystaniem wspólnego komparatora z badań - sorafenibu: badania HIMALAYA (STRIDE vs sorafenib) oraz badania IMbrave150 (atezolizumab + bewacyzumab vs sorafenib).

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
HIMALAYA <i>Abou-Alfa 2022</i> Źródło finansowania: AstraZeneca	- wieloośrodkowe (181), - dwuramienne, - randomizowane, - otwarte, - hipoteza: superiority, - obserwacja: maks. 5 lat	STRIDE: N=393 (tremelimumab 300 mg pojedyncza dawka w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg, wlew dożylny; następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tyg., wlew dożylny) SOR: N=389 (sorafenib 400 mg 2x dziennie, tabletki) DUR: N=389 (durwalumab 1500 mg w monoterapii, wlew dożylny co 4 tygodnie – grupa DURV (interwencja nie stanowiąca komparatora – grupa nie uwzględniona w AK)	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - Wiek ≥ 18 lat w momencie badania - Masa ciała >30 kg - Potwierdzony HCC na podstawie wyników badań histopatolog. tkanek nowotworowych. - Brak wcześniejszego leczenia ogólnoustroj. 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. - 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 - 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 - Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych i szpiku.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - Przeżycie całkowite (OS) <u>Pozostałe (wybrane):</u> - Prawdopodobieństwo przeżycia 18, 24 i 36 mies. - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - Czas do progresji (TTP) - Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. Objective Response) - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. Duration of Response) - Odsetek chorych z kontrolą choroby (DCR)
IMbrave150 <i>Finn 2020</i> Źródło finansowania: F. Hoffmann–La Roche/Genentech	- randomizowane, - wieloośrodkowe (111), - III faza, - otwarte, - dwuramienne, - równoległe, - hipoteza: superiority. - okres obserwacji: mediana 8,6 mies. (8,9 m-ca w grupie A+B vs 8,1 m-ca w grupie SOR)	- atezolizumab (A) 1200 mg + bewacyzumab (B) 15 mg/kg m.c. (iv) w 21-dniowych cyklach, N=336 - sorafenib (SOR): 400 mg (po) 2 x dziennie w 21-dniowych cyklach, N=165	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - wiek ≥ 18 lat, - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy i/lub nieresekcyjny HCC, potwierdzony histopatologicznie lub cytologicznie, lub wg kryteriów AASLD dla pacjentów z marskością wątroby, - niemożliwość zastosowania lub progresja po radykalnym leczeniu chirurgicznym i/lub terapiach lokoregionalnych, - chorzy otrzymujący wcześniej terapię miejscową	<u>Pierwszorzędowe:</u> - PFS wg RECIST 1.1., - OS. <u>Pozostałe:</u> - odpowiedź na leczenie i trwanie odpowiedzi wg RECIST 1.1. lub mRECIST, - TTP (czas do progresji radiologicznej) wg RECIST 1.1 i mRECIST, - raportowane przez pacjentów, w tym jakość życia wg EORT

			byli włączani pod warunkiem, że zmiana docelowa nie była wcześniej poddana takiej terapii lub nastąpiła progresja zmiany docelowej w obszarze wcześniejszego leczenia miejscowego wg kryteriów RECIST 1.1 • brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, ukierunkowanej na HCC, • obecność ≥ 1 nieleczonej zmiany mierzalnej wg kryteriów RECIST 1.1, • wydolność wątroby klasy A wg Child-Pugh, • prawidłowa czynność układu hematologicznego i wątroby (wg badań diagnostycznych), • stan sprawności 0-1 wg ECOG	QLQ-C30, EORT QLQ-HCC18, - użyteczność stanów zdrowia wg EQ-5D, - bezpieczeństwo wg NCI CTC 4.0.
--	--	--	--	--

Szczegółowy opis badania HIMALAYA znajduje się w rozdziale 16.9 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 3, 7 i 16.9 AKL wnioskodawcy. Wnioskodawca nie opisał badania IMbrave150 stanowiącego źródło danych dla porównania pośredniego, opis w powyższej tabeli zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej dla leku Tecentriq (OT.4231.13.2021).

4.1.1.2. Ocena badań

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Ovid i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, populacji i typu badań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18.07.2025.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 8 publikacji (w tym 6 opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego). Ostatecznie wnioskodawca uwzględnił 3 publikacje: Kim 2025, Rimassa 2025 i Tomonari 2025, zamieszczając ich wyniki w dokumencie stanowiącym uzupełnienie wymagań minimalnych. Wyniki tych badań Agencja włączyła do AWA.

Ocena badań

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu HIMALAYA wnioskodawca przeprowadził przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration – Risk of Bias 2 (RoB2)*. Wynik oceny dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu HIMALAYA wg narzędzia RoB2.

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

Szczegółową ocenę badania HIMALYA przeprowadzoną przez wnioskodawcę zamieszczono w rozdziale 16.1 AK. Ogółem ryzyko występowania błędu systematycznego oceniono jako niskie/średnie. Wnioskodawca nie przeprowadził oceny jakości badania IMbrave150.

Przeglądy systematyczne oceniono za pomocą skali AMSTAR2. Wszystkie uzyskały ocenę końcową „Krytycznie niska wiarygodność”.

Szczegółową ocenę przeglądów przeprowadzoną przez wnioskodawcę zamieszczono w tabeli 5. i 6. oraz rozdziale 16.3 AK.

Agencja zweryfikowała ocenę przeprowadzoną przez wnioskodawcę – nie stwierdzono rozbieżności.

Ograniczenia badań

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na uwadze następujące ograniczenia, są to ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę, ale Agencja uznaje ich istotność.

- W badaniu RCT HIMALAYA nie zastosowano zaślepienia, była to próba typu open-label, co mogło stanowić ograniczenie, szczególnie w kontekście bardziej subiektywnych punktów końcowych (np. jakość życia, lub zdarzenia niepożądane raportowane przez pacjentów).
- Innym potencjalnym ograniczeniem badania HIMALAYA jest to, że pomiary PROs (punkty końcowe raportowane przez pacjenta) były celem drugorzędowym i badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do wykazania istotnych różnic między grupami dla tych punktów końcowych. W badaniu bezwzględna zmiana wyniku kwestionariusza o ≥ 10 punktów od wartości początkowej została zdefiniowana jako klinicznie istotna. Chociaż w przypadku HCC nie ustalono formalnie progu klinicznie istotnej zmiany dla oceny PROs, definicja ta jest zgodna z punktami odcięcia sugerowanymi w wytycznych dotyczących interpretacji jakości życia (w przypadku tego ograniczenia wnioskodawca nie wskazał źródła tych wytycznych).
- W procesie stratyfikacji randomizacji badania HIMALAYA nie uwzględniano regionu geograficznego, co, jak argumentują autorzy badania, mogło wprowadzać pewną zmienność do analizowanych ramion badania z uwagi na różne lokalne praktyki danych ośrodków, która nie byłaby zbalansowana w procesie randomizacji.
- W badaniu HIMALAYA wykluczono pacjentów z zakrzepicą głównej żyły wrotnej, co mogło potencjalnie wpływać na możliwość odniesienia wyników do szerszej populacji pacjentów z HCC.
- Należy również wymienić szereg ograniczeń porównania pośredniego (które w większości zostały skorygowane w ramach analizy MAIC) w postaci różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów uczestniczących w badaniach HIMALAYA oraz IMbrave150 (A+B vs SORA):
 - W przypadku badania IMbrave150, populacja ITT obejmowała 16% pacjentów z Chin kontynentalnych (co przekładało się na wyższy udział pacjentów z WZW typu B), w porównaniu do braku pacjentów z tego regionu w badaniu HIMALAYA;
 - W badaniu IMbrave150 obserwowano więcej pacjentów z zajęciem dużych naczyń krwionośnych (zajęcie makronaczyniowe, ang. *macrovascular invasion*, MVI) lub rozprzestrzenieniem poza wątrobę (EHS, ang. *extrahepatic spread*): 75% vs 66% (w tym samo MVI 40% vs 25%), więcej pacjentów z WZW typu B: 48% vs 31%, oraz mniej chorych z WZW typu C: 22% vs 27%;
 - W badaniu IMbrave150 uwzględniono mniej pacjentów o niewirusowej etiologii choroby: 31% vs 42%;
 - Do badania IMbrave150 kwalifikowano na podstawie histologii choroby oraz kryteriów AASLD, podczas gdy w badaniu HIMALAYA stosowano jedynie kryteria histologiczne;
 - W badaniu IMbrave150 uwzględniono 3% chorych chorobą w stadium A według oceny BCLC, podczas gdy takich chorych nie uwzględniono w badaniu HIMALAYA;
 - W badaniu IMbrave150 wykluczano pacjentów z krwawieniami w trakcie 6 mies. przed badaniem, podczas gdy w badaniu HIMALAYA wykluczano chorych, u których odnotowano krwawienia w ciągu 12 mies. przed badaniem klinicznym.
 - Badania HIMALAYA oraz IMbrave150 różniły się również okresem obserwacji, który dla podstawowej analizy badania HIMALAYA wynosił około 33 mies., w porównaniu do około 16 mies. w ramach najdłuższego raportowanego okresu badania IMbrave150 (mediany), co mogło istotnie wpływać na możliwość porównania pośredniego schematów STRIDE oraz A+B.
- Ograniczeniami badań RWE jest przede wszystkim krótki okres obserwacji, wynoszący od 5,6 do 8,8 mies. [mediana] – w badaniach głównym przedmiotem oceny była ocena odpowiedzi na leczenie, a punkty końcowe typu czas do zdarzenia (OS, PFS) stanowiły jedynie drugorzędową ocenę. W badaniach prowadzono retrospektywną analizę wyników, co również stanowi czynnik ograniczający – może się wiązać z brakiem niektórych danych. Ponadto w badaniach włączano niewielką liczbowo populację – 10 do 58 chorych. Wynikało to między innymi z faktu szerszych kryteriów włączenia dotyczących linii leczenia – tylko w badaniu Fujii 2024 i Uchikawa 2025 oceniano wyłącznie chorych w pierwszej linii leczenia, natomiast w pozostałych badaniach włączano populację na różnych etapach leczenia (w pierwszej i kolejnych liniach leczenia), w związku z czym chorzy leczeni w pierwszej linii leczenia stanowili jedynie podgrupę całej populacji. Ponadto prawie wszystkie badania prowadzono w japońskich ośrodkach klinicznych, tylko jedno w ośrodku tajwańskim.

Ponadto Agencja zidentyfikowała niżej wymienione ograniczenia:

- Analiza kliniczna (jak również analiza problemu decyzyjnego) nie została zaktualizowana pod kątem skorygowanego programu lekowego, gdzie usunięto z kryteriów kwalifikacji pacjentów z kategorią B7 wg klasyfikacji Child-Pugh – nadal w wielu miejscach analiz występuje odniesienie do nieaktualnego już zapisu
- Część wyników pochodzi z abstraktów konferencyjnych (m. in. wyniki porównania pośredniego Qin 2023)
- Nie wszystkie badania RWE zawierają wyniki dot. OS i PFS
- Wnioskodawca nie zamieścił charakterystyki badania IMbrave150 stanowiącego źródło danych dla porównania pośredniego (opis w niniejszej analizie zaczerpnięto z AWA dla leku Tecentriq - OT.4231.13.2021)
- Wnioskodawca nie przeprowadził oceny jakości badania IMbrave150 wykorzystanego do przeprowadzenia porównania pośredniego.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca zidentyfikował tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, gdzie zastosowano ocenianą interwencję – próbę HIMALAYA; ograniczało to możliwość oceny porównawczej schematu STRIDE wobec wszystkich wybranych komparatorów – w badaniu kontrolę stanowił tylko jeden z nich – sorafenib, oraz ogólnie dostępność tylko jednego badania z randomizacją dla ocenianej interwencji ograniczała wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa schematu STRIDE. Wnioskodawca co prawda odnalazł dodatkowo 7 badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliły na poszerzenie oceny schematu STRIDE, ale bez możliwości porównania z innymi schematami, szczególnie z komparatorami wybranymi w niniejszej analizie.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących schemat STRIDE z terapią skojarzoną atezolizumabu oraz bewacyzumabu wnioskodawca uwzględnił w analizie klinicznej porównanie pośrednie, które charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i niesie większe ryzyko błędów niż analiza bezpośrednia. Wnioskodawca posłużył się wynikami porównania pośredniego (Qin 2023) korygowanymi charakterystykami populacji MAIC, przeprowadzonego przez wspólny komparator sorafenib (analiza zakotwiczona) co umożliwia minimalizację potencjalnych różnic w charakterystykach pacjentów uwzględnianych po obu stronach porównania. Autorzy tego porównania przedstawili również wyniki niekorygowane (analiza Buchera), z tego powodu wnioskodawca odstąpił od przeprowadzania obliczeń własnych.

Należy mieć na uwadze, że ograniczenia badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim będą wpływać na wiarygodność wyników tego porównania.

Wnioskodawca nie przekazał dodatkowych materiałów (), stąd nie jest możliwe zapoznanie się w pełni ze szczegółami przeprowadzenia porównania pośredniego oraz walidacji jego poprawności.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

4.2.1.1. DURWALUMAB + TREMELIMUMAB (STRIDE) vs ATEZOLIZUMAB + BEWACYZUMAB (A+B) - porównanie pośrednie

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wnioskodawca nie odnalazł badań, które bezpośrednio porównywałyby terapię schematem STRIDE z uwzględnianym komparatorem – leczeniem skojarzonym atezolizumabem i bewacyzumabem (A+B). Zlecniodawca dostarczył jednak wyniki zakotwiczonej analizy MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison, porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji), w ramach której oceniano wzajemną skuteczność obu wspomnianych schematów, po dopasowaniu populacji badania HIMALAYA (indywidualne dane pacjentów otrzymujących terapię STRIDE – wyniki dla mediany okresu obserwacji 33,2 mies. – analiza pierwotna) do populacji badania IMbrave150 (opublikowane wyniki, dane z uaktualnionej analizy dla mediany okresu obserwacji 15,6 mies.), oceniającego zastosowanie A+B w populacji chorych z uHCC, nie otrzymujących wcześniejszego leczenia systemowego. Wyniki analizy MAIC są dostępne w postaci doniesienia konferencyjnego Qin 2023 wraz z towarzyszącym posterem Qin 2023a oraz w dodatkowych materiałach dostarczonych przez Zlecniodawcę (wnioskodawca nie przekazał tych materiałów Agencji).

Skuteczność kliniczna

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

Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów z badania IMbrave150 oraz chorych uczestniczących w badaniu HIMALAYA przed i po dopasowaniu, w ocenie skuteczności klinicznej zamieszczono w Tabeli 47. W AK wnioskodawcy.

Tabela 8. Porównanie skuteczności klinicznej i jakości życia; STRIDE vs A+B; badania HIMALAYA i IMbrave150.

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

A+B – atezolizumab+bewacyzumab, SOR – sorafenib, STRIDE – durwalumab+tremelimumab

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

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

Jakość życia

Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów z badania IMbrave150 oraz chorych uczestniczących w badaniu HIMALAYA przed i po dopasowaniu, w ocenie jakości życia zamieszczono w Tabeli 49. W AK wnioskodawcy.

4.2.1.2. DURWALUMAB + TREMELIMUMAB (A+B) vs SORAFENIB (SOR) - badanie RCT HIMALAYA

Poniżej zaprezentowano wyniki porównujące interwencję wnioskowaną z sorafenibem, który nie jest komparatorem preferowanym w populacji docelowej, ale mógłby być zastosowany u pacjentów mających przeciwwskazania do terapii skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem.

4.2.1.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

Wskaźniki przeżycia podano dla najdłuższych dostępnych okresów w obrębie danej analizy. Pozostałe wyniki w tabeli 23. w AK wnioskodawcy.

Tabela 9. Przeżycie całkowite (OS); STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

Analiza	STRIDE, N=393		SOR, N=389		HR (95% CI)
	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SOR: 32,23 mies. (30,42-33,71)					
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) p=0,0035
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					
Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 49,12 mies. (46,95; 50,17), SOR: 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
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					
Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,49 mies. (59,47; 64,79), SOR: 59,86 mies. (58,32; 61,54)					
OS, pop. ITT	309 (78,6%)	16,43 (14,16; 19,58)	332 (85,3%)	13,77 (12,25; 16,13)	0,76 (0,65; 0,89), p=0,0008
60-mies. OS	19,6% (95%CI: 15,6; 23,8)		9,4% (95%CI: 6,5; 13,0)		Rate Ratio = 2,09
60-mies. OS, podgr. z kontrolą choroby [N=236 vs N=236]	28,7% (95%CI: 22,8; 34,9)		12,7% (95%CI: 8,4; 17,9)		Rate Ratio = 2,26

* - obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

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

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

W momencie odcięcia danych analizy zaktualizowanej po 4 latach obserwacji, dojrzałość danych OS (odsetek zdarzeń OS w stosunku do liczby uczestników) wynosiła 74,0% dla STRIDE i 81,2% dla sorafenibu. Mediana czasu obserwacji wynosiła 49,12 mies. (95%CI: 46,95; 50,17) dla STRIDE i 47,31 mies. (95%CI: 45,08; 49,15) dla SOR. W ramieniu STRIDE 24,4% (96/393) uczestników pozostało w obserwacji, a 7,2% (28/389) kontynuowało leczenie. W grupie otrzymującej SOR 14,4% (56/389) uczestników pozostało w obserwacji, a 2,6% (10/374) kontynuowało leczenie.

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

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

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

Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk

Tabela 10. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

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

Podgrupa		STRIDE	SOR	HR (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	
Brak zajęcia makronaczyniowego i brak rozsiewu pozawątrobowego		74/128 (57,8%)	97/137 (70,8%)	0,79 (0,58; 1,06)
Region	Azja (z wykluczeniem Japonii)	103/156 (66,0%)	123/156 (78,8%)	0,71 (0,54; 0,92)
	reszta świata (w tym Japonia)	159/237 (67,1%)	170/233 (73,0%)	0,82 (0,66; 1,02)
AFP	<400 ng/ml	109/167 (65,3%)	130/182 (71,4%)	0,82 (0,63; 1,05)
	≥400 ng/ml	70/98 (71,4%)	60/71 (84,5%)	0,64 (0,45; 0,91)
Wynik skali BCLC	B	44/77 (57,1%)	44/66 (66,7%)	0,87 (0,57; 1,33)
	C	218/316 (69,0%)	249/323 (77,1%)	0,76 (0,63; 0,91)
Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 49,12 mies. (46,95; 50,17), SOR: 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)
AFP - Alfa-fetoproteina (z ang. Alpha-Fetoprotein); BCLC - Barceloński system klasyfikacji zaawansowania nowotworu wątroby (z ang. Barcelona Clinic Liver Cancer)				

W publikacji zaznaczono, że efekty leczenia STRIDE w porównaniu z SOR były na ogół spójne we wszystkich klinicznie istotnych podgrupach – każdorazowo leczenie schematem STRIDE w większym stopniu zmniejszało ryzyko zgonu, w porównaniu do monoterapii sorafenibem. Istotnie statystycznie wyniki uzyskano w następujących podgrupach: mężczyźni, pacjenci w wieku ≥65 lat, HCC o etiologii choroby HBV i nie wirusowej, ze statusem ECOG 0 i 1, bez zajęcia makronaczyniowego, z rozsiewem pozawątrobowym, z zajęciem makronaczyniowym i/lub rozsiewem pozawątrobowym, u pacjentów z Azji (z wyłączeniem Japonii), w podgrupie z AFP ≥400 ng/ml oraz wynikiem skali BCLC C.

Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie etiologii choroby wątroby**Tabela 11. Przeżycie całkowite (OS) - analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie etiologii choroby wątroby; uaktualniona analiza skuteczności – 5 lat obserwacji; STRIDE vs SORA; badanie HIMALAYA (Rimassa 2025).**

Uaktualniona analiza skuteczności – 5 lat obserwacji (Rimassa 2025)					
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				
TFST [mies.]	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*)

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

Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynności wątroby**Tabela 12. Przeżycie całkowite (OS) i odpowiedź na leczenie (ORR), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynności wątroby – wskaźnik ALBI; STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.**

Analiza	ALBI stopień 1		ALBI stopień 2/3*	
	STRIDE, N=217	SOR, N=203	STRIDE, N=175	SOR, N=186
Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies., SOR: 32,23 mies.				
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)

* Ze względu na małą liczebność próby, wyniki dla podgrupy ALBI stopnia 3 (STRIDE, n=1; sorafenib, n=1) zostały połączone z podgrupą ALBI stopień 2

Wartości ALBI (albumina-bilirubina) służą do oceny funkcjonowania wątroby u pacjentów z różnymi stanami chorobowymi. Im niższy wynik ALBI, tym lepsze funkcjonowanie wątroby. Oznacza to, że stopień 1 wskazuje na najlepiej funkcjonującą wątrobę, a stopień 3 na wątrobę o najgorszej wydolności. Czynność wątroby jest często zaburzona u pacjentów z HCC, dlatego ważne jest ocenianie skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowych dla tych pacjentów.

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

Analiza OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie obecności chorób towarzyszących

Tabela 13. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie obecności chorób towarzyszących; STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

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

* odsetki obliczone przez wnioskodawcę dla pacjentów z danym schorzeniem towarzyszącym.
CV - Zaburzenia sercowo-naczyniowe, MB – zaburzenia metaboliczne
LTS - Pacjenci o długim przeżyciu (z ang. Long-Term Survivors)

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

4.2.1.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji (PFS); STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

Analiza	STRIDE, N=393		SOR, 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), SOR: 32,23 mies. (30,42-33,71)					
PFS, w ocenie badacza, pop. ITT	335 (85,2%)	3,78 (3,68; 5,32)	327 (84,1%)	4,07 (3,75; 5,49)	0,90 (0,77; 1,05)

Ogółem 335 pacjentów (85,2%) w ramieniu STRIDE i 327 (84,1%) w ramieniu SOR miało progresję lub zmarło w momencie odcięcia danych 27.08.2021. Mediany czasu do progresji wyniosły 5,4 mies. (95%CI: 3,8; 5,6) w ramieniu STRIDE i 5,6 mies. (95%CI: 5,1; 5,8) w ramieniu SOR. Oszacowany hazard względny dla przeżycia bez progresji wyniósł 0,90 (95%CI: 0,77; 1,05) dla grupy STRIDE w porównaniu z SOR. Odsetek pacjentów pozostających bez progresji w momencie odcięcia danych wyniósł 12,5% dla STRIDE i 4,9% dla sorafenibu.

4.2.1.2.3. Czas do progresji (TTP)

Tabela 15. Czas do progresji (TTP); STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

Analiza ^	STRIDE, N=393		SOR, 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), SOR: 32,23 mies. (30,42-33,71)					
TTP , pop. ITT	bd.	5,42 (3,81; 5,62)	bd.	5,55 (5,13; 5,75)	bd.

^ dane z clinicaltrials.gov.

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

4.2.1.2.4. Odpowiedź na leczenie (ORR)

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie; STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

Analiza	STRIDE, N=393	SOR, N=389	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)	n (%)		
Analiza pierwotna; Mediana (zakres) FU dla STRIDE: 33,18 mies. (31,74-34,53), SOR: 32,23 mies. (30,42-33,71)				
Odpowiedź potwierdzona				
ORR w ocenie badacza †	79 (20,1%)	20 (5,1%)	3,91 (2,44; 6,26); p < 0,0001	0,15 (0,10; 0,19) NNT = 7 (6; 10); p < 0,0001
CR	12 (3,1%)	0	24,75 (1,47; 416,51); p = 0,0259	0,03 (0,01; 0,05) NNT = 33 (21; 78); p = 0,0007
PR	67 (17,0%)	20 (5,1%)	3,32 (2,05; 5,36); p < 0,0001	0,12 (0,08; 0,16) NNT = 9 (7; 14); p < 0,0001
StD	157 (39,9%)	216 (55,5%)	0,72 (0,62; 0,84); p < 0,0001	-0,16 (-0,22; -0,09) NNT = 7 (5; 12); p < 0,0001
DCR	236 (60,1%)	236 (60,7%)	0,99 (0,88; 1,11); p = 0,8599	-0,01 (-0,07; 0,06); p = 0,8599
Odpowiedź niepotwierdzona				
ORR w ocenie badacza	94 (23,9%)	26 (6,7%)	3,58 (2,37; 5,40); p < 0,0001	0,17 (0,12; 0,22) NNH = 6 (5; 9); p < 0,0001
CR	13 (3,3%)	0	26,73 (1,59; 448,02); p = 0,0224	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 31 (20; 68); p = 0,0004
PR	81 (20,6%)	26 (6,7%)	3,08 (2,03; 4,69); p < 0,0001	0,14 (0,09; 0,19) NNH = 8 (6; 11); p < 0,0001
StD	142 (36,1%)	210 (54,0%)	0,67 (0,57; 0,79); p < 0,0001	-0,18 (-0,25; -0,11) NNT = 6 (5; 10); p < 0,0001
DCR	236 (60,1%)	236 (60,7%)	0,99 (0,88; 1,11); p = 0,8599	-0,01 (-0,07; 0,06); p = 0,8599
Uaktualniona analiza – wyniki 4 lat okresu obserwacji				
Odpowiedź potwierdzona				
ORR, pop. LTS ‡	53/103 (51,5%)	10/64 (15,6%)	3,29 (1,81; 6,00); p < 0,0001	0,36 (0,23; 0,49) NNH = 3 (3; 5); p < 0,0001
CR, pop. LTS ‡	12/103 (11,7%)	0	15,63 (0,94; 259,44); p = 0,0552	0,12 (0,05; 0,18) NNH = 9 (6; 20); p = 0,0005
PR, pop. LTS ‡	41/103 (39,8%)	10/64 (15,6%)	2,55 (1,37; 4,72); p = 0,0030	0,24 (0,11; 0,37) NNH = 5 (3; 9); p = 0,0003
StD, pop. LTS ‡	39/103 (37,9%)	45/64 (70,3%)	0,54 (0,40; 0,72); p < 0,0001	-0,32 (-0,47; -0,18) NNT = 4 (3; 6); p < 0,0001
PD, pop. LTS ‡	10/103 (9,7%)	6/64 (9,4%)	1,04 (0,40; 2,71); p = 0,9432	0,00 (-0,09; 0,09); p = 0,9430
NE, pop. LTS ‡	1/103 (1,0%)	3/64 (4,7%)	0,21 (0,02; 1,95); p = 0,1686	-0,04 (-0,09; 0,02); p = 0,1865
Uaktualniona analiza OS – 5 lat obserwacji Mediana (95% CI) FU dla STRIDE: 62,49 mies. (59,47; 64,79), SOR: 59,86 mies. (58,32; 61,54)				
Odpowiedź potwierdzona				
ORR, pop. eLTS ^	51/83 (61,4%)*	7/45 (15,6%)*	3,95 (1,96; 7,97); p = 0,0001	0,46 (0,31; 0,61) NNH = 3 (2; 4); p = 0,0000
CR, pop. eLTS ^	10/83 (12,0%)	0/45 (0,0%)	11,50 (0,69; 191,81); p = 0,0889	0,12 (0,04; 0,20) NNH = 9 (6; 23); p = 0,0021
PR, pop. eLTS ^	41/83 (49,4%)	7/45 (15,6%)	3,18 (1,55; 6,49); p = 0,0015	0,34 (0,19; 0,49) NNH = 3 (3; 6); p < 0,0001
StD, pop. eLTS ^	23/83 (27,7%)	30/45 (66,7%)	0,42 (0,28; 0,62); p < 0,0001	-0,39 (-0,56; -0,22) NNT = 3 (2; 5); p < 0,0001
PD, pop. eLTS ^	8/83 (9,6%)	6/45 (13,3%)	0,72 (0,27; 1,95); p = 0,5224	-0,04 (-0,15; 0,08); p = 0,5390
NE, pop. eLTS ^	1/83 (1,2%)	2/45 (4,4%)	0,27 (0,03; 2,91); p = 0,2810	-0,03 (-0,10; 0,03); p = 0,3258
DCR, pop. eLTS ^	74/83 (89,2%)	37/45 (82,2%)	1,08 (0,93; 1,27); p = 0,3065	0,07 (-0,06; 0,20); p = 0,2966
CR – odpowiedź całkowita; DCR - wskaźnik kontroli choroby; ORR - Odpowiedź obiektywna; PR - odpowiedź częściowa; StD - choroba stabilna				

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

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

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

4.2.1.2.5. Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Tabela 17. Czas trwania odpowiedzi (DOR); STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA).

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

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

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

4.2.1.2.6. Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR)

Tabela 18. Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR); STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

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

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

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

4.2.1.2.7. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)

Analizy PROs nie były planowane pod kątem wystarczającej mocy statystycznej.

Czas do pogorszenia jakości życia (TTD)

W przypadku oceny kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w każdej ocenianej domenie mediana czasu do istotnego klinicznie pogorszenia (ang. time to deterioration, TTD) ogólnego stanu zdrowia lub jakości życia (domena GHS/QoL) była dłuższa w STRIDE w porównaniu do SOR. Mediana czasu wyniosła 7,5 miesiąca w przypadku STRIDE i 5,7 miesiąca w przypadku SOR. Oszacowany HR=0,76 (95%CI: 0,61; 0,96) był istotny statystycznie przy progu istotności 0,05, wskazując na istotne wydłużenie TTD w grupie STRIDE. Podobnie, istotne statystycznie wyniki na korzyść STRIDE vs SOR wykazano w ocenie czasu do pogorszenia funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w roli społecznej, funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego i społecznego. W przypadku oceny TTD dla poszczególnych objawów istotne statystycznie wyniki uzyskano w ocenie zmęczenia (EORTC QLQ-C30), utraty apetytu, nudności, biegunki, bólu (EORTC QLQ-C30) oraz nudności/wymiotów. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli 36. W AKL wnioskodawcy.

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

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

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

Podczas kilku wizyt kontrolnych (tygodnie 8., 16., 24. i/lub 32.) żaden z wyników nie osiągnął progu 10-punktowej bezwzględnej zmiany względem wartości wyjściowej, uznawanego za klinicznie istotny.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli 37. W AKL wnioskodawcy.

Klinicznie istotna poprawa

Istotne statystycznie różnice na korzyść STRIDE vs SOR obserwowano w zakresie funkcjonowania poznawczego, funkcjonowania społecznego, zmęczenia (EORTC QLQ-C30), biegunki, bezsenności, obrzęku brzucha, utraty masy mięśniowej, utraty masy ciała, bólu (EORTC QLQ-HCC18), odżywiania i zmęczenia (EORTC QLQ-HCC18).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli 38. W AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Wyniki analizy skuteczności praktycznej

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego do analizy wnioskodawcy włączono 7 badań prezentujących ocenę terapii w schemacie STRIDE chorych na nieoperacyjnego HCC prowadzonej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). W dwóch badaniach Fujii 2024 i Uchikawa 2025 oceniano wyłącznie chorych w 1. linii leczenia, natomiast w badaniach Fujiwara 2024, Ito 2024, Shao 2025, Shimose 2024 i Tomonari 2024 oceniano populację na różnych etapach leczenia, ale wykorzystano z nich tylko dane uwzględniające 1. linię leczenia. Dodatkowo uwzględniono publikację Tomonari 2025, odnaniezoną przez Agencję.

Tabela 19. Skrócona charakterystyka metodyki badań RWE; schemat STRIDE w pierwszej linii leczenia uHCC.

Badanie	Punktacja NICE	Mediana okresu obserwacji	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Fujii 2024</i>	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	8,8 mies.	N=21	1 (Japonia)	AMED
<i>Fujiwara 2024</i>	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	7,6 mies. (IQR: 6,5-8,8)	N=10	1 (Japonia)	bd.*
<i>Ito 2024</i>	6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	7,9 mies. (zakres: 1,0-14,0)	N=58	16 (Japonia)	bd.
<i>Shao 2025</i> [NCT04294498]	6/8 [brak pkt za pyt. 1, 6]	16,1 mies.^	N=10†	1 (Tajwan)	AstraZeneca i granty Narodowej Rady ds. Nauki i Technologii, Tajwan, Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej i Narodowego Szpitalu Uniwersyteckiego w Tajwanie
<i>Shimose 2024</i>	6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	5,6 mies. (zakres: 1,0-9,0)^	N=44	16 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
<i>Tomonari 2024</i>	6/8 [brak pkt za pyt. 5, 6]	195 dni (IQR: 143-370)^;	N=21	2 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
<i>Uchikawa 2025</i>	5/8 [brak pkt za pyt. 1, 5, 6]	bd. leczenie od 11.2009 do 11.2023	STRIDE: N=17 SOR: N=3 A+B: N=77	1 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
<i>Tomonari 2025</i>	Nie oceniono	200 dni (IQR: 120-345).	N=95	13 (Japonia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych

* autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i finansowania;

† do badania włączono 30 pacjentów, 20 z nich otrzymywało schemat STRIDE, spośród nich tylko 10 jako pierwszą linię leczenia;

^ mediana okresu obserwacji dla całej włączonej populacji, uwzględniającej pacjentów w 1 linii leczenia oraz w dalszych liniach leczenia;

Skala NICE: 8 pytań punktowanych 1 pkt za odpowiedź tak, 0 za odpowiedź nie. Pytania: 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Przeżycie całkowite

Tabela 20. Ocena przeżycia całkowitego w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, schemat STRIDE.

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

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

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

W badaniu *Uchikawa 2025* przedstawiono ocenę przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych różnymi terapiami 1. linii. Mediana OS pacjentów leczonych schematem STRIDE wyniosła 16,0 mies., dla terapii SOR – 9,5 mies., a dla leczenia skojarzonego A+B - 22,3 mies. Autorzy badania podali, że różnice były istotne statystycznie dla porównania SOR względem pozostałych terapii, ale nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapią STRIDE a terapią A+B. Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Ocena przeżycia całkowitego w badaniu Uchikawa 2025; schemat STRIDE, SOR, A+B.

Badanie	STRIDE	SOR	A+B
<i>Uchikawa 2025</i>	N=17 mediana OS: 16,0 mies.	N=236* mediana OS: 9,5 mies.	N=77 mediana OS: 22,3 mies.

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

Przeżycie wolne od progresji choroby

Tabela 22. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, schemat STRIDE.

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

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

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

Odpowiedź na leczenie

Tabela 23. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, schemat STRIDE.

Badanie	N	CR	PR	StD	PD	ORR	DCR
Kryteria RECIST							
<i>Fujii 2024</i>	21	0 (0,0%)	11 (52,4%)	4 (19,0%)	6 (28,6%)	11 (52,4%)	15 (71,4%)
<i>Fujiwara 2024</i>	10	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (60,0%)	4 (40,0%)	0 (0,0%)	6 (60,0%)
<i>Ito 2024</i>	58	3 (5,2%*)	8 (13,8%*)	26 (44,8%*)	21 (36,2%*)	11* (19,0%)	37* (63,8%)
<i>Shao 2025</i>	10	3 (30%)	3 (30%)	3 (30%)	bd.	6 (60%*)	9 (90%*)
<i>Shimose 2024</i>	44	3* (6,8%)	4* (9,0%)	22* (50,0%)	15* (34,2%)	7* (15,8%)	29* (65,8%)
<i>Tomonari 2024</i>	21	1 (4,8%)	4 (19,0%)	12 (57,1%)	4 (19,0%)	5* (23,8%)	17* (83,9%)
<i>Tomonari 2025</i>	95	7 (7,4%)	16 (16,8%)	36 (37,9%)	36 (37,9%)	24,2%	62,1%
Zmodyfikowane kryteria RECIST (mRECIST)							
<i>Fujii 2024</i>	20 [^]	0 (0,0%)	12 (57,1%)	2 (9,5%)	6 (28,6%)	12 (57,1%)	14 (66,7%)
<i>Fujiwara 2024</i>	10	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (70,0%)	3 (30,0%)	0 (0,0%)	7 (70,0%)
<i>Tomonari 2024</i>	21	1 (4,8%)	4 (19,0%)	13 (61,9%)	3 (14,3%)	5* (23,8%)	18* (85,7%)
<i>Tomonari 2025</i>	91	10 (11,0%)	14 (15,4%)	32 (35,2%)	35 (38,5%)	26,4%	61,6%

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] u 1 pacjenta nie wykonano oceny według zmodyfikowanych kryteriów RECIST.

CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, StD – choroba stabilna, PD – odpowiedź częściowa, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (CR + PR), DCR – kontrola choroby (ORR + StD).

Odpowiedź na leczenie była zróżnicowana pomiędzy analizowanymi badaniami – obiektywną odpowiedź (sumę odpowiedzi całkowitej oraz częściowej) odnotowano u 15,8% chorych z badania *Shimose 2024*, 19,0% chorych w badaniu *Ito 2024*, 23,8% chorych z próby *Tomonari 2024*, 52,4% chorych z badania *Fujii 2024* oraz u 24,2% chorych z badania *Tomonari 2025*. W przypadku badania *Fujiwara 2024* (gdzie uwzględniono jedynie 10 pacjentów leczonych w 1 linii), nie odnotowano żadnego przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie. Z kolei w badaniu *Shao 2025*, w którym również było 10 chorych wcześniej nieleczonych, ORR uzyskało 60% pacjentów, po 30% CR i PR. Kontrolę choroby (DCR) stwierdzono u 90% pacjentów. Ogółem, całkowitą odpowiedź stwierdzano rzadko, natomiast większość obiektywnych odpowiedzi obserwowanych w badaniach stanowiły odpowiedzi częściowe. Stosunkowo duży odsetek pacjentów uzyskiwał kontrolę choroby (sumę odpowiedzi obiektywnej i choroby stabilnej): od 60% w badaniu *Fujiwara 2024* do 83,9% w badaniu *Tomonari 2024*.

W alternatywnej ocenie odpowiedzi wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST obserwowano podobne zależności i odsetki odpowiedzi, co w analizie na podstawie standardowych kryteriów.

4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

4.2.3.1. DURWALUMAB + TREMELIMUMAB vs ATEZOLIZUMAB + BEWACYZUMAB (porównanie pośrednie)

Tabela 24. Porównanie oceny bezpieczeństwa; STRIDE vs A+B; badania HIMALAYA i IMbrave150.

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

W ramach oceny bezpieczeństwa, analiza MAIC nie wykazała istotnych różnic pomiędzy schematami STRIDE oraz A+B, OR=0,73 (95%CI: 0,44; 1,19) dla oceny AEs w stopniu 3. lub 4., oraz OR=0,49 (95%CI: 0,23; 1,04) dla oceny AEs prowadzących do zakończenia leczenia. W a

4.2.3.2. DURWALUMAB + TREMELIMUMAB vs SORAFENIB (badanie RCT HIMALAYA)

W tabelach przedstawiono wyłącznie AEs, gdzie wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami.

4.2.3.2.1. Ogólne kategorie AEs

Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa – ogólne kategorie AEs; STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

AEs, n (%)	HIMALAYA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SOR (N = 374)		
AEs występujące podczas leczenia (TEAEs)				
Jakiegolwiek ciężkie AEs ^s	164 (42,3%)	113 (30,2%)	1,39 (1,15; 1,70) p=0,0003	0,12 (0,05; 0,19) NNH=8 (5; 19)
AEs prow. do opóźnienia podania dawki	134 (34,5%)	178 (47,6%)	0,73 (0,61; 0,86) p = 0,0003	-0,13 (-0,20; -0,06) NNT = 8 (6; 17); p = 0,0002
AEs o podłożu immun.	139 (35,8%)	64 (16,5%)	2,09 (1,61; 2,71) p < 0,0001	0,19 (0,13; 0,25) NNH = 6 (5; 8); p < 0,0001
AEs o podłożu immun. prowadzące do zakończenia leczenia	22 (5,7%)	6 (1,6%)	3,53 (1,45; 8,62) p = 0,0055	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 25 (15; 70); p = 0,0024
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs o podłożu immun.	41 (10,6%)	4 (1,1%)	9,88 (3,57; 27,31) p < 0,0001	0,09 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 16); p < 0,0001
AEs o podłożu immun. wymagające dużych dawek GKS	78 (20,1%)	7 (1,9%)	10,74 (5,02; 22,97) p < 0,0001	0,18 (0,14; 0,22) NNH = 6 (5; 8); p < 0,0001

AEs, n (%)	HIMALAYA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SOR (N = 374)		
AEs w 3. lub 4. st. nasilenia o podłożu immun.	49 (12,6%)	9 (2,4%)	5,25 (2,62; 10,53) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,14) NNH = 10 (8; 16); p < 0,0001
AEs o podłożu immun. prow. do zgonu	6 (1,5%)	0 (0%)	12,53 (0,71; 221,68) p = 0,0846	0,02 (0,00; 0,03); p = 0,0223
AEs związane z leczeniem				
Jakiegokolwiek AEs	294 (75,8%)	317 (84,8%)	0,89 (0,83; 0,96) p = 0,0019	-0,09 (-0,15; -0,03) NNT = 12 (7; 30); p = 0,0017
Jakiegokolwiek ciężkie AEs ^{\$}	68 (17,5%)	37 (9,9%)	1,77 (1,22; 2,58) p=0,0028	0,08 (0,03; 0,12) NNH = 13 (8; 36)
AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia	100 (25,8%)	138 (36,9%)	0,70 (0,56; 0,87) p = 0,0011	-0,11 (-0,18; -0,05) NNT = 9 (6; 22); p = 0,0009
AEs prowadzące do opóźnienia podania dawki	83 (21,4%)	144 (38,5%)	0,56 (0,44; 0,70) p < 0,0001	-0,17 (-0,24; -0,11) NNT = 6 (5; 10); p < 0,0001
AEs o podłożu immun.	134 (34,5%)	21 (5,6%)	6,15 (3,97; 9,53) p < 0,0001	0,29 (0,24; 0,34) NNH = 4 (3; 5); p < 0,0001
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs o podłożu immun.	41 (10,6%)	4 (1,1%)	9,88 (3,57; 27,31) p < 0,0001	0,09 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 16); p < 0,0001
AEs w 3. lub 4. st. nasilenia o podłożu immun.	49 (12,6%)	9 (2,4%)	5,25 (2,62; 10,53) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,14) NNH = 10 (8; 16); p < 0,0001
AEs o podłożu immun. prow. do zgonu	6 (1,5%) [#]	0 (0%)	12,53 (0,71; 221,68) p = 0,0846	0,02 (0,00; 0,03); p = 0,0223
* obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych; \$ obliczono przez Agencję (dane z publikacji Rimassa 2025 uwzględnionej w uzupełnieniu wymagań minimalnych zawierającej najbardziej aktualne wyniki) ^ obejmowały: miastenie, zaburzenia układu nerwowego, zapalenie mięśnia sercowego, ostry zespół niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby oraz zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (u 2 chorych); ^^ w tym: krwawk mózgu, niewydolność wątroby i krwimocz; # obejmowały: zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie mięśnia sercowego, miastenie i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (u 2 chorych).				

W przypadku AEs występujących podczas leczenia (treatment-emergent AEs) w wielu analizowanych przypadkach nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami, w tym dla jakiegokolwiek AEs, AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia, AEs prowadzące do przerwania leczenia czy AEs prowadzących do zgonu. Stwierdzono natomiast, że ryzyko występowania jakiegokolwiek ciężkich AEs, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym wymagających dużych dawek GKS, AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym, AEs o podłożu immunologicznym, ciężkich AEs o podłożu immunologicznym i AEs o podłożu immunologicznym prowadzących do zakończenia leczenia było istotnie wyższe w grupie STRIDE w porównaniu do grupy SOR, odpowiednio RR=1,36 (95%CI: 1,12; 1,66), NNH=10 (95%CI: 6; 25), p=0,0021, RR=10,74 (95%CI: 5,02; 22,97), NNH=6 (95%CI: 5; 8), p<0,0001, RR=5,25 (95%CI: 2,62; 10,53), NNH=10 (95%CI: 8; 16), p<0,0001, RR=2,09 (95%CI: 1,61; 2,71), NNH=6 (95%CI: 5; 9), p<0,0001, RR=9,88 (95%CI: 3,57; 27,31), NNH=11 (95%CI: 8; 16), p<0,0001 i RR=3,53 (95%CI: 1,45; 8,62), NNH=25 (95%CI: 15; 70), p=0,0055. Z kolei AEs prowadzące do opóźnienia podania dawki były znacząco rzadsze podczas terapii STRIDE, RR=0,73 (95%CI: 0,61; 0,86), NNT=8 (95%CI: 6; 17), p=0,0003.

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

W przypadku pozostałych AEs³ nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

³ Brak różnic istotnych statystycznie: Jakiegokolwiek AEs, AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia, AEs prowadzące do przerwania leczenia, AEs prowadzące do zgonu i Wątrobowe AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia

4.2.3.2.2. Poszczególne AEs

Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs; STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

AEs, n (%)	HIMALAYA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SOR (N = 374)		
Bez względu na stopień nasilenia				
Biegunka	103 (26,5%)	167 (44,7%)	0,59 (0,49; 0,73) p < 0,0001	-0,18 (-0,25; -0,11) NNT = 6 (5; 9); p < 0,0001
Ból brzucha	46 (11,9%)	63 (16,8%)	0,70 (0,49; 1,00) p = 0,0509	-0,05 (-0,10; 0,00); p = 0,0493
Świąd	89 (22,9%)	24 (6,4%)	3,57 (2,33; 5,48) p < 0,0001	0,17 (0,12; 0,21) NNH = 7 (5; 9); p < 0,0001
Wysypka	87 (22,4%)	51 (13,6%)	1,64 (1,20; 2,25) p = 0,0020	0,09 (0,03; 0,14) NNH = 12 (8; 30); p = 0,0015
Łysienie	2 (0,5%)	53 (14,2%)	0,04 (0,01; 0,15) p < 0,0001	-0,14 (-0,17; -0,10) NNT = 8 (6; 10); p < 0,0001
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	3 (0,8%)	174 (46,5%)	0,02 (0,01; 0,05) p < 0,0001	-0,46 (-0,51; -0,41) NNT = 3 (2; 3); p < 0,0001
Zwiększona aktywność AST	48 (12,4%)	24 (6,4%)	1,93 (1,21; 3,08) p = 0,0061	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (10; 55); p = 0,0045
Zwiększona aktywność ALT	36 (9,3%)	20 (5,3%)	1,74 (1,02; 2,94) p = 0,0407	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 26 (14; 397); p = 0,0362
Zwiększenie aktywności amylazy	29 (7,5%)	10 (2,7%)	2,80 (1,38; 5,66) p = 0,0042	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 21 (13; 59); p = 0,0023
Zwiększenie aktywności lipazy	34 (8,8%)	15 (4,0%)	2,18 (1,21; 3,94) p = 0,0095	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 77); p = 0,0069
Bezsenna	40 (10,3%)	16 (4,3%)	2,41 (1,37; 4,23) p = 0,0022	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (11; 43); p = 0,0012
Niedoczynność tarczycy	47 (12,1%)	16 (4,3%)	2,83 (1,63; 4,90) p = 0,0002	0,08 (0,04; 0,12) NNH = 13 (9; 26); p < 0,0001
Nadciśnienie tętnicze	23 (5,9%)	68 (18,2%)	0,33 (0,21; 0,51) p < 0,0001	-0,12 (-0,17; -0,08) NNT = 9 (6; 13); p < 0,0001
3. lub 4. stopień nasilenia				
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	0 (0%)	34 (9,1%)	0,01 (0,00; 0,23) p = 0,0027	-0,09 (-0,12; -0,06) NNT = 11 (9; 17); p < 0,0001
Zwiększenie aktywności amylazy	14 (3,6%)	4 (1,1%)	3,37 (1,12; 10,16) p = 0,0306	0,03 (0,00; 0,05) NNH=40 (22; 244); p=0,0194
Zwiększenie aktywności lipazy	24 (6,2%)	11 (2,9%)	2,10 (1,05; 4,23) p = 0,0372	0,03 (0,00; 0,06) NNH=31 (17; 335); p=0,0309
Nadciśnienie tętnicze	7 (1,8%)	23 (6,1%)	0,29 (0,13; 0,68) p = 0,0040	-0,04 (-0,07; -0,02) NNT = 24 (15; 64); p = 0,0021

* obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

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

Dla oceny AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia znamienne mniejsze ryzyko pojawienia się podczas terapii STRIDE w odniesieniu do grupy SOR odnotowano dla zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (RR=0,01 [95%CI: 0,00; 0,23], NNT=11 [95%CI: 9; 17], p = 0,0027) i nadciśnienia (RR=0,29 [95%CI: 0,13; 0,68], NNT=24 [95%CI:

15; 64], $p=0,0040$). Znamienne częściej w grupie STRIDE odnotowano natomiast zwiększenie aktywności amylazy, $RR=3,37$ (95%CI: 1,12; 10,16), $NNH=40$ (95%CI: 22; 244), $p=0,0306$ i zwiększenie aktywności lipazy, $RR=2,10$ (95%CI: 1,05; 4,23), $NNH=31$ (95%CI: 17; 335), $p=0,0372$.

W przypadku pozostałych AEs⁴ nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

4.2.3.2.3. Poszczególne AEs związane z leczeniem

Tabela 27. Poszczególne AEs związane z leczeniem; STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

AEs, n (%)	HIMALAYA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SOR (N = 374)		
Bez względu na stopień nasilenia				
Niedoczynność tarczycy	42 (10,8%)	8 (2,1%)	5,06 (2,41; 10,63) p < 0,0001	0,09 (0,05; 0,12) NNH = 12 (9; 19); p < 0,0001
Nadciśnienie tętnicze	3 (0,8%)	56 (15,0%)	0,05 (0,02; 0,16) p < 0,0001	-0,14 (-0,18; -0,10) NNT = 8 (6; 10); p < 0,0001
Biegunka	64 (16,5%)	145 (38,8%)	0,43 (0,33; 0,55) p < 0,0001	-0,22 (-0,28; -0,16) NNT = 5 (4; 7); p < 0,0001
Łysienie	1 (0,3%)	47 (12,6%)	0,02 (0,00; 0,15) p = 0,0001	-0,12 (-0,16; -0,09) NNT = 9 (7; 12); p < 0,0001
Zespół erytrodyzestezii dłoniowo-podeszwowej	2 (0,5%)	164 (43,9%)	0,01 (0,00; 0,05) p < 0,0001	-0,43 (-0,48; -0,38) NNT = 3 (3; 3); p < 0,0001
Świąd	66 (17,0%)	21 (5,6%)	3,03 (1,89; 4,85) p < 0,0001	0,11 (0,07; 0,16) NNH = 9 (7; 15); p < 0,0001
Wysypka	76 (19,6%)	46 (12,3%)	1,59 (1,14; 2,23) p = 0,0069	0,07 (0,02; 0,12) NNH = 14 (9; 48); p = 0,0057
Astenia	11 (2,8%)	27 (7,2%)	0,39 (0,20; 0,78) p = 0,0076	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 23 (14; 78); p = 0,0056
Zmęczenia	30 (7,7%)	55 (14,7%)	0,53 (0,34; 0,80) p = 0,0028	-0,07 (-0,11; -0,03) NNT = 15 (9; 40); p = 0,0022
Zwiększenie aktywności amylazy	21 (5,4%)	4 (1,1%)	5,06 (1,75; 14,60) p = 0,0027	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 24 (15; 54); p = 0,0006
Zwiększenie aktywności AST	22 (5,7%)	10 (2,7%)	2,12 (1,02; 4,42) p = 0,0447	0,03 (0,00; 0,06) NNH = 34 (18; 577); p = 0,0375
Zwiększenie aktywności lipazy	25 (6,4%)	10 (2,7%)	2,41 (1,17; 4,95) p = 0,0166	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 27 (15; 121); p = 0,0120
3. lub 4. stopień nasilenia				
Nadciśnienie tętnicze	1 (0,3%)	20 (5,3%)	0,05 (0,01; 0,36) p = 0,0030	-0,05 (-0,07; -0,03) NNT = 20 (14; 37); p < 0,0001
Zespół erytrodyzestezii dłoniowo-podeszwowej	0 (0%)	33 (8,8%)	0,01 (0,00; 0,23) p = 0,0029	-0,09 (-0,12; -0,06) NNT = 12 (9; 17); p < 0,0001
Astenia	2 (0,5%)	9 (2,4%)	0,21 (0,05; 0,98) p = 0,0478	-0,02 (-0,04; 0,00) NNT = 53 (28; 549); p = 0,0301
Zwiększenie aktywności amylazy	10 (2,6%)	1 (0,3%)	9,64 (1,24; 74,93) p = 0,0303	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 44 (26; 155); p = 0,0064

* obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

W przypadku oceny AEs związanych z leczeniem bez względu na stopień nasilenia istotnie częściej podczas terapii STRIDE w porównaniu do leczenia SOR występowały: niedoczynność tarczycy ($RR=5,06$ [95%CI: 2,41; 10,63], $NNH=12$ [95%CI: 9; 19], $p<0,0001$), świąd ($RR=3,03$ [95%CI: 1,89; 4,85], $NNH=9$ [95%CI: 7; 15], $p<0,0001$), wysypka ($RR=1,59$ [95%CI: 1,14; 2,23], $NNH=14$ [95%CI: 9; 48], $p=0,0069$), zwiększenie aktywności amylazy ($RR=5,06$ [95%CI: 1,75; 14,60], $NNH=24$ [95%CI: 15; 54], $p=0,0027$), zwiększenie aktywności AST

⁴ Brak różnic istotnych statystycznie: Zaparcia, Nudności, Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, Zmniejszenie apetytu, Astenia, Zmęczenie, Gorączka, Obrzęk obwodowy, Kaszel, Niedokrwistość, Hiperkaliemia, Hipokaliemia i Hiponatremia (wszystkie wymienione w dowolnym lub 3./4. st.) oraz Biegunka, Ból brzucha, Świąd, Wysypka, Łysienie, Zwiększona aktywność AST, Zwiększona aktywność ALT, Bezsennność i Niedoczynność tarczycy (wszystkie wymienione w 3./4. st.)

(RR=2,12 [95%CI: 1,02; 4,42], NNH=34 [95%CI: 18; 577], p=0,0447) i zwiększenie aktywności lipazy (RR=2,41 [95%CI: 1,17; 4,95], NNH=27 [95%CI: 15; 121], p=0,0166). Z kolei znamienne mniejsze ryzyko pojawienia się podczas leczenia STRIDE w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczyło: nadciśnienia (RR=0,05 [95%CI: 0,02; 0,16], NNT=8 [95%CI: 6; 10], p<0,0001), biegunki (RR=0,43 [95%CI: 0,33; 0,55], NNT=5 [95%CI: 4; 7], p<0,0001), łysienia (RR=0,02 [95%CI: 0,00; 0,15], NNT=9 [95%CI: 7; 12], p<0,0001), zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (RR=0,01 [95%CI: 0,00; 0,05], NNT=3 [95%CI: 3; 3], p<0,0001), astenii (RR=0,39 [95%CI: 0,20; 0,78], NNT=23 [95%CI: 14; 78], p=0,0076) i zmęczenia (RR=0,53 [95%CI: 0,34; 0,80], NNT=15 [95%CI: 9; 40], p=0,0028).

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

W przypadku pozostałych AEs⁵ nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

4.2.3.2.4. Kategorie ciężkich AEs

Tabela 28. Kategorie ciężkich AEs; zaktualizowana analiza: 4 lata obserwacji; STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

Kategoria AEs, n (%)	HIMALAYA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SOR (N = 374)		
Bez względu na stopień nasilenia				
Zakażenia i zarażenia	46 (11,9%)	24 (6,4%)	1,85 (1,15; 2,96) p = 0,0109	0,05 (0,01; 0,10) NNH = 19 (11; 73); p = 0,0087
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	18 (4,6%)	7 (1,9%)	2,48 (1,05; 5,87) p = 0,0389	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 37 (19; 379); p = 0,0302
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	9 (2,3%)	0 (0%)	18,32 (1,07; 313,58) p = 0,0448	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 44 (26; 135); p = 0,0040

* obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

W większości kategorii ciężkich AEs⁶ nie stwierdzono różnic między STRIDE, a SOR, ale dla zakażeń i zarażeń, zaburzeń metabolizmu i odżywiania oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stwierdzono, że ryzyko ich występowania jest istotnie statystycznie wyższe w grupie STRIDE, odpowiednio RR=1,85 (95%CI: 1,15; 2,96), NNH=19 (95%CI: 11; 73), p=0,0109, RR=2,48 (95%CI: 1,05; 5,87), NNH=37 (95%CI: 19; 379), p=0,0389 i RR=18,32 (95%CI: 1,07; 313,58), NNH=44 (95%CI: 26; 135), p=0,0448.

4.2.3.2.5. Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym

Tabela 29. Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym; STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

AEs, n (%)	HIMALAYA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SOR (N = 374)		
Zdarzenia wątrobowe	29 (7,5%)	1 (0,3%)	27,95 (3,83; 204,17) p = 0,0010	0,07 (0,05; 0,10) NNH = 14 (11; 23) p < 0,0001

⁵ Brak różnic istotnych statystycznie: Zwiększenie aktywności ALT (dowolny lub 3./4. stopień), Niedoczynność tarczycy (3./4. stopień), Biegunka (3./4. stopień), Łysienie (3./4. stopień), Świąd (3./4. stopień), Wysypka (3./4. stopień), Zmęczenie (3./4. stopień), Zwiększenie aktywności AST (3./4. stopień) i Zwiększenie aktywności lipazy (3./4. stopień)

⁶ Brak różnic istotnych statystycznie: Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), Zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego, Zaburzenia układu immunologicznego, Zaburzenia endokrynologiczne, Zaburzenia psychiczne, Zaburzenia układu nerwowego, Zaburzenia oka, Zaburzenia ucha i błędnika, Zaburzenia serca, Zaburzenia naczyń, Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, Zaburzenia nerkowe i układu moczowego, Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania i Urazy, zatrucia i powikłania procedur

AEs, n (%)	HIMALAYA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SOR (N = 374)		
Biegunka/zapalenie jelita grubego	20 (5,2%)	0 (0%)	39,52 (2,40; 651,15) p = 0,0101	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 20 (14; 35) p < 0,0001

* obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

W większości analizowanych przypadków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między wyróżnionymi grupami⁷, jedynie zdarzenia wątrobowe i biegunka/zapalenie jelita grubego występowały istotnie statystycznie częściej w grupie STRIDE niż w grupie SOR, odpowiednio RR=27,95 (95%CI: 3,83; 204,17), NNH=14 (95%CI: 11; 23), p=0,0010 i RR=39,52 (95%CI: 2,40; 651,15), NNH=20 (95%CI: 14; 35), p=0,0101.

4.2.3.2.6. Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zakończenia leczenia

Tabela 30. Poszczególne AEs o podłożu immunologicznym, które doprowadziły do zakończenia leczenia; STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

AEs, n (%)	HIMALAYA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SOR (N = 374)		
Zdarzenia wątrobowe	9 (2,3%)	0 (0%)	18,32 (1,07; 313,58), p=0,0448	0,02 (0,01; 0,04) NNH=44 (26; 135), p=0,0040

* obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

W większości analizowanych przypadków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami⁸, jedynie zdarzenia wątrobowe prowadzące do zakończenia terapii odnotowano istotnie częściej w grupie STRIDE niż w grupie SOR, odpowiednio RR=18,32 (95%CI: 1,07; 313,58), NNH=44 (95%CI: 26; 135), p=0,0448.

4.2.3.2.7. Wątrobowe AEs

Tabela 31. Wątrobowe AEs; STRIDE vs SOR; badanie HIMALAYA.

AEs, n (%)	HIMALAYA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	STRIDE (N = 388)	SOR (N = 374)		
Jakiegokolwiek wątrobowe AEs				
Zwiększenie aktywności ALT	36 (9,3%)	20 (5,3%)	1,74 (1,02; 2,94) p = 0,0407	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 26 (14; 397); p=0,0362
Zwiększenie aktywności AST	48 (12,4%)	24 (6,4%)	1,93 (1,21; 3,08) p = 0,0061	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (10; 55); p = 0,0045
Jakiegokolwiek niezakaźne zapalenie wątroby	19 (4,9%)	0 (0%)	37,60 (2,28; 620,45) p = 0,0112	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 21 (15; 38); p < 0,0001
Zapalenie wątroby	13 (3,4%)	0 (0%)	26,03 (1,55; 436,28) p = 0,0235	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 30 (20; 67); p = 0,0004
Wątrobowe AEs związane z prowadzonym leczeniem				
Zwiększenie aktywności AST	22 (5,7%)	10 (2,7%)	2,12 (1,02; 4,42) p = 0,0447	0,03 (0,00; 0,06) NNH=34 (18; 577); p=0,0375
Jakiegokolwiek niezakaźne zapalenie wątroby	18 (4,6%)	0 (0%)	35,67 (2,16; 589,75) p = 0,0125	0,05 (0,02; 0,07) NNH=22 (15; 41); p < 0,0001
Zapalenie wątroby	13 (3,4%)	0 (0%)	26,03 (1,55; 436,28) p = 0,0235	0,03 (0,01; 0,05) NNH=30 (20; 67); p= 0,0004

* obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

W przypadku jakiegokolwiek wątrobowych AEs istotne różnice na niekorzyść STRIDE odnotowano dla zwiększenia aktywności ALT (RR=1,74 [95%CI: 1,02; 2,94], NNH=26 [95%CI: 14; 397], p=0,0407), zwiększenia aktywności AST (RR=1,93 [95%CI: 1,21; 3,08], NNH=17 [95%CI: 10; 55], p=0,0045), jakiegokolwiek niezakaźnego zapalenia

⁷ Brak różnic istotnych statystycznie: Zapalenie płuc, Niewydolność nadnerczy, Zdarzenia związane z nadczynnością tarczycy, Zapalenie przysadki mózgowej, Zdarzenia związane z niedoczynnością tarczycy, Zapalenie tarczycy, Zdarzenia nerkowe, Zapalenie skóry/wysypka, Zapalenie mięśnia sercowego, Miastenia (myasthenia gravis), Zapalenie mięśni i Inne rzadkie/różne

⁸ Brak różnic istotnych statystycznie: Zapalenie płuc, Niewydolność nadnerczy, Zdarzenia nerkowe, Zapalenie skóry/wysypka, Zapalenie mięśnia sercowego, Zapalenie mięśni i Inne rzadkie/różne.

wątroby (RR=37,74 [95%CI: 2,28; 620,45], NNH=21 [95%CI: 15; 38], p=0,0112) i zapalenia wątroby (RR=26,03 [95%CI: 1,55; 436,28], NNH=30 [95%CI: 20; 67], p=0,0235).

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

W przypadku pozostałych AEs⁹ nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

4.2.3.3. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Informacje odnośnie do analizy bezpieczeństwa w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz oceny kategorii zdarzeń w analizowanych badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej podsumowano w tabeli poniżej. W tabeli zamieszczono AEs występujące z częstotliwością co najmniej 5% w którejkolwiek kategorii. Ocena bezpieczeństwa przedstawiono w trzech analizowanych badaniach: Fujiwara 2024, Shimose 2024 oraz Tomonari 2024.

Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, schemat STRIDE.

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

⁹ Brak różnic istotnych statystycznie: Jakiegokolwiek wątrobowe AEs i wątrobowe AEs związane z prowadzonym leczeniem: Jakiegokolwiek AEs, Wodobrzusze, AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia, Jakiegokolwiek objawy lub nieprawidłowości w badaniach związane z wątrobą, Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi, Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Nieprawidłowa funkcja wątroby, Ból wątroby, Hiperbilirubinemia, Hipoalbuminemia, Nieprawidłowe badanie czynności wątroby, Zwiększona czynność wątroby, Zwiększona aktywność transaminaz, Jakakolwiek niewydolność wątroby, włóknienie i marskość wątroby oraz inne stany związane z uszkodzeniem wątroby, Krwotok z żylaków żołądka, Marskość wątroby, Encefalopatia wątrobową, Niewydolność wątroby, Uszkodzenie komórek wątroby, Zespół wątrobowo-nerkowy, Żylaki przełyku, Krwotok z żylaków przełyku, Gastropatia związana z nadciśnieniem wrotnym, Autoimmunologiczne zapalenie wątroby i Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym; Wątrobowe AEs związane z prowadzonym leczeniem: Zwiększenie aktywności ALT

Niewydolność tarczycy	<i>Fujiwara 2024</i>	1 (10,0%)	0 (0,0%)
Konieczność zastosowania sterydów w wysokiej dawce	<i>Shimose 2024</i>	12 (27,2%)	bd.
Wycofanie z badania	<i>Tomonari 2024</i>	5 (23,8%)	bd.
Zakończenie leczenia		4 (19,0%)	bd.

[^] w tym 22 (50%) ze zwiększoną aktywnością AST oraz 14 (31,8%) ze zwiększoną aktywnością ALT;

^{^^} w tym 5 (11,3%) ze zwiększoną aktywnością AST oraz 4 (9,1%) ze zwiększoną aktywnością ALT;

^{**} w badaniu *Tomonari 2024* obserwowano 0 (0,0%) zdarzeń niewydolności nadnerczy, więc przedstawione przypadki dotyczyły jedynie niewydolności przysadki.

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

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii durwalumabem (DURV) w skojarzeniu z tremelimumabem (TREM) w ramach schematu STRIDE (tremelimumab: 1 dawka 300 mg + durwalumab: 1500 mg co 4 tygodnie) przyjęto:

- Atezolizumab i bewacyzumab (schemat A+B) – w populacji z czynnościowym stanem wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh.

Komparator, zgodnie z proponowanym brzmieniem programu lekowego, został zdefiniowany poprawnie.

Populacja docelowa

Dorośli chorzy z rozpoznaniem zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*), u których nie stosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego. Populacja dodatkowo zawężona jest kryteriami określonymi propozycją brzmienia programu lekowego – szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.1. AE wnioskodawcy (str. 16-7)

Perspektywa

Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) przyjmując perspektywę wspólną (NFZ+pacjent) jako tożsamą.

Horyzont czasowy

Uwzględniono dwuletni horyzont czasowy analizy.

Model

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony de novo dla analizowanej technologii, który zbudowano w środowisku Microsoft Excel z użyciem narzędzi VBA (ang. *Visual Basic for Applications*) i zaadaptowano do warunków polskich poprzez modyfikacje skoroszytu i wprowadzenie lokalnych danych umożliwiających przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów.

Kalkulator umożliwia przeprowadzenie oszacowań analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie 2-letnim (104 tygodnie), uwzględniono koszty leków, ich podania, diagnostyki, monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Cykl w modelu jeden tydzień.

Uwzględniono dyskontowanie kosztów – 5%.

Nie uwzględniono korekty połowy cyklu (jej zastosowanie, wskazane na str. 26 AE, dotyczy wyłącznie modelu CUA, niewykorzystanego w dalszej części analizy – opis modelu CUA przedstawiono w rozdziale 4.8. AE wnioskodawcy).

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 4. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Nie dotyczy – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt interwencji;
- koszt komparatorów;
- koszt podania;
- koszt diagnostyki i monitorowania;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

W oszacowaniach kosztów przyjęto średnią wycenę punktu rozliczeniowego w zależności od rozliczanego świadczenia – metodykę i współczynniki przedstawiono w tabeli 13. AE wnioskodawcy (str. 47).

Dawkowanie leków określono na podstawie istniejącego i proponowanego brzmienia programu lekowego, w schematach 4-tygodniowych (STRIDE) i 3-tygodniowych (A+B). W przypadku schematu interwencji uwzględniono współczynnik względnej intensywności dawkowania (RDI), określony na 100% dla durwalumabu i 100% dla tremelimumabu.

Komentarz Agencji – zastosowano różne założenia dot. współczynnika RDI dla durwalumabu między analizą ekonomiczną i analizą wpływu na budżet.

Przyjęto założenie, iż pacjenci nie przerywają leczenia w analizowanym horyzoncie obserwacji.

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 4.8.3. AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

Koszt interwencji i komparatorów

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano cenę produktów leczniczych Imfinzi i Imjudo pozyskaną od podmiotu odpowiedzialnego.

Zaproponowano instrument podziału ryzyka (RSS) dla wnioskowanej technologii w postaci:

Koszt atezolizumabu określono na podstawie raportów refundacyjnych z roku 2024 (NFZ 02/09/2024 i UR NFZ 29/2024/IV), natomiast koszt bewacyzumabu – na podstawie komunikatu o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych (DGL 28/07/2025).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów ocenianych technologii lekowych.

Tabela 33. Średni koszt miesięczny i roczny stosowania technologii lekowych [w PLN] (AE wnioskodawcy)

Technologia		Średni koszt miesięczny		Średni koszt roczny	
		Pierwszy miesiąc	Kolejne miesiące	Pierwszy miesiąc	Kolejne miesiące
STRIDE	z RSS				
	bez RSS				
A+B		17 856,81 zł	17 856,81	214 281,78	214 281,78

Koszt podania

Przyjęto, że podania leków będą rozliczane w ramach procedury *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* (kod 5.08.07.0000003, 486,72 pkt.) – koszt podania wynosi zatem 861,49 zł.

Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt diagnostyki w programie lekowym określono na podstawie istniejącego świadczenia 5.08.08.0000009. Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, kabozantynib) – ryczałt roczny wynoszący 3 706 pkt., wycena – 6 559,62 zł. Nie uwzględniono kosztu monitorowania poza programem lekowym.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszt określono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia określonej w badaniu HIMALAYA i IMbrave150 oraz wycen z zakresu katalogu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (60/2025/DSOZ, dla zdarzeń niewymagających hospitalizacji) oraz z zakresu leczenia szpitalne (Statystyki NFZ¹⁰, dla zdarzeń wymagających hospitalizacji i rozliczanych w ramach JGP).

Oszacowany roczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyniósł:

- STRIDE: 317,37 zł
- A+B: 1 492,70 zł.

Użyteczności stanów zdrowia

Nie dotyczy – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej****Wyniki zdrowotne**

Nie dotyczy – analiza minimalizacji kosztów.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kosztów i wyniki ekonomiczne dla ocenianej technologii i komparatora w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ w określonym horyzoncie analizy.

Tabela 34. Zestawienie kosztów - perspektywa NFZ [w PLN] (model wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość Inkrementalna
Koszt leków (bez RSS)		396 271	
Koszt podania	22 144	29 793	-7 649
Koszt diagnostyki i monitorowania	12 961	12 961	0
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	627	2 949	-2 322
Koszt całkowity (bez RSS)		441 974	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie STRIDE w miejsce A+B jest tańsze w wariancie z RSS i droższe w wariancie bez RSS w ocenianym horyzoncie analizy. Głównym czynnikiem mającym wpływ na wnioskowanie są koszty technologii lekowych.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem przedstawienia badania RCT wykazującego przewagę z przyjętym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Przedstawiono dwa warianty oszacowań:

- zmiana ceny wyłącznie dla leku Imfinzi
- proporcjonalna zmiana cen obu wnioskowanych leków.

¹⁰ <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (dostęp: 20.08.2025 r.)

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 (kalkulacja względem technologii o najkorzystniejszym współczynniku efektów i kosztów) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ zgodnie z analizą wnioskodawcy.

Tabela 35. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (AE wnioskodawcy)

Wariant RSS	Lek	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [PLN/opak,]
Zmiana wyłącznie ceny leku Imfinzi		
Bez RSS	Imfinzi	
	Imjudo	
Z RSS	Imfinzi	
	Imjudo	
Proporcjonalna zmiana cen obu leków		
Bez RSS	Imfinzi	
	Imjudo	
Z RSS	Imfinzi	
	Imjudo	

W ocenie analityków Agencji powyższe ceny dla produktu leczniczego Imfinzi zostały przedstawione nieprawidłowo, tj.

). Oszacowana cena progowa, zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych, powinna wyrażać **cenę zbytu netto** (w analizach wnioskodawcy wskazywano jako cenę hurtową brutto por. str. 70-71 AE wnioskodawcy) produktu leczniczego, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

Niepewność parametryzacji testowano z uwzględnieniem dwóch metod analizy – analizy scenariuszowej oraz jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (OWSA, *one-way sensitivity analysis*), które przedstawiono w sposób łączny (dalej - analizy deterministyczne) w postaci 9 scenariuszy.

W analizie scenariuszowej analizy wrażliwości testowano założenia dot. braku dyskontowania kosztów, braku uwzględnienia krwawień oraz skrócenia horyzontu do jednego roku.

W ramach jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości testowano zmianę cen jednostkowych wnioskowanych produktów leczniczych o $\pm 5\%$ oraz zmianę wyceny punktu za świadczenia w programie lekowym o $\pm 10\%$.

Pełne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 8. AE wnioskodawcy, poniżej podsumowano wyniki najistotniejsze.

Analizy deterministyczne

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami najistotniejszymi parametrami jest:

W ramach analizy nie stwierdzono zmiany wnioskowania dot. efektywności kosztowej technologii.

Poniżej przedstawiono wykresy tornado dla wariantu z i bez RSS.



Rysunek 2. Wykresy tornado dla deterministycznych analiz wrażliwości – wariant: A) z RSS, B) bez RSS (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Nie przeprowadzono

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	NIE	Zastosowano analizę minimalizacji kosztów. Brak badań bezpośrednich (<i>head-to-head</i>) między interwencją a komparatorem wskazujących na porównywalną skuteczność, a także wskazane w analizie MAIC istotne statystycznie różnice dla punktu czas wolny od progresji choroby (<u>parametr decydujący o czasie trwania i kosztach leczenia terapii</u>), nie pozwala na wnioskowanie o terapeutycznej równorzędności ocenianych leków.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto 2-letni horyzont analizy, który może być niewystarczający do wykazania pełnych różnic w kosztach między porównywanymi interwencjami, w szczególności w kontekście wykazanych różnic dla PFS.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	?	Zgodnie z metodyką CMA – dyskontowano koszty stopą 5% rocznie. Dyskontowanie uwzględniono od drugiego roku analizy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Brak uwzględnienia efektów zdrowotnych w modelu
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Brak uwzględnienia efektów zdrowotnych w modelu
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy i jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia założeń i struktury modelu

- W analizie przyjęto założenie o podobnej skuteczności ocenianych technologii, pomimo stwierdzenia istotnych statystycznie różnic dla PFS, który jest parametrem determinującym kosztochłonność terapii (zaprzeszanie leczenia), a także mającym wpływ na oszacowanie ewentualnych efektów klinicznych (nieuwzględnionych ze względu na metodykę analizy minimalizacji kosztów).

W ocenie analityków Agencji, w ocenianym problemie decyzyjnym należałoby przeprowadzić pełną analizę inkrementalną (CUA), z uwzględnieniem niepewności wokół głównych parametrów klinicznych opisanych badaniami HIMALAYA i IMbrave150 w celu określenia stabilności wnioskowania, a także efektu klinicznego (QALY) obserwowanego w dożywotnym horyzoncie analizy.

Dodatkowo – w kontekście obserwowanych wyników z rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Uchikawa 2025), gdzie mediana OS była numerycznie istotnie wyższa w ramieniu A+B (16 mies. vs. 22,3 mies.), pełna ocena niepewności poprawiłaby wiarygodność przedstawionych oszacowań.

co przedstawiono w rozdziale 5.3.2.

- W analizie nie uwzględniono populacji z przeciwwskazaniami do stosowania refundowanego schematu atezolizumab+bewacyzumab (np. z powodu istotnego ryzyka krwawień *a priori*), w której refundowany jest sorafenib. Pierwotnie analizy wnioskodawcy uwzględniały porównanie STRIDE vs SOR dla populacji z czynnościowym stanem wątroby w kategorii B7 na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh, jednakże populacja ta, w związku z modyfikacją treści wnioskowanego programu lekowego, nie jest aktualnie przedmiotem analizy, przez co wnioskodawca zmodyfikował treść opracowań, usuwając wyniki dot. oceny farmakoekonomicznej w tej populacji, które, z powodu zastosowania danych ITT (marginalna liczba chorych z Child-Pugh B7) można byłoby ekstrapolować na ocenę dla porównania w populacji z przeciwwskazaniami do A+B.
- W modelu CMA nie uwzględniono ryzyka przerwania leczenia niezależnie od przyczyny (TTD, ang. *time-to-treatment discontinuation*), co ma istotny wpływ na ocenę kosztochłonności stosowanych leków.
- Zastosowano różne założenia dot. współczynnika RDI dla durwalumabu między analizą ekonomiczną i analizą wpływu na budżet. W związku z powyższym stwierdzono różnice w oszacowaniach kosztochłonności terapii STRIDE między „uśrednionym” chorym w AE (oszacowania przeprowadzone głównie w arkuszu 'CMA') i BIA (obliczenia w arkuszu 'BIA_k_mies_zes' pochodzą z silnika modelu CUA), stąd wnioskowanie w zakresie kosztochłonności schematu z AE nie jest w pełni zgodne z wnioskowaniem z BIA, na co należy mieć szczególną uwagę w ocenie wyników wpływu na budżet płatnika.

Ograniczenia danych wejściowych

- Dane dotyczące efektywności klinicznej, które zastosowano do wskazania na kliniczną porównywalność interwencji i komparatora, pochodzą z różnych okresów obserwacji, co może ograniczać wiarygodność przeprowadzonego porównania, również po dopasowaniu o charakterystykę populacji (MAIC).
- Przyjęte koszty świadczeń dla zdarzeń niepożądanych realizowanych w ramach porad ambulatoryjnych mogą być nieadekwatne do warunków rzeczywistej praktyki klinicznej – przyjęta parametryzacja ma równocześnie marginalny wpływ na wyniki oszacowań.
- W modelu nie uwzględniono wstrzymania podania leków w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych – zgodnie z ChPL Imfinzi:

W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumab i podać kortykosteroidy (...) Po wstrzymaniu podawania można wznowić leczenie produktem IMFINZI i (lub) tremelimumabem w czasie do 12 tygodni, jeżeli nasilenie działań niepożądanych ulegnie zmniejszeniu do stopnia $\leq 1.$, a dawkę kortykosteroidów zredukowano do ≤ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę. Stosowanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumabu należy całkowicie zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 3. (ciężkie) i dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 4. (zagrożające życiu), z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.

Walidacja modelu

Wnioskodawca w ramach analizy zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz analizę konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi.

Walidacja wewnętrzna nie wykazała istotnych błędów związanych z wprowadzonymi danymi, zastosowanymi formułami oraz strukturą modelu obliczeniowego. W ramach oceny Agencji stwierdzono obecność błędów w zakresie szacowania cen progowych, które skutkowały zawyżeniem efektywnej ceny zbytu netto zrównującej koszt interwencji i komparatora. Przeprowadzono dodatkowe obliczenia, które przedstawiono w rozdziałach 5.2.2. oraz 5.3.2. niniejszej AWA.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono porównanie z odnalezionymi analizami farmakoekonomicznymi dotyczącymi ocenianego problemu decyzyjnego – wyszukiwanie i wyniki przedstawiono w rozdziałach 10. oraz 12. AE wnioskodawcy.

Komentarz Agencji – w ramach przedstawionej walidacji konwergencji nie zacytowano wszystkich wyników odnalezionych dokumentów. W raporcie CADTH 2023/2024¹¹ przedstawiono oszacowania CUA dla porównania STRIDE vs A+B, z których wynika, iż technologia jest tańsza (-106,572 CAD) i mniej skuteczna (-0,18 QALYg) w horyzoncie 15-letnim (ICUR = 592 067 CAD/QALYg). W ramach reanalizy CADTH, przy założeniu tożsamości efektów klinicznych, schemat STRIDE był droższy od A+B – w ramach porównania wskazano, iż koszt terapii zrównywał się ok. 60 tygodnia leczenia.

Odnaleziono dodatkowo analizę TLV 2024¹² - przyjęto zbliżoną skuteczność schematu STRIDE i A+B (wskazując równocześnie na niepewność ww. założenia). Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami (przy założeniu publicznie dostępnych cen produktów) koszt STRIDE był niższy od A+B o 267 583 SEK w oszacowaniach wnioskodawcy oraz wyższy o 488 149 SEK w oszacowaniach TLV (przyjęto założenia o dawkowaniu zgodnym z PFS dla STRIDE, dyskontowaniem kosztów =3% oraz cenami realnymi dla bewacyzumabu).

W ramach walidacji zewnętrznej porównano wyniki generowane w modelu z danymi obserwowanymi w badaniu *IMbrave150* dla ramienia sorafenibu – należy mieć jednak na uwadze, iż przeprowadzone porównanie nie dotyczy analizy minimalizacji kosztów.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Efektywna cena produktu leczniczego Tecentriq

W trakcie opracowywania analizy weryfikacyjnej pozyskano informację dot. decyzji refundacyjnych dla leku Tecentriq (atezolizumab) stosowanego w analizowanym wskazaniu, zgodnie z którą:



Przedstawione dane zostały zaimplementowane w oryginalnym modelu celem przedstawienia pełniejszych wyników analiz.

W celu „urealnienia” ponoszonych kosztów, w scenariuszu 2. uwzględniono krzywą czasu do przerwania leczenia, którą zastosowano dla obu leków, poprzez modyfikację kolumn =CMA!X60:AB163 do danych z kolumny =Engine (1)!W39:W1083. Scenariusz ten ujednolica podejście przedstawione w analizie wpływu na budżet.

Scenariusz 3. uwzględnia obie zaproponowane zmiany.

Wyniki przedstawiono w wariacie z RSS z perspektywy NFZ. Do oszacowania cen progowych przyjęto zmianę wyłącznie ceny leku Imfinzi jako technologii stosowanej w sposób ciągły.

¹¹ <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0308-Imfinzi-and-Imjudo-Combined-Report.pdf> [dostęp: 21.08.2025 r.]

¹² https://www.tlv.se/download/18.3af67bbe18d8293d56e3cb1d/1707744651218/bed240212_imjudo_4104-2022.pdf [dostęp: 21.08.2025 r., tłumaczenie maszynowe z zastosowaniem narzędzi Google]

Tabela 37. Opis scenariuszy analizy krokowej Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT	Uzasadnienie
1			Decyzja nr R231024362(K)/75W z 4.06.2024 r
2	Liniowe naliczanie kosztów	Uwzględnienie TTD STRIDE dla obu technologii	Urealnienie przebiegu leczenia w modelu, zgodnie z BIA
3	Wartości podstawowe	Uwzględnione scenariusze 1 i 2	Założenie Agencji

Tabela 38. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki farmakoekonomiczne oraz ceny progowe (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	Koszt STRIDE [PLN]	Koszt A+B [PLN]	ΔKoszt [PLN]	Progowa CZN [PLN/opak.]		
				Imfinzi – zgodnie z wnioskodawcą	Imfinzi – zgodnie z AOTMiT*	Imjudo
BC wnioskodawcy		441 974				
1						
2						
3						

* Zgodnie ze stanowiskiem przedstawionym w rozdziale 5.2.2. AWA.

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami w celu zrównania kosztochłonności technologii dla wariantu 3. CZN Imfinzi, przy założeniu braku zmienności ceny Imjudo, powinna być [REDACTED] względem proponowanej CZN [REDACTED]. Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami oraz inspekcją modelu stwierdzono, [REDACTED]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Horyzont czasowy

Dwuletni (lata 2026-2027)

Struktura modelu

W celu oszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika, w analizie wpływu na budżet posłużono się modelem ekonomicznym Wnioskodawcy, w szczególności krzywymi OS, PFS oraz TTD modelowanymi dla terapii DURV+TREM, który zmodyfikowano do warunków polskich. Ze względu na podobną skuteczność, jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii ATEZO+BEWA względem DURV+TREM zgodnie z analizą kliniczną, krzywe dla terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem przyjęto jako tożsame z krzywymi wnioskowanej terapii i wykorzystano je do oszacowania rozpatrywanych kosztów w kolejnych miesiącach. Wyznaczone wartości kosztowe mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (model w formie przepływu populacji). Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Komentarz Agencji – wskazywany model ekonomiczny (CUA) stanowi element porównania schematu STRIDE z sorafenibem i nie został w pełni zwalidowany i oceniony dla porównania ze skojarzeniem atezolizumab+bewacyzumab. W szczególności długość cykli modelu ekonomicznego i AWB są różne (odpowiednio tygodniowe i miesięczne), co może mieć wpływ na obserwowane różnice między kosztowością interwencji i komparatora.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

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

Udziały w rynku

Poniżej zamieszczono w tabelach udziały interwencji wnioskowanej i komparatora w scenariuszu istniejącym i nowym.

Tabela 39. Struktura rynku (udział i liczba pacjentów rozpoczynających leczenie) w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1.	Rok 2.
Udział w liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie		
DURV+TREM	0%	0%
ATEZO+BEWA	100%	100%
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		
DURV+TREM	0	0
ATEZO+BEWA		

Scenariusz nowy

Tabela 40. Prognozowany poziom zastępowania aktualnie refundowanych terapii przez technologię wnioskowaną w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1.	Rok 2.
Poziom zastępowania aktualnie stosowanych technologii przez IMFINZI+IMJUDO		
Rozpoczynający DURV+TREM zamiast ATEZO+BEWA		
Leczeni ATEZO+BEWA		
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		
Rozpoczynający DURV+TREM zamiast ATEZO+BEWA		
Leczeni ATEZO+BEWA		

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem wynosi w pierwszym roku i w drugim roku refundacji.

Uwzględnione koszty

- Koszty porównywanych interwencji (DURV+TREM, ATEZO+BEWA)
- Koszty podania leków,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty stanów zdrowia (PFS, progresja, dalsze leczenie)
- Koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Szczegółowe informacje dot. kosztocłonności przedstawiono w AE wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet**6.2.1. Wyniki analizy podstawowej****Wielkość populacji**

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Rok 1. (zakres min/max)	Rok 2. (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wariant z RSS

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria	Bez RSS		Z RSS	
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.
Wydatki w scenariuszu istniejącym [PLN]				
Koszty lekowe STRIDE, w tym:	0	0	0	0
• Imfinzi 500 mg	0	0	0	0
• Imjudo 300 mg	0	0	0	0
Koszty lekowe ATEZO+BEWA	17 121 813	30 290 181	17 121 813	30 290 181
Podanie leków	1 287 272	2 277 312	1 287 272	2 277 312
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	1 073 005	2 781 582	1 073 005	2 781 582
Leczenie zdarzeń niepożądanych	122 798	221 966	122 798	221 966
Dalsze leczenie	2 966 781	4 410 703	2 966 781	4 410 703
Opieka końca życia	1 251 455	2 924 373	1 251 455	2 924 373
Suma	23 823 124	42 906 117	23 823 124	42 906 117

Wydatki w scenariuszu nowym [PLN]				
Koszty lekowe STRIDE, w tym:				
• Imfinzi 500 mg				
• Imjudo 300 mg				
Koszty lekowe ATEZO+BEVA	11 985 269	18 035 535	11 985 269	18 035 535 zł
Podanie leków	1 203 569	2 065 904	1 203 569	2 065 904 zł
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	1 073 005	2 781 582	1 073 005	2 781 582 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	93 791	151 646	93 791	151 646 zł
Dalsze leczenie	2 966 781	4 410 703	2 966 781	4 410 703 zł
Opieka końca życia	1 251 455	2 924 373	1 251 455	2 924 373 zł
Suma	37 101 656	68 370 484		
Inkrementalne wydatki budżetowe [PLN]				
Koszty lekowe STRIDE, w tym:				
• Imfinzi 500 mg				
• Imjudo 300 mg				
Koszty lekowe ATEZO+BEVA	- 5 136 544	- 12 254 647	- 5 136 544	- 12 254 647
Podanie leków	- 83 703	-211 408	- 83 703	- 211 408
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	0	0	0	0
Leczenie zdarzeń niepożądanych	- 29 007	-70 319	- 29 007	- 70 319
Dalsze leczenie	0	0	0	0
Opieka końca życia	0	0	0	0
Suma	13 278 532	25 464 367		

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów IMFINZI i IMJUDO w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno [] zł i [] PLN w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu programu.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego IMFINZI we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [] PLN i [] PLN w scenariuszu nowym oraz 0 PLN w scenariuszu istniejącym. Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego IMJUDO wynosi kolejno [] PLN i [] PLN w scenariuszu nowym oraz 0 PLN w scenariuszu istniejącym.

Koszty lekowe terapii DURV+TREM stanowią główną składową różniącą się w porównanych scenariuszach.

Wariant bez RSS

W wariantcie bez RSS, inkrementalne wydatki płatnika wynoszą kolejno 13,3 mln PLN i 25,5 mln PLN w kolejnych latach horyzontu analizy.

Kwota refundacji produktu leczniczego IMFINZI w wariantcie bez uwzględnienia RSS wynosi kolejno [] w scenariuszu nowym oraz 0 PLN w scenariuszu istniejącym. Prognozowana kwota refundacji produktu leczniczego IMJUDO wynosi odpowiednio [] w scenariuszu nowym oraz 0 PLN w scenariuszu istniejącym.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Warianty skrajne (min. i maks.) z RSS

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wynoszą kolejno []

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym wynoszą kolejno []

Warianty skrajne (min. i maks.) bez RSS

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wynoszą kolejno [REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym wynoszą kolejno [REDACTED]

Analiza wrażliwości z RSS

Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w zakresie [REDACTED]. Największy wpływ na wyniki inkrementalne miała zmiana ceny leków IMFINZI i IMJUDO ([REDACTED] vs wariant podstawowy).

Analiza wrażliwości bez RSS

Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w zakresie [REDACTED]. Największy wpływ na wyniki inkrementalne miało brak uwzględnienia przyrostu pacjentów w populacji docelowej [REDACTED] vs wariant podstawowy). oraz podwyższenie ceny leków IMFINZI i IMJUDO [REDACTED] vs wariant podstawowy)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie uwzględniono możliwości przyrostu liczby pacjentów z pierwotnymi przeciwwskazaniami do terapii atezolizumabem i bewacyzumabem, którzy aktualnie stosują leczenie sorafenibem.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia oparto głównie na prognozach własnych wnioskodawcy, bez szerszego uzasadnienia tempa penetracji rynku przez wnioskowaną terapię.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W analizie nie uwzględniono możliwości przechodzenia pacjentów z pierwotnymi przeciwwskazaniami do terapii atezolizumabem i bewacyzumabem, którzy aktualnie stosują leczenie sorafenibem. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dz. onkologii 1/3 nowych rozpoznań to pacjenci kwalifikujący się do terapii pierwszej linii z przeciwwskazaniami do terapii atezolizumabem i bewacyzumabem, z których około połowa stosuje sorafenib.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Analizy wnioskodawcy uwzględniają oszacowania wielkości rynku określone z zastosowaniem danych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Dane są spójne z założeniami dot. deklarowanych dostaw obu leków
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego w oparciu o alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej) oraz analizę wrażliwości (kluczowych parametrów modelu)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

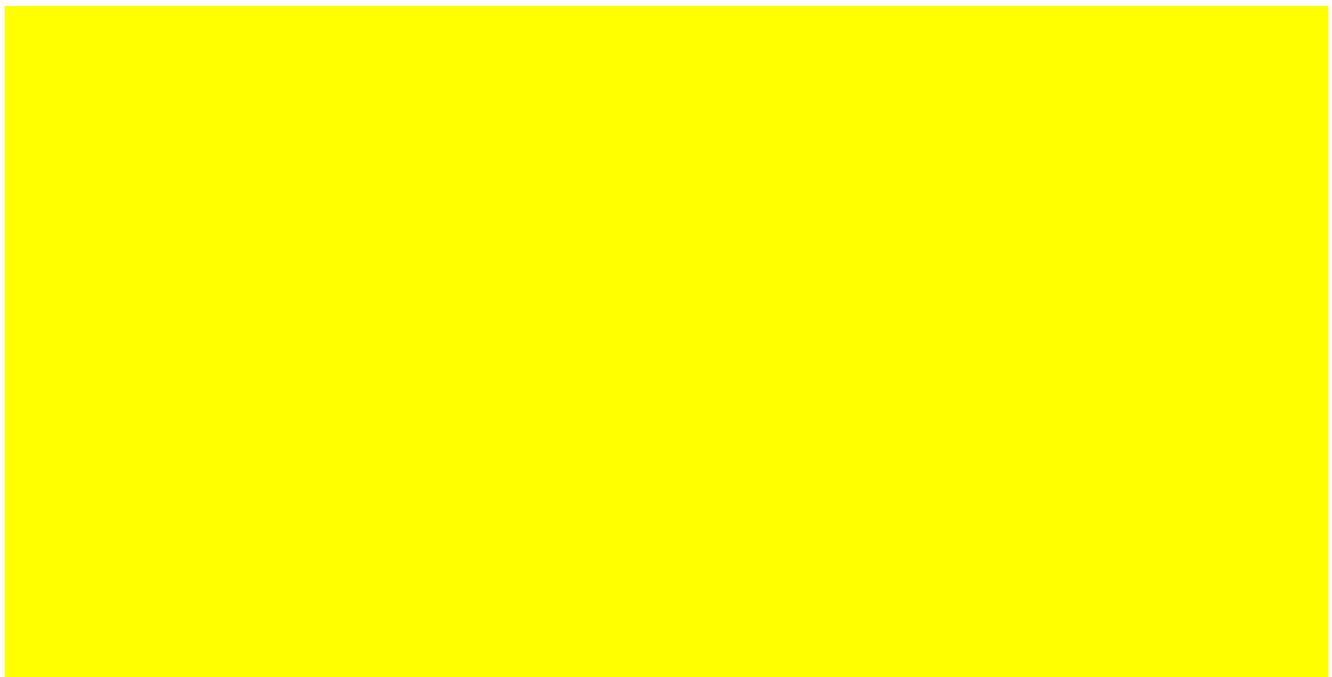
Ograniczenia założeń, danych i struktury modelu

- Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz struktura przejęcia rynku na podstawie wyłącznie liczby chorych kwalifikowanych do terapii z zastosowaniem refundowanego schematu atezolizumab+bewacyzumab, nie uwzględniając możliwości przechodzenia chorych z refundowanego w katalogu chemioterapii sorafenibu (do którego w modelu pacjenci włączani są jako leczenie kolejnej linii) oraz pomijając możliwość szerszej diagnostyki i kwalifikowania do terapii większej grupy pacjentów z zaawansowanym HCC.

Oszacowania liczebności populacji docelowej nie korespondują również z oszacowaniami liczby chorych spełniających kryteria zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w tabeli 4. (str. 27 AWB wnioskodawcy).

Struktura przejęcia rynku została określona arbitralnie, jednakże koresponduje z informacjami pozyskanymi od eksperta klinicznego (Konsultant Krajowy w dz. onkologii).

- W modelu BIA zastosowano rozkłady parametryczne oryginalnego modelu CUA, które nie zostały dostatecznie zwalidowane w kontekście projekcji przeżycia wolnego od progresji/ przeżycia całkowitego/ czasu do przerwania terapii, co ma wpływ na kosztochłonność ocenianych technologii. W ocenie analityków wybór krzywej „Odds, 3 knots”, pomimo jednego z najlepszych wyników dopasowania statystycznego w ujęciu AIC/BIC, wizualnie nie jest właściwym na co wskazuje zestawienie z krzywą Kaplana-Meiera, w szczególności jej odcinek między pierwszym a trzecim rokiem.



Rysunek 3. Ekstrapolacja krzywej PFS - model sklepany z różną liczbą węzłów (model wnioskodawcy)

- Celem analizy przyjęto założenie o tożsamer krzywej TTD dla schematu STRIDE i A+B pomimo stwierdzenia istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS w porównaniu pośrednim (). Należy wskazać, iż krzywa TTD była ograniczona o parametry dla krzywej PFS, w związku z czym przyjęte założenie może mieć wpływ na przedstawione oszacowania wpływu na budżet płatnika.
- Zastosowano różne założenia dot. współczynnika RDI dla durwalumabu między analizą ekonomiczną i analizą wpływu na budżet. W związku z powyższym stwierdzono różnice w oszacowaniach kosztochłonności terapii STRIDE między „uśrednionym” chorym w AE i BIA, stąd wnioskowanie w zakresie kosztochłonności schematu z AE nie jest w pełni zgodne z wnioskowaniem z BIA, na co należy mieć szczególną uwagę w ocenie wyników wpływu na budżet płatnika (patrz – analiza wrażliwości, wariant AW 6).

Dodatkowo, uwzględniono RDI=100% dla terapii A+B, tj. założono naliczanie pełnego kosztu komparatora względem ograniczonej dawki w ramieniu interwencji. Zastosowanie alternatywnej wartości RDI dla komparatora skutkowałoby wzrostem inkrementalnych różnic między technologią wnioskowaną a porównywaną.

- Ograniczeniem dokumentu elektronicznego jest niska transparentność (łącznie 70 arkuszy), liczne przenoszenia danych, formuły warunkowe (JEŻELI, SUMA.WARUNKÓW, MAKS.WARUNKÓW, WYBIERZ, INDEKS), stosowanie danych tabelarycznych w treści formuł, konieczność modyfikacji rozkładów parametrycznych w kilku arkuszach (np. w przypadku zmiany rozkładu PFS z węzłowego na klasyczny należy zmienić komórki najpierw w arkuszu 'Controls' a następnie 'PFS Data_One Piece', gdzie rozkłady węzłowe znajdują się [i należy je zmieniać] w arkuszu 'PFS Data_SplinesKnots').

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

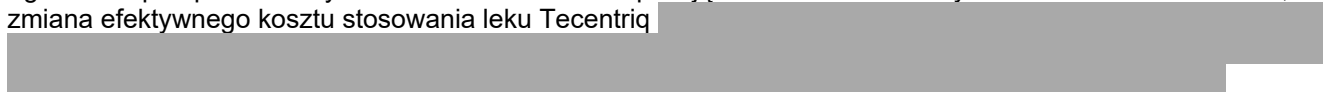
Efektywna cena produktu leczniczego Tecentriq

W trakcie opracowywania analizy weryfikacyjnej pozyskano informację dot. decyzji refundacyjnych dla leku Tecentriq (atezolizumab) stosowanego w analizowanym wskazaniu, zgodnie z którą:



Przedstawione dane zostały zaimplementowane w oryginalnym modelu celem przedstawienia pełniejszych wyników analiz.

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami oraz inspekcją formuł zastosowanych w modelu stwierdzono, że zmiana efektywnego kosztu stosowania leku Tecentriq



Nie stwierdzono innych ograniczeń/błędów modelu mających wpływ na wiarygodność oszacowań wnioskodawcy. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Brak uwag.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z Imjudo (tremelimumab) we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy u pacjentów, u których nie stosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu HCC, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.cda-amc.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dn. 21-22.08.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: imjudo, tremelimumab, imfinzi, durvalumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie poprawy w zakresie przeżycia całkowitego względem sorafenibu, brak różnic w porównaniu z terapią atezolizumabem z bewacyzumabem (i pośredni charakter tego porównania) czy też brak wykazania wpływu na poprawę jakości życia pacjentów. W dokumencie CADTH zwrócono uwagę, że oceniana terapia odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów z nieoperacyjnym HCC, u których występuje wyższe ryzyko krwawienia i którzy nie kwalifikują się do leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem. W rekomendacji negatywnej SMC i warunkowej CADTH zwrócono uwagę na wysoki koszt terapii. W dwóch pozytywnych rekomendacjach wskazano warunki objęcia refundacją. W dokumencie G-Ba wskazano na brak udowodnienia dodatkowych korzyści zdrowotnych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla leczenia skojarzonego Imfinzi (durwalumab) + Imjudo (tremelimumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CADTH 2023	leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, wymagających leczenia systemowego	Pozytywna warunkowa Dane z badania klinicznego III fazy wykazały, że leczenie Imjudo w skojarzeniu z Imfinzi pozwala pacjentom żyć dłużej i bez dalszego wzrostu guza. Imjudo + Imfinzi zaspokaja potrzeby pacjentów, jako kolejna skuteczna terapia, wydłużając czas życia pacjenta po rozpoczęciu terapii i zapewniając możliwe do opanowania działania niepożądane. Ponadto Imjudo + Imfinzi odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów z nieoperacyjnym HCC, u których występuje wyższe ryzyko krwawienia i którzy nie kwalifikują się do leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem. Na podstawie oceny danych ekonomicznych dotyczących zdrowia przeprowadzonej przez CADTH, Imjudo w skojarzeniu z Imfinzi nie przedstawia korzystnej wartości dla systemu opieki zdrowotnej w publicznie dostępnej cenie katalogowej. W związku z tym konieczne jest obniżenie ceny.
G-Ba 2023 Imfinzi G-Ba 2023 Imjudo	- Imfinzi w połączeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) - Imjudo w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC).	Nie udowodniono dodatkowych korzyści z zastosowania ocenianej terapii, co wynikało z braku wykazanych różnic z zakresu porównania pośredniego vs. atezolizumab + bewacyzumab oraz braku porównania z BSC. a) w subpopulacji dorosłych pacjentów z Child-Pugh A lub brakiem marskości wątroby jako odpowiedni komparator wskazano atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem. Na podstawie porównania pośredniego (z sorafenibem jako komparator pośredni), nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie przeżycia całkowitego. Brak odpowiednich danych dot. zachorowalności i jakości życia. Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie punktu końcowego SAE. Interpretacja wyników dotyczących ciężkich AEs, jest niepewna. Brak odpowiednich danych dotyczących punktu końcowego przerwania leczenia z powodu AEs. b) w subpopulacji pacjentów z Child-Pugh B jako odpowiedni komparator wskazano BSC Nie przedstawiono danych dla porównania
HAS 2023	w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC wyłącznie u pacjentów z zachowaną czynnością	Rekomendacja pozytywna Korzyść kliniczna (SMR) – istotna korzyść Komisja pozytywnie zaopiniowała refundację leku Imjudo w skojarzeniu z lekiem Imfinzi „w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego lub nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC) wyłącznie u dorosłych pacjentów z zachowaną czynnością wątroby (skala Child-Pugh A), z wynikiem ECOG równym 0 lub 1, którzy

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
	wątroby (Child-Pugh A), wynikiem w skali ECOG 0 lub 1, niekwalifikujących się do terapii lokoregionalnych lub w przypadku ich niepowodzenia	nie byli wcześniej leczeni systemowo i którzy nie kwalifikują się do leczenia lub których leczenie lokoregionalne zakończyło się niepowodzeniem", oraz w dawkach podanych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Komisja wydaje negatywną opinię ws. refundacji w innych niż ww. sytuacjach. Dodatkowa korzyść kliniczna – niewielka kliniczna wartość dodana (ASMR IV) w porównaniu do sorafenibu Decyzję podjęto biorąc pod uwagę: - klinicznie istotne korzyści skojarzenia Imjudo z Imfinzi, w porównaniu z sorafenibem, pod względem całkowitego czasu przeżycia - profil toksyczności ocenianej interwencji, charakteryzującym się wysokim odsetkiem poważnych zdarzeń niepożądanych; - niepewność dot. możliwością transpozycji wyników badania rejestracyjnego do pacjentów francuskich; - brak wykazanego wpływu na jakość życia; - brak możliwości porównania z terapią atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem (równoczesna rozwijanie technologii).
NICE 2025	w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym	Rekomendacja pozytywna warunkowa NICE rekomenduje objęcie finansowaniem wnioskowanego skojarzenia (pod warunkiem, że Wnioskodawca udostępni go zgodnie z ustaleniami handlowymi). Standardowe leczenie nieleczzonego zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC obejmuje atezolizumab z bewacyzumabem lub lenwatinib lub sorafenib w monoterapii. Dowody z badania klinicznego sugerują, że durwalumab z tremelimumabem wydłuża życie pacjentów w porównaniu z sorafenibem. Porównania pośrednie sugerują, że durwalumab z tremelimumabem prawdopodobnie działa równie skutecznie jak atezolizumab z bewacyzumabem, co prawdopodobnie również wydłuża życie pacjentów w porównaniu z lenwatinibem. Najbardziej prawdopodobne szacunki kosztów-efektywności mieszczą się w zakresie, który NICE zazwyczaj uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS w porównaniu z niektórymi standardowymi metodami leczenia – durwalumab z tremelimumabem może być stosowany.
SMC 2025	W skojarzeniu z tremelimumabem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym.	Rekomendacja negatywna Stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem w otwartym badaniu III fazy wiązało się ze statystycznie istotną poprawą całkowitego przeżycia w porównaniu z inhibitorem wielokinazowym. Uzasadnienie kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych przedstawione przez firmę zgłaszającą wniosek było niewystarczające, a ponadto firma nie przedstawiła wystarczającej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC. Firma składająca wniosek wyraziła zamiar ponownego złożenia wniosku.

Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski z zastosowaniem narzędzi Google¹³ i DeepL¹⁴

¹³ <https://translate.google.pl/?sl=fr&tl=en&op=translate>

¹⁴ <https://www.deepl.com/pl/translator>

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Imfinzi

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria					
Belgia					
Bulgaria					
Chorwacja					
Cypr					
Czechy					
Dania					
Estonia					
Finlandia					
Francja					
Grecja					
Hiszpania					
Holandia					
Irlandia					
Islandia					
Liechtenstein					
Litwa					
Luksemburg					
Łotwa					
Malta					
Niemcy					
Norwegia					
Portugalia					

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Rumunia					
Słowacja					
Słowenia					
Szwajcaria					
Szwecja					
Węgry					
Włochy					

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Imfinzi jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych w tych krajach wynosi . . Dla wszystkich wskazanych krajach podano informacje . Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Imjudo

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria					
Belgia					
Bułgaria					
Chorwacja					
Cypr					
Czechy					
Dania					
Estonia					
Finlandia					
Francja					
Grecja					
Hiszpania					

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Holandia					
Irlandia					
Islandia					
Liechtenstein					
Litwa					
Luksemburg					
Łotwa					
Malta					
Niemcy					
Norwegia					
Portugalia					
Rumunia					
Słowacja					
Słowenia					
Szwajcaria					
Szwecja					
Węgry					
Włochy					

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Imjudo jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych w tych krajach wynosi . ". Dla wszystkich wskazanych krajach podano informacje . Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Kliniczna (AKL)	Analiza Kliniczna. IMFINZI (durwalumab) IMJUDO (tremelimumab) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Wersja 1.0. Kraków 2025
Analiza ekonomiczna (AE)	Analiza Ekonomiczna. IMFINZI (durwalumab) + IMJUDO (tremelimumab) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Wersja 1.1. Kraków 2025
Analiza wpływu na budżet płatnika (AWB)	Analiza wpływu na budżet płatnika. IMFINZI (durwalumab) + IMJUDO (tremelimumab) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Wersja 1.1. Kraków 2025
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Analiza Problemu Decyzyjnego. IMFINZI (durwalumab) + IMJUDO (tremelimumab) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Wersja 1.0. Kraków 2025

Odpowiedzi na Uwagi Minimalne	Odpowiedzi na Uwagi Minimalne. IMFINZI (durwalumab) IMJUDO (tremelimumab) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Aestimo. Kraków 2025
-------------------------------	--

Badania pierwotne i wtórne

Abou-Alfa 2022	Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M I in. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1(8):EVIDoa2100070. DOI:10.1056/EVIDoa2100070
Celsa 2024	Celsa C, Cabibbo G, Pinato DJ, Di Maria G, Enea M, Vaccaro M, Battaglia S, Rizzo GEM, Giuffrida P, Giacchetto CM, Rancatore G, Grassini MV, Cammà C. Balancing Efficacy and Tolerability of First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. Liver Cancer 2024; 13(2):169-180. DOI:10.1159/000531744
Chen 2024	Chen JJ, Jin ZC, Luo B, Wang YQ, Li R, Zhu HD, Teng GJ. New First-line Immunotherapy-based Therapies for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Living Network Meta-analysis. J Clin Transl Hepatol 2024; 12(1):15-24. DOI:10.14218/JCTH.2023.00188
Cheng 2022	Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Ma N, Nicholas A, Wang Y, Li L, Zhu AX, Finn RS. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2022; 76(4):862-873. DOI:10.1016/j.jhep.2021.11.030
Ciliberto 2023	Ciliberto D, Caridà G, Staropoli N, Romeo C, Arillotta GM, Napoli C, Gervasi L, Luciano F, Riillo C, Tassone P, Tagliaferri P. First-line systemic treatment for hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Heliyon 2023; 9(8):e18696. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e18696
Dalbeni 2025	Dalbeni A, Cattazzo F, Natola LA, Zoncapè M, Faccincani D, Stefanini B, Ravaioli F, Villani R, Auriemma A, Sacerdoti D. What can real-world data teach us about treating patients with unresectable hepatocellular carcinoma?. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2025:1-10. DOI:10.1080/17474124.2025.2476541
Finn 2020	Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382(20):1894-1905. DOI:10.1056/NEJMoa1915745
Fong 2023	Fong KY, Zhao JJ, Sultana R, Lee JJX, Lee SY, Chan SL, Yau T, Tai DWM, Sundar R, Too CW. First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Patient-Level Network Meta-Analysis. Liver Cancer 2023; 12(1):7-18. DOI:10.1159/000526639
France 2024	France NL, Blair HA. Tremelimumab: A Review in Advanced or Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Target Oncol 2024; 19(1):115-123. DOI:10.1007/s11523-023-01026-9
Fujii 2024	Fujii Y, Kawaoka T, Shirane Y, Miura R, Nakahara H, Yamaoka K, Uchikawa S, Fujino H, Ono A, Murakami E, Miki D, Hayes NC, Tsuge M, Nakamura Y, Awai K, Oka S. First-Line Durvalumab plus Tremelimumab Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real-World Clinical Practice. Oncology 2024:1-6. DOI:10.1159/000542517
Fujiwara 2024	Fujiwara Y, Kuroda H, Abe T I in. Early Clinical Outcomes of Durvalumab Plus Tremelimumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Real-World Comparison with First-Line or Later-Line Treatment. Drugs Real World Outcomes 2024; 11(4):701-710. DOI:10.1007/s40801-024-00458-7
Fulgenzi 2022	Fulgenzi CAM, D'Alessio A, Airoidi C, Scotti L, Demirtas CO, Gennari A, Cortellini A, Pinato DJ. Comparative efficacy of novel combination strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A network metanalysis of phase III trials. Eur J Cancer 2022; 174:57-67. DOI:10.1016/j.ejca.2022.06.058
Fulgenzi 2023	Fulgenzi CAM, Scheiner B, Korolewicz J, Stikas C-V, Gennari A, Vincenzi B, Openshaw MR, Silletta M, Pinter M, Cortellini A, Scotti L, D'Alessio A, Pinato DJ. Efficacy and safety of frontline systemic therapy for advanced HCC: A network meta-analysis of landmark phase III trials. JHEP Rep 2023; 5(5). DOI:10.1016/j.jhepr.2023.100702
Galle 2021	Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Mulla S, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Ding B, Liu J, Huang C, Lim HY, Cheng AL, Ducreux M. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22(7):991-1001. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00151-0

- Ito 2024 Ito T, Shimose S, Tani J, Tomonari T, Saeki I, Takeuchi Y, Hatanaka T, Sasaki K, Kakizaki S, Kanayama Y, Yoshioka N, Naito T, Takeuchi M, Yasunaka T, Sakata M, Iwamoto H, Itano S, Shirono T, Tanabe N, Yamamoto T, Naganuma A, Nishina S, Otsuka M, Takami T, Takayama T, Kawaguchi T, Kawashima H. Antitumor effects and immune-mediated adverse events of durvalumab plus tremelimumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2024. DOI:10.1111/hepr.14151
- 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>
- Lei 2022 Lei Q, Yan X, Zou H, Jiang Y, Lai Y, Ung COL, Hu H. Efficacy and safety of monotherapy and combination therapy of immune checkpoint inhibitors as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Discov Oncol* 2022; 13(1). DOI:10.1007/s12672-022-00559-1
- Leung 2024 Leung JH, Wang SY, Leung HWC, Chan ALF. Comparative efficacy and safety of multimodality treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: patient-level network meta-analysis. *Front Oncol* 2024; 14:1344798. DOI:10.3389/fonc.2024.1344798
- Li 2024 Li J, Yang B, Teng Z, Liu Y, Li D, Qu X. Efficacy and safety of first-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol* 2024; 15:1430196. DOI:10.3389/fimmu.2024.1430196
- Ndirangu 2025 Ndirangu K, Paine A, Pilkington H, Trueman D. An Indirect Treatment Comparison of Lenvatinib for the First-Line Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Adv Ther* 2025; 42(2):977-994. DOI:10.1007/s12325-024-03068-5
- Peng 2024 Peng T-R, Yang L-J, Wu T-W. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Tzu Chi Med J* 2024; 36(3):340-348. DOI:10.4103/tcmj.tcmj_159_23
- Peng 2024a Peng W, Pan Y, Xie L, Yang Z, Ye Z, Chen J, Wang J, Hu D, Xu L, Zhou Z, Chen M, Fang A, Zhang Y. The emerging therapies are reshaping the first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2024; 17:17562848241237631. DOI:10.1177/17562848241237631
- Qin 2023 Qin L, Chan S, Nouveau PL, Gaughan A, Gauthier A, Makowsky M, Kurland J, Negro A, Palmer S. CO70 Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab (STRIDE) Versus Atezolizumab with Bevacizumab (A+B) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma (UHCC). *Value in Health*. 2023;26(6):S27. doi:10.1016/j.jval.2023.03.144
- Qin 2023a Qin L, Chan S, Nouveau PL, Gaughan A, Gauthier A, Makowsky M, Kurland J, Negro A, Palmer S. CO70 Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab (STRIDE) Versus Atezolizumab with Bevacizumab (A+B) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma (UHCC). *Value in Health*. 2023;26(6):S27. doi:10.1016/j.jval.2023.03.144 POSTER
- Rimassa 2024 Rimassa L, Chan SL, Sangro B, Lau G, Kudo M, Breder V, Varela M, Crysler O, Bouattour M, Dao VT, Faccio A, Furuse J, Jeng LB, Kang YK, Kelley RK, Paskow MJ, Makowsky M, Ran D, Negro A, Abou-Alfa GK. 947MO Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Annals of Oncology*. 2024;35:S656. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.1007
- Rimassa 2024a Rimassa L, Dayyani F, Kelley RK, Sangro B, Chan SL, McCoy CL, Paskow MJ, Makowsky M, Gupta C, Ran D, Negro A, Abou-Alfa GK. 169P Outcomes by comorbidities (CMs) with tremelimumab (T) and durvalumab (D) in the phase III HIMALAYA study in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Annals of Oncology*. 2024;35:S77-S78. doi:10.1016/j.annonc.2024.05.178
- Rimassa 2024b Rimassa L, Chan SL, Sangro B, Lau G, Kudo M, Breder V, Varela M, Crysler O, Bouattour M, Dao VT, Faccio A, Furuse J, Jeng LB, Kang YK, Kelley RK, Paskow MJ, Makowsky M, Ran D, Negro A, Abou-Alfa GK. 947MO Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). Presentation
- 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>
- Sangro 2024a Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukeepaisarnjaroen W, Yarchoan M, De Toni EN, Furuse J, Kang YK, Galle PR, Rimassa L, Heurgué A, Tam VC, Van Dao T, Thungappa SC, Breder V, Ostapenko Y, Reig M, Makowsky M, Paskow MJ, Gupta C, Kurland JF, Negro A, Abou-Alfa GK. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2024; 35(5):448-457. DOI:10.1016/j.annonc.2024.02.005
- Sangro 2024 Sangro B, Galle PR, Kelley RK, Charoentum C, De Toni EN, Ostapenko Y, Heo J, Cheng AL, Wilson Woods A, Gupta C, Abraham J, McCoy CL, Patel N, Negro A, Vogel A, Abou-Alfa GK. Patient-Reported Outcomes From the Phase III HIMALAYA Study of Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2024; 42(23):2790-2799. DOI:10.1200/JCO.23.01462
- Shao 2025 Shao YY, Chen CT, Chuang CH, Su TH, Ho MC, Tseng TC, Liu TH, Wu TC, Cheng AL, Hsu CH. Prompt initiation of durvalumab and tremelimumab for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis B: a phase 2 clinical trial. *Br J Cancer* 2025. DOI:10.1038/s41416-025-02978-7
- She 2024 She M, Wu Y, Cheng M, Feng S, Li G, Rong H. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitor-based immune combination therapy versus sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Front Med* 2024; 11. DOI:10.3389/fmed.2024.1401139
- Shimose 2024 Shimose S, Saeki I, Tomonari T, Ito T, Tani J, Takeuchi Y, Yoshioka N, Naito T, Takeuchi M, Kakizaki S, Hatanaka T, Sasaki K, Yasunaka T, Sakata M, Iwamoto H, Itano S, Shirono T, Tanabe N, Yamamoto T, Naganuma A, Nishina S, Otsuka M, Kawashima H, Takayama T, Takami T, Kawaguchi T. Initial clinical experience with durvalumab plus tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real-world practice. *Oncol Lett* 2024; 28(2):397. DOI:10.3892/ol.2024.14530

Tomonari 2024 Tomonari T, Tani J, Sato Y, Tanaka H, Morishita A, Okamoto K, Kawano Y, Sogabe M, Miyamoto H, Takayama T. Initial treatment efficacy and safety of durvalumab plus tremelimumab combination therapy in unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice. JGH Open 2024; 8(10):e70033. DOI:10.1002/jgh3.70033

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>

Uchikawa 2025 Uchikawa S, Kawaoka T, Murakami S, Miura R, Shirane Y, Johira Y, Kosaka M, Fujii Y, Fujino H, Ono A, Murakami E, Miki D, Hayes CN, Tsuge M, Oka S. Time trend of outcomes according to systemic therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A single-institution study. Hepatol Res 2025; 55(2):283-290. DOI:10.1111/hepr.14130

Vogel 2022 Vogel A, Chan S, Furuse J, Tak W, Masi G, Varela M, Kim J, Tanasanvimon S, Reig M, Dayyani F, Makowsky M, Marcovitz M, Negro A, Abou-Alfa G. O-5 Outcomes by baseline liver function in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with tremelimumab and durvalumab in the phase 3 HIMALAYA study. Annals of Oncology. 2022;33:S380-S381. doi:10.1016/j.annonc.2022.04.446

Vogel 2023 Vogel A, Finn RS, Blanchet Zumofen MH i in. Atezolizumab in Combination with Bevacizumab for the Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma in the First-Line Setting: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Liver Cancer 2023; 12(6):510-520. DOI:10.1159/000533166

Wang 2025 Wang X, Huang J, Liu Y, Wu L, Cai R, Zheng Q, Li L. Quantitative evaluation of the efficacy and safety of first-line systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma. Eur J Clin Pharmacol 2025; 81(3):383-393. DOI:10.1007/s00228-024-03797-0

Wu 2023 Wu D, Jia B, Jia M, Zhao H, Zhao H, Zhou J. Comparative efficacy and safety of systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Front Oncol 2023; 13. DOI:10.3389/fonc.2023.1274754

Zhang 2023 Zhang YL, Cui XJ, Xing H, Ning HF, Dong P, Wang GZ. Molecular targeted therapy and immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and Bayesian network meta-analysis based on randomized controlled trials. Ann Med 2023; 55(2):2242384. DOI:10.1080/07853890.2023.2242384

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ESMO 2025 Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025;36(5):491-506 <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-hepatocellular-carcinoma>

EASL 2025 Sangro, Bruno et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2025, 82(2): 315 – 374 [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(24\)02508-X/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(24)02508-X/fulltext)

NCCN 2025 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1514>

ASCO 2024 Michal G. Rose et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update Clinical Insights. JCO Oncol Pract 2024, 20: 1035-1039. DOI:10.1200/OP.24.00189 <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/OP.24.00189>

ASCO 2024a John D. Gordan et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. JCO 2024, 42: 1830-1850. DOI:10.1200/JCO.23.02745 <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.23.02745>

AASLD 2023 Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2023;78:1922–1965. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000466>

CADTH 2023 <https://www.cda-amc.ca/durvalumab-and-tremelimumab> (dostęp: 21.08.2025)

NICE 2025 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1090> (dostęp: 21.08.2025)

HAS 2023 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3448228/en/imfinzi-durvalumab-and-imjudo-tremelimumab-hepatocellular-carcinoma-hcc (dostęp: 21.08.2025)

G-Ba 2023 tremelimumab <https://www.g-ba.de/beschluesse/6204/> (dostęp: 21.08.2025)

G-Ba 2023 durvalumab <https://www.g-ba.de/beschluesse/6203/> (dostęp: 21.08.2025)

SMC 2025 <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-full-smc2735/> (dostęp: 22.08.2025)

Pozostałe publikacje

ChPL Imfinzi Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi (07.2025) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>

ChPL Imjudo Charakterystyka Produktu Leczniczego Imjudo (02.2025) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imjudo>

ChPL Tencenriq Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecenriq (08.2025) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentrig>

ChPL Nexever Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexever (03.2025) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexavar>

EMA Imjudo 2023 Assessment report. Imjudo. International non-proprietary name: tremelimumab. Procedure No. EMEA/H/C/006016/0000

TLV 2024 Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hälsoekonomisk bedömning av Imjudo (tremelimumab) i kombination med Imfinzi (durvalumab). 2024. https://www.tlv.se/download/18.3af67bbe18d8293d56e3cb1d/1707744651218/bed240212_imjudo_4104-2022.pdf (dostęp: 21.08.2025 r.), tłumaczenie maszynowe z wykorzystaniem narzędzi Google <https://translate.google.pl/?hl=pl&tab=TT&sl=sv&tl=en&op=docs>