



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**IMJUDO (tremelimumab)
we wskazaniu:
w skojarzeniu z durwalumabem, w leczeniu
pierwszego rzutu u dorosłych
z zaawansowanym lub nieoperacyjnym
rakiem wątrobowokomórkowym
(ang. *hepatocellular cancer*, HCC).**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: **WS.425.2.2023**

Data ukończenia: 20.02.2024 r.

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| SPIS TREŚCI | 1 |
| Wykaz wybranych skrótów | 4 |
| 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE | 6 |
| 1.1 Przedmiot analizy | 6 |
| 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej | 6 |
| 1.3 Wielkość populacji docelowej..... | 7 |
| 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych | 7 |
| 1.5 Ocena siły interwencji..... | 7 |
| 1.6 Ocena ekonomiczna..... | 8 |
| 1.7 Ocena niepewności wnioskowania | 9 |
| 1.8 Podsumowanie kluczowych informacji..... | 9 |
| 2 PRZEDMIOT ANALIZY | 11 |
| 2.1 Informacje podstawowe | 11 |
| 2.2 Szczegółowe warunki stosowania..... | 12 |
| 2.2.1. Przeciwwskazania..... | 12 |
| 2.2.2. Diagnostyka | 12 |
| 2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy..... | 12 |
| 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ | 14 |
| 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego | 14 |
| 3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne | 14 |
| 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej..... | 14 |
| 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT | 16 |
| 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce | 20 |
| 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych | 20 |
| 3.5 Horizon scanning..... | 21 |
| 3.6 Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich | 22 |
| 3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna | 23 |
| 3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej..... | 23 |
| 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ | 24 |
| 4.1 Szacowanie wielkości populacji | 24 |
| 4.1.1. Opis metodyki | 24 |
| 4.1.2. Wyniki oszacowań..... | 25 |
| 4.2 Podsumowanie szacowania populacji..... | 26 |
| 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH | 27 |
| 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii | 27 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.2 | Wyszukiwanie dowodów naukowych | 27 |
| 5.3 | Opis badań | 28 |
| 5.4 | Kryteria populacji docelowej..... | 29 |
| 5.5 | Ocena jakości badań..... | 35 |
| 5.5.1. | Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE | 35 |
| 5.5.2. | Opis komparatora..... | 35 |
| 5.5.3. | Opis punktów końcowych..... | 35 |
| 5.5.4. | Ocena innych elementów jakości badania | 36 |
| 5.5.5. | Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania | 36 |
| 5.5.6. | Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania..... | 36 |
| 5.6 | Podsumowanie jakości materiału dowodowego | 36 |
| 6 | OCENA SIŁY INTERWENCJI..... | 38 |
| 6.1 | Ocena skuteczności klinicznej | 38 |
| 6.2 | Ocena bezpieczeństwa stosowania | 41 |
| 6.3 | Podsumowanie siły interwencji | 46 |
| 7 | OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI | 48 |
| 7.1 | Oszacowanie kosztów terapii i komparatora..... | 48 |
| 7.1.1. | Założenia | 48 |
| 7.1.2. | Dane wejściowe | 48 |
| 7.1.3. | Wyniki | 49 |
| 7.2. | Model farmakoekonomiczny | 50 |
| 7.2.1. | Założenia | 50 |
| 7.2.2. | Dane wejściowe | 51 |
| 7.2.3. | Wyniki | 52 |
| 7.3. | Przegląd opublikowanych analiz HTA..... | 54 |
| 7.4. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 56 |
| 7.5 | Podsumowanie oceny ekonomicznej..... | 58 |
| 8. | OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA | 60 |
| 8.1. | Niepewność metodyki materiału dowodowego | 60 |
| 8.2. | Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)..... | 60 |
| 8.3. | Niepewność dodatkowych danych | 60 |
| 8.4. | Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego | 60 |
| 8.5. | Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego | 60 |
| 8.6. | Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania..... | 60 |
| 9. | ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH..... | 61 |
| 9.1. | Populacja docelowa | 61 |
| 9.2. | Wskaźniki oceny efektywności..... | 61 |
| 9.3. | Oczekiwane korzyści zdrowotne | 61 |
| 10. | PIŚMIENNICTWO | 62 |

| | |
|---|-----------|
| 11. ZAŁĄCZNIKI | 65 |
| 11.1. EPAR Imjudo – wybrane fragmenty | 65 |
| 11.2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej | 66 |
| 11.3. Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich | 67 |
| 11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych | 74 |
| 11.5. Strategie wyszukiwania | 77 |
| 11.6. Diagram selekcji publikacji | 78 |
| 11.7. Strategia wyszukiwania HTA..... | 79 |
| 11.8. Diagram selekcji HTA..... | 79 |

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|----------------------|--|
| ADR | zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem (ang. Adverse Drug Reaction) |
| AE | zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>) |
| ALP | fosfataza alkaliczna |
| AST | aminotransferaza asparaginowa |
| atezo+bewa | terapia skojarzona atezolizumabu z bewacyzumabem |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CTCAE | (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) |
| DoR | czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>) |
| ECOG | (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR | (ang. <i>European Public Assessment Report</i>) |
| ESMO | Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>) |
| EORTC QLQ C30 | (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-Item Core Quality of Life Questionnaire</i>) |
| FAERS | (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>) |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| GBD | globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>) |
| HBV | wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>) |
| HCC | rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>) |
| HCV | wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>) |
| HDV | wirus zapalenia wątroby typu D (ang. <i>hepatitis D virus</i>) |
| HIV | ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>) |
| HRQoL | jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>) |
| ILD | śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>) |
| INR | wskaźnik czasu protrombinowego (ang. <i>International Normalized Ratio</i>) |
| IHME | (ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>) |
| IgG2 | ludzkie przeciwciała klasy G (ang. <i>human antibodies G class</i>) |
| LoA | prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i>) |
| LYG | zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i>) |
| MedDRA | słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) |
| NBP | Narodowy Bank Polski |
| NCCN | (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>) |
| ORR | odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>) |
| OS | całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>) |
| PFS | przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>) |
| PPE | erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. <i>palmar-plantar erythrodysaesthesia</i>) |

| | |
|-------------|---|
| PS | stan sprawności klinicznej (ang. <i>performance status</i>) |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| PTG | Polskie Towarzystwo Gastroenterologii |
| SAE | Poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Event</i>) |
| TTP | czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>) |

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Imjudo (20 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z durwalumabem, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular cancer*, HCC).

Substancją czynną leku jest tremelimumab (kod ATC: L01FX20) – ludzkie przeciwciało klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego. Lek podaje się w infuzji dożylniej. Zalecana dawka to 300 mg tremelimumabu podawana w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg w 1. dniu / 1. cyklu, a następnie monoterapia durwalumabem co 4 tygodnie. Lek stosuje się do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Imjudo nie posiada statusu leku sierociego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20.02.2023 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular cancer*, HCC) stanowi około 90% pierwotnych nowotworów wątroby. Częstość występowania HCC wzrasta stopniowo wraz z wiekiem, osiągając szczyt w wieku 70 lat. Wskaźniki zarówno zachorowalności, jak i umieralności są 2 do 3 razy wyższe wśród mężczyzn niż wśród kobiet.

Przewlekłe reakcje zapalne są głównym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu wątroby. Rokowanie i leczenie HCC zależą od takich czynników, jak obciążenie nowotworem, stopień dysfunkcji wątroby i stan sprawności klinicznej. Rak wątrobowokomórkowy klasycznie rozwija się i rośnie w sposób cichy, co sprawia, że jego wykrycie we wczesnym stadium jest trudne.

Zarówno w wytycznych PTOK 2022, jak i w zaleceniach ESMO 2021 i NCCN 2023, terapia skojarzona bewacyzumabu z atezolizumabem jest wskazana jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC. Wszystkie towarzystwa naukowe zalecają stosowanie sorafenibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC jako opcji terapeutycznej dla pacjentów, którzy nie mogą stosować atezolizumabu z bewacyzumabem. Jako alternatywę do terapii sorafenibem wszystkie wytyczne podają lenwatynib. Substancja czynna tremelimumab w połączeniu z durwalumabem została uwzględniona jedynie w wytycznych NCCN z 2023 r., jako opcja rekomendowana w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC (kategoria pierwsza rekomendacji wg skali NCCN). Pozostałe wytyczne przedstawione w przeglądzie zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Imjudo na terenie Unii Europejskiej.

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

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

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

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

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

1.3 Wielkość populacji docelowej

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

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

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

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

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

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

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

1.5 Ocena siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

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

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/058/AWA/56_58_AWA_OT.4231.13.2021_Tecentriq_Avastin_2021.06.02_REOPT_R.pdf [dostęp 29.06.2023]

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

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

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

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

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

Podsumowanie bezpieczeństwa

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

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

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

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

1.6 Ocena ekonomiczna

Na podstawie danych [redacted] obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej.

Oszacowano roczny koszt leczenia dla analizowanego leku oraz komparatora refundowanego w Polsce:

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

Różnica kosztów między ocenianą technologią a komparatorem wynosi więc [redacted] PLN.

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

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

W uwagi na brak dowodów na wyraźną przewagę w stosunku do komparatora w badaniu – sorafenibu, oraz biorąc pod uwagę dostępność innej refundowanej w Polsce opcji rekomendowanej przez wytyczne kliniczne (terapia

skojarzona bewacyzumabu z atezolizumabem), gdzie przewaga nad sorafenibem jest większa, wydaje się mało prawdopodobne wykazanie przewagi ocenianej technologii w porównaniu do najsukuteczniejszej obecnie opcji. Należy zaznaczyć więc brak podstaw do oszacowania inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER).

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

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

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

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

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

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

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

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, sorafenib.
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, jako terapię o większej skuteczności niż sorafenib.
- W analizie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 8,93. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 6,53, a w przypadku komparatora (sorafenib) 6,89. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 0,36, co stanowi 4% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Interpretując powyższe dane należy wziąć jednak pod uwagę fakt, iż do analizy wzięto dane dla komparatora z badania, tj. sorafenibu, a nie komparatora wyłonionego w warunkach polskich, jako najbardziej zalecana opcja, tj. terapii skojarzonej atezolizumab + bewacyzumab.

2. Siła interwencji

- Skuteczność (**T300+D** vs S vs D):
 - Mediana OS [miesiące]: **16,4** vs 13,8 (różnica wyników istotna statystycznie) vs 16,56 (różnica wyników nieistotna statystycznie).
 - HRQoL: wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia (**7,5** vs 5,7 miesięcy vs 7,4 miesiąca).
 - Mediana PFS [miesiące]: **3,8** vs 4,1 vs 3,65 (różnice wyników nieistotne statystycznie).
 - ORR [%]: **20,1** vs 5,1 vs 17,0.
 - CR [%]: **3,1** vs 0 vs 1,5.
 - Należy zwrócić uwagę na fakt, że w zestawieniu analizy skuteczności terapii skojarzonej z wykorzystaniem T300+D z analizą monoterapii durwalumabem nie wykazano istotnych różnic w wynikach przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz jakości życia, co poddaje w wątpliwość potrzebę stosowania terapii skojarzonej T300+D w ocenianym wskazaniu.
- Bezpieczeństwo (**T300+D** vs S vs D):
 - AE prowadzące do zgonu: **7,4%** vs 7,2%; SAE: **41%** vs 30% vs 30%; AE prowadzące do przerwania leczenia: **14%** vs 17% vs 8%.
 - Najczęstsze TEAE: w ramieniu interwencji **biegunka (27%)** i **świąd (23%)**, w ramieniu komparatora PPE (47%) i biegunka (45%).
 - Należy zwrócić uwagę na fakt, że w zestawieniu analizy bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem T300+D z analizą monoterapii durwalumabem wykazano większy odsetek pacjentów doświadczających SAE (ok. 40% vs 30%) oraz większy odsetek pacjentów, u których zdarzenia niepożądane prowadziły do zakończenia leczenia (ok. 14% vs 8%).

3. Jakość dowodów naukowych

- Wieloośrodkowe badanie III fazy, w którym wg narzędzia RoB 2.0. stwierdzono, że istnieją pewne zastrzeżenia w ocenie ryzyka błędu systematycznego ze względu na proces randomizacji.
- Do głównych ograniczeń badania należy: brak właściwego komparatora – najbardziej zalecanym schematem w leczeniu I linii HCC wg wytycznych jest atezo+bewa; metoda otwartej próby; wysoce wyselekcjonowana populacja pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących w badaniu, o średniej wieku znacząco niższej niż średni wiek zachorowań na HCC.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 280 (250–300).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 55 (50–60) osobo-lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 120 (110–130) osobo-lat.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|---|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie | Imjudo 20 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiołka 1,25 mL koncentratu zawiera 25 mg tremelimumabu; Jedna fiołka 15 mL koncentratu zawiera 300 mg tremelimumabu; GTIN: brak |
| Substancja czynna | Tremelimumab |
| Oceniane wskazanie | 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). Kod ICD-10: C22.0 - Rak komórek wątroby; Wątrobiak Kod ICD-11: 2C12.02 – Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma of liver</i>) Kod ORPHA: 210159 – Rak wątrobowokomórkowy u dorosłych |
| Pozostałe zarejestrowane wskazania | Brak |
| Dawkowanie | Pojedyncza dawka 300 mg podawana w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg w 1. dniu / 1. cyklu, a następnie monoterapia durwalumabem co 4 tygodnie. Czas trwania leczenia – do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. |
| Droga podania | Infuzja dożylna |
| Mechanizm działania | Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. <i>cytotoxic T lymphocyte-associated antigen</i> , CTLA-4) ulega ekspresji głównie na powierzchni limfocytów T. Interakcja CTLA-4 ze swoimi ligandami, CD80 i CD86, ogranicza aktywację limfocytów T efektorowych, przy udziale wielu potencjalnych mechanizmów, ale głównie poprzez ograniczenie sygnalizacji kostymulującej za pośrednictwem CD28. Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego. |
| Grupa ATC | Wg ChPL: Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami (kod ATC: L01FX20). W podsumowaniu opinii EMA z 2.03.2023 r. – kod ATC: L01FX. |
| Status leku sierocego | Nie Został wycofany z unijnego rejestru sierocych produktów leczniczych w grudniu 2022 r. na wniosek sponsora. Nr oznaczenia UE: EU/3/20/2370. |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | EMA wydało pozytywną opinię dotyczącą leku Imjudo (tremelimumab), który ma być stosowany w skojarzeniu z produktem Imfinzi (durwalumab) w leczeniu dorosłych z rakiem wątrobowokomórkowym. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Imjudo jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update report</i> , PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. |
| Data dopuszczenia do obrotu | 20/02/2023 r., EMEA/H/C/006016 EU/1/22/1713/001 fiołka 25 mg, EU/1/22/1713/002 fiołka 300 mg |
| Podmiot odpowiedzialny | AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AOTMiT na podstawie ChPL Imjudo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/imjudo-epar-medicine-overview_pl.pdf [dostęp: 29.05.2023] oraz EPAR Imjudo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.05.2023].

Komentarz analityków:

W ChPL Imjudo zamieszczono informację wg której skojarzenie substancji czynnej tremelimumab z durwalumabem powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiewu. Informacja ta nie jest powiązana z rakiem wątrobowokomórkowym, którego dotyczy jedyne zarejestrowane wskazanie opisane w ChPL.

Substancja czynna Imjudo – tremelimumab, jest ludzkim przeciwciałem stanowiącym inhibitor CTLA-4. Mechanizm działania tego leku jest odmienny od mechanizmu dostępnych aktualnie w Polsce produktów leczniczych.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z ChPL przeciwwskazaniem do stosowania leku Imjudo jest:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: histydynę, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehalozę dwuwodną, disodu edetynian dwuwodny, polisorbat 80.

Brakuje dostępnych danych dotyczących stosowania leku Imjudo u kobiet w ciąży. Z tego powodu nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Imjudo, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia tremelimumabem powinna obejmować:

- oznaczenie aktywności ALT (transaminazy alaninowej), AST (transaminazy asparaginianowej) i ALP (fosfatazy alkalicznej);
- oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;
- wykluczenie zaburzeń czynności tarczycy;
- wykluczenie zaburzeń czynności nerek;
- należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed kwalifikacją do leczenia.

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w ChPL Imjudo oraz EPAR Imjudo w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *test przesiewowy w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B, C i D (HBV, HCV, HDV);*
- *oznaczenie poziomu albumin i czasu protrombinowego w celu oceny rokowania niewydolności wątroby w skali Child-Pugh; morfologię krwi z rozmazem.*

2.2.1.2 Monitorowanie

- Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia pęcherzyków płucnych.
- Należy monitorować aktywność ALT, AST, stężenie bilirubiny całkowitej i ALP przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem.
- Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita.
- Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych endokrynopatii o podłożu immunologicznym – chorób tarczycy, niewydolności nadnerczy, cukrzycy typu 1, zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej, zapalenia nerek, wysypki.
- Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z wlewem.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Imjudo (20 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z durwalumabem, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular cancer*, HCC).

Substancją czynną leku jest tremelimumab (kod ATC: L01FX20) – ludzkie przeciwciało klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego. Lek podaje się w infuzji dożylniej. Zalecana dawka to 300 mg tremelimumabu podawana w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg w 1. dniu / 1. cyklu, a następnie monoterapia durwalumabem co 4 tygodnie. Lek stosuje się do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Imjudo nie posiada statusu leku sierocego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20.02.2023 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne²

Rak wątrobowokomórkowy:

Kod ICD-10: C22.0 - Rak komórek wątroby; Wątrobiak

Kod ICD-11: 2C12.02 – Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma of liver*)

Kod ORPHA: 210159 – Rak wątrobowokomórkowy u dorosłych

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. Rak wątrobowokomórkowy wykorzystuje tolerancję obwodową, aby uniknąć odpowiedzi immunologicznej, która umożliwiłaby wzrost guza. Zaobserwowano również zwiększoną ekspresję populacji komórek immunosupresyjnych, takich jak limfocyty T regulatorowe i supresorowe pochodzenia mieloidalnego oraz hamujących cząsteczek sygnalizacyjnych, takich jak CTLA 4 i PD 1 w HCC, co jest dodatkowo związane z zakażeniem HBV i HCV.

Rokowanie i leczenie HCC zależą od takich czynników, jak obciążenie nowotworem, stopień dysfunkcji wątroby i stan sprawności klinicznej (ang. *performance status*, PS). Rak wątrobowokomórkowy klasycznie rozwija się bezobjawowo, co sprawia, że jego wykrycie we wczesnym stadium jest trudne.

Wg EPAR w leczeniu zaawansowanego HCC w pierwszej linii stosuje się terapię skojarzoną atezolizumabu z bewacyzumabem oraz monoterapię sorafenibem. Innym zalecanym lekiem jest również lenwatynib. Obecnie dostępne terapie zapewniają jedynie niewielką poprawę przeżywalności i powodują występowanie zdarzeń niepożądanych, takich jak: biegunka, nadciśnienie tętnicze i erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. *palmar-plantar erythrodysesthesia*, PPE).

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

²EPAR Imjudo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 7.06.2023 r., a zaktualizowano w dniu 9.01.2024 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Poniższy przegląd wytycznych klinicznych dotyczy postępowania terapeutycznego w zaawansowanym lub nieoperacyjnym raku wątrobowokomórkowym u dorosłych (ang. *hepatocellular cancer*, HCC).

W załączniku 11.2 znajduje się tabela zawierająca przeanalizowane fragmenty wytycznych.

Podsumowanie

Substancja czynna tremelimumab w połączeniu z durwalumabem, stosowana w ramach leczenia zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów, została uwzględniona jedynie w wytycznych NCCN z 2023 r. Wytyczne te wymieniają terapię skojarzoną tremelimumabem i durwalumabem, po bewacyzumabie z atezolizumabem, w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC (kategoria pierwsza rekomendacji wg skali NCCN). Pozostałe wytyczne przedstawione w przeglądzie zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Imjudo na terenie Unii Europejskiej.

Zarówno w wytycznych polskich z 2022 roku, jak i w zaleceniach ESMO 2021 i NCCN 2023, terapia skojarzona bewacyzumabu z atezolizumabem jest wskazana jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC (klasa A według Childa i Pugh'a). Wytyczne ESMO zaznaczają również, że badania wykazały wyższą skuteczność leczenia bewacyzumabu z atezolizumabem w porównaniu do sorafenibu. Wszystkie te zalecenia opierają się na najwyższej kategorii dowodów naukowych. W zaleceniach PTOK i PTG wspomina się, że pacjenci zakażeni wirusem HBV lub HCV powinni otrzymać leczenie przeciwwirusowe przed rozpoczęciem ww. terapii. W wytycznych NCCN podkreśla się dodatkowo, że przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem i bewacyzumabem pacjenci powinni przejść odpowiednią ocenę endoskopową i leczenie żylaków przełyku w ciągu około 6 miesięcy przed leczeniem lub zgodnie z praktyką instytucjonalną i na podstawie oceny ryzyka krwawienia.

Wszystkie towarzystwa naukowe zalecają stosowanie sorafenibu, w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC jako opcji terapeutycznej dla pacjentów, którzy nie mogą stosować atezolizumabu z bewacyzumabem (najwyższa kategoria dowodów naukowych). NCCN zaleca szczególną ostrożność przy rozważaniu stosowania sorafenibu u pacjentów z podwyższonym poziomem bilirubiny. W polskich wytycznych podkreśla się również, że nie należy stosować sorafenibu u chorych po radykalnym leczeniu miejscowym.

Jako alternatywę do terapii sorafenibem wszystkie wytyczne podają lenwatynib (kategoria 1 wg NCCN i IA wg ESMO), a NCCN 2023 dodatkowo durwalumab (kategoria 1) i pembrolizumab (kategoria 2B).

Wnioski

Według wytycznych alternatywną opcją leczenia we wskazaniu dla leku Imjudo jest terapia skojarzona bewacyzumabu z atezolizumabem. Dla pacjentów, którzy nie mogą stosować tej terapii zalecany jest sorafenib.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Imjudo ani substancja czynna tremelimumab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono pięć innych substancji stosowanych w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, z przerzutami lub bez, u dorosłych pacjentów. Wyniki przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0)

| Nr zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazanie | Źródło | Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT |
|--------------------------|--|---|---|--|
| Stivarga (regorafenib) | | | | |
| 387/2017 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 387/2017 z dnia 29 listopada 2017 roku | Rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/166/ORP/U_47_528_opinia_387_Stivarga_RDTL.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0)”. „Głównym argumentem decyzji jest mała liczebność pacjentów odpowiadających na leczenie”. |
| 93/2020 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku | Rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby. | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/088/ORP/U_17124_200427_o_93_Stivarga_regorafenib_RDTL.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) u pacjenta po transplantacji wątroby”. |
| 45/2020 | Opinia Prezesa AOTMiT nr 45/2020 z dnia 28 kwietnia 2020 roku | Rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby. | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/088/REK/Rdtl_45_2020_Stivarga.pdf | „Prezes AOTMiT, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) u pacjenta po transplantacji wątroby”. |
| 37/2021 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2021 z dnia 23 lutego 2021 roku | Rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/021/ORP/U_963_23022021_o_37_Stivarga.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0)”. |
| 15/2021 | Opinia Prezesa AOTMiT nr 15/2021 z dnia 24 lutego 2021 roku | Rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/021/REK/15_2021_Stivarga.pdf | „Prezes AOTMiT, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w II linii leczenia u chorych z zachowaną czynnością wątroby oraz ogólnym stanem sprawności 0-2 wg ECOG, którzy tolerowali sorafenib”. |
| Cabometyx (kabozantynib) | | | | |

| Nr zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazanie | Źródło | Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT |
|----------------------------|---|--|---|--|
| 9/2020 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku | Rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) - w ramach w ramach programu lekowego Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0). | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/276/SRP/U_4_29_200127_s9_Cabometyx_kabozantynib_w_ref_zacz.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0). „Rada uważa, że program lekowy koordynatora, odpowiedzialnego za okresowe naukowe podsumowanie wyników i ich publikację”. |
| 9/2020 | Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2020 z dnia 31 stycznia 2020 roku | Rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) - w ramach w ramach programu lekowego Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0). | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/276/REK/RP_9_2020_Cabometyx_zaczerniona.pdf | „Prezes AOTMiT, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0).” |
| 16/2022 | Opinia Rady Przejrzystości nr 16/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku | Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0). | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/003/ORP/U_6_35_07022022_o_16_kabozantynib_off-label_zacz_REOPTR.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne rozszerzenie wskazania dla kabozantynibu (stosowanego w II linii) o możliwość jego stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii, w ramach programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)” - wskazanie off-label”. |
| Nevaxar (sorafenib) | | | | |
| 139/2020 | Opinia Rady Przejrzystości nr 139/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku | Rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) - rozsiew do kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/126/ORP/u_24175_200615_o_139_nexavar_sorafenib_rdtl.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Nevaxar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) - rozsiew do kości.” „Jako uzasadnienie podano wyniki badania rejestracyjnego (Llovet 2008), w którym nie udowodniono wpływu leku na czas przeżycia oraz na poprawę jakości życia w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę”. |
| 63/2020 | Opinia Prezesa AOTMiT nr 63/2020 z dnia 19 czerwca 2020 roku. | Rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) - rozsiew do kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/126/REK/opinia_20nr_63_nexavar_20zaczerniona.pdf | „Prezes AOTMiT, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Nevaxar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) - rozsiew do kości”. „W argumentacji wskazano, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż w |

| Nr zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazanie | Źródło | Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT |
|----------------------|--|---|---|--|
| | | | | przypadku zmian nowotworowych ograniczonych do wątroby. W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czas przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie (Llovet 2008)". |
| 225/2020 | Opinia Rady Przejrzystości nr 225/2020 z dnia 14 września 2020 roku. | Rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) - w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/190/0/0/225_Nexavar_sorafenib_RDTL_zacz.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0), z przerzutami do nadnerczy u chorych znajdujących się w skali wydolności ECOG=0 ora z w skali Child-Pugh-A oraz u których obserwuje się pozytywną odpowiedź na zastosowaną terapię”. |
| 111/2020 | Opinia Prezesa AOTMiT nr 111/2020 z dnia 16 września 2020 roku. | Rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) - w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/190/REK/RDTL_111_2020_Nexavar_zaczernienia_BIP.pdf | „Prezes AOTMiT, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0)”. |
| 7/2021 | Opinia Rady Przejrzystości nr 7/2021 z dnia 11 stycznia 2021 roku. | Rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) - rozsiew do płuc, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/320/0/0/11012021_0_7_Nexavar_sorafenib_RDTL.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) - rozsiew do płuc”. |
| 4/2021 | Opinia Prezesa AOTMiT nr 4/2021 z dnia 11 stycznia 2021 roku. | Rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) - rozsiew do płuc, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/320/REK/2021_0_1_11_Opinia_RDTL_nr_4_2021_Nexavar_BIP_REOPTR.pdf | „Prezes AOTMiT, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w stadium rozsiewu do płuc, u chorych po przeszczepieniu wątroby, chemioterapii i napromienianiu”. „Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej w oparciu o badanie z randomizacją Cheng 2012. Wyniki dla subpopulacji chorych z przerzutami do płuc wykazały znamienne korzyści leczenia sorafenibem względem placebo w zakresie punktu końcowego, jakim jest czas do progresji choroby (mediana 2,4 m-ca SOR vs 1,3 m-ca PLC)”. |
| Lenvima (lenvatynib) | | | | |
| 26/2021 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2021 z dnia 8 marca 2021 roku. | Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0). | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/331/SRP/U_10_66_08032021_s_26_Lenvim | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Lenvima (lenvatynib) we wskazaniu: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0)”. |

| Nr zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazanie | Źródło | Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT |
|--------------------------|---|--|---|--|
| | | | a_lenvatinibu_m.pdf | „Rada uważa, że w proponowanym programie lekowym powinno istnieć zastrzeżenie, polegające na ograniczeniu stosowania sorafenibu do populacji pacjentów bez przerzutów pozawątrobowych”. |
| 26/2021 | Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 26/2021 z dnia 12 marca 2021 roku. | Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0). | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/331/REK/26_2021_Lenvima.pdf | „Prezes AOTMiT, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do kosztu terapii sorafenibem”. |
| Tecentriq (atezolizumab) | | | | |
| 71/2021 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku | Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0). | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/056/SRP/U_25_148_14062021_s_71_Tecentriq_atezolizumabum_w_ref_zacz_REOP_TR.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0)”. „Rada uważa, że istnieje duża niepewność oszacowań klinicznych i ekonomicznych oraz prawie całkowity brak refundacji w innych krajach. Zdaniem Rady, zasadne byłoby finansowanie wnioskowanej technologii wyłącznie u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z przerzutami pozawątrobowymi”. |
| 71/2021 | Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 71/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku | Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0). | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/056/REK/2021_06_14_BP_Rekomendacja_nr_71_2021_Tecentriq_publicacja_BIP_REOPTR.pdf | „Prezes AOTMiT, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bevacyzumab) we wskazaniu: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0)”. „Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano sorafenib w podgrupie pacjentów bez przerzutów poza wątrobę i najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC) w podgrupie pacjentów z przerzutami poza wątrobę”. |
| Avastin (bevacyzumab) | | | | |
| 72/2021 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku | Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0). | https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/058/SRP/U_25_149_14062021_s_72_Avastin_bevacizumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Avastin (bevacyzumab) we wskazaniu: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0)”. „Rada uważa, że istnieje duża niepewność oszacowań klinicznych i ekonomicznych oraz prawie |

| Nr zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazanie | Źródło | Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT |
|-------------|--|--|---|---|
| | | | cz_REOPTR.pdf | całkowity brak refundacji w innych krajach. Zdaniem Rady, zasadne byłoby finansowanie wnioskowanej technologii wyłącznie u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z przerzutami pozawątrobowymi”. |
| 72/2021 | Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 72/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku | Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0). | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/05/8/REK/2021_06_14_BP_Rekomendacja_nr_72_2021_Avastin_publicacja_BIP_REOPTR.pdf | „Prezes AOTMiT, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumabum) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0)”. |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 7.06.2023].

Podsumowanie

Przedmiotem oceny AOTMiT było pięć substancji czynnych: regorafenib, kabozantynib, sorafenib, lenwatinib, atezolizumab oraz bewacyzumab. Terapia skojarzona atezolizumabu z bewacyzumabem jest zalecana w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego we wszystkich odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej. Technologie te były przedmiotem oceny Agencji, nie uzyskały one jednak pozytywnej rekomendacji Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji.

Drugą substancją zalecaną przez wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu jest sorafenib. Technologia ta oceniana była m.in. w ramach zasadności wydania zgody na refundację, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) - rozsiew do kości oraz osobno rozsiew do płuc, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Prezes Agencji biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości zdecydował o nierekomendowaniu objęcia refundacją leku w przypadku rozsiewu HCC do kości, ze względu na brak wystarczających danych pozwalających ocenić skuteczność terapeutyczną leku w tym wskazaniu. Zarekomendował natomiast refundację substancji czynnej sorafenib we wskazaniu rozsiewu HCC do płuc. Jako alternatywę dla sorafenibu, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, Prezes Agencji rekomenduje refundację lenwatinibu.

W ramach oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2024, ocenie podlega również tremelimumab (stosowany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK (Tremelimumab AstraZeneca).

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych, których wyniki włączono do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - sorafenib;
 - lenwatinib;
 - atezolizumab z bewacyzumabem;

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - tremelimumab z durwalumabem;
 - bewacyzumab z atezolizumabem;
 - sorafenib;
 - lenwatynib;
 - durwalumab;
 - pembrolizumab.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: w głównym badaniu rejestracyjnym komparatorem był sorafenib. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych innych niż badanie rejestracyjne.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia³ z dnia 11.12.2023 roku we wskazaniu: zaawansowany lub nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy (HCC) u osób dorosłych, refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego: B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)”:
 - atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem – pierwsza linia leczenia pacjentów, u których nie stosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego.
- w ramach chemioterapii:
 - sorafenib – wskazany dla pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego (HCC), którzy wcześniej nie zostali poddani systemowemu leczeniu z powodu HCC.

Dodatkowo, w ramach chemioterapii we wskazaniu: rak komórek wątroby (C22.0) refundowane są:

- karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, winkrystyna, winorelbina.

3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 13.06.2023. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Hepatocellular cancer”. Dodatkowo, wyniki wyszukiwania zawężono do leków stosowanych w pierwszej linii leczenia oraz wykluczono z tabelarycznego zestawienia leki, nad którymi badania zostały zawieszane lub wycofane, jak również te, nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Odnaleziono 5 produktów leczniczych. Informacje dotyczące leków we wskazaniu: „Hepatocellular (Liver) Cancer (HCC) (Including Secondary Metastases)” o najwyższym prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA >15%), zawarte w bazie Biomedtracker, zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (pierwsza linia leczenia)

| Nazwa leku | Substancja czynna | Podmiot odpowiedzialny | Obszar terapeutyczny | Typ cząsteczki | Faza/ etap | Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) | Current QLS POA | Planowana data zatwierdzenia | Droga podania |
|--------------|-------------------|---------------------------------|--|---------------------------|------------|--|-----------------|------------------------------|---------------|
| Camrelizumab | camrelizumab | Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals | <ul style="list-style-type: none"> • układ odpornościowy • receptor programowanej śmierci 1 (PD-1) | Przeciwciało monoklonalne | NDA | 93% | 82% | 05.2023/05/2024 | Dożylnie |
| Rivoceranib | rivoceranib | Elevar Therapeutics, Inc. | <ul style="list-style-type: none"> • receptor VEGF | Mała cząsteczka | NDA | 93% | 82% | 05.2023/05/2024 | Doustnie |

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp 9.01.2024 r.].

| Nazwa leku | Substancja czynna | Podmiot odpowiedzialny | Obszar terapeutyczny | Typ cząsteczki | Faza/ etap | Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) | Current QLS POA | Planowana data zatwierdzenia | Droga podania |
|--------------|-------------------------|---------------------------|--|---------------------------|------------|--|-----------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Tislelizumab | tislelizumab | BeiGene, Ltd. | <ul style="list-style-type: none"> układ odpornościowy receptor programowanej śmierci 1 (PD-1) | Przeciwciało monoklonalne | III | 47% | 62% | – | Dożylnie |
| Toripalimab | toripalimab | Coherus BioSciences, Inc. | <ul style="list-style-type: none"> układ odpornościowy receptor programowanej śmierci 1 (PD-1) | Przeciwciało monoklonalne | III | 44% | 22% | – | Dożylnie |
| Hepzato | melphalan hydrochloride | Delcath Systems, Inc. | <ul style="list-style-type: none"> DNA | Mała cząsteczka | III | 19% | 40% | – | Przezskórny cewnik/ wstrzyknięcie |

NDA – New Drug Application

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/>, [dostęp:13.06.2023].

Podsumowanie:

W bazie Biomedtracker odnaleziono 5 leków o prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA >15%). Dwa z nich zostaną zatwierdzone prawdopodobnie do 05.2024 roku. Odnaleziono, lecz nie ujęto w zestawieniu, 9 leków o niższym prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA ≤11%), w I lub II fazie badania.

3.6 Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 2 odpowiedzi – od Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego oraz Prezesa Fundacji EuropaColonPolska, które szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie:

W opinii prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego obecna szacunkowa liczba dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym w Polsce wynosi ok. 1000, z czego u 20% z nich oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. Wśród aktualnie stosowanych technologii w przedmiotowym wskazaniu wymienia atezo+bewa, sorafenib oraz leczenie objawowe.

Według eksperta leczenie z wykorzystaniem ocenianej technologii może zastąpić terapię skojarzoną atezo+bewa w przypadku przeciwwskazań do leczenia antyangiogennego. Jako ograniczenie do stosowania Imjudo wskazuje współwystępowanie chorób stanowiących przeciwwskazanie do stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Wśród problemów mogących wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii w warunkach Polskich podaje niedostateczne umiejętności personelu medycznego w postępowaniu u chorych z powikłaniami immunozależnymi.

Prezes Fundacji EuropaColonPolska jako działania niepożądane trudne do tolerowania przez pacjentów stosujących aktualnie dostępne terapie wymienia krwawienia z przewodu pokarmowego. Dodatkowo wskazuje, iż ok. 15% pacjentów nie toleruje sorafenibu. W opinii określono ponadto oczekiwaną korzyść płynącą z obecnie stosowanych terapii na wydłużenie życia pacjentów o 13 do 20 miesięcy. Jako ogólne oczekiwania wobec terapii Imjudo podano większą skuteczność, wydłużenie przeżycia oraz zmniejszenie działań niepożądanych (np. krwawień) w stosunku do obecnie stosowanych terapii. Dodatkowo zaznaczono, iż pacjenci z grupy wysokiego ryzyka rozwoju HCC powinni być objęci programami nadzoru i badań przesiewowych (USG jamy brzusznej co 6 miesięcy).

3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W Tabeli 4 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. Oszacowania przeprowadzono z wykorzystaniem modelu farmakoekonomicznego przedstawionego w rozdziale 7.2. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

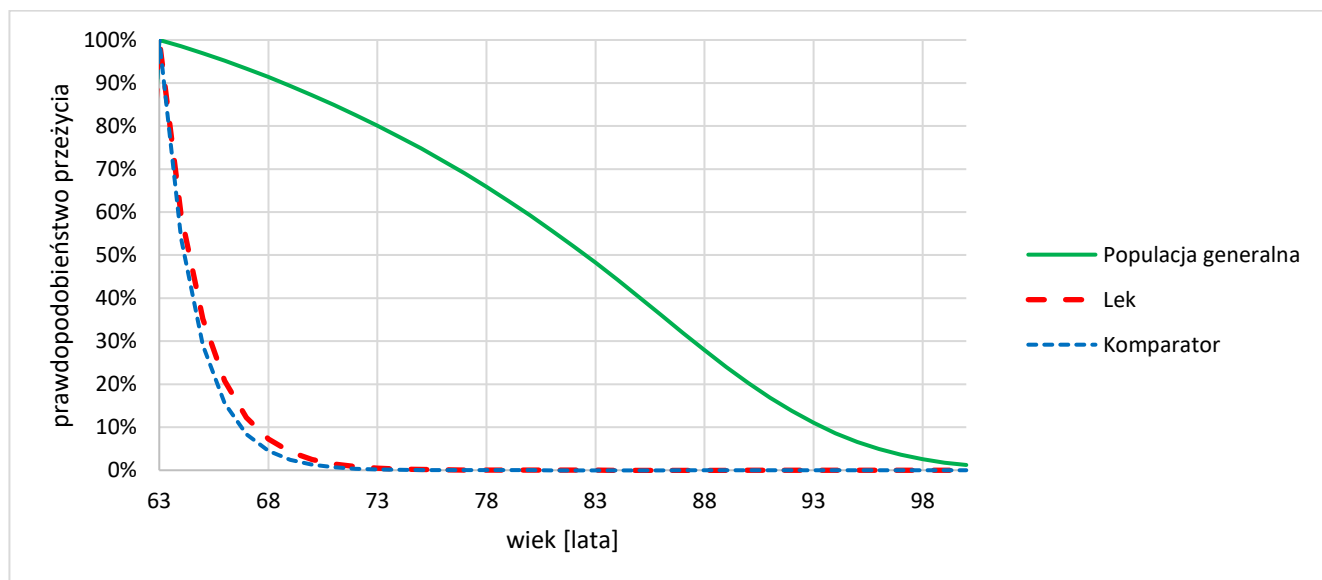
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 8,93. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 6,53, a w przypadku komparatora (sorafenibu) 6,89. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 0,36, co stanowi 4% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

Tabela 4. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

| Parametr | Populacja generalna | Oceniana technologia | Komparator |
|--|---------------------|----------------------|------------|
| Przewidywane lata życia (LY) | 8,93 | 2,40 | 2,04 |
| Utracone lata życia związane z chorobą | ND | 6,53 | 6,89 |
| Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji | ND | 0,36 | ND |
| Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej) | ND | 4% | ND |

ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji i komparatora

Źródło: opracowanie własne.

Komentarz Analityków

Interpretując powyższe dane należy wziąć pod uwagę fakt, iż do analizy wzięto dane dla komparatora z badania, tj. sorafenibu, a nie komparatora wyłonionego w warunkach polskich, jako najbardziej zalecana opcja, tj. terapii skojarzonej atezolizumab + bewacyzumab. Wyniki analizy dla powyższego założenia należy interpretować z dużą ostrożnością.

3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular cancer*, HCC) stanowi około 90% pierwotnych nowotworów wątroby. Częstość występowania HCC wzrasta stopniowo wraz z wiekiem, osiągając szczyt w wieku 70 lat. Wskaźniki zarówno zachorowalności, jak i umieralności są 2 do 3 razy wyższe wśród mężczyzn niż wśród kobiet.

Przewlekłe reakcje zapalne są głównym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu wątroby. Rokowanie i leczenie HCC zależą od takich czynników, jak obciążenie nowotworem, stopień dysfunkcji wątroby i stan sprawności klinicznej. Rak wątrobowokomórkowy klasycznie rozwija się i rośnie w sposób cichy, co sprawia, że jego wykrycie we wczesnym stadium jest trudne.

Zarówno w wytycznych PTOK 2022, jak i w zaleceniach ESMO 2021 i NCCN 2023, terapia skojarzona bewacyzumabu z atezolizumabem jest wskazana jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC. Wszystkie towarzystwa naukowe zalecają stosowanie sorafenibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC jako opcji terapeutycznej dla pacjentów, którzy nie mogą stosować atezolizumabu z bewacyzumabem. Jako alternatywę do terapii sorafenibem wszystkie wytyczne podają lenwatynib. Substancja czynna tremelimumab w połączeniu z durwalumabem została uwzględniona jedynie w wytycznych NCCN z 2023 r., jako opcja rekomendowana w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC (kategoria pierwsza rekomendacji wg skali NCCN). Pozostałe wytyczne przedstawione w przeglądzie zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Imjudo na terenie Unii Europejskiej.

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

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

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

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

Zgodnie z przeanalizowanymi wytycznymi klinicznymi, najbardziej zalecaną opcją w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego jest terapia skojarzona atezolizumabem i bewacyzumabem (atezo+bewa). W Analizie weryfikacyjnej Agencji⁴: „Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)” technologię atezo+bewa porównano z sorafenibem oraz najlepszym leczeniem objawowym (ang. best supportive care, BSC). W przedstawionych wynikach analizy, efekt inkrementalny wyrażony w QALY oszacowano na 0,947.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinie eksperckie oraz część oszacowań) zawarte w opracowaniu AOTMiT z 2022 r. dla leku Kabozantynib we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu raka

4

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/058/AWA/56_58_AWA_OT.4231.13.2021_Tecentriq_Avastin_2021.06.02_REOPT_R.pdf [dostęp 29.06.2023]

wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii w ramach programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”⁵. Dodatkowo, w celu podkreślenia wiarygodności informacji zawartych ww. opracowaniu posłużono się najnowszymi danymi sprawozdawczymi NFZ⁶.

Biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne ocenianego leku, kryteria kwalifikacji pacjentów do głównego badania rejestracyjnego oraz wytyczne kliniczne, założono, iż populacja docelowa dla produktu leczniczego Imjudo będzie obejmować pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym z przerzutami lub bez, nieleczonych wcześniej systemowo, którzy nie kwalifikują się do zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych.

Ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania stanowią wartości orientacyjne.

W celu oszacowania populacji docelowej oparto się na opiniach 3 ekspertów: prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego oraz prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego oraz dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, zamieszczonych we wskazanym powyżej opracowaniu dla leku Kabozantynib. Opinie te dotyczyły wówczas szacowania populacji dla I linii leczenia raka wątrobowokomórkowego w przypadku poszerzenia opcji terapeutycznych w programie lekowym B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” o możliwość stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem. Na tej podstawie przyjęto, że rocznie do leczenia I linii raka wątrobowokomórkowego kwalifikować się może ok. 500–600 pacjentów. Ze względu na brak dostępnych danych, na potrzeby niniejszego opracowania, przyjęto taką samą liczebność jako warianty: minimalny – 500 osób oraz maksymalny – 600 osób, mogących podjąć leczenie produktem Imjudo. Należy jednak zwrócić uwagę, że oceniana technologia może nie być stosowana jako pierwszy wybór ze względu na przypuszczalnie mniejszą skuteczność od dostępne aktualnie opcji (atezo+bewa).

Dodatkowo, dane sprawozdawcze NFZ przedstawione w Uchwale Nr 8/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. potwierdzają oszacowania ekspertów w zakresie liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” – łącznie zakwalifikowano 601 osób.

W celu oszacowania liczebności populacji na podstawie zapadalności przyjęto czas terapii równy oszacowanej na podstawie wyników głównego badania rejestracyjnego wartości oczekiwanej czasu do progresji, wyznaczonej jako pole powierzchni pod krzywą Kaplana-Meiera dla PFS, reprezentującej ramię interwencji (3,78 miesiąca, 95% CI: 3,68; 5,32).

Należy podkreślić, że w Polsce w ocenianym wskazaniu obecnie (od 2022 roku) refundowana jest terapia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem stanowią preferowaną terapię w leczeniu I linii zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Na podstawie tej informacji założono, że połowa pacjentów z przedmiotowego wskazania przyjmie terapię skojarzoną atezo + bewa dostępną w programie lekowym, a druga połowa lek Imjudo.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 280 (250–300).

Liczba osób leczonych rocznie: 280 (250–300).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (w okresie stabilnym): 120 (110–130).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 55 (50–60).

Szacowana populacja w drugim roku: 120 (110–130).

⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” oraz Kabozantynib we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii w ramach programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”*, OT.4221.2.2022, Warszawa, 27 stycznia 2022 r., str. 62–63.

⁶ Uchwała Nr 8/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

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

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

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

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

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

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie

Badanie NCT03298451 stanowi badanie rejestracyjne (HIMALAYA) dla leku Imjudo i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Dziesięć z odnalezionych i zaprezentowanych badań, tj. NCT05864755, NCT05844046, NCT03482102, NCT04988945, NCT04430452, NCT05451043, NCT03539822, NCT05557838, NCT05809869, NCT05301842 dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu z durwalumbem (w połączeniu lub bez innych terapii) w leczeniu zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego u osób dorosłych. Badanie NCT02519348 dotyczy oceny bezpieczeństwa i tolerancji opisywanej terapii. W badaniach NCT02821754, NCT04605731 dodatkowo skupiono się na ocenie 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) u pacjentów w badanych grupach.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Imjudo (tremelimumab) we wskazaniu: w skojarzeniu z durwalumabem, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 11 stycznia 2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5 Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

| | Kryterium włączenia badań | Kryterium wyłączenia badań |
|----------------|--|---|
| Populacja | osoby dorosłe z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, leczenie pierwszego rzutu | populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia |
| Interwencja | tremelimumab + durwalumab | niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia |
| Komparator | brak ograniczeń | |
| Punkty końcowe | brak ograniczeń | |
| Typ badań | poszukiwano doniesień pierwotnych i wtórnych o najwyższym poziomie wiarygodności | |
| Inne | publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi | publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> |

5.3 Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano 17 artykuł, odstąpiono natomiast od jego opisu, ponieważ odnosił się do głównego badania rejestracyjnego leku Imjudo. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego Himalaya.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|--|--|--|--|--|
| <p>HIMALAYA (NCT03298451)</p> <p>Typ Badania: Interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania: AstraZeneca</p> | <p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie fazy III; • Wieloośrodkowe, globalne; • Metoda otwartej próby; • Randomizowane. <p>Hipoteza: Superiority</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Data rozpoczęcia badania: 11.10.2017 r. • Szacowana data zakończenia badania: 27.08.2024 r. | <p>Do badania włączono dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), którzy klasyfikowali się w skalach: ECOG 0 lub 1, Child-Pugh – klasa A i BCLC w stadium B lub C.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana wieku: 65 lat. • Pacjenci rasy białej stanowili 46,3 %. • 62,6% pacjentów mieściło się na poziomie 0 w skali ECOG. • 75,1% uczestników mieściło się w klasie A/5 w skali Child-Pugh. • 80,4% pacjentów posiadało stadium choroby C wg. BCLC. <p>Liczba pacjentów: n=1171 Ramię D**: 389 Ramię T300 + D: 393 Ramię S***: 389</p> | <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsze ramię: durwalumab 1500 mg – wlew dożylny co 4 tygodnie. • Drugie ramię: tremelimumab 300 mg pojedyncza dawka w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg – wlew dożylny; następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie – wlew dożylny. <p>Komparator: Sorafenib 400 mg dwa razy dziennie – w postaci tabletek powlekanych.</p> | <p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>, OS) <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas przeżycia bez progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>, PFS); • Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) w ocenie badacza; • najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i> BoR); • Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR) według kryteriów RECIST. • Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>, TTP) - zdefiniowany w ramach czasowych od randomizacji do obiektywnej progresji guza, ocenianej do 4 lat. • Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-related quality of life</i>, HRQoL). • Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>, AE). |

* Produkt leczniczy IMJUDO 300 mg w pojedynczej dawce + durwalumab w dawce 1500 mg; następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie.

** Substancja czynna durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie.

*** Substancja czynna sorafenib w dawce 400 mg dwa razy na dobę.

⁷ Ghassan K. et al., *Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma*, 6 June 2022, NEJM Evid 2022; 1 (8), <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoA2100070> [dostęp 19.06.2023].

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Imjudo: [Imjudo, INN-tremelimumab \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imjudo/imjudo) [Dostęp: 30.05.2023 r.], ChPL Imjudo: [IMJUDO, INN-tremelimumab \(europa.eu\)](https://www.uz.gov.pl/medycyna/leki/leki-ochrony-zdrowia/leki-ochrony-zdrowia-1234567890) [Dostęp: 30.05.2023 r.] oraz badania rejestracyjnego HIMALAYA: [Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02107689) [Dostęp: 30.05.2023 r.].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 7. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Imjudo

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|--|---|
| Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji | |
| Pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie badania | 4.1 <u>Wskazania do stosowania</u> „Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych (...)”. |
| Pacjenci z masą ciała ≥ 30 kg | Brak odniesienia w ChPL. |
| Potwierdzony HCC na podstawie wyników badań histopatologicznych tkanek nowotworowych. | 4.1 <u>Wskazania do stosowania</u> „Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular cancer, HCC)”. |
| Pacjent nie leczony wcześniej ogólnoustrojowo z powodu HCC. | 4.1 <u>Wskazania do stosowania</u> „Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu (...)”. |
| Niekwalifikujący się do leczenia lokoregionalnego z powodu nieresekcyjnego HCC. W przypadku pacjentów, u których nastąpiła progresja po terapii lokoregionalnej z powodu HCC, terapia lokoregionalna musiała zostać zakończona ≥ 28 dni przed skanem wyjściowym dla bieżącego badania. | 4.1 <u>Wskazania do stosowania</u> „Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular cancer, HCC)”. |
| Pisemna świadoma zgoda i wszelkie wymagane lokalnie zezwolenia uzyskane od pacjenta/przedstawiciela prawnego przed wykonaniem jakichkolwiek procedur związanych z protokołem, w tym ocen przesiewowych. | Brak odniesienia w ChPL. |
| BCLC w stadium B (tj. niekwalifikujący się do leczenia lokoregionalnego) lub w stadium C. | 4.1 <u>Wskazania do stosowania</u> „Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular cancer, HCC)”. 4.2 <u>Zaburzenie czynności wątroby</u> „Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego IMJUDO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy IMJUDO nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby”. |
| Klasa A w skali Child-Pugh. | 4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: zaburzenia czynności wątroby stopnia B lub C w skali Child-Pugh (...)”. |

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|---|--|
| Stan sprawności ECOG 0 lub 1 w momencie rejestracji. | Brak odniesienia w ChPL. |
| <p>Pacjenci z zakażeniem HBV, charakteryzujący się dodatnim HBSAg i/lub anty-HBcAb oraz wykrywalnym HBV DNA (≥ 10 IU/ml lub powyżej granicy wykrywalności zgodnie z lokalnym lub centralnym standardem laboratoryjnym), muszą być leczeni terapią przeciwwirusową, zgodnie z praktyką instytucjonalną, w celu zapewnienia odpowiedniej supresji wirusa (HBV DNA ≤ 2000 IU/ml) przed włączeniem do badania. Pacjenci mieli pozostać na terapii przeciwwirusowej przez cały czas trwania badania i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność HBc z niewykrywalnym HBV DNA (< 10 IU/ml lub poniżej granicy wykrywalności według lokalnego lub centralnego standardu laboratoryjnego) nie wymagali leczenia przeciwwirusowego przed włączeniem do badania. Pacjenci ci byli badani w każdym cyklu w celu monitorowania poziomu DNA HBV i rozpoczynano u nich terapię przeciwwirusową w przypadku wykrycia DNA HBV (≥ 10 IU/ml lub powyżej granicy wykrywalności według lokalnego lub centralnego standardu laboratoryjnego). Pacjenci z wykrywalnym DNA HBV mieli rozpocząć i pozostać na terapii przeciwwirusowej przez czas trwania badania i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce badanego leczenia.</p> | <p>4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C (...)”.</p> |
| Pacjenci z zakażeniem HCV: Potwierdzona diagnoza HCV charakteryzująca się obecnością wykrywalnego HCV RNA lub przeciwciał anty-HCV w momencie rejestracji. | <p>4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C (...)”.</p> |
| <p>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</p> <p>Zmiana, która uległa progresji po wcześniejszej ablacji lub chemoablacji przetętnicznej może być mierzalna, jeśli spełnia te kryteria.</p> | Brak odniesienia w ChPL. |
| <p>Odpowiednia czynność narządów i szpiku, zgodnie z definicją poniżej. Kryteria "a", "b", "c" i "f" nie mogą być spełnione w przypadku transfuzji, infuzji lub wsparcia czynnikami wzrostu podanym w ciągu 14 dni od rozpoczęcia pierwszej dawki.</p> <p>a. Hemoglobina ≥ 9 g/dL b. Bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1000/\mu\text{L}$ c. Liczba płytek krwi $\geq 75000/\mu\text{L}$ d. bilirubina całkowita $\leq 2.0 \times \text{ULN}$ e. AST i ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ f. Albumina ≥ 2.8 g/dL g. INR ≤ 1.6.</p> <p>Wyjątkiem może być wydłużenie INR spowodowane stosowaniem leków przeciwzakrzepowych w profilaktyce (np. migotania przedsionków) u pacjentów bez marskości wątroby.</p> <p>h. Obliczony klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min określony metodą Cockcrofta-Gaulta (przy użyciu rzeczywistej masy ciała) lub 24-godzinny klirens kreatyniny w moczu.</p> | <p>4.4 <u>Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym</u> „Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem. Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej (...)”.</p> <p><u>Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym</u> „Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem. Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo w trakcie leczenia (...)”.</p> |
| Dowód statusu pomenopauzalnego lub ujemny wynik testu ciążowego w moczu lub surowicy pacjentek przed menopauzą. | <p>4.6 <u>Ciąża</u> „Brak danych dotyczących stosowania tremelimumabu u kobiet w okresie ciąży. Biorąc pod uwagę mechanizm działania tremelimumabu, ma on potencjał wpływania na utrzymanie ciąży</p> |

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|---|---|
| | i może powodować uszkodzenia płodu. W badaniach wpływu na reprodukcję zwierząt podanie tremelimumabu ciężarnym małpom cynomolgus w okresie organogenezy nie wiązało się z toksycznym wpływem na samicę ani wpływem na utrzymanie ciąży lub rozwój zarodka i płodu. Wiadomo, że ludzkie IgG2 przenikają przez barierę łożyska. Nie zaleca się stosowania tremelimumabu w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku”. |
| Oczekiwana długość życia wynosząca co najmniej 12 tygodni. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia | |
| Zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania (dotyczy zarówno pracowników AstraZeneca i/lub personelu w ośrodku badawczym). | Brak odniesienia w ChPL. |
| Poprzednie przypisanie do leczenia w obecnym badaniu. Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym, chyba że jest to obserwacyjne (nieinterwencyjne) badanie kliniczne lub w obserwacji badania interwencyjnego. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Przyjmowanie IP (ang. <i>Intraperitoneal injection</i> , wstrzyknięcie dootrzewnowne) (w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Jakakolwiek nierozwiązana toksyczność NCI CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) ≥ 2 stopnia, po wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej, z wyjątkiem łysienia, bielactwa i wartości laboratoryjnych określonych w kryteriach włączenia: a. Pacjenci z neuropatią stopnia ≥ 2 byli oceniani indywidualnie po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie. b. Pacjenci z nieodwracalną toksycznością, u których nie można racjonalnie oczekiwać zostrzenia przez leczenie durvalumabem lub tremelimumabem, mogli zostać włączeni do badania wyłącznie po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Jakakolwiek jednoczesna chemioterapia, leczenie lub terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka. Dopuszczalne było jednoczesne stosowanie terapii hormonalnej w stanach niezwiązanych z rakiem (np. hormonalna terapia zastępcza). | Brak odniesienia w ChPL. |
| Znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub substancje pomocnicze. | 4.3 <u>Przeciwwskazania</u> „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1”. |
| Radioterapia obejmująca ponad 30% szpiku kostnego lub z szerokim polem napromieniania w ciągu 28 dni od podania pierwszej dawki badanego leku. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Poważny zabieg chirurgiczny (zgodnie z definicją badacza) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku. Dopuszczalna była miejscowa operacja izolowanych zmian w celach paliatywnych. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Historia allogenicznych przeszczepów narządów (np. przeszczep wątroby). | 4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) przeszczep wątroby (...)”. |

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|---|---|
| Encefalopatia wątrobowa w wywiadzie w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub konieczność stosowania leków w celu zapobiegania lub kontrolowania encefalopatii (np. brak laktulozy, ryfaksyminy itp. w przypadku stosowania w celu zapobiegania encefalopatii wątrobowej). | 4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) encefalopatia wątrobowa występująca w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia (...)”. |
| Klinicznie istotne wodobrzusze, zdefiniowane jako wodobrzusze wymagające interwencji nefarmakologicznej (np. paracenteza) w celu utrzymania kontroli objawów w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej zaplanowanej dawki. Pacjenci przyjmujący stabilne dawki leków moczopędnych z powodu wodobrzusza przez ≥ 2 miesiące kwalifikowali się do badania. | 4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) wodobrzusze wymagające interwencji nefarmakologicznej występujące w ciągu 6 miesięcy (...)”. |
| Pacjenci z zakrzepicą głównej żyły wrotnej (tj. zakrzepicą w głównym pniu żyły wrotnej, z przepływem krwi lub bez przepływu krwi) w obrazowaniu wyjściowym. | 4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) zakrzepica żyły wrotnej (...)”. |
| Aktywne lub wcześniejsze udokumentowane krwawienie z przewodu pokarmowego (np. żylaki przełyku lub krwawienie z wrzodu) w ciągu 12 miesięcy. W przypadku pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego w wywiadzie trwającym dłużej niż 12 miesięcy lub ryzykiem wystąpienia żylaków przełyku, wymagana była odpowiednia terapia endoskopowa zgodnie ze standardami instytucjonalnymi. | 4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) aktywne lub występujące w wywiadzie udokumentowane krwawienie z przewodu pokarmowego w okresie 12 miesięcy (...)”. |
| Obecne objawowe lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze zdefiniowane jako DBP > 90 mmHg lub SBP > 140 mmHg. | 4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) niekontrolowane nadciśnienie (...)”. |
| Wszelkie stany utrudniające polykanie tabletek, niekontrolowana biegunka lub inne przeciwwskazania do terapii doustnej. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Aktywne lub wcześniejsze udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (w tym nieswoiste zapalenie jelit [np. zapalenie jelit [np. zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna], zapalenie uchyłków [z wyjątkiem uchyłkowatości], układowy toczeń rumieniowaty, zespół sarkoidozy lub zespół Wegenera [ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń], choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie przełyku, zapalenie błony naczyniowej oka itp.) Pacjenci bez aktywnej choroby w ciągu ostatnich 5 lat, chyba że omówiono to z lekarzem prowadzącym badanie i uznano za odpowiednie do udziału w badaniu. Pacjenci stanowiący wyjątek od tego kryterium: 1 Bielactwo lub łysienie. 2 Niedoczynność tarczycy (np. w następstwie zespołu Hashimoto) stabilna na hormonalnej terapii zastępczej. 3 Wszelkie przewlekłe choroby skóry niewymagające leczenia ogólnoustrojowego. 4 Pacjenci z celiakią kontrolowaną wyłącznie dietą. | 4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) aktywna lub występująca w wywiadzie udokumentowana choroba autoimmunologiczna lub zapalna (...)”. |
| Współzakażenie HBV i HCV lub HBV i HDV. Dodatni wynik HBV (obecność HBsAg i/lub anti-HBcAb z wykrywalnym DNA HBV); HCV dodatni (obecność przeciwciał anti-HCV); lub HDV dodatni (obecność przeciwciał anti-HDV). | 4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C (...)”. |
| Nieustabilizowane współistniejące choroby, w tym między innymi trwające lub aktywne zakażenie, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa, arytmia serca, śródmiąższowa choroby płuc (ang. <i>interstitial lung</i> | 4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> |

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|---|---|
| <p>disease, ILD), poważne przewlekłe choroby przewodu pokarmowego związane z biegunką, zakrzepica żyły głównej dolnej lub choroby psychiczne/sytuacje społeczne, które ograniczyłyby zgodność z wymogami badania, i znacznie zwiększyłyby ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wpływałyby na zdolność pacjenta do wyrażenia pisemnej świadomej zgody.</p> | <p>„Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) niekontrolowane nadciśnienie (...)”.</p> |
| <p>Historia innego pierwotnego nowotworu złośliwego z wyjątkiem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nowotworu złośliwego leczonego z zamiarem wyleczenia i bez znanej aktywnej choroby ≥ 5 lat przed pierwszą dawką badanej terapii i o niskim potencjalnym ryzyku nawrotu 2. Pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w stadium $\leq T2cN0M0$ w wywiadzie bez nawrotu biochemicznego lub progresji i którzy w opinii badacza nie wymagają aktywnej interwencji. 3. Odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry lub lentigo maligna bez objawów choroby. 4. Odpowiednio leczonego raka in situ bez objawów choroby. | <p>Brak odniesienia w ChPL.</p> |
| <p>Rak opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie.</p> | <p>Brak odniesienia w ChPL.</p> |
| <p>Przerzuty do mózgu lub ucisk rdzenia kręgowego w wywiadzie lub obecnie. Pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu powinni mieć wykonane badanie MRI (preferowane) lub CT, każde najlepiej z kontrastem dożylnym.</p> | <p>4.4 <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) przerzuty do mózgu występujące w wywiadzie lub obecnie (...)”.</p> |
| <p>Wykryty włókniakiomęsak HCC, sarkomatooidalny HCC lub mieszany rak dróg żółciowych i HCC.</p> | <p>Brak odniesienia w ChPL.</p> |
| <p>Aktywny pierwotny niedobór odporności w wywiadzie.</p> | <p>Brak odniesienia w ChPL.</p> |
| <p>Aktywne zakażenie, w tym gruźlica (ocena kliniczna obejmująca wywiad kliniczny, badanie fizykalne i wyniki badań radiograficznych oraz testy na gruźlicę zgodnie z lokalną praktyką) lub HIV (dodatnie przeciwciała HIV1/2).</p> | <p>Brak odniesienia w ChPL.</p> |
| <p>Obecne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku w skojarzeniu durwalumabem, z wyjątkiem następujących produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - donosowe, wziewne, miejscowe steroidy lub miejscowe zastrzyki steroidowe (np. zastrzyki dostawowe), - ogólnoustrojowe kortykosteroidy w dawkach fizjologicznych nieprzekraczających 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika, - steroidy jako premedykacja w przypadku reakcji nadwrażliwości (np. premedykacja w przypadku tomografii komputerowej). | <p>Brak odniesienia ChPL.</p> |
| <p>Otrzymanie żywej szczepionki atenuowanej w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Pacjenci, jeśli zostali włączeni do badania, nie powinni otrzymywać żywej szczepionki w trakcie otrzymywania badanego leczenia i do 30 dni po ostatniej dawce badanego leku.</p> | <p>Brak odniesienia w ChPL.</p> |
| <p>Pacjentki, które były w ciąży lub karmiły piersią, lub pacjenci płci męskiej lub żeńskiej, którzy nie chcieli stosować skutecznej kontroli urodzeń w okresie od badania przesiewowego do 90 dni po podaniu ostatniej dawki monoterapii durwalumabem lub 180 dni po ostatniej dawce terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem. Brak aktywności seksualnej, zgodnie z preferowanym i zwyczajowym stylem życia pacjenta, przez całkowity okres leczenia.</p> | <p>4.6 <u>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</u> <u>Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja</u> „Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia tremelimumabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tremelimumabu”. <u>Ciąża</u> „Brak danych dotyczących stosowania tremelimumabu u kobiet w okresie ciąży. Biorąc pod uwagę mechanizm działania tremelimumabu ma on potencjał wpływania na utrzymanie ciąży</p> |

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|---|--|
| | <p>i może powodować uszkodzenia płodu, gdy lek jest podawany kobietom w ciąży. W badaniach wpływu na reprodukcję zwierząt podanie tremelimumabu ciężarnym małpom cynomolgus w okresie organogenezy nie wiązało się z toksycznym wpływem na samicę ani wpływem na utrzymanie ciąży 11 lub rozwój zarodka i płodu. Wiadomo, że ludzkie IgG2 przenikają przez barierę łożyska. Nie zaleca się stosowania tremelimumabu w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku”.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>„Brak danych dotyczących obecności tremelimumabu w mleku kobiecym, wchłaniania i wpływu na niemowlęta karmione piersią oraz wpływu na wytwarzanie mleka. Ludzkie IgG2 przenikają do mleka kobiecego. Z powodu potencjalnych działań niepożądanych tremelimumabu u niemowląt karmionych piersią, kobietom w trakcie laktacji nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki”.</p> |
| Wcześniejsza randomizacja lub leczenie w poprzednim badaniu klinicznym durwalumabem i/lub tremelimumabem niezależnie od przypisania do ramienia leczenia. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Pacjenci, którzy otrzymali anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4 przed pierwszą dawką badanego leku. | Brak odniesienia w ChPL. |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Imjudo [ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Dostęp: 9.06.2023 r.], ChPL Imjudo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imjudo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 9.06.2023 r.] .

Podsumowanie

Kryteria włączenia oraz wykluczenia są szerzej opisane w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. W EPAR zwrócono uwagę na masę ciała pacjentów, ich stan sprawności ECOG czy występowanie co najmniej 1 mierzalnej, nienapromieniowanej wcześniej zmiany przed kwalifikacją do badania rejestracyjnego. Charakterystyka Produktu Leczniczego nie odnosi się również do niektórych kryteriów wykluczenia zastosowanych w badaniu HIMALAYA. Na podstawie kryteriów kwalifikacji do badania rejestracyjnego, przedstawionych w EPAR Imjudo, warto rozważyć zawężenie populacji pacjentów kwalifikujących się do terapii skojarzonej tremelimumabem z durwalumabem do osób z zachowaną czynnością wątroby (skala Child-Pugh A) oraz z wynikiem ECOG równym 0 lub 1.

Mechanizm działania leku Imjudo wymaga sprawnego układu immunologicznego. W badaniu rejestracyjnym HIMALAYA ujęte zostały kryteria wykluczenia obejmujące czynniki wpływające na funkcjonowanie układu odpornościowego, które nie zostały uwzględnione w ChPL: jednoczesna jakakolwiek chemioterapia; radioterapia obejmująca ponad 30% szpiku kostnego; aktywny, pierwotny niedobór odporności w wywiadzie; obecne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych; aktywne zakażenie (w tym gruźlicą lub HIV) oraz historia innego, pierwotnego nowotworu złośliwego z kilkoma wyjątkami. Kryteria te mogą wpływać na przenoszalność wyników pacjentów z badania rejestracyjnego na wyniki pacjentów włączonych do terapii na podstawie ChPL.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie (głównego badania rejestracyjnego HIMALAYA).

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

| Oceniana domena | Ryzyko oceniono jako |
|--|----------------------|
| Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | Pewne zastrzeżenia |
| Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | Niskie |
| Brakujące dane o wynikach | Niskie |
| Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | Niskie |
| Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | Niskie |
| Ogólne ryzyko błędu | Pewne zastrzeżenia |

Podsumowanie

Stwierdzono, że istnieją pewne zastrzeżenia w ocenie ryzyka błędu systematycznego w badaniu HIMALAYA ze względu na sposób przeprowadzania procesu randomizacji.

5.5.2. Opis komparatora

W głównym badaniu rejestracyjnym leku Imjudo zastosowano komparator w postaci substancji czynnej sorafenib (400 mg dwa razy na dobę). Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro. Hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β).

Najnowsze wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2023 roku sugerują wykorzystanie terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz terapii skojarzonej tremelimumambu z durwalumabem jako pierwszej linii leczenia HCC. Według wytycznych *European Society of Medical Oncology* (ESMO) z 2021 roku standardem leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego również jest terapia skojarzona atezolizumabu z bewacyzumabem.

W wytycznych PTOK, NCCN oraz ESMO rekomendują zastosowanie sorafenibu lub lenwatynibu jako opcji terapeutycznej pierwszej linii dla pacjentów, którzy nie mogą stosować terapii z wykorzystaniem atezolizumabu z bewacyzumabem.

W 2021 roku Prezes AOTMiT uznał za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy. W momencie sporządzania niniejszego raportu sorafenib jest refundowany w Polsce w ramach chemioterapii.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Śmiertelność - pierwszorzędowy punkt końcowy

- Całkowite przeżycie (OS) - zdefiniowane w ramach czasowych od daty randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, ocenianej do 4 lat.

Jakość życia

- Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) - badana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 i jego modułu HCC (EORTC QLQ HCC18).

Wyleczenie

- Brak punktów końcowych w tej kategorii.

Drugorzędowe punkty końcowe (surogaty):

- Przeżycie wolne od progresji (PFS) - określane w ramach czasowych od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu, ocenianej do 4 lat.
- Czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP) - zdefiniowany w ramach czasowych od randomizacji do obiektywnej progresji guza, ocenianej do 4 lat.
- Obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) - zdefiniowany w ramach czasowych do progresji, oceniany do 4 lat.
- Najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response* BoR).
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) - oceniany w ramach czasowych od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (RECIST 1.1.) do pierwszej daty udokumentowanej progresji lub zgonu w przypadku braku progresji choroby, ocenianej do 4 lat.

Inne

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) - oceniane od momentu podpisania świadomej zgody przez uczestników, przez cały okres leczenia, aż do okresu obserwacji ocenianego do 4 lat.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Imjudo.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Przeżycie wolne od progresji (PFS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Brak ostatecznych wyników obserwacji – badanie wciąż trwa.
- Średnia wieku populacji (ok. 63 lata) badania była niższa niż średni wiek zachorowań (szczyt w wieku 70 lat)
- Duży odsetek pacjentów biorących udział w badaniu rejestracyjnym był rasy azjatyckiej (ok. 51%), co stanowi ograniczenie dotyczące transpozycji wyników badania w odniesieniu do populacji polskiej.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem badania jest zastosowanie w badaniu rejestracyjnym niewłaściwego komparatora – skuteczność ocenianej technologii porównywano do sorafenibu, którego skuteczność jest niższa w porównaniu do atezo+bewa, tj. terapii najbardziej zalecanej przez wytyczne w ocenianym wskazaniu i refundowanej w Polsce w programie lekowym.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

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

wyselekcjonowana populacja pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących , która może nie być uważana za reprezentatywną oraz brak zaślepienia, który może zwiększać ryzyko stronniczości w raportowanych wynikach.

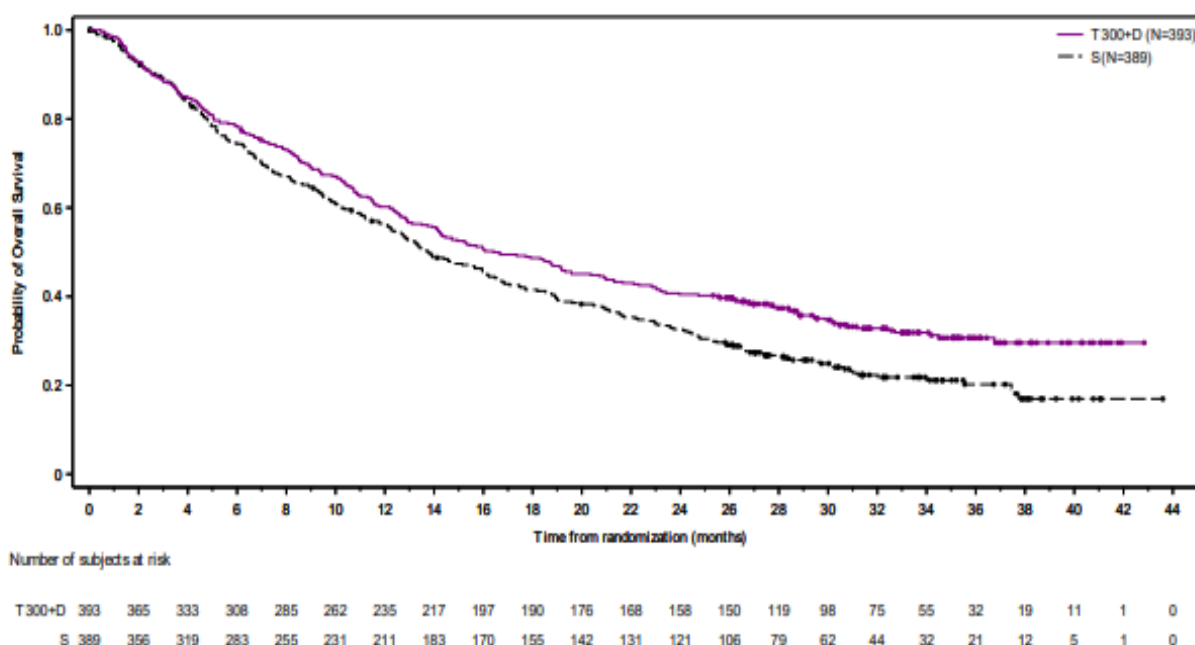
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność Imjudo oceniano w prowadzonym w trzech grupach, otwartym, wielośrodkowym badaniu (HIMALAYA) z udziałem dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), niekwalifikującym się do leczenia lokoregionalnego i bez wcześniejszej terapii systemowej.

Analiza przeżycia całkowitego (OS)

Dane dotyczące OS zostały uznane za dojrzałe – zaobserwowano ~67% oczekiwanych zdarzeń w ramieniu T300+D i ~75% w ramieniu S po medianie czasu obserwacji wynoszącej ~33 miesiące. Mediana OS w ramieniu T300 + D wyniosła 16,43 miesiąca (95% CI: 14,16; 19,58), podczas gdy w ramieniu komparatora S wyniosła 13,77 miesiąca (95% CI: 12,25; 16,13), HR=0,78 (95% CI: 0,66; 0,92, p=0,0035). Z kolei mediana przeżycia całkowitego w ramieniu monoterapii durwalumabem (D) była na poziomie 16,56 miesiąca (95% CI: 14,06; 19,12), HR= 0,86 (95% CI: 0,73; 1,02, p=0,0674).

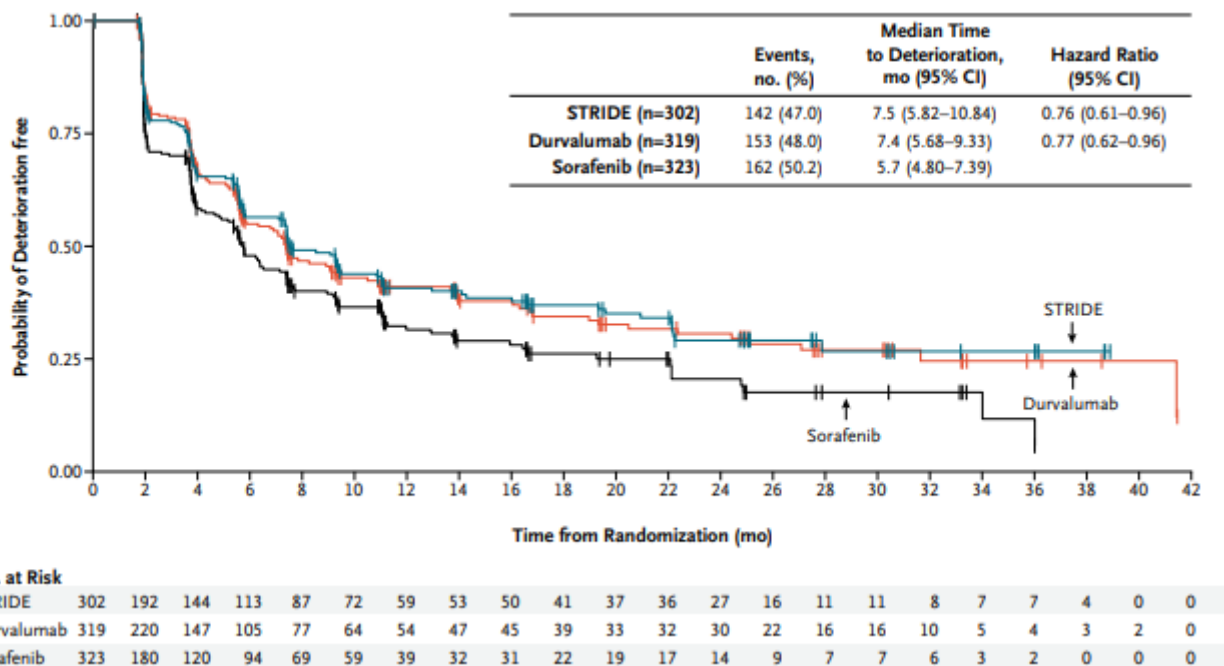


Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera, wskazująca na całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS) w głównym ramieniu T300 + D w porównaniu do komparatywnego ramienia S w badaniu HIMALAYA

Źródło: EPAR Imjudo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.06.2023 r.] s.111.

Jakość życia (HRQoL):

Poniżej przedstawiono wyniki czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia lub jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ C30.



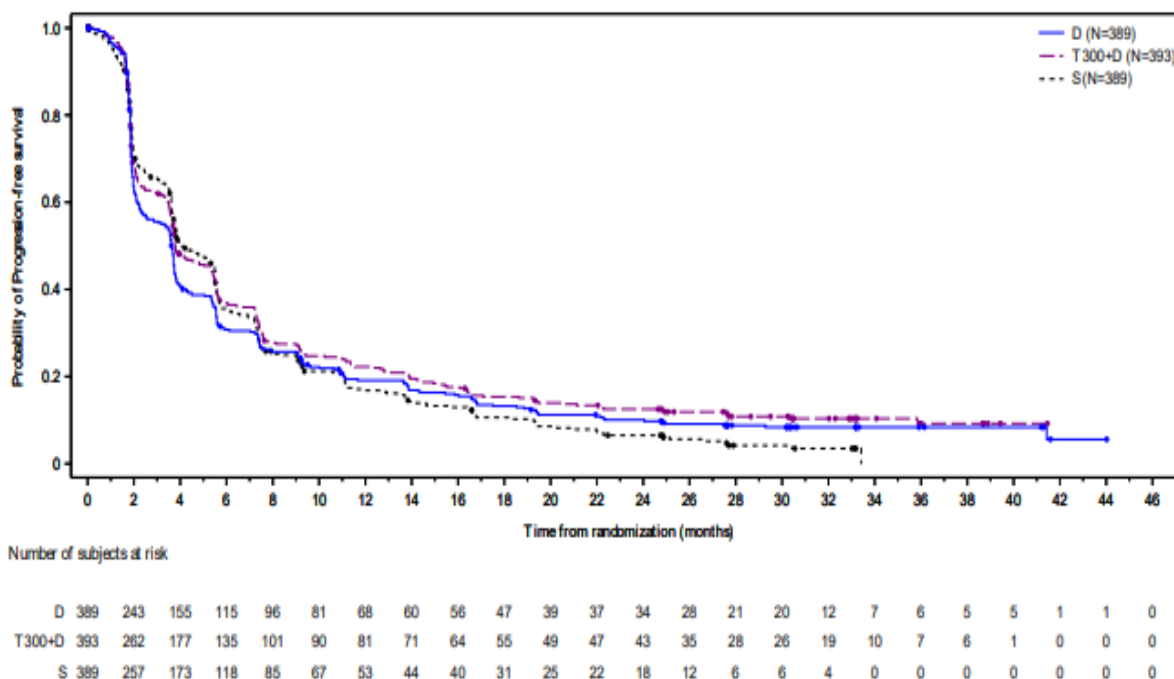
Rysunek 2. Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia lub jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ C30.

Źródło: Ghassan K. et al., *Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma*, 6 June 2022, NEJM Evid 2022; 1 (8), <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2100070> [dostęp 19.06.2023].

Mediana czasu do pogorszenia zgłaszanego przez pacjentów globalnego stanu zdrowia lub jakości życia wynosiła 7,5 miesiąca (95% CI: 5,82; 10,84) dla schematu STRIDE (T300 + D), HR=0,76 (95% CI: 0,61; 0,96), 7,4 miesiąca (95% CI: 5,68; 9,33) dla durwalumabu i 5,7 miesiąca (95% CI: 4,80; 7,39) dla sorafenibu.

Przeżycie wolne od progresji (PFS):

W porównaniu ramion T300 + D vs. S, w badaniu HIMALAYA, przeżycie wolne od progresji (PFS) nie uległo istotnej statystycznie i klinicznie poprawie – mediana PFS wyniosła 3,78 (95% CI: 3,68; 5,32) miesiąca w ramieniu T300+D w porównaniu z 4,07 (95% CI: 3,75; 5,49) miesiąca w ramieniu S, HR=0,90 (95% CI: 0,77; 1,05, p=0,1625). Podobnie, w porównaniu do ramienia badanej interwencji, wyniki w ramieniu D, które były na poziomie 3,65 (95% CI: 3,19; 3,75) miesiąca nie wykazały klinicznie istotnej różnicy.



^aRECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria In Solid Tumours Version

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera wskazująca na przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival, PFS*) w ramionach D, T300 +D oraz S w badaniu HIMALAYA, według oceny badacza, zgodnie z RECIST 1.1

Źródło: EPAR Imjudo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.06.2023 r.], s. 113

Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR):

Analiza ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ang. *overall response rate, ORR*) wykazała, że wynosił on 20,1% w ramieniu T300+D w porównaniu do 5,1% w ramieniu sorafenibu. Współczynnik ORR w ramieniu monoterapii durwalumabem (D) był na poziomie 17%.

Najlepsza ogólna odpowiedź (BoR)

Tabela 8. Podsumowanie oceny najlepszej ogólnej odpowiedzi zgodnie z RECIST 1.1 (FAS)

| Parametr | D (n=389) | T300+D (n=393) | S (n=389) |
|---------------------|------------|----------------|-----------|
| Odpowiedź całkowita | 6 (1,5%) | 12 (3,1%) | 0 |
| Odpowiedź częściowa | 60 (15,4%) | 67 (17,0%) | 20 (5,1%) |

Źródło: EPAR Imjudo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf, s.115.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR):

Wskaźnik DoR wyniósł 22,34 miesiąca w ramieniu T300 + D w porównaniu do 18,43 miesiąca w ramieniu S.

Czas do progresji (TTP):

Mediana czasu do progresji (ang. *time to progression, TTP*) wyniosła w ramieniu D 2,09 miesiąca, a w ramieniu T300+D 2,17 miesiąca w porównaniu do 3,78 miesiąca u pacjentów stosujących sorafenib.

Komentarz analityków

Zgodnie z przeanalizowanymi wytycznymi klinicznymi, najbardziej zalecaną opcją w pierwszej linii leczenia raka wątrobowokomórkowego, dla ocenianej populacji, jest terapia skojarzona atezolizumabem i bewacyzumabem (atezo+bew), natomiast terapia sorafenibem jest wskazywana jako opcja dla pacjentów, którzy nie mogą być leczeni atezo+bew.

Aktualnie atezo+bew jest terapią refundowaną w Polsce w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego” dla pacjentów, którzy nie byli w przeszłości leczeni systemowo z powodu tego nowotworu oraz nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych. Według danych zawartych w Analizie Weryfikacyjnej Agencji⁸: „Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)” wyniki badania porównującego ocenianą technologię z sorafenibem wykazały, że w podgrupie pacjentów bez przerzutów poza wątrobę wykazano wyższą skuteczność atezo+bew w zakresie PFS. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w zakresie OS. Z kolei w grupie pacjentów z przerzutami poza wątrobę wykazano wyższość terapii atezo+bew nad placebo w zakresie zarówno OS, jak i PFS. Z uwagi na powyższe wyniki oraz niepewność oszacowań analizy klinicznej Prezes Agencji zaopiniował negatywnie refundację terapii skojarzonej atezo+bew w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego”. Podkreślił jednak, że finansowanie wydaje się być zasadne w odniesieniu do subpopulacji chorych z HCC z przerzutami pozawątrobowymi.

Mając na uwadze powyższe informacje, należy stwierdzić, że aktualnie nie istnieją dowody naukowe pozwalające bezpośrednio porównać skuteczność ocenianej technologii i właściwego komparatora. Dostępne dane przedstawiają jedynie wyniki w porównaniu do sorafenibu, który stanowi jedną z opcji i jest refundowany w Polsce w ramach chemioterapii we wskazaniu: leczenie pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego (HCC), którzy wcześniej nie zostali poddani systemowemu leczeniu z powodu HCC. Jego skuteczność jest jednak niższa w porównaniu do atezo+bewa, tj. terapii najbardziej zalecanej przez wytyczne w ocenianym wskazaniu i refundowanej w Polsce w programie lekowym. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że w zestawieniu analizy skuteczności terapii skojarzonej z wykorzystaniem T300+D z analizą monoterapii durwalumabem nie wykazano istotnych różnic w wynikach, co poddaje w wątpliwość potrzebę stosowania terapii skojarzonej T300+D w ocenianym wskazaniu.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Populację pacjentów, u których badano bezpieczeństwo stosowania tremelimumabu podawanego w pojedynczej dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem stanowiło łącznie 462 uczestników (pula HCC), w tym 388 pacjentów z badania HIMALAYA oraz 74 z badania wspomagającego Study 22. Populację porównywano do ramienia komparatora pacjentów przyjmujących sorafenib (n=374). Mediana czasu trwania leczenia w ramieniu interwencji w badaniu HIMALAYA wynosiła 5,5 miesiąca, podczas gdy mediana czasu trwania leczenia w ramieniu sorafenibu wynosiła 4,1 miesiąca. Z kolei mediana czasu trwania ekspozycji w badaniach HIMALAYA i Study 22 łącznie (pula HCC) wynosiła 5 miesięcy (20 tygodni).

Prawie wszyscy pacjenci z grupy T300+D badania HIMALAYA (97,4%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (ang. *adverse event*, AE), a 50,5% doświadczyło AE 3 lub 4 stopnia. Podobny wzorzec zaobserwowano w ramieniu T300+D w puli HCC, w którym 97,6% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. W ramieniu S badania HIMALAYA 95,5% pacjentów doświadczyło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego. Około połowa (52,4%) doświadczyła AE stopnia 3. lub 4.

Poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*, SAE) występowały u 40,5% pacjentów w ramieniu T300+D i 29,7% pacjentów w ramieniu S badania HIMALAYA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 34 pacjentów (7,4%) w puli HCC (ramię - T300+D) i 30 pacjentów (7,7%) w ramieniu T300+D badania rejestracyjnego HIMALAYA.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W ramieniu T300+D kluczowego badania HIMALAYA najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z przyjmowanym lekiem (ang. *adverse drug reaction*, ADR) były: wysypka (19,6%), świąd (17%), biegunka (16,5%) i niedoczynność tarczycy (10,8%). Dla porównania, częstymi ADR w ramieniu sorafenibu były: erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa (43,9%), biegunka (38,8%), nadciśnienie tętnicze (15%) i zmęczenie (14,7%).

Poważne zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia

Wyniki badania rejestracyjnego HIMALAYA wykazały, że poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 40,5% pacjentów w ramieniu T300+D w porównaniu do 29,7% w ramieniu S. Najczęstszymi SAE w ramieniu T300+D

⁸https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/058/AWA/56_58_AWA_OT.4231.13.2021_Tecentriq_Avastin_2021.06.02_REOPT_R.pdf [dostęp 29.06.2023]

w porównaniu z ramieniem S były biegunka (2,3% vs 1,6%), posocznica (2,1% vs 0) i zapalenie płuc (1,8% vs 2,1%).

Tabela 9. Poważne zdarzenia niepożądane wg Systemu Klasyfikacji Narządów w badaniu HIMALAYA

| Nazwa wg Systemu Klasyfikacji Narządów MedDRA* | Liczba pacjentów (%) | | |
|--|----------------------|----------------|--------------|
| | D (N=388) | T300+D (N=388) | S (N=374) |
| Pacjenci z jakimkolwiek SAE ^a | 115 (29,6) | 157 (40,5) | 111 (29,7) |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 22 (5,7) | 48 (12,4) | 35 (9,4) |
| Krwotok z żyłaków przełyku | 4 (1,0) | 1 (0,3) | 2 (0,5) |
| Biegunka | 2 (0,5) | 9 (2,3) | 6 (1,6) |
| Infekcje i zarażenia | 21 (5,4) | 43 (11,1) | 23 (6,1) |
| Sepsa | 4 (1,0) | 8 (2,1) | 0 |
| Zapalenie płuc | 3 (0,8) | 7 (1,8) | 8 (2,1) |
| Zaburzenia ogólne i stan w miejscu podania | 18 (4,6) | 11 (2,8) | 9 (2,4) |
| Śmierć | 8 (2,1) | 4 (1,0) | 5 (1,3) |
| Zaburzenia czynności wątroby | 16 (4,1) | 14 (3,6) | 15 (4,0) |
| Zapalenie wątroby | 1 (0,3) | 3 (0,8) | 0 |
| Zaburzenia układu oddechowego i śródpiersia | 11 (2,8) | 9 (2,3) | 9 (2,4) |
| Zapalenie opłucnej | 2 (0,5) | 4 (1,0) | 1 (0,3) |
| Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego | 2 (0,5) | 6 (1,5) | 3 (0,8) |
| Anemia | 1 (0,3) | 5 (1,3) | 2 (0,5) |

*MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities

^aSAE – poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Imjudo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 149, [dostęp: 5.06.2023 r.].

Ogólny wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w puli HCC wynosił 13,6%, podczas gdy w samej grupie badania HIMALAYA wynosił 13,7%. Najczęściej pacjenci przerywali leczenie z powodu wzrostu stężenia AST i biegunki. Opóźnienia w podaniu dawki również były bardzo częste u pacjentów, którzy otrzymywali T300+D w puli HCC (32,3%), głównie z powodu biegunki i podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych.

Działania niepożądane wg ChPL Imjudo

Najczęstszymi (>10%) działaniami niepożądanymi występującymi w grupie HCC były: wysypka (32,5%), świąd (25,5%), biegunka (25,3%), ból brzucha (19,7%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (18,0%), gorączka (13,9%), niedoczynność tarczycy (13,0%), kaszel/kaszel z odkrztuszeniem (10,8%), obrzęki obwodowe (10,4%) i zwiększenie aktywności lipazy (10,0%). Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości występowania określono według następującej konwencji:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

Zestawienie zebranych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Działania niepożądane w grupie HCC leczonych tremelimumabem w dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem

| Działanie niepożądane | Tremelimumab w dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem (n=462) | | | |
|---|--|-------------|----------------|-----------|
| | Dowolny stopień nasilenia | | Stopień 3-4. | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: | | | | |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a | Często | 39 (8,4%) | | |
| Zapalenie płuc ^b | Często | 20 (4,3%) | Często | 6 (1,3%) |
| Grypa | Często | 10 (2,2%) | | |
| Zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej ^c | Często | 6 (1,3%) | | |
| Kandydoza jamy ustnej | Niezbyt często | 3 (0,6%) | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | |
| Małopłytkowość immunologiczna ^d | Nieznana | | | |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | | | |
| Niedoczynność tarczycy ^e | Bardzo często | 60 (13,0%) | | |
| Nadczynność tarczycy ^f | Często | 44 (9,5%) | Niezbyt często | 1 (0,2%) |
| Zapalenie tarczycy ^g | Często | 8 (1,7%) | | |
| Niedoczynność nadnerczy | Często | 6 (1,3%) | Niezbyt często | 1 (0,2%) |
| Niedoczynność przysadki mózgowej/zapalenie przysadki mózgowej | Niezbyt często | 4 (0,9%) | | |
| Moczówka prosta ^d | Nieznana | | | |
| Cukrzyca typu 1 ^d | Nieznana | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | |
| Miastenia | Niezbyt często | 2 (0,4%) | | |
| Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych | Niezbyt często | 1 (0,2%) | Niezbyt często | 1 (0,2%) |
| Zespół Guillain-Barré ^d | Nieznana | | | |
| Zapalenie mózgu ^d | Nieznana | | | |
| Zaburzenia serca | | | | |
| Zapalenie mięśnia sercowego | Niezbyt często | 2 (0,4%) | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | |
| Kaszel/Kaszel z odkrztuszaniem | Bardzo często | 50 (10,8%) | Niezbyt często | 1 (0,2%) |
| Zapalenie pęcherzyków płucnych ^h | Często | 11 (2,4%) | Niezbyt często | 1 (0,2%) |
| Dysfonia | Niezbyt często | 4 (0,9%) | | |
| Śródmiąższowa choroba płuc | Niezbyt często | 1 (0,2%) | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | |
| Biegunka | Bardzo często | 117 (25,3%) | Często | 18 (3,9%) |
| Ból brzucha ⁱ | Bardzo często | 91 (19,7%) | Często | 10 (2,2%) |
| Zwiększona aktywność lipazy | Często | 46 (10,0%) | Często | 33 (7,1%) |
| Zwiększona aktywność amylazy | Często | 41 (8,9%) | Często | 20 (4,3%) |
| Zapalenie jelita grubego ^j | Często | 16 (3,5%) | Często | 12 (2,6%) |
| Zapalenie trzustki ^k | Często | 6 (1,3%) | Niezbyt często | 3 (0,6%) |

| | Tremelimumab w dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem (n=462) | | | |
|--|--|-------------|----------------|-----------|
| Działanie niepożądane | Dowolny stopień nasilenia | | Stopień 3-4. | |
| Perforacja jelita ^d | Nieznana | | | |
| Perforacja jelita grubego ^d | Nieznana | | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | |
| Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej ^j | Bardzo często | 83 (18,0%) | Często | 41 (8,9%) |
| Zapalenie wątroby ^m | Często | 23 (5,0%) | Często | 8 (1,7%) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | | |
| Wysypka ⁿ | Bardzo często | 150 (32,5%) | Często | 14 (3,0%) |
| Świąd | Bardzo często | 118 (25,5%) | | |
| Zapalenie skóry ^o | Często | 6 (1,3%) | | |
| Nocne poty | Często | 6 (1,3%) | | |
| Pemfigoid | Niezbyt często | 1 (0,2%) | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | |
| Ból mięśni | Często | 16 (3,5%) | Niezbyt często | 1 (0,2%) |
| Zapalenie mięśni | Niezbyt często | 3 (0,6%) | Niezbyt często | 1 (0,2%) |
| Zapalenie wielomięśniowe | Niezbyt często | 1 (0,2%) | Niezbyt często | 1 (0,2%) |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | |
| Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi | Często | 21 (4,5%) | Niezbyt często | 2 (0,4%) |
| Dyzuria | Często | 7 (1,5%) | | |
| Zapalenie nerek ^q | Niezbyt często | 3 (0,6%) | Niezbyt często | 2 (0,4%) |
| Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne ^d | Nieznana | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | |
| Gorączka | Bardzo często | 64 (13,9%) | Niezbyt często | 1 (0,2%) |
| Obrzęk obwodowy ^q | Bardzo często | 48 (10,4%) | Niezbyt często | 2 (0,4%) |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | | |
| Reakcja związana z wlewem ^f | Często | 6 (1,3%) | | |

^b Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez pneumocystis jirovecii i zapalenie płuc.

^c Obejmuje zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi zęba, ropień zęba i zakażenie zęba.

^d Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w zbiorczej grupie pacjentów z HCC, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych durwalumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca.

^e Obejmuje zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

^f Obejmuje zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.

^g Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.

^h Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.

ⁱ Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

^j Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego, zapalenie jelita cienkiego i grubego oraz zapalenie jelita cienkiego i grubego o podłożu immunologicznym.

^k Obejmuje zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.

^l Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.

^m Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.

ⁿ Obejmuje egzemę, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową i wysypkę swędzącą.

^o Obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.

^p Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.

^q Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.

^r Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

Źródło: ChPL Imjudo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imjudo-epar-product-information_pl.pdf s.13, [dostęp: 5.06.2023 r.].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), na dzień 10.01.2024 r.⁹, nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Imjudo.

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS¹⁰, na dzień 10.01.2024 r.) odnaleziono informacje o 111 zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Imjudo, w tym 100 poważnych zdarzeniach i 30 śmiertelnych. Wyszukiwanie ograniczono jedynie do terapii skojarzonej leku Imjudo z durwalumabem oraz badanego wskazania, czyli pacjentów cierpiących na raka wątrobowokomórkowego. Podział najczęściej zgłaszanych zdarzeń wyglądał następująco:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (34);
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (24);
- zaburzenia ogólne i stan w miejscu podania (23);
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (20);
- zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (17);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (14);
- infekcje i zarażenia (14).

W bazie VigiAccess¹¹ prowadzonej przez WHO, na dzień 10.01.2024 r., odnaleziono 541 zgłoszeń o działaniach niepożądanych. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (144);
- zaburzenia ogólne i stan w miejscu podania (101);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (84);
- infekcje i zarażenia (76);
- zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (54).

W wyniku przeszukiwania bazy EudraVigilance¹², w dniu 10.01.2024 r., odnaleziono 855 zgłoszenia o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem substancji czynnej tremelimumab. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (247);
- zaburzenia ogólne i stan w miejscu podania (156);
- infekcje i zarażenia (141);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (108);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (107);
- zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (81);
- zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (72).

⁹ <https://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 10.01.2024 r.].

¹⁰ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 10.01.2024 r.].

¹¹ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 10.01.2024 r.].

¹² <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 10.01.2024 r.].

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności:

Leczenie T300+D wykazało statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę OS w porównaniu z sorafenibem, nie wykazało natomiast klinicznie i statystycznie istotnej różnicy w porównaniu z monoterapią durwalumabem. Mediana OS w ramieniu T300 + D wyniosła 16,43 miesiąca, w ramieniu sorafenibu 13,77 miesiąca HR=0,78 (95% CI: 0,66; 0,92, p=0,0035), natomiast w ramieniu monoterapii durwalumabem (D) 16,56 miesiąca (95% CI: 14,06; 19,12), HR= 0,86 (95% CI: 0,73; 1,02, p=0,0674).

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

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

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

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

Komentarz analityków

Zgodnie z przeanalizowanymi wytycznymi klinicznymi, najbardziej zalecaną opcją w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego jest terapia skojarzona atezolizumabem i bewacyzumabem (atezo+bew), natomiast terapia sorafenibem jest wskazywana jako opcja dla pacjentów, którzy nie mogą być leczeni atezo+bew. Aktualnie atezo+bew jest terapią refundowaną w Polsce w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego”. W głównym badaniu rejestracyjnym ocenianą technologię porównano do sorafenibu, który nie stanowi w Polsce najlepszej refundowanej opcji alternatywnej.

Ze względu na dobór innego komparatora w głównym badaniu rejestracyjnym HIMALAYA, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu tabelarycznego zestawienia wybranych wyników skuteczności leczenia ocenianą interwencją oraz opcji atezo+bewa, jako najbardziej zalecanej przez wytyczne praktyki klinicznej.

Wybrane wyniki związane z terapią skojarzoną atezo+bewa pozyskano z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq¹³, w którym opisano skuteczność ww. terapii u pacjentów z HCC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami i (lub) nieresekcyjnym, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego. Łącznie 501 pacjentów zostało losowo (w stosunku 2:1) przydzielonych do grupy otrzymującej atezolizumab (1200 mg) i bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie we wlewie dożylnym lub sorafenib w dawce 400 mg doustnie dwa razy na dobę. Poniżej przedstawiono wybrane wyniki skuteczności w badaniu HIMALAYA oraz IMBrave150.

Tabela 10. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia T300+D oraz atezo+bewa u pacjentów z HCC

| | T300+D | Atezo+bewa |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|
| Mediana OS [miesiące] (95% CI) | 16,4 (14,2 - 19,6) | 19,2 (17,0 – 23,7) |
| Mediana PFS [miesiące] (95% CI) | 3,8 (3,7 - 5,3) | 6,9 (5,8 – 8,6) |
| ORR [%] | 20,1 | 29,8 |
| DOR [miesiące] | 22,3 | 18,1 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa:

Prawie wszyscy pacjenci, którzy otrzymali T300+D doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (97,6%). U 51,9% pacjentów stosujących schemat T300+D wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia,

¹³ ChPL Tecentriq https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 22.06.2023).

a 40,9% doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE), w tym głównie biegunki oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym. U 7,4% pacjentów SAE doprowadziło do zgonu. Z kolei w ramieniu durwalumabu w monoterapii SAE wystąpiło u 29,6% pacjentów (ok. 10% mniej przypadków SAE w porównaniu do ramienia interwencji).

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

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

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

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL ocenianej technologii: „Produkt leczniczy IMJUDO w dawce 300 mg jako pojedyncza dawka podawana w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg w 1. dniu / 1. cyklu, a następnie monoterapia durwalumabem co 4 tygodnie do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.”
 - Oszacowanie kosztów komparatora dokonano w oparciu o dawkowanie zgodne z ChPL Sorafenib Teva: 400 mg (2 x 200 mg) dwa razy dziennie.
 - Oszacowano roczny koszt terapii lekiem Imjudo oraz koszt w oczekiwanym czasie PFS wynoszącym 5,4 miesiąca.
 - Produkt leczniczy Imjudo jest podawany w skojarzeniu. Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono koszt leku Imjudo i koszt durwalumabu. Koszt durwalumabu obliczono w oparciu o cenę podaną w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia¹⁴ z dnia 11.12.2023 roku. Należy zaznaczyć jednak, że jest to lek refundowany we wskazaniu: „Leczenie raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej”. Do wyliczeń przyjęto średnią cenę za 1 jednostkę rozliczeniową (1mg) substancji
 - Koszty komparatora (sorafenibu) obliczono w oparciu o cenę podaną w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 roku. Do wyliczeń przyjęto średnią cenę za 1 jednostkę rozliczeniową (1mg) substancji.
 - Zgodnie z przeanalizowanymi wytycznymi klinicznymi, najbardziej zalecaną opcją w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego jest terapia skojarzona atezolizumabem i bewacyzumabem (atezo+bewa), która jest obecnie refundowana w Polsce. Oszacowano roczny koszt terapii atezo+bewa i porównano go z kosztem ocenianej technologii.
 - Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Tecentriq: „Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w dawce 1200 mg co 3 tygodnie przed bewacyzumabem, jeśli jest podawany tego samego dnia. Bewacyzumab powinien być podawany w dawce 15 mg/kg masy ciała (mc.) co 3 tygodnie. Terapię atezo+bewa należy kontynuować do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.”
 - Koszty atezolizumabu i bewacyzumabu obliczono w oparciu o cenę podaną w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 roku. Do wyliczeń przyjęto średnią cenę za 1 jednostkę rozliczeniową (1mg) substancji.
 - Do oszacowania kosztów terapii bewacyzumabem przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
 - Na czas pobierania danych [redacted]
- Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku, czyli [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 15.01.2024 roku.

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 11 . Dane wejściowe

| Założenie | Wartość | Źródło |
|--|------------|--|
| Średni kurs NBP za [redacted] [PLN] | [redacted] | Tabela nr 010/A/NBP/2024 z dnia 2024-01-15 |
| Dawka zalecana leku Imjudo na podanie [mg] | 300 | ChPL Imjudo |

¹⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp 9.01.2024 r.].

| Założenie | Wartość | Źródło |
|--|---------|---------------------|
| Dawka zalecana durwalumabu na podanie [mg] | 1500 | ChPL Imjudo |
| Dawka zalecana sorafenibu na podanie [mg] | 400 | ChPL Sorafenib Teva |
| Cena Imjudo za mg [PLN] | | |
| Cena durwalumabu za mg [PLN] | 20,84 | Obwieszczenie MZ |
| Cena sorafenibu za mg [PLN] | 0,45 | Obwieszczenie MZ |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów rocznych oraz kosztów terapii w oczekiwanym czasie PFS terapii lekiem Imjudo w skojarzeniu z durwalumabem oraz komparatora, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL.

Tabela 12. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

| Substancja czynna | Dawka na podanie [mg] | Cykl [dni] | Liczba podań w cyklu | Liczba cykli w roku | Cena za mg [PLN] | Koszt na rok [PLN] |
|---|-----------------------|------------|----------------------|---------------------|------------------|--------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7=2×4×5×6 |
| Oceniana technologia: Imjudo + durwalumab | | | | | | |
| Imjudo | 300 | 28 | 1 | 1 | | |
| Durwalumab | 1500 | 28 | 1 | 13 | 20,84 | 406 380 |
| RAZEM: | | | | | | |
| Komparator: sorafenib | | | | | | |
| Sorafenib | 400 | 1 | 2 | 365 | 0,45 | 131 400 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 13. Oszacowanie kosztów terapii w oczekiwanym czasie PFS [0,45 roku]

| Substancja czynna | Dawka na podanie [mg] | Cykl [dni] | Liczba podań w cyklu | Cena za mg [PLN] | Koszt [PLN] |
|---|-----------------------|------------|----------------------|------------------|-------------|
| Oceniana technologia: Imjudo + durwalumab | | | | | |
| Imjudo | 300 | 28 | 1 | | |
| Durwalumab | 1500 | 28 | 1 | 20,84 | 182 871 |
| RAZEM: | | | | | |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 14. Oszacowane porównanie kosztów terapii interwencji i komparatora

| Wariant | Lek [PLN] | Komparator [PLN] | Różnica [PLN] |
|--|-----------|------------------|---------------|
| Minimalny (-20% ceny Tremelimumab + durwalumab) | | 131 400 | |
| Średni | | 131 400 | |
| Maksymalny (+20% ceny Tremelimumab + durwalumab) | | 131 400 | |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej przedstawiono oszacowanie rocznych kosztów terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Tabela 15. Oszacowanie kosztów terapii najbardziej zalecanej opcji terapeutycznej

| Substancja czynna | Dawka na podanie [mg] | Cykl [dni] | Liczba podań w cyklu | Liczba cykli w roku | Cena za mg [PLN] | Koszt na rok [PLN] |
|--|-----------------------|------------|----------------------|---------------------|------------------|--------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7=2×4×5×6 |
| Oceniana technologia: atezolizumab + bewacyzumab | | | | | | |
| Atezolizumab | 1200 | 21 | 1 | 17 | 15,58 | 317 832 |
| Bewacyzumab | 1050 | 21 | 1 | 17 | 3,15 | 56 228 |
| RAZEM: | | | | | | 374 060 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 16. Porównanie rocznych kosztów ocenianej interwencji i najbardziej zalecanej opcji terapeutycznej

| | Lek (tremelimumab + durwalumab) [PLN] | Atezolizumab + bewacyzumab [PLN] | Różnica [PLN] |
|--------------|---------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Koszt roczny | | 374 060 | |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Założenia

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego Himalaya, przyjęto model oparty na przeżyciach.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywnotnego i horyzontu badania.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu IPDfromKM w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych. Za punkt odcięcia przyjęto 42. miesiąc (punkt czasowy mniejszy niż maksymalny punkt czasowy wspólny dla przebiegu badania w ramieniu interwencji i komparatora). Szczegóły dotyczące odczytu danych z wykresu oraz wyznaczenia wartości inkrementalnej RMST zostały opisane poniżej.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (oceniając technologią i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.

Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Imjudo:

1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- Wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*).
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia.
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu.

3. Metodyka

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Do analizy zostało włączone badanie dwuramienne dotyczące przeżycia całkowitego (*ang. overall survival, OS*).
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).

- Wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (*ang. restricted mean survival time, RMST*).
- Zyskane lata życia (*ang. life years gained, LYG*) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

Etapy procesu

3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*IPD - individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu pakietu *IPDfromKM*¹⁵. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

3.2 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*¹⁶. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia, w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład logarytmicznie normalny – rozkład o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (*ang. Akaike Information Criterion, AIC*).

3.3 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv*¹⁷. Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

7.2.2. Dane wejściowe

Analiza kliniczna

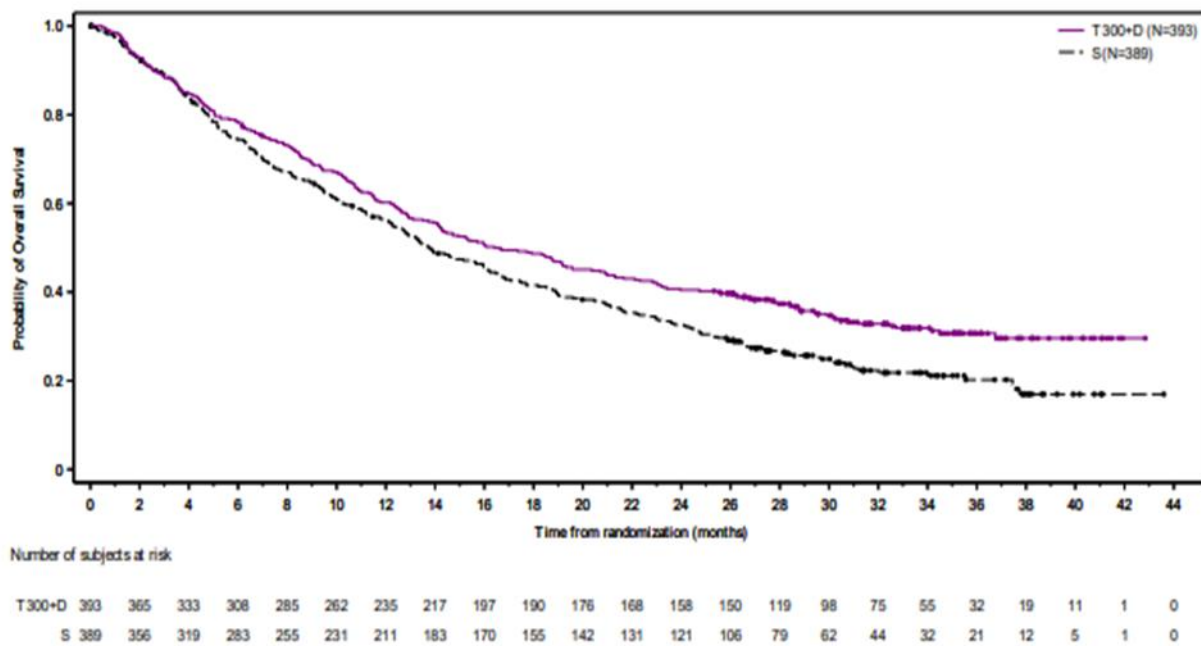
Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej, opisanymi w rozdziale 7.2.1 dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego z zastosowaniem pakietu *IPDfromKM* w środowisku R.

Poniżej przedstawiono wykres źródłowy, dla którego dokonano odczytu danych.

¹⁵ N. Liu and J. Jack Lee (2020). *IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data*. R package version 0.1.10. <https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM>

¹⁶ G. Baio (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *_Journal of Statistical Software_*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 (URL: <https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14>)

¹⁷ Ch. Jackson (2016). *flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R*. *Journal of Statistical Software*, 70(8), 1-33. doi:10.18637/jss.v070.i08



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera, wskazująca na całkowite przeżycie (ang. overall survival, OS) w głównym ramieniu T300 + D w porównaniu do komparatywnego ramienia S w badaniu HIMALAYA

Źródło: EPAR Imjudo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.06.2023 r.] s.111.

7.2.3. Wyniki

Analiza kliniczna

Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (arm 0) wraz z przedziałem ufności
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (arm 1) wraz z przedziałem ufności
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. *life years gained*, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (arm 0) względem wartości RMST komparatora (arm 1).
- krzywa przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowanymi przy użyciu rozkładu log-normalnego funkcjami rozkładu dla horyzontu dożywoźnego.

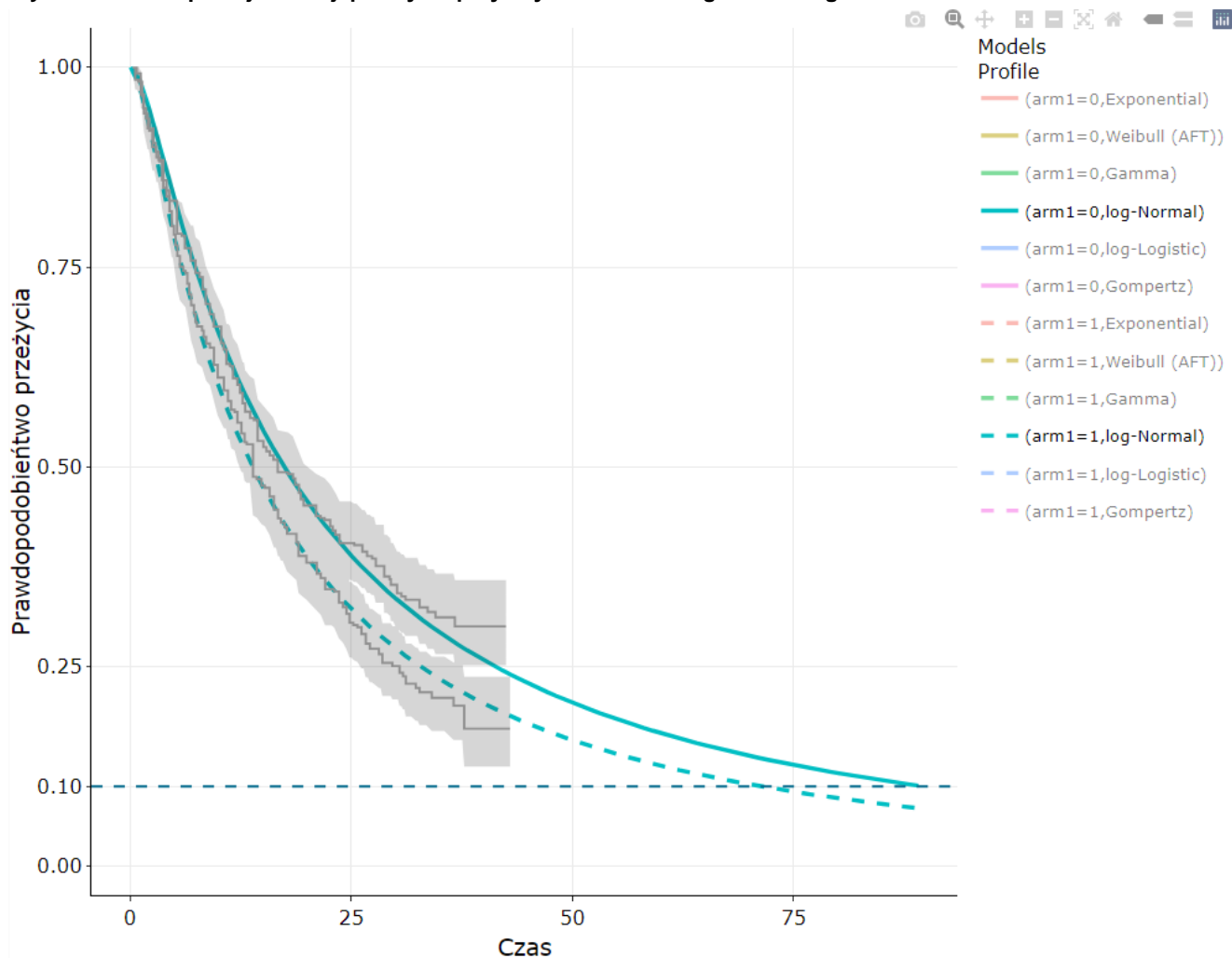
Tabela 17. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywoźnym ($\tau=90$) przy zastosowaniu rozkładu logN

| | Rozkład log-normalny | | |
|---------------------|----------------------|----------|----------|
| | $\tau = 90$ | 0.95 LCI | 0.95 UCI |
| RMST arm0 [msc] | 28,78 | 26,05 | 31,67 |
| RMST arm1 [msc] | 24,45 | 21,76 | 27,22 |
| Δ RMST [msc] | 4,36 | 4,29 | 4,45 |
| LYG | 0,36 | | |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.

Wykres 2. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

W poniższej tabeli (Tabela 18) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.

Tabela 18. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny przy zastosowaniu rozkładu logN

| Horyzont badania | | | |
|--------------------|-------------|-----------------|-------------|
| Wariant | Lek [LY] | Komparator [LY] | LYG |
| Minimalny (5%CI) | 1,67 | 1,42 | 0,25 |
| Oczekiwany | 1,80 | 1,54 | 0,26 |
| Maksymalny (95%CI) | 1,93 | 1,66 | 0,27 |
| Optymistyczny | 1,93 | 1,42 | 0,51 |
| Pesymistyczny | 1,67 | 1,66 | 0,01 |
| Horyzont dożywotni | | | |
| Wariant | Lek [LY] | Komparator [LY] | LYG |
| Minimalny (5%CI) | 2,17 | 1,81 | 0,36 |
| Oczekiwany | 2,40 | 2,04 | 0,36 |
| Maksymalny (95%CI) | 2,64 | 2,27 | 0,37 |
| Optymistyczny | 2,64 | 1,81 | 0,83 |
| Pesymistyczny | 2,17 | 2,27 | -0,10 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

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

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

Komentarz analityków

Zgodnie z przeanalizowanymi wytycznymi klinicznymi, najbardziej zalecaną opcją w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego jest terapia skojarzona atezolizumabem i bewacyzumabem (atezo+bew), natomiast terapia sorafenibem jest wskazywana jako opcja dla pacjentów, którzy nie mogą być leczeni atezo+bew. Aktualnie atezo+bew jest terapią refundowaną w Polsce w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego”.

W Analizie weryfikacyjnej Agencji¹⁸: „Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)” technologię atezo+bew porównano z sorafenibem oraz najlepszym leczeniem objawowym (ang. best supportive care, BSC). W przedstawionych wynikach analizy, efekt inkrementalny wyrażony w QALY wyniósł 0,947. W niniejszym raporcie oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) wyniósł 0,36.

Zestawienie obu wyników obarczone jest dużą niepewnością, ponieważ stanowi jedynie porównanie ze wspólnym komparatorem w postaci sorafenibu (w przypadku atezo+bewa komparator stanowiło również BSC). Ponadto wyniki analizy dla ocenianej technologii, w przeciwieństwie do wyników atezo+bewa, nie zostały skorygowane o jakość życia.

W związku z dostępnością refundowanej technologii o większej skuteczności w porównaniu do sorafenibu niż lek Imjudo stosowany w skojarzeniu z durwalumabem, odstąpiono od oszacowania inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER).

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Imjudo we wskazaniu w skojarzeniu z durwalumabem, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12.06.2023 roku, a zaktualizowano w dniu 10.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

¹⁸
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/058/AWA/56_58_AWA_OT.4231.13.2021_Tecentriq_Avastin_2021.06.02_REOPT_R.pdf [dostęp 29.06.2023]

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Imjudo, tremelimumab, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 2 zestawienia kosztów dotyczące zastosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym. Charakterystykę metodyki oraz wyniki odnalezionych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

| Organizacja, rok | Metodyka | Porównanie | Wynik analizy |
|--|--|--|---|
| Canada's Drug and Health Technology Agency, CADTH, 2023, Kanada https://www.cadth.ca/durvalumab-and-tremelimumab | <p>Populacja: dorośli pacjenci z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia pierwszego rzutu.</p> <p>Typ analizy: CUA – podzielony model przetrwania.</p> <p>Horyzont czasowy: dożywni (15 lat – 180 miesięcy).</p> <p>Źródła danych klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie rejestracyjne HIMALAYA, • schemat infuzji STRIDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab). | <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib | <p>Koszt leczenia: STRIDE: 46 053 USD (≈182 628 PLN) w pierwszym cyklu i 11 733 USD (≈46 528 PLN) w kolejnych cyklach</p> <p>Efekty zdrowotne: Inkrementalne QALY (STRIDE): 0,36</p> <p>Inkrementalne koszty: 95 359 USD (≈378 156 PLN)</p> <p>ICER: 265 036 USD/QALY (≈1 051 026 PLN/QALY)</p> <p>Próg opłacalności: 50 000 USD/QALY (≈198 280 PLN/QALY)</p> |
| Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA, 2023, Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/943/#zugehoerige-verfahren | <p>Populacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), skala Child-Pugh A, z lub bez marskości wątroby. 2. Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), skala Child-Pugh B. <p>Horyzont czasowy: rok</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab + bewacyzumab | <p>A w skali Child-Pugh Koszty roczne w przeliczeniu na jednego pacjenta: Imjudo + durwalumab: 101 044 EUR (≈438 662 PLN) atezo+bewa: 138 214 – 141,893 EUR (≈600 028 – 616 000 PLN)</p> <p>B w skali Child-Pugh Koszty roczne w przeliczeniu na jednego pacjenta: Imjudo + durwalumab: 101 044 EUR (≈438 662 PLN)</p> <p>Uwagi do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie uwzględniono kosztów dodatkowo wymaganych usług społecznego ubezpieczenia zdrowotnego. |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 2 analizy ekonomiczne. W odnalezionej analizie CADTH, oszacowano inkrementalne QALY na 0,36 oraz inkrementalne koszty wynoszące ok. 95 tys. USD (≈378 tys. PLN). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów był równy ok. 265 tys. USD/QALY (≈1 mln PLN/QALY). Zgodnie z kanadyjską analizą oszacowany ICER przekracza ustalony na 50 tys. USD/QALY próg opłacalności,

a koszty należałoby obniżyć o ok. 50%, aby terapia z wykorzystaniem leku Imjudo była opłacalna. Całkowite koszty leczenia w przypadku obu terapii wyrównają się natomiast po ok. 60 tygodniach ciągłego leczenia. W niemieckiej analizie G-BA podano jedynie roczny koszt terapii z wykorzystaniem tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, który wyniósł ok. 101 tys. EUR (≈439 tys. PLN), zarówno w populacji pacjentów z czynnością wątroby A, jak i B w skali Child-Pugh.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Imjudo (tremelimumab) we wskazaniu w skojarzeniu z durwalumabem, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular cancer*, HCC), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.06.2023 i zaktualizowano w dniu 9.01.2024 roku przy zastosowaniu słowa kluczowego „Imjudo” oraz „tremelimumab”. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Imjudo

| Organizacja, rok | Wskazanie | Wynik oceny | Treść i uzasadnienie |
|--|--|---------------------|---|
| National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10571 [dostęp: 9.01.2024 r.] | Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym | Zawieszona | Firma poinformowała NICE, że nie dostarczy obecnie dowodów do tej oceny. W związku z tym zawieszono ocenę, rozważając kolejne kroki. |
| Canada's Drug and Health Technology Agency, CADTH, 2023, Kanada https://www.cadth.ca/durvalumab-and-tremelimumab [dostęp: 9.01.2024 r.] | Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym | Pozytywna warunkowo | W dniu 22.11.2023 r. CADTH opublikowało ostateczną rekomendację ws. refundacji leku Imjudo. Ogólnokanadyjski Komitet zaleca, aby tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem był refundowany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), którzy wymagają leczenia systemowego, tylko jeśli spełnione są określone warunki, w tym m. in. redukcja ceny. |
| Haute Autorité de Santé, HAS, 2023, Francja https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20226_IMJUDO_IM | W skojarzeniu z produktem IMFINZI (durwalumab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) | Pozytywna | Dnia 23.02.2023 r. Kolegium Wysokiego Urzędu ds. Zdrowia (<i>Haute Autorité de santé</i>) zezwoliło na wczesny dostęp do produktu leczniczego Imjudo. W dniu 24.05.2023 roku Komisja Przejrzystości (fr. <i>la Commission de la transparence</i>) pozytywnie zopiniowała refundację leku Imjudo w skojarzeniu z lekiem Imfinzi w leczeniu pierwszego rzutu |

| | | | |
|--|---|----------------------------|---|
| <p>FINZI PIC INS EI AvisDef CT20226.pdf [dostęp: 9.01.2024 r.]</p> | <p>Wyznaczony zakres wskazania: W skojarzeniu z produktem IMFINZI (durwalumab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) wyłącznie u dorosłych pacjentów z zachowaną czynnością wątroby (skala Child-Pugh A), z wynikiem ECOG równym 0 lub 1, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo i którzy nie kwalifikują się do leczenia lokoregionalnego lub nie przyjęli żadnego z tych sposobów leczenia</p> | | <p>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 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.</p> <p>Komisja wydaje negatywną opinię ws. refundacji w innych, niż wymienione powyżej, sytuacjach.</p> <p>Ponadto Komisja uznała, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazano klinicznie istotne korzyści skojarzenia Imjudo z Imfinzi, w porównaniu z sorafenibem, pod względem całkowitego czasu przeżycia w bardzo wybranej populacji pacjentów (A. w skali Childa-Pugha, ECOG 0 lub 1); • ze względu na brak szczegółowych danych porównawczych nie można określić miejsca ocenianej interwencji względem skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem. Wybór musi uwzględniać dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dostępne dla każdego leku oraz profil pacjenta; • ze względu na brak danych klinicznych dotyczących skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem, w zakresie populacji objętej pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, nie rekomenduje się refundacji w tak szerokim wskazaniu. <p>Pozytywną decyzję podjęto pomimo niepewności związanych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profilem toksyczności ocenianej interwencji, charakteryzującym się wysokim odsetkiem poważnych zdarzeń niepożądanych; • możliwością transpozycji wyników badania rejestracyjnego do pacjentów francuskich (głównie pacjentów z Azji, u których etiologia raka wątroby nie odpowiada epidemiologii francuskiej); • brakiem wykazanego wpływu na jakość życia. |
| <p>Zorginstituut Nederland, 2023, Holandia https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscangeneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis [dostęp: 9.01.2024 r.]</p> | <p>W skojarzeniu z durwalumabem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym.</p> | <p>W trakcie</p> | <p>Imjudo znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach tymczasowej blokady dla drogich leków (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>). W blokadzie umieszczane są tylko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym. Lek ten oczekuje na dalsze analizy porównujące z obecnym standardem opieki, biorąc po uwagę zaproponowaną cenę w odniesieniu do aktualnie dostępnych terapii.”</p> |
| <p>Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2023, Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/943/#zugehoerige-verfahren [dostęp: 9.01.2024]</p> | <p>W leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego lub nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego w skojarzeniu z durwalumabem.</p> | <p>Pozytywna warunkowo</p> | <p>Na posiedzeniu w dniu 5 października 2023 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), uzupełniając załącznik XIIa o następujące informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego Imjudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lek Imjudo może być stosowany w skojarzeniu z durwalumabem, jako terapia pierwszego rzutu, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) z marskością lub bez oraz ze stopniem czynności wątroby A w skali Child-Pugh. |

| | | | |
|--|--|------------------|--|
| | | | <p>Nie udowodniono zakresu i prawdopodobieństwa dodatkowych korzyści ze stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem w porównaniu do terapii z wykorzystaniem atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentów ze stopniem czynności wątroby A i B w skali Child-Pugh.</p> <p>Wspólny Komitet Federalny może zażądać od firmy farmaceutycznej przedłożenia danych dotyczących gromadzenia i oceny danych związanych z wnioskiem w celu oceny korzyści dla produktu leczniczego.¹⁹</p> <p>Okres ważności wprowadzonych zmian: od 5.10.2023 roku.</p> |
| <p>Tandvårds- och läkemedelsförman sverket, TLV, 2023, Szwecja</p> <p>https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/klinalakemedel/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-klinalakemedel.html?query=tremelimumab#svid12_3e180e561869c9941324184d</p> <p>[dostęp: 9.01.2024 r.]</p> | <p>W skojarzeniu z durwalumabem w leczeniu raka wątrobowokomórkowego</p> | <p>W trakcie</p> | <p>TLV otrzymało dokumentację medyczną od firmy wnioskującej i rozpoczęło ocenę ekonomiczną dla leku Imjudo.</p> |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie

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

7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Na podstawie danych [redacted] obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej.

Oszacowano roczny koszt leczenia dla analizowanego leku oraz komparatora refundowanego w Polsce:

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

Różnica kosztów między ocenianą technologią a komparatorem wynosi więc [redacted] PLN

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

- w wariancie pesymistycznym: -0,10 LYG;

¹⁹ Kodeks socjalny (SGB) Księga piąta (V) - Ustawowe ubezpieczenie zdrowotne - (art. 1 ustawy z dnia 20 grudnia 1988 r., Federalny Dziennik Ustaw I, s. 2477) § 35a Ocena korzyści produktów leczniczych z nowymi składnikami aktywnymi https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html [dostęp: 10.01.2024 r.].

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

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

Dodatkowo, oszacowano średni koszt rocznej terapii atezo+bewa, jako najbardziej zalecanej opcji terapeutycznej refundowanej w Polsce – roczny koszt terapii wynosi ok. 370 tys. PLN. Roczny koszt terapii atezo+bewa

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

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

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

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 33 miesiące) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie wolne od progresji (PFS) był drugorzędowym punktem końcowym. Dodatkowo w badanych ramionach nie zaobserwowano istotnych różnic oraz podane mediany czasu PFS były stosunkowo krótkie, wynoszące dla każdego z ramion ok. 4 miesiące.
- Brak dowodów na zasadność terapii łączonej (nie wykazano istotnych różnic w wynikach przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz jakości życia w analizie skuteczności pomiędzy T300+D, a durwalumabem w monoterapii).
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było przeprowadzone w warunkach polskich (ośrodki badawcze znajdowały się w Brazylii, Kanadzie, Chinach, Francji, Niemczech, Hong Kongu, Indiach, Włoszech, Japonii, Korei, Republikach Federacji Rosyjskiej, Hiszpanii, Tajwanie, Tajlandii, Ukrainie, Stanach Zjednoczonych, Wietnamie).
- Odsetek osób rasy białej w ramionach D, T300 + D i S stanowił kolejno: 46,3%, 46% oraz 36% badanej populacji.
- Duży odsetek pacjentów biorących udział w badaniu rejestracyjnym był rasy azjatyckiej (ok. 51%), co stanowi ograniczenie dotyczące transpozycji wyników badania w odniesieniu do populacji polskiej.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na przedstawione w raporcie ograniczenia, podana liczba pacjentów (280) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- W badaniu rejestracyjnym niewłaściwy komparator – skuteczność ocenianej technologii porównywano do sorafenibu, którego skuteczność jest niższa w porównaniu do atezo+bewa, tj. terapii najbardziej zalecanej przez wytyczne w ocenianym wskazaniu i refundowanej w Polsce w programie lekowym.
- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Osoby dorosłe z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular cancer*, HCC), które nie były wcześniej leczone ogólnoustrojowo.

Komentarz analityków:

Na podstawie kryteriów kwalifikacji do badania rejestracyjnego, rekomendacji refundacyjnych z innych krajów, oraz analizy skuteczności dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych warto rozważyć zawężenie populacji pacjentów kwalifikujących się do terapii lekiem Imjudo do osób z zachowaną czynnością wątroby (skala Child-Pugh A), z wynikiem ECOG równym 0 lub 1 oraz do leczenia drugiej linii lub pierwszej jedynie w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania terapii skojarzonej atezolizumabu z bewacyzumabem.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Całkowite przeżycie (OS) - zdefiniowane w ramach czasowych od daty randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, ocenianej do 4 lat.
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) - badana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30.
- Inne punkty końcowe:
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS) - określane w ramach czasowych od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu, ocenianej do 4 lat.
 - Czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP) - zdefiniowany w ramach czasowych od randomizacji do obiektywnej progresji guza, ocenianej do 4 lat.
 - Obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) - zdefiniowany w ramach czasowych do progresji, oceniany do 4 lat.
 - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) - oceniany w ramach czasowych od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (RECIST 1.1.) do pierwszej daty udokumentowanej progresji lub zgonu w przypadku braku progresji choroby, ocenianej do 4 lat.
 - Najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response* BoR).
 - Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) - oceniane od momentu podpisania świadomej zgody przez uczestników, przez cały okres leczenia, aż do okresu obserwacji ocenianego do 4 lat.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie całkowitego przeżycia: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 16.
- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie.
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 3,5.
- Mediana czasu do progresji: oczekiwany TTP [miesiące]: 2.
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: 20.
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DoR [miesiące]: 22.
- Najlepsza ogólna odpowiedź: oczekiwany BoR [%]:
 - odpowiedź częściowa: 17,
 - odpowiedź całkowita: 3.

10. PIŚMIENICTWO

| Badania pierwotne i wtórne | |
|------------------------------------|--|
| Ghassan K. et al | Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma, 6 June 2022, NEJM Evid 2022; 1 (8), https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2100070 [dostęp 19.06.2023]. |
| Rekomendacje kliniczne i finansowe | |
| CADTH 2023 | Canada's Drug and Health Technology Agency 2023, https://www.cadth.ca/durvalumab-and-tremelimumab [dostęp: 10.01.2024]. |
| ESMO 2021 | European Society for Medical Oncology 2021, https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)00154-X/fulltext [dostęp: 9.01.2024]. |
| G-BA 2023 | Gemeinsamer Bundesausschuss, 2023, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/943/#zugehoerige-verfahren [dostęp: 10.01.2024]. |
| HAS 2023 | Haute Autorité de Santé, HAS, 2023, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20226_IMJUDO_IMFINZI_PIC_INS_EI_AvisDef_CT20226.pdf [dostęp: 9.01.2024]. |
| Kodeks socjalny (SGB) | Kodeks socjalny (SGB) Księga piąta (V) - Ustawowe ubezpieczenie zdrowotne - (art. 1 ustawy z dnia 20 grudnia 1988 r., Federalny Dziennik Ustaw I, s. 2477) § 35a Ocena korzyści produktów leczniczych z nowymi składnikami aktywnymi https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___35a.html [dostęp: 10.01.2024]. |
| NCCN 2023 | National Comprehensive Cancer Network 2023, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf [dostęp 9.01.2024]. |
| NICE 2023 | National Institute for Health and Care Excellence 2023, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10571 [dostęp: 9.01.2024]. |
| PTOK i PTG 2022 | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Gastroenterologii 2022, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_4_Wytuczne_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_watrobokomorkowym_20220303.pdf [dostęp: 9.01.2024]. |
| Statystyki NFZ | https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 31.05.2023]. |
| TLV 2023 | Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2023, https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedel/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel.html?query=tremelimumab#svid12_3e180e561869c9941324184d [dostęp: 9.01.2024]. |
| Uchwała Nr 8/2023/IV Rady NFZ | Uchwała Nr 8/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. |
| ZN 2023 | Zorginstituut Nederland, 2023, https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen [dostęp: 12.06.2023]. |
| Zorginstituut Nederland 2023 | Zorginstituut Nederland 2023, https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis [dostęp: 9.01.2024]. |
| Pozostałe publikacje | |
| AOTMiT 2021, Avastin | AWA, Tecentriq Analiza weryfikacyjna Agencji : Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/058/AWA/56_58_AWA_OT.4231.13.2021_Tecentriq_Avastin_2021.06.02_REOPTR.pdf [dostęp: 29.06.2023]. |
| AOTMiT 387/2017 | SRP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 387/2017 z dnia 29 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Stivarga (regorafenib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/166/ORP/U_47_528_opinia_387_Stivarga_RDTL.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 93/2020 | SRP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny leku Stivarga (regorafenib), leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/088/ORP/U_17_124_200427_o_93_Stivarga_regorafeni_b_RDTL.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 45/2020 | RP Stanowisko Prezesa AOTMiT nr 45/2020 z dnia 28 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny leku Stivarga (regorafenib), leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/088/REK/Rdtl_45_2020_Stivarga.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 37/2021 | SRP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2021 z dnia 23 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Stivarga (regorafenib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/021/ORP/U_9_63_23022021_o_37_Stivarga.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 15/2021 | RP Stanowisko Prezesa AOTMiT nr 15/2021 z dnia 24 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Stivarga (regorafenib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/021/REK/15_2021_Stivarga.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |

| | | |
|---------------------------|-----|---|
| AOTMiT 9/2020 | SRP | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/276/SRP/U_4_29_200127_s_9_Cabometyx_kabozantynib_w_ref_zacz.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 9/2020 | RP | Stanowisko Prezesa AOTMiT nr 9/2020 z dnia 31 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/276/REK/RP_9_2020_Cabometyx_zaczerniona.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 16/2022 | SRP | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/003/ORP/U_6_35_07022022_o_16_kabozantynib_off-label_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 139/2020 | SRP | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny leku Nexavar (sorafenib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0) - rozsiew do kości. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/126/ORP/u_24_175_200615_o_139_nexavar_sorafenib_rdtl.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 63/2020 | RP | Stanowisko Prezesa AOTMiT nr 63/2020 z dnia 19 czerwca 2020 roku w sprawie oceny leku Nexavar (sorafenib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0) - rozsiew do kości. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/126/REK/opinia%20nr_63_nexavar_%20zaczerniona.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 225/2020 | SRP | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny leku Nexavar (sorafenib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C.22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/190/ORP/U_37_294_14092020_o_225_Nexavar_sorafenib_RDTL_zacz.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 111/2020 | RP | Stanowisko Prezesa AOTMiT nr 111/2020 z dnia 16 września 2020 roku w sprawie oceny leku Nexavar (sorafenib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C.22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/190/REK/RDTL_111_2020_Nexavar_zaczernienia_BIP.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 7/2021 | SRP | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2021 z dnia 11 stycznia 2021 roku w sprawie oceny leku Nexavar (sorafenib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0) - rozsiew do płuc. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/320/ORP/U_2_10_11012021_o_7_Nexavar_sorafenib_RDTL.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 4/2021 | RP | Stanowisko Prezesa AOTMiT nr 4/2021 z dnia 11 stycznia 2021 roku w sprawie oceny leku Nexavar (sorafenib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0) - rozsiew do płuc. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/320/REK/2021_01_11_Opinia_RDTL_nr_4_2021_Nexavar_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 26/2021 | SRP | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Lenvima (lenvatynib), w ramach leczenia raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C.22.0) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/331/SRP/U_10_66_08032021_s_26_Lenvima_lenvatini_bum.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 26/2021 | RP | Stanowisko Prezesa AOTMiT nr 26/2021 z dnia 12 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Lenvima (lenvatynib), w ramach leczenia raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C.22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/331/REK/26_2021_Lenvima.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 71/2021 | SRP | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab), w ramach leczenia raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C.22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/056/SRP/U_25_148_14062021_s_71_Tecentriq_atezolizumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 71/2021 | RP | Stanowisko Prezesa AOTMiT nr 71/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab), w ramach leczenia raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C.22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/056/REK/2021_06_14_BP_Rekomendacja_nr_71_2021_Tecentriq_publikacja_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 72/2021 | SRP | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab), w ramach leczenia raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C.22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/058/SRP/U_25_149_14062021_s_72_Avastin_bevacyzumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |
| AOTMiT 72/2021 | RP | Stanowisko Prezesa AOTMiT nr 72/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab), w ramach leczenia raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C.22.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/058/REK/2021_06_14_BP_Rekomendacja_nr_72_2021_Avastin_publikacja_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 7.06.2023]. |

| | |
|--|---|
| AOTMiT | Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” oraz Kabozantynib we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii w ramach programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”, OT.4221.2.2022, Warszawa, 27 stycznia 2022 r., str. 62–63. |
| Biomedtracker | https://www.biomedtracker.com/ , [dostęp: 13.06.2023]. |
| Baio 2020 | G. Baio (2020). “survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.” <i>Journal of Statistical Software</i> , *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 (URL: https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14) |
| ChPL Imjudo | Charakterystyka Produktu Leczniczego Imjudo https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/imjudo-epar-medicine-overview_pl.pdf [dostęp: 30.05.2023]. |
| ChPL Tecentriq | Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 22.06.2023). |
| Clinical Trials | https://clinicaltrials.gov/ [dostęp: 15.05.2023]. |
| EPAR Imjudo | European Public Assessment Report Imjudo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.05.2023]. |
| EudraVigilance | https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 10.01.2024]. |
| FDA FAERS | https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 10.01.2024]. |
| Jackson 2016 | Ch. Jackson (2016). flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. <i>Journal of Statistical Software</i> , 70(8), 1-33. doi:10.18637/jss.v070.i08 |
| Liu 2020 | N. Liu and J. Jack Lee (2020). IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data. R package version 0.1.10. https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM |
| Obwieszczenie MZ z dnia 20.04.2023 r. | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20.04.2023 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r [dostęp: 13.06.2023]. |
| Obwieszczenie MZ z dnia 11.12.2023 r. | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp 9.01.2024 r.]. |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [dostęp: 10.01.2024]. |
| VigiAccess | https://vigiaccess.org/ [dostęp: 10.01.2024]. |

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. EPAR Imjudo – wybrane fragmenty

Disease or condition

Primary liver cancer (Hepatocellular carcinoma, HCC) accounts for approximately 906,000 new cases and 830,000 deaths per year globally. In Europe, there are approximately 87,000 new cases a year and around 78,000 deaths (WHO 2020). Hepatocellular carcinoma represents about 90% of primary liver cancers (EASL 2018). The initially claimed therapeutic indication was: TRADENAME in combination with durvalumab is indicated for the treatment of adults with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC).

Epidemiology and risk factors

The incidence of HCC increases progressively with advancing age in all populations, reaching a peak at 70 years (El-Serag 2012, White et al 2017). Rates of both incidence and mortality are 2 to 3 times higher among men than among women in most regions (Sung et al 2021). The main risk factors for HCC are chronic infection with HBV or HCV, aflatoxin-contaminated foods, heavy alcohol intake, excess body weight, type 2 diabetes, and smoking. The major risk factors vary from region to region, which is reflected in the incidence of HCC across geographic regions (Sung et al 2021). The highest incidence rates are seen in East Asia and Sub-Saharan Africa, while lower rates are seen in Europe and North America (WHO 2019). Worldwide, HBV causes an estimated 75% to 80% of HCC cases, while HCV causes 10% to 20% of cases (Perz et al 2006). HCV infection (particularly in the US, Japan, and Egypt [Mak et al 2018, McGlynn et al 2015]), excessive alcohol consumption, and non-alcoholic fatty liver disease (linked to the growing prevalence of obesity and type 2 diabetes) represent the main risk factors for HCC (Vogel et al 2019).

Biologic features

Normal liver tolerogenic mechanisms are likely responsible for chronic liver inflammation or carcinogenesis. Chronic presentation of pathological antigens in the liver can actively suppress immune responses, thus inducing a state of immune tolerance to the pathogen or tumour. Hepatocellular carcinoma takes advantage of peripheral tolerance to evade cell mediated immune responses, which allows the tumour to grow. Chronic hepatic inflammatory responses are the number one risk factor for liver tumour development (Makarova-Rusher et al 2015). Moreover, increased expression of immunosuppressive cell populations, such as regulatory T cells and myeloid derived suppressor cells, and inhibitory signalling molecules, such as CTLA 4 and PD 1, have been observed in HCC (Gao et al 2009, Hato et al 2014, Pardee and Butterfield 2012) and is additionally associated with HBV and HCV infection. This upregulation contributes to the immunosuppressive environment for HCC and highlights the importance of the PD-(L)1 and CTLA-4 pathways in HCC (Golden-Mason et al 2007, Pardee and Butterfield 2012, Peng et al 2008). Assessment report EMA/CHMP/17771/2023 Page 12/176

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

The HCC prognosis and treatment depend on factors such as tumour burden, degree of liver dysfunction, and clinical performance status (PS) (Marrero et al 2018, Vogel et al 2019). Hepatocellular carcinoma classically develops and grows in silent fashion, making its discovery challenging prior to the development of later stage disease (Bialecki and Di Bisceglie 2005), which usually leads to a late diagnosis, with a median survival following diagnosis of approximately 6 to 20 months (McGlynn et al 2015). Hepatocellular carcinoma is a medically complex and difficult to treat disease as the majority of patients have underlying cirrhosis requiring management of both the malignancy and underlying liver disease. Hence, the 5-year survival rate for HCC is less than 20% (Sarveazad et al 2019, Villanueva 2019). Unresectable HCC remains a difficult to treat disease, and the majority of patients will ultimately die of either HCC or complications of liver disease.

Management

Sorafenib, an oral TKI targeting multiple kinases, including VEGFR-1, -2, and -3 and BRAF, has been the standard of care (SOC) for advanced HCC in the first-line setting since its approval in 2007, which was based on improvement compared to placebo, establishing a median OS of 10.7 months (vs 7.9 months for placebo [Llovet et al 2008]). Subsequent studies have demonstrated a median OS ranging from 10.7 to 13.4 months (Finn et al 2021, Llovet et al 2008, Yamashita et al 2020). In 2018, lenvatinib, another multiple kinase inhibitor against VEGFR-1, -2, and -3 and fibroblast growth factor receptor-1, -2, -3, and -4, was approved as first-line treatment for advanced HCC in patients without main portal vein invasion and ECOG PS 0 to 1. Lenvatinib demonstrated non-inferiority to sorafenib in a Phase III study, with a median OS of 13.6 months vs 12.3 months with sorafenib

(Kudo et al 2018). Atezolizumab (a PD-L1 inhibitor) in combination with bevacizumab (an angiogenesis inhibitor targeting vascular endothelial growth factor A) has also been approved in the first-line setting, after the Phase III IMbrave150 study showed improvements in OS and PFS compared to sorafenib (Finn et al 2020b, Finn et al 2021). The NCCN, ESMO, and Japanese Society of Hepatology guidelines were updated in 2020 to recommend atezolizumab in combination with bevacizumab as the preferred option to treat first-line HCC (NCCN Guidelines 2021, JSH 2021; Vogel and Martinelli 2021 [ie, ESMO Guidelines 2021]). Regorafenib and cabozantinib (both multitargeted TKIs) have been approved for patients with advanced HCC, who have tolerated and progressed on sorafenib (Abou-Alfa et al 2018, Bruix et al 2017). Another approved second-line therapy is ramucirumab (a monoclonal antibody against VEGFR 2), which has improved survival in patients with serum AFP ≥ 400 ng/mL and previous treatment with sorafenib (Zhu et al 2019). In addition, nivolumab (an anti-PD-1 mAb) in combination with ipilimumab (an anti CTLA-4 mAb) has recently received accelerated approval from the FDA for patients previously treated with sorafenib, due to results from the CheckMate 040 study, a Phase II study in which nivolumab (1 mg/kg, Q3W) plus ipilimumab (3 mg/kg Q3W \times 4) (N=50; 28/50 [56%] with HBV) achieved a 32% ORR (Yau et al 2020).

11.2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Gastroenterologii</p> <p>PTOK i PTG 2022</p> <p>Polska</p> <p>http://onkologia.zalaceniamed.pl/pdf/zalacenia PTOK tom1 04 4 Wytuczne postepowania diagnostyczne w raku watrobokomorkowym 20220303.pdf</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego w grupie pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym w dobrym stanie sprawności ogólnej i z zachowaną dobrą czynnością wątroby (klasa A według Childa i Pugh'a) leczenie systemowe wpływa na poprawę rokowania (I, A). • U osób bez przeciwwskazań do immunoterapii zalecanym leczeniem pierwszej linii jest skojarzenie bewacyzumabu z atezolizumabem (I, A). Osoby z aktywną infekcją HBV lub HCV powinny otrzymać leczenie przeciwwirusowe przed rozpoczęciem terapii. • Jeżeli bewacyzumab z atezolizumabem nie może być zastosowany, chorzy powinni otrzymać sorafenib (I, A). • Sorafenib może być bezpiecznie stosowany u chorych z sumą punktów 7 w skali Childa i Pugh'a (III, B). • Lenvatinib nie jest lekiem gorszym niż sorafenib (I, B). • Chemioterapia w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym nie powinna być stosowana (I, B). <p>1. Jakość dowodów naukowych</p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p>2. Kategorie rekomendacji</p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C — Wskazania określone indywidualnie</p> |
| <p>European Society for Medical Oncology</p> <p>ESMO 2021</p> <p>Europa</p> <p>https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)00154-X/fulltext</p> | <p><u>Systemic therapy recommended for patients with advanced or unresectable HCC</u></p> <p>Atezolizumab plus bevacizumab, which showed superior efficacy compared with sorafenib, is recommended as standard of care in first-line therapy of patients with advanced HCC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCLC stage B – Alternative treatment: Systemic therapy (not suitable for local therapies) [I, A] • BCLC stage C (Child-Pugh-A) – Standard of care: Atezolizumab plus bevacizumab (first line) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5] • Option: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sorafenib (first line) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]; ○ Lenvatinib (first line) [I, A]; <p><u>Levels of evidence:</u></p> <p>I – Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well- conducted randomised trials without heterogeneity</p> <p><u>Grades of recommendation:</u></p> <p>A – Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended</p> |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| | The highest grades of the ESMO-MCBS in the curative setting are A and B and in the non-curative setting 5 and 4 which indicate a substantial magnitude of clinical benefit. |
| <p data-bbox="183 613 351 689">National Comprehensive Cancer Network</p> <p data-bbox="209 763 325 786">NCCN 2023</p> <p data-bbox="167 808 367 831">Stany Zjednoczone</p> <p data-bbox="145 904 389 981">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf</p> | <p data-bbox="411 443 1182 465"><u>Systemic therapy recommended for patients with advanced or unresectable HCC</u></p> <p data-bbox="411 472 1445 517">Until recently, sorafenib has been the only systemic therapy option for patients with advanced disease. However, from a number of recent clinical trials, there are several new systemic therapy.</p> <p data-bbox="411 524 687 546"><u>First-Line Systemic Therapy:</u></p> <ul data-bbox="411 553 1091 575" style="list-style-type: none"> • Atezolizumab + bevacizumab (Child-Pugh Class A only) (category 1). <p data-bbox="411 582 1445 665">Prior to the initiation of the atezolizumab plus bevacizumab regimen, patients should have adequate endoscopic evaluation and management for esophageal varices within approximately 6 months prior to treatment or according to institutional practice and based on the assessment of bleeding risk.</p> <ul data-bbox="411 672 903 694" style="list-style-type: none"> • Tremelimumab-actl + durvalumab (category 1). <p data-bbox="411 701 722 723"><u>Other Recommended Regimens</u></p> <ul data-bbox="411 730 911 842" style="list-style-type: none"> • Sorafenib (Child-Pugh Class A [category 1]); • Lenvatinib (Child-Pugh Class A only) (category 1); • Durvalumab (category 1); • Pembrolizumab (category 2B). <p data-bbox="411 848 1445 943">Sorafenib is recommended as a category 1 option (for patients with C-P Class A liver function) and as a category 2A option (for patients with C-P Class B7 liver function) with disease characterized as: unresectable disease, liver-confined disease (inoperable by performance status, comorbidity, or with minimal or uncertain extrahepatic disease), metastatic disease, or extensive liver tumor burden.</p> <p data-bbox="411 949 1445 994">The panel recommends extreme caution when considering use of sorafenib in patients with elevated bilirubin levels.</p> <p data-bbox="411 1032 730 1055">Categories for recommendations:</p> <ul data-bbox="411 1061 1445 1274" style="list-style-type: none"> • Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate; • Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate; • Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate; • Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich

1. Opinia prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej

1. Epidemiologia

| Lp. | Wskazanie | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi |
|-----|---|--------------------------------|--|---|---|
| 1 | Leczenie pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym | 1000 | 1500 | 20% | Oszacowanie własne na podstawie danych epidemiologicznych |

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

| Wskazanie | Aktualnie stosowane technologie medyczne | Odsetek pacjentów stosujących | | Technologia najtańsza | Technologia najskuteczniejsza | Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne |
|---|--|-------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| | | aktualnie | w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii | | | |
| Leczenie pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym | Atezolizumab + Bewacyzumab | 50% | 40% | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Wyniki badania IMbrave 150 – porównanie atezolizumabu i bewacyzumabu wobec sorafenibu |
| | Sorafenib | 20% | 10% | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Dotychczasowy standard przed wprowadzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem |
| | Leczenie objawowe | 30% | 30% | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Chorzy z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia poza możliwościami leczenia chirurgicznego lub metod ablacyjnych.

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Nie.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Nie.

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

Wiek powyżej 70. roku życia, stopień sprawności ≥ 2 , laboratoryjne cechy niewydolności wątroby, kategoria D według BCLC – gorsze wyniki.

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Wiek poniżej 70 lat, stan sprawności 0-1 według ECOG, kategoria A-C według BCLC, nieobecność niewydolności narządowej i chorób będących przeciwwskazaniem do stosowania immunoterapii.

Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Współwystępowanie chorób stanowiących przeciwwskazanie do stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Tak – doświadczenie w zakresie immunoterapii (szczególnie – postępowanie w przypadkach powikłań immunozależnych).

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Nie.

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Progresja nowotworu lub/i toksyczność w stopniu 2. lub 3. (w zależności od umiejscowienia narządowego).

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Okolo 5 miesięcy.

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Leczenie durwalumabem i tremelimumabem może zastąpić atezolizumab z bewacyzumabem w przypadku przeciwwskazań do leczenia antyangiogennego.

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Leczenie powikłań immunozależnych.

Komparatory (alternatywne opcje leczenia)

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Chorzy z przeciwwskazaniami do atezolizumabu z bewacyzumabem – sorafenib.

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o przynajmniej 3 miesiące, wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o przynajmniej 4 miesiące.

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Przeciwwskazania do stosowania immunoterapii (atezolizumab) i leczenia antyangiogennego (bewacyzumab).

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Nie.

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

Nie.

Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby i czas przeżycia całkowitego oraz odsetek niepożądanych działań w stopniu ≥ 3 . i wskaźniki jakości życia.

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Nie.

Pozostałe pytania

1. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długo-jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Przynajmniej 16 miesięcy (mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu rejestracyjnym).

2. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Kwalifikowanie chorych w odpowiednim stanie sprawności, bez niewydolności narządowych, bez istotnych chorób współistniejących.

3. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Nie zgłaszam.

4. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Utrudnienie – niedostateczne umiejętności w postępowaniu u chorych z powikłaniami immunozależnymi.

2. Opinia Pani Igi Rawickiej – Prezesa Fundacji EuropaColon Polska.

Informacje podstawowe

| Lp. | Pytanie | Odpowiedź |
|-----|---|--|
| 1. | Proszę podać nazwę organizacji. | <i>Fundacja EuropaColon Polska</i> |
| 2. | Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji. | <i>Choroby układu pokarmowego, w tym nowotwory</i> |
| 3. | Jak wielu członków liczy organizacja? | <i>1</i> |
| 4. | Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego). | <i>Digestive Cancers Europe (DiCE), Pancreatic Cancer Europe (PCE); European Cancer Patients Coalition ECPC, World Pancreatic Cancer Coalition WPCC; GI Cancer Alliance; Global Colon Cancer Association GCCA.</i> |

Wpływ choroby na życie u pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym

| Lp. | Pytanie | Odpowiedź |
|-----|---------|-----------|
|-----|---------|-----------|

| | | |
|----|---|---|
| 1. | Jak zaawansowany lub nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne). | <i>Rak wątroby to jeden z najgroźniejszych dla zdrowia nowotworów, a rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest uważany za jeden z wiodących powodów umieralności spowodowanej chorobami nowotworowymi na całym świecie. Choć wątroba ma niezwykłą zdolność do odbudowywania się, niestety nie możemy bez nie żyć. Jedynym ratunkiem w sytuacji skrajnego zagrożenia jest przeszczep wątroby. A jak wiemy transplantologia w Polsce jest w bardzo złym stanie. Każdy pacjent wiedząc to, otrzymując diagnozę raka wątroby jest skrajnie przerażony i wymaga silnego wsparcia psychicznego. Ważna jest też zmiana diety, co wymaga wsparcia dietetyka.</i> |
| 2. | Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne). | <i>Rocznie, w Polsce na raka wątrobowokomórkowego (HCC) zapada ponad 1500 pacjentów, a umiera nawet 2000. Choroba dotyka nawet 4 razy częściej mężczyzn niż kobiety. 1/3 pacjentów diagnozowana jest w stadium zaawansowanym. HCC powodowane jest przez przewlekły stan zapalny wątroby, którego źródłem może być wirus HCV, HBV, alkoholizm, MAFLD jako efekt otyłości lub/i cukrzycy typu 2.</i> |
| 3. | Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia. | <i>Marskość wątroby jeśli jest wynikiem nadużywania alkoholu wiąże się nie tylko z ogromnym obciążeniem zdrowotnym dla pacjenta, ale również społecznym obciążeniem z tytułu alkoholizmu i jego konsekwencji. Zaś niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby wiąże się często z dużymi problemami również psychologicznymi osób otyłych, które nie potrafią sobie poradzić z chorobą otyłościową, która wciąż traktowana jest nie jako choroba a zaniedbanie, brak umiejętności opanowania nadmiernego spożycia niezdrowej żywności. Osoby takie cierpią z powodu stygmatyzacji, a brak świadomości społeczeństwa o potrzebie leczenia otyłości jak każdej innej choroby nasila ten problem.</i> |
| 4. | Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.). | <i>Warto w tym miejscu przytoczyć wnioski z międzynarodowego raportu Stosowanie ujednoliconej nomenklatury dotyczącej raka wątroby w całej Europie.</i> <ul style="list-style-type: none"> • Zapewnienie pacjentom z rakiem wątroby i ich opiekunom/rodzinom informacji o organizacjach pacjentów w ich kraju natychmiast po postawieniu diagnozy. Jeśli w danym kraju nie ma takich organizacji, należy skierować ich do DiCE/ ELPA. (https://europacolnypolska.pl/) • Podnoszenie świadomości zwiększonego ryzyka zachorowania na raka wątroby wśród członków rodziny i zachęcanie do dzielenia się tą informacją z lekarzami. Zapewnienie, że badania nad rakiem wątroby uwzględniają perspektywę pacjenta, np. punkty końcowe, które odzwierciedlają najbardziej istotne wyniki dla pacjentów. • Zapewnienie systematycznego podejścia do zbierania rzeczywistych doświadczeń i potrzeb pacjentów w trakcie całej ścieżki pacjent. Wdrożenie unijnego Planu Pokonania Raka (Beating Cancer Plan - BECA) w celu zmniejszenia szkodliwych skutków przewlekłego spożywania alkoholu, palenia tytoniu i otyłości oraz promowanie zdrowego stylu życia od najmłodszych lat. <i>https://digestivecancers.eu/wp-content/uploads/2022/08/Liver_Cancer_White_paper-short-POLISH.pdf</i> |

Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi

| Lp. | Pytanie | Odpowiedź |
|-----|---|--|
| 1. | Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu). | <i>2008 sorafenib; 2018 lenvatinib, 2020 Atezolizumab + bevacizumab</i> |
| 2. | Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, polykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich). | <i>Istnieją obawy dotyczące bezpieczeństwa istniejących terapii, co sprawia, że są one nieodpowiednie dla niektórych grup pacjentów. Około. 15% pacjentów nie toleruje sorafenibu; przed leczeniem (atezolizumab + bevacizumab) zaleca się wykonanie endoskopii w celu wykrycia żyłaków przełyku wysokiego ryzyka, jeśli a należyje najpierw wyleczyć, co opóźnia rozpoczęcie terapii.</i> |
| 3. | Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii. | <i>Wydłużenie życia pacjentów o 13 do 20 miesięcy w zależności od terapii.</i> |

| | | |
|----|---|---|
| 4. | Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań). | |
| 5. | Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów. | <i>Krwawienia z przewodu pokarmowego.</i> |
| 6. | Proszę wskazać obawy/ zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych. | |
| 7. | Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych). | |

Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej IMJUDO (tremelimumab)

| Lp. | Pytanie | Odpowiedź |
|-----|--|--|
| 1. | Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Imjudo , jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych? | <i>Każda nowa terapia oczekiwana jest przez pacjentów z powodu szansy na skuteczniejsze leczenie i wydłużenie dotychczasowego życia. Posługując się przykładem z innego obszaru - w raku trzustki, pacjentce dano pół roku życia, przeżyła 9 lat. Dlaczego? Bo udało jej się przeżyć do kolejnych nowych terapii, które dawały jej szansę na wydłużenie życia, a nawet w tak trudnym nowotworze jakim jest rak trzustki, gdzie nie ma wielu nowych terapii i jest to bardzo trudny rak do leczenia</i> |
| 2. | Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie: <ul style="list-style-type: none"> • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów. | <i>Zawsze pacjenci liczą na mniejsze działania niepożądane wobec dotychczasowej terapii.</i> |
| 3. | Proszę wymienić obawy/ zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby; • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń | <i>Brak doświadczeń ze względu na brak informacji o pacjentach stosujących w Polsce daną terapię. Choć wynika z innych obserwacji, że pacjenci nie muszą mieć wykonywanej endoskopii (EGD) przed włączeniem leczenia i nie obserwowano zdarzeń krwotocznych.</i> |

| Lp. | Pytanie | Odpowiedź |
|-----|---|-----------|
| | <p>medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego; • Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); • Innych obaw niewymienionych powyżej. | |

Dodatkowe informacje

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Zagwarantowanie, by wytyczne EASL i/lub ESMO dotyczące leczenia były w miarę możliwości w pełni wdrożone, zapewniając, że leczenie nie jest opóźnione na etapie oceny, kiedy nowotwór może się szybko rozwijać.

- *Ocena wyników i zaleceń Komisji Specjalnej Parlamentu Europejskiego ds. Walki z Rakiem (BECA) w celu poprawy dostępu do leków przeciwnowotworowych, aby zrozumieć, które elementy można wdrożyć w raku wątroby by poprawić wczesny dostęp do terapii. Zapewnienie równych szans w leczeniu przez zespół multidyscyplinarny (MDT) z udziałem hepatologów, patologów, radiologów interwencyjnych, onkologów, chirurgów zajmujących się leczeniem chorób wątroby i dróg żółciowych oraz transplantologów, pielęgniarek i lekarzy ogólnych.*

- *Zbadanie możliwości zdalnych konsultacji lekarskich w celu uzupełnienia braków w zespołach multidyscyplinarnych*

Usprawnienie wdrażania programów badań przesiewowych w celu identyfikacji grup ryzyka, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Wątrobą (EASL) i/lub wytycznymi Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO). Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC) powinni być objęci programami nadzoru i badań przesiewowych. Wszystkie osoby z grupy wysokiego ryzyka powinny być poddawane badaniom przesiewowym za pomocą USG jamy brzusznej co 6 miesięcy.

- *Należy monitorować wyniki inicjatywy LiverScreen w celu ustalenia, czy wykrywanie zaawansowanego włóknienia wątroby w grupach wysokiego ryzyka w populacji ogólnej z wykorzystaniem elastografii dynamicznej jako narzędzia przesiewowego, jest właściwym podejściem do badań przesiewowych.*

https://digestivecancers.eu/wp-content/uploads/2022/08/Liver_Cancer_White_paper-short-POLISH.pdf

Pojawił się również Europejski Index Raka Wątroby Executive summary:

<https://digestivecancers.eu/publication/liver-cancer-index-executive-summary/>

Liver Cancer Index: <https://digestivecancers.eu/liver-cancer-map/>

DiCE Online Event: Together, Ensuring Deserved Care for Every Liver Cancer Patient:

<https://www.youtube.com/watch?si=S1Ovnhy73ZwK2n0a&v=OiobaaQhUNE&feature=youtu.be>

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 22. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących tremelimumabu w skojarzeniu z durvalumabem

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|---|------|-------------------------|---------------------------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| TA K | A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA) (NCT03298451) | III | Rekrutacja | Pierwsza | 11.10.2017 r. | 27.08.2021 r. | 27.08.2024 r. | 1504 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03298451 | 26.08.2022r. |
| BD | Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin Plus Fluorouracil/Leucovorin Combined With Durvalumab, Tremelimumab and Bevacizumab as First-line Therapy in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: a Single Center, Open Label, Single Arm., Phase II Trial (NCT05864755) | II | Nie rozpoczęte | Pierwsza | Czerwiec 2023 | Grudzień 2024 | Grudzień 2025 | 30 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05864755 | Brak |
| BD | Sequential or Up-front Triple Treatment With Durvalumab, Tremelimumab and Bevacizumab for Non-resectable Hepatocellular | II | Rekrutacja | Biologiczne: tremelimumab+ durvalumab | 6.04.2023 r. | 31.12.2026 r. | 31.12.2026 r. | 83 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05844046 | Brak |

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|---|------|--------------------------|--|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| | Carcinoma (HCC) Patients (MONTBLANC) (NCT05844046) | | | | | | | | | |
| BD | A Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab and Radiation Therapy in Hepatocellular Carcinoma and Biliary Tract Cancer (NCT03482102) | II | Rekrutacja | Biologiczny: tremelimumab + durvalumab | 14.05.2018 r. | Październik 2024 | Październik 2026 | 70 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03482102 | Brak. |
| NIE | A Study of Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Durvalumab and Tremelimumab Administered as Monotherapy, or Durvalumab in Combination With Tremelimumab or Bevacizumab in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma (NCT02519348) | II | Aktywne; nie rekrutujące | Biologiczny: tremelimumab + durvalumab | 19.10.2019 r. | 6.11.2020 r. | 29.12.2023 r. | 433 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02519348 | 6.12.2021 r. |
| BD | A Pilot Study of Combined Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Ablative Therapies in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract | II | Ukończone | Biologiczny: tremelimumab + durvalumab | 5.07.2016 r. | 17.02.2021 r. | 31.12.2022 r. | 54 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02821754 | 24.03.2022 r. |

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|--|------|-------------------------|--|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| | Carcinomas (BTC) (NCT02821754) | | | | | | | | | |
| BD | Sequential TransArterial Chemoembolization and Stereotactic RadioTherapy Followed by Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimum ab for Downstaging Hepatocellular Carcinoma for Hepatectomy (NCT04988945) | II | Rekrutacja | Biologiczny: tremelimumab + durvalumab | 1.12.2020 r. | 1.12.2022 r. | 1.12.2026 r. | 33 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04988945 | Brak |
| BD | A Phase Ib Study of Durvalumab (Medi4736) and Tremelimum ab Following Radioembolization in Patients With Unresectable Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma (NCT04605731) | Ib | Rekrutacja | Biologiczny: tremelimumab + durvalumab | 3.08.2021 r. | 31.12.2023 r. | 31.12.2023 r. | 32 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04605731 | Brak |
| BD | Phase II Trial of Palliative Hypofractionated Radiotherapy Followed by Durvalumab (MEDI4736) With/Without Tremelimum ab for Advanced Hepatocellular Carcinoma After Progression on Prior PD-1 Inhibition (NCT04430452) | II | Rekrutacja | Biologiczny: tremelimumab + durvalumab | 4.02.2022 r. | 28.02.2027 r. | 28.02.2027 r. | 30 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04430452 | Brak |
| NIE | An Open-label, Multi- | III | Rekrutacja | Pierwsza | 22.02.2023 r. | 31.03.2025 r. | 31.03.2025 r. | 300 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05557838 | Brak |

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|---|------|-------------------------|--|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| | center Phase IIIb Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-Line Treatment in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (NCT05557838) | | | | | | | | | |
| BD | A Phase 2 Study on Immune Checkpoint Inhibitors and Radioembolisation for Previously Untreated Metastatic Hepatocellular Carcinoma (NCT05809869) | II | Rekrutacja | Biologiczny: tremelimumab + durvalumab | 15.02.2023 r. | 31.12.2025 r. | 30.06.2026 r. | 25 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05809869 | Brak |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [Dostęp: 31.05.2023 r.].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Imjudo w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2024)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | tremelimumab OR Imjudo | 444 |
| #2 | "hepatocellular cancer" OR "hepatic cancer" OR "liver cancer" OR "hepatic neoplasm" OR "liver neoplasm" OR "hcc" | 5907 |
| #3 | #1 and #2 | 42 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Imjudo w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2024)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | "randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial" | 2 114 126 |
| #2 | tremelimumab OR Imjudo | 558 |
| #3 | "hepatocellular cancer" OR "hepatic cancer" OR "liver cancer" OR "hepatic neoplasm" OR "liver neoplasm" OR "hcc" | 105 339 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 44 |

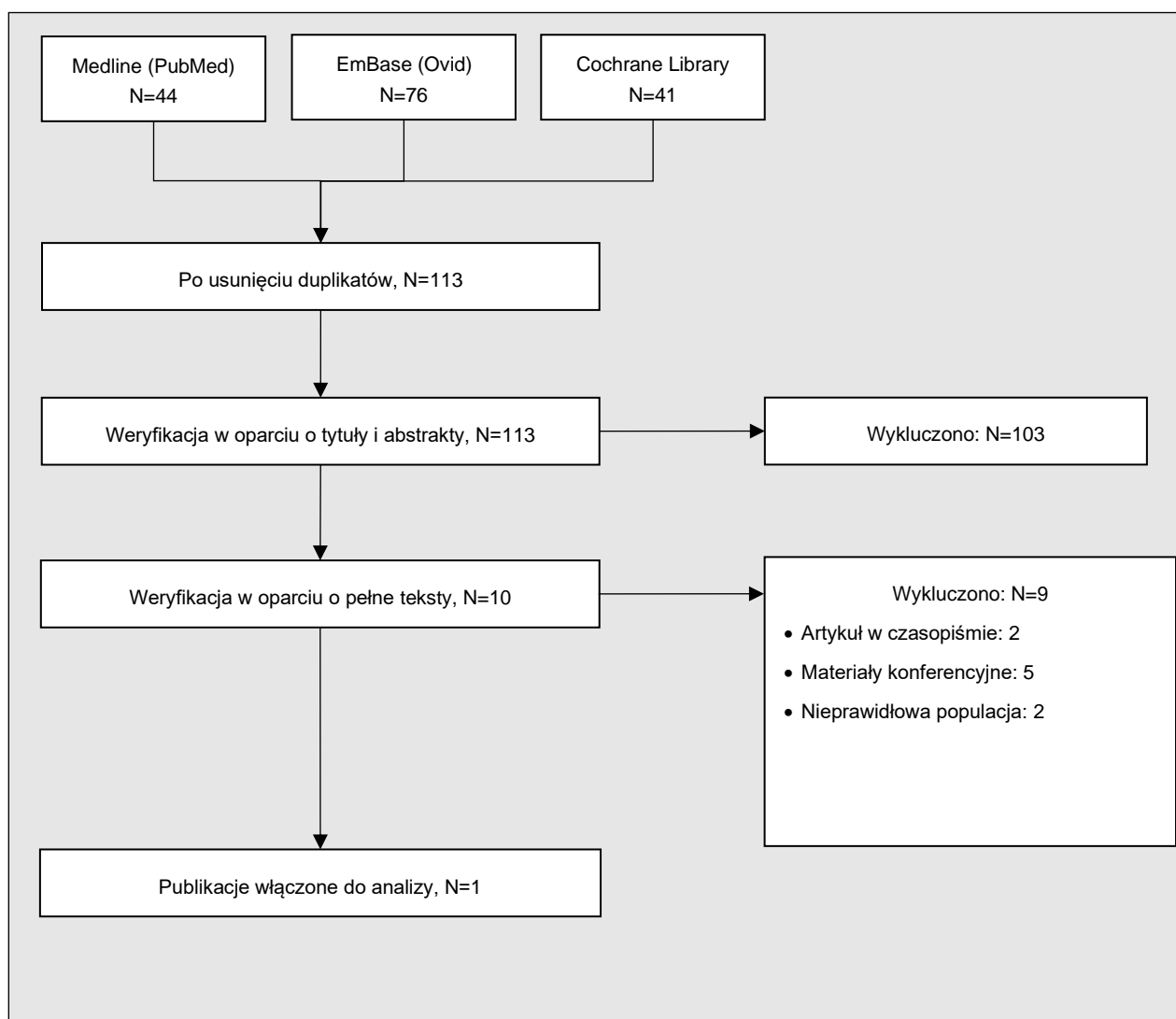
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Imjudo w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2024)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | "random*".af. | 2 294 411 |
| #2 | randomized controlled trial.af. | 1 086 523 |
| #3 | controlled clinical trial.af. | 502 580 |
| #4 | placebo.af. | 534 104 |
| #5 | clinical trials.af. | 529 629 |
| #6 | (tremelimumab OR Imjudo).af. | 1 213 |
| #7 | (hepatocellular cancer OR hepatic cancer OR liver cancer OR hepatic neoplasm OR liver neoplasm OR hcc).af. | 182 677 |
| #8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 3 027 870 |
| #9 | #6 AND #7 AND #8 | 76 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 5. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Imjudo.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

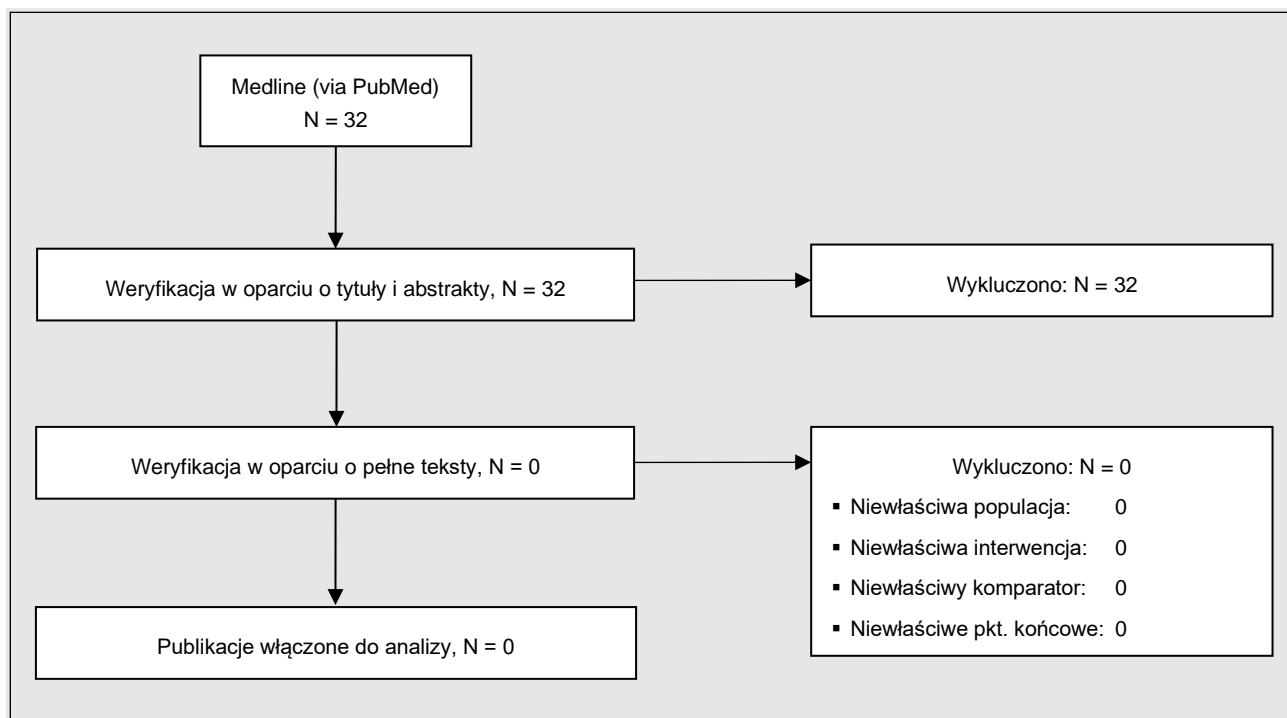
11.7. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Imjudo [data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2024 r.]

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | (((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA) OR (CUA) OR (CEA) | 1 746 048 |
| #2 | tremelimumab OR Imjudo | 558 |
| #3 | #1 AND #2 | 32 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji HTA



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Imjudo

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.