

Analiza Problemu Decyzyjnego

Tecentriq[®] (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem,
w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego
raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili innego konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja z dnia 23 grudnia 2020 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Rak wątrobowokomórkowy.....	16
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	16
2.3 Obraz kliniczny.....	17
2.4 Rozpoznanie	18
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	22
2.6 Epidemiologia	22
2.7 Wpływ choroby na jakość życia	24
2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	26
2.9 Leczenie raka wątrobowokomórkowego.....	30
2.10 Wytyczne praktyki klinicznej.....	33
2.10.1 Wytyczne krajowe.....	33
2.10.1.1 Sekcja Hepatologiczna - Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne	33
2.10.1.2 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej	34
2.10.2 Wytyczne zagraniczne.....	35
2.10.2.1 <i>American Society of Clinical Oncology</i>	35
2.10.2.2 <i>National Comprehensive Cancer Network</i>	37
2.10.2.3 <i>European Society for Medical Oncology</i>	38
2.10.2.4 <i>Gastrointestinal Disease Site Group of the Program in Evidence-Based Care at Ontario Health (Cancer Care Ontario)</i>	40
2.10.2.5 <i>European Association for the Study of the Liver</i>	40
2.10.2.6 <i>American Association for the Study of Liver Disease</i>	41
2.10.3 Podsumowanie	41
2.11 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	44
3 Definicja populacji docelowej.....	46
4 Liczebność populacji docelowej	47

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

5	Opis ocenianej interwencji	48
5.1	Wnioskowana terapia	48
5.2	Produkty lecznicze	48
5.3	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	62
6	Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	63
6.1	Rekomendacje AOTMiT	63
6.2	Rekomendacje zagraniczne	63
7	Dobór komparatorów.....	67
7.1	Terapie rekomendowane.....	67
7.2	Terapie refundowane w Polsce.....	68
7.3	Terapie najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej.....	71
7.4	Terapie uznane za właściwe komparatory przez agencje HTA.....	73
7.5	Wybrane komparatory.....	74
8	Dobór punktów końcowych	79
9	Zakres analiz.....	81
9.1	Analiza kliniczna.....	81
9.2	Analiza ekonomiczna	83
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	84
10	Załączniki.....	86
10.1	Skale	86
10.1.1	Skala sprawności ECOG	86
10.1.2	RECIST	86
10.1.3	iRECIST	88
10.2	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	89
10.3	Opis komparatora.....	92
10.3.1	Sorafenib.....	92
10.3.2	Obecny sposób finansowania komparatora.....	96
10.4	Leki refundowane w docelowej populacji chorych – poziom finansowania	97
10.5	Aktualnie obowiązujący program lekowy	105
10.6	Wnioskowany program lekowy	108
10.7	Wkład autorów w opracowanie analizy.....	112
	Spis Tabel.....	113

Spis Wykresów	115
Piśmiennictwo	116

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wykaz skrótów

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Disease</i>
AFP	α -fetoproteina
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATEZO+BEWA	Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCLC	<i>Barcelona Clinical Liver Cancer</i>
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (z ang. <i>Cost Utility Analysis</i>)
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECOG	<i>European Cooperative Oncology Group</i>
EHS	Rozsiew pozawątrobowy / obecność przerzutów poza wątrobą (z ang. <i>ExtraHepatic Spread</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FLC	Wariant włóknisto-blaszkowy (z ang. <i>Fibrolamellar Carcinoma</i>)
FOLFOX	Schemat chemioterapii, zawierający kwas folinowy (ang. <i>FOLinic acid</i>), fluorouracyl (ang. <i>Fluorouracil</i>) i oksaliplatinę (ang. <i>OXalipatin</i>)
GDSG-PEBC-CCO	<i>Gastrointestinal Disease Site Group of the Program in Evidence-Based Care at Ontario Health (Cancer Care Ontario)</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HDR	Wysoka moc dawki (z ang. <i>High-Dose Rate</i>)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

HIFU	Zastosowanie wiązki fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (z ang. <i>High-Intensity Focused Ultrasound</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
iCPD	Immunologiczna potwierdzona progresja choroby (z ang. <i>Immune Confirmed Progressive Disease</i>)
iUPD	Immunologiczna niepotwierdzona progresja choroby (z ang. <i>Immune Unconfirmed Progressive Disease</i>)
iRECIST	Kryteria RECIST zmodyfikowane do oceny odpowiedzi na immunoterapię (ang. <i>modified RECIST for immune-based therapeutics</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MELD	<i>Model of End-stage Liver Disease</i>
MR	Rezonans magnetyczny
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	Odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death 1</i>)
PD-L1	<i>Ligand receptora programowanej śmierci 1</i> (z ang. <i>Programmed Death Ligand 1</i>)
pERC	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICOS	Schemat definicji problemu decyzyjnego/pytania klinicznego: P – populacja (z ang. <i>population</i>), I – interwencja (z ang. <i>Intervention</i>), C – komparator (z ang. <i>comparison</i>), O – wyniki (z ang. <i>outcomes</i>), S – rodzaj badań (z ang. <i>studies</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PS	Stan sprawności pacjenta (z ang. <i>Performance Status</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RFA	Ablacja falami o częstotliwości radiowej (z ang. <i>Radiofrequency Ablation</i>)
RSS	Instrument/mechanizm dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTH	Radioterapia

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

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

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Streszczenie

Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktów leczniczych Tecentriq (atezolizumab) i Avastin (bewacyzumab) w leczeniu skojarzonym pacjentów z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC), miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego. Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne i u których nie stosowano jeszcze leczenia systemowego z powodu HCC.

Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, z ang. *hepatocellular carcinoma*; kod ICD-10: C22.0) to nowotwór złośliwy wątroby wywodzący się z hepatocytów, stanowiących właściwe komórki wątrobowe. Stany predysponujące do HCC to m.in. przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C, marskość wątroby, duże spożycie alkoholu i niealkoholowe stłuszczenie wątroby. Częstość występowania choroby zwiększa się wraz z wiekiem i osiąga szczyt około 70 roku życia. Wzrost HCC jest stosunkowo powolny. Początkowe objawy przypominają marskość wątroby, choroba może w początkowym stadium przebiegać również

bezobjawowo. Objawy zaawansowanego stadium HCC obejmują ból w nadbrzuszu, gwałtowną utratę masy ciała, brak łaknienia i osłabienie. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie wyników badań TK lub MR; przeprowadzenie dodatkowo badania histopatologicznego należy rozważyć w przypadku małych zmian. U większości pacjentów z HCC współistnieje marskość wątroby, która dodatkowo ogranicza czynnościową rezerwę narządu. Dopiero łączna ocena stopnia wydolności narządu, stanu ogólnego oraz zaawansowania nowotworu decyduje o dalszym postępowaniu. Przeżycie 5-letnie pacjentów z HCC nie przekracza 10%, a średni czas przeżycia chorych niekwalifikujących się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy.

Rak wątrobowokomórkowy stanowi około 80–90% wszystkich pierwotnych nowotworów wątroby i około 7% nowotworów złośliwych ogółem. Na świecie obserwuje się wzrost zachorowalności na HCC, jednak w Unii Europejskiej rak ten spełnia kryterium choroby rzadkiej (chorobowość 2,9 na 10 tys.), a dostępne polskie dane epidemiologiczne nie wskazują na wzrost zachorowalności. Na podstawie danych z 2017 r. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) szacuje zapadalność na nowotwory złośliwe wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (ICD-10 C22) w Polsce na 3,79 / 100 tys., a umieralność z tego powodu na 5,57 / 100 tys. W latach 1999–2017 roczna liczba zarejestrowanych rozpoznań i zgonów kształtowała się w zakresie, odpowiednio, 1238–1745 (średnio: 1458) i 1838–2168 (średnio: 2016).

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Standardowym postępowaniem w I linii leczenia systemowego u chorych na miejscowo zaawan-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

sowanego lub przerzutowego raka wątrobowo-komórkowego, u których leczenie miejscowe lub lokoregionalne jest niemożliwe do przeprowadzenia lub nieskuteczne, lecz z zachowaną czynnością wątroby, jest terapia lekiem ukierunkowanym molekularnie – inhibitorem TKI: sorafenibem lub lenwatinibem; najnowsze wytyczne wśród rekomendowanych opcji terapii I linii wymieniają już także wnioskowaną terapię atezolizumabem, w skojarzeniu z bewacyzumabem. Nie zaleca się natomiast stosowania chemioterapii.

Obecnie w Polsce, spośród terapii zalecanych przez wytyczne, refundacją we wnioskowanym wskazaniu objęty jest wyłącznie sorafenib – w ramach programu lekowego, do którego nie mogą być jednak kwalifikowani pacjenci z przerzutami poza wątrobą.

Wobec powyższego, jako właściwe komparatory dla terapii atezolizumabem, w skojarzeniu z bewacyzumabem, wskazano: (1) sorafenib – w subpopulacji chorych bez rozsiewu pozawątrobowego; (2) najlepsze leczenie wspomagające (BSC; ang. *best supportive care*) – w subpopulacji chorych z obecnością przerzutów poza wątrobą.

Dobór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego. Docelową populację programu stanowią

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wnioskowany program lekowy adresowany jest do chorych, dla których obecnie w Polsce jedyną dostępną terapią jest sorafenib – lek pozwalający tylko w niewielkim stopniu wydłużyć przeżycie, przy braku pozytywnego wpływu na jego jakość; lub dla których, z uwagi na rozsiew pozawątrobowy, nie jest dostępna żadna z aktywnych terapii zalecanych przez wytyczne. Obecna sytuacja nie pozwala na realizację głównych celów terapii chorych na zaawansowanego HCC, w postaci znaczącego wydłużenia przeżycia, przy utrzymaniu nie pogorszonej jakości życia. Istnieje zatem istotna potrzeba nowych terapii, pozwalających na uzyskanie istotnych korzyści w zakresie całkowitego przeżycia, jak i przeżycia bez progresji oraz jakości życia w docelowej grupie chorych.

Oceniana interwencja

Przedmiotowy wniosek o refundację dotyczy produktów leczniczych: *Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji* (substancja czynna: atezolizumab) oraz *Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji* (substancja czynna: bewacyzumab). Atezolizumab (1200 mg) i bewacyzumab

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

(15 mg/kg masy ciała) będą stosowane w leczeniu skojarzonym, drogą dożylną, co trzy tygodnie.

Atezolizumab jest lekiem zaliczanym do inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *immune checkpoints inhibitors*). Jest to pierwsze dopuszczone do obrotu przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1). Atezolizumab wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1. Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna.

Podstawę rejestracji terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem w rozpatrywanym wskazaniu (USA – maj 2020, po nadaniu statusu „terapii przełomowej” przez FDA; UE – październik 2020) stanowiły wyniki badania z randomizacją IMbrave150, w którym wykazano przewagę terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem nad dotychczasowym leczeniem standardowym – sorafenibem, m.in. w poprawie całkowitego przeżycia (OS, ang. *overall survival*), przeżycia wolnego od progresji (PFS;

ang. *progression-free survival*) oraz odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (ORR; ang. *overall response rate*). Korzyść z wnioskowanej terapii została już uznana przez autorów wytycznych ESMO (poziom dowodów naukowych: I, kategoria rekomendacji: A), NCCN (terapia preferowana, kategoria rekomendacji: 1) i ASCO (rekomendacja *evidence based*, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów naukowych: umiarkowana do wysokiej; rekomendacja silna).

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu, stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w 1. linii systemowego leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, u których nie ma możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne. Analiza zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration*.

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS:

- Populacja (P, z ang. *Population*) – miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy (HCC), przy braku możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych, lub ich nieskuteczności; niestosowanie w przeszłości leczenia systemowego z powodu HCC; wiek ≥ 18 lat.
- Interwencja (I, z ang. *Intervention*) – atezolizumab, stosowany w dawce 1200 mg, w skojarzeniu z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg masy ciała, stosowane we wlewie dożylnym co trzy tygodnie.
- Komparatory (C, z ang. *Comparison*) – (1) so-rafenib +/- placebo (w podgrupie chorych spełniających obecnie kryteria włączenia do programu lekowego, tj. chorzy bez rozsiewu pozawątrobowego); (2) najlepsze leczenie wspomagające (BSC) +/- placebo (chorzy z rozsiewem pozawątrobowym).
- Punkty końcowe (O, z ang. *Outcomes*) – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, ocena odpowiedzi na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo.
- Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study design*) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji (z lub bez grupy kontrolnej), badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych.

Protokół przeglądu systematycznego przewiduje także zasady rozszerzenia kryteriów PICOS w przypadku nieodnalezienia badań z randomizacją spełniających kryterium komparatora, tj. w przypadku konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego.

W analizie klinicznej zostaną także uwzględnione raporty HTA i przeglądy systematyczne, w których przedstawiono informacje na temat oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w docelowej populacji chorych na HCC, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT, informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL.

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną wnioskowanej terapii należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego HCC ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Tecentriq w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana

w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy przeprowadzić przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji wnioskowanej terapii powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia atezolizumabem i bewacyzumabem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych według wnioskowanych warunków; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu w/w produktów leczniczych w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych oraz historycznych danych dotyczących refundacji leków (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych) określona zostanie roczna liczebność populacji docelowej

chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe oszacowana zostanie przyszła pozycja rynkowa wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący zostanie określony w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia I linii zaawansowanego HCC, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych i/lub wytycznych klinicznych (w zależności od dostępności danych).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie zostanie przyjęty co najmniej dwuletni horyzont czasowy. Oszacowane zostaną koszty substancji czynnych i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia i po progresji choroby, z perspektywy NFZ. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować RSS, analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego w schemacie PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z wnioskiem o refundację produktów leczniczych Tecentriq (atezolizumab) i Avastin (bewacyzumab) w leczeniu skojarzonym pacjentów z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC), miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego. Wniosekowany program lekowy adresowany jest do pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne, u których nie stosowano jeszcze leczenia systemowego z powodu HCC.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak wątrobowokomórkowy

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, z ang. *hepatocellulare carcinoma*) to nowotwór złośliwy wątroby wywodzący się z hepatocytów stanowiących właściwe komórki wątrobowe (Herman 2015). W klasyfikacji ICD-10 rak komórek wątroby oznaczony jest kodem C22.0. Szczegółowe dane dotyczące pozycji tego rozpoznania w klasyfikacji ICD-10 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2016).

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

Zgodnie z aktualną klasyfikacją ICD-11 rak wątrobowokomórkowy oznaczony jest kodem 2C12.02 (ICD-11 2020).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Rak wątrobowokomórkowy wywodzi się z hepatocytów, a wśród znanych przyczyn rozwoju schorzenia wyróżnia się uszkodzenie na podłożu zapalenia (zakażenie HBV lub HCV). Przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C, marskość wątroby, duże spożycie alkoholu, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, aflatoksyny, gruczolaki na podłożu leków hormonalnych (antykontracepcja, anaboliki) oraz wrodzone choroby metaboliczne (hemochromatoza dziedziczna, porfiria skórna późna) to stany predysponujące do HCC. U większości pacjentów odnotowuje się przewlekłe uszkodzenie wątroby. Rozwój HCC w wątrobie nieuszkodzonej jest rzadkością i dotyczy zwykle tzw. wariantu włóknisto-blaszkowego (FLC, z ang. *fibrolamellar carcinoma*) występującego u osób młodych (20-30 lat). Taką postać choroby rozpoznaje się często przypadkowo, a w chwili postawienia diagnozy nowotwór sięga nierzadko dużych rozmiarów (średnica ponad 10 cm) (Krawczyk 2020, Herman 2015).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Częstość występowania choroby zwiększa się wraz z wiekiem i osiąga szczyt około 70 roku życia. Nowotwór występuje ponad 2-krotnie częściej wśród mężczyzn niż wśród kobiet. Ponadto, ryzyko wystąpienia HCC wzrasta również wraz ze wzrostem ciśnienia wrotnego oraz zaawansowaniem włóknienia wątroby. W większości przypadków jednak przyczyną rozwoju HCC jest zakażenie HBV. Ogółem, na świecie około 54% przypadków związanych jest z tą infekcją, z kolei około 32% jest spowodowanych zakażeniem HCV. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia HCC u pacjentów zakażonych HBV jest antygenemia HBe, wysoka wiremia oraz genotyp C wirusa. Około 15% przypadków nowotworu można przypisać innym przyczynom, w tym najczęściej nadmiernemu spożywaniu alkoholu, chorom metabolicznym oraz niealkoholowemu stłuszczeniu wątroby. Wśród pacjentów z hemochromatozą, aż u 45% rozwinię się HCC, głównie w okresie marskości. Sporadycznie HCC rozwija się także u chorych z chorobą Wilsona. Ważnym czynnikiem etiologicznym raka wątrobowokomórkowego jest ekspozycja na produkty spożywcze zanieczyszczone aflatoksyną B1 występującą w grzybach *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasitivus* (SH-PTG 2016).

2.3 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny raka wątrobowokomórkowego cechuje się różnorodnością - od bezobjawowego przebiegu do zagrażających życiu krwotoków z naczyń żylnych. Wielu pacjentów z tym rozpoznaniem nie ma objawów bezpośrednio związanych z guzem, szczególnie w grupie osób skrupulatnie kontrolowanych, u których rozpoznanie zostało postawione na wczesnym stadium zaawansowania. U części chorych obserwuje się z kolei obraz kliniczny związany z toczącym się procesem marskości wątroby. Pacjenci ze stabilnymi objawami marskości wątroby mogą doświadczyć dekompensacji stanu klinicznego w postaci nasilającego się wodobrzusza lub krwawień z żyłaków z uwagi na nacieki HCC do żył wątrobowych i wrotnych. W innych przypadkach u pacjentów bez rozpoznanej przewlekłej choroby wątroby lub marskości pierwszymi objawami HCC mogą być np. żółtaczka i ból brzucha. U pacjentów w zaawansowanym stadium obserwuje się umiarkowane bóle brzucha, utratę masy ciała, wczesne uczucie sytości oraz wyczuwalny palpacyjnie guz w nadbrzuszu. W niektórych przypadkach w przebiegu HCC dochodzi do rozwoju zespołu paraneoplastycznego, na który składają się poniższe objawy:

- hipoglikemia – pojawiająca się zazwyczaj w zaawansowanym stadium choroby, uważa się, że wynika z dużych potrzeb metabolicznych komórek guza. Hipoglikemia jest zazwyczaj umiarkowana i nie powoduje objawów klinicznych, jednak w cięższych przypadkach może doprowadzić do śpiączki. Ponadto, około <5% guzów ma zdolność do produkcji insulinopodobnego czynnika

wzrostu 1, który może powodować objawową hipoglikemię na wczesnym etapie rozwoju choroby;

- erytrocytoza – wynika prawdopodobnie z wydzielania erytropoetyny (EPO) przez komórki guza, jednakże pomimo wzrostu EPO u około 23% pacjentów z HCC, u większości z nich nie obserwuje się podwyższonych stężeń hemoglobiny, a na początku diagnozy częściej stwierdzana jest anemia;
- hiperkalcemia – może wynikać z przerzutów osteolitycznych, ale obserwowana jest również przy braku przerzutów do kości w związku z wydzielaniem białka związanego z parathormonem;
- biegunka – rzadko spotykany objaw wśród pacjentów z HCC to biegunka z towarzyszącymi zaburzeniami elektrolitowymi (np. hiponatremia, hipokaliemia, zasadowica metaboliczna). Mechanizm powstawania tego objawu w HCC nie jest do końca poznany, ale uważa się, że może być związany ze zwiększonym wydzielaniem peptydów w jelitach;
- zmiany skórne – zmiany skórne są rzadkim zjawiskiem obserwowanym u pacjentów z HCC, jednak w literaturze opisywano przypadki tych objawów. Żadne ze schorzeń nie występują jednak typowo w tej jednostce chorobowej;
- inne – krwawienie dootrzewnowe z powodu pęknięcia guza, żółtaczka mechaniczna związana z inwazją dróg żółciowych, kompresja przewodów wewnątrzwątrobowych, gorączka związana z centralną martwicą guza oraz ropień wątroby (*Schwartz 2019*).

W rzadszych przypadkach pierwszą oznaką choroby są objawy wynikające z przerzutów odległych. W przebiegu HCC przerzuty zajmują najczęściej: płuca, kości, węzły chłonne jamy brzusznej i otrzewną (*Herman 2015*).

2.4 Rozpoznanie

Proces diagnostyczny w przypadku podejrzenia raka wątrobowokomórkowego może uwzględniać przeprowadzenie **badania krwi, obrazowych** oraz **histopatologicznych**. Jedynym serologicznym markerem HCC jest wzrost AFP (α -fetoproteiny) do wartości powyżej 200 ng/ml. Stężenie AFP w surowicy nie wykazuje ścisłej korelacji z zaawansowaniem nowotworu. Powyższy pomiar często jest obserwowany w marskości wątroby i jest swoisty dla HCC, ale mało czuły, dlatego nie znalazł zastosowania w celach przesiewowych. Ponadto, nie wszystkie HCC wydzielają AFP (np. FLC), a prawidłowe stężenie może występować

nawet u 40% chorych, zwłaszcza w przypadku alkoholowej marskości wątroby. Ograniczeniem wspomnianego markera jest też jego podwyższone stężenie w innych nowotworach i w procesie regeneracji wątroby (*Krawczyk 2020, Herman 2015*).

W diagnostyce obrazowej możliwe jest przeprowadzenie badania USG oraz TK. Dużą czułością w wykrywaniu, różnicowaniu oraz określaniu stopnia zaawansowania choroby cechuje się MR. Badaniem uzupełniającym przed planowanym leczeniem chirurgicznym jest angiografia. Z kolei biopsję wątroby z badaniem histopatologicznym przeprowadza się zazwyczaj u chorych, u których leczenie operacyjne nie jest możliwe lub jest przeciwwskazane oraz w przypadkach występowania małych guzów (1-2 cm) (*Krawczyk 2020*). Ponadto, zdaniem niektórych towarzystw naukowych biopsja wątroby powinna być rozważana u pacjentów ze zmianami w wątrobie, które nie są typowe dla HCC w obrazowaniu z kontrastem (*AASLD 2018*).

We wstępnej diagnostyce najczęściej wykorzystywaną metodą jest badanie ultrasonograficzne (USG), jednak podstawowe znacznie w rozpoznawaniu ma zastosowanie badań dynamicznych (wielofazowych) po podaniu kontrastu (*Herman 2015*). Ostateczne rozpoznanie stawiane jest na podstawie wyników badań TK lub MR, jeśli średnica ogniska nowotworowego wynosi > 2 cm. W przypadku zmian o mniejszych wymiarach należy rozważyć dodatkowo przeprowadzenie badania histopatologicznego (przy odpowiednim obrazie TK lub MR). Rak wątrobowokomórkowy w USG przyjmuje obraz guza izo-, hipo- lub hiperechogenicznego często niejednorodnego. Charakterystyczna jest hipoechogeniczna otoczka z wyraźnie zaznaczonym wzmocnieniem echa. Niekiedy obserwuje się również cechy zakrzepicy żyły wrotnej. Z kolei w badaniu tomografii komputerowej przed podaniem środka cieniującego HCC ma charakter zmiany hipodensyjnej i niejednorodnej. Po podaniu kontrastu gęstość zmiany zwiększa się w sposób niejednorodny do fazy tętniczej i uwidacznia naciekanie naczyń układu wrotnego i systemowego (*Krawczyk 2020*). Rozpoznanie radiologiczne zależy od wzmocnienia kontrastowego zmiany w fazie tętniczej oraz od wypłukiwania kontrastu w fazie żyłnej i opóźnionej. Obecnie obie techniki (TK i MR) cechują się podobną dokładnością w wykrywaniu podejrzanych zmian. Badanie tomografii komputerowej umożliwia ocenę topografii i zajęcia naczyń, dlatego jest przydatne podczas planowania leczenia zabiegowego. Ponadto, często TK jest pomocne w ocenie wielkości pozostałości po resekcji miększu wątroby. Dodatkowo, w obrazowaniu tomografii komputerowej najlepiej można ocenić obecność przerzutów odległych. Ocena węzłów chłonnych w okolicy wnęki wątroby i sieci mniejszej jest trudna, a przerzuty w węzłach chłonnych rzadko wykazują cechy radiologiczne HCC. Typowym obrazem raka włóknisto-blaszkowego

jest obecność zwapnień w guzie, które po podaniu kontrastu ulegają zmianie w części centralnej przypominając bliznę występującą w ogniskowym rozroście wątroby (Herman 2015).

U większości pacjentów z HCC współistnieje marskość wątroby, która dodatkowo ogranicza czynnościową rezerwę narządu. Dopiero łączna ocena stopnia wydolności narządu, stanu ogólnego oraz zaawansowania nowotworu decyduje o dalszym postępowaniu (Herman 2015). W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację Childa i Pugh'a dotyczącą niewydolności wątroby.

Tabela 2. Klasyfikacja Childa (zmodyfikowana przez Pugh'a) niewydolności wątroby (Krawczyk 2020).

Parametr	Stopień nieprawidłowości	Liczba punktów	Interpretacja
ENCEFALOPATIA	nie ma	1	A = 5-6 pkt B = 7-9 pkt C = 10-15 pkt klasa A – marskość wątroby wyrównana, nie ma wskazań do przeszczepienia wątroby klasa B i C – marskość wątroby niewyrównana, wskazania do przeszczepienia wątroby
	stopień 1-2	2	
	stopień 3-4	3	
WODOBRZUSZE	nie ma	1	
	umiarkowane	2	
	napięte	3	
BILIRUBINA (md/dl [μ mol/l])	< 20 (< 35)	1	
	2-3 (35-50)	2	
	> 3 (> 50)	3	
ALBUMINA (g/dl)	> 3,5	1	
	2,8 – 3,5	2	
	< 2,8	3	
CZAS PROTROMBINOWY (sek. ponad normę/INR)	< 4/ < 1,7	1	
	4-6 / 1,7 – 2,3	2	
	> 6 / > 2,3	3	

Często zamiast powyższej klasyfikacji stosuje się system numeryczny oceny rezerwy wątrobowej MELD (z ang. *model of end-stage liver disease*) oparty na badaniach biochemicznych (bilirubina, kreatynina, INR) (Herman 2015).

Do oceny czynności wątroby służy również skala prognostyczna według Okudy, która uwzględnia informacje o guzie nowotworowym (Herman 2015). Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Klasyfikacja prognostyczna raka wątrobowokomórkowego wg Okudy (Herman 2015).

Czynnik	Korzystny	Niekorzystny	Interpretacja	
Wielkość guza	< 50% miąższu	> 50% miąższu	Liczba czynników niekorzystnych	Grupa wg Okudy
Wodobrzusze	nieobecne	obecne		
Albuminy (g/dl)	≥ 3	< 3	1-2	II
Bilirubina (mg/dl)	< 3	≥ 3	3-4	III

Za najbardziej precyzyjną klasyfikację uznaje się skalę BCLC (z ang. *Barcelona clinic liver cancer*), która uwzględnia parametry związane z zaawansowaniem guza, wydolnością wątroby oraz stan sprawności chorego (Herman 2015). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 4. Klasyfikacja prognostyczna raka wątrobowokomórkowego według BCLC (Herman 2015).

Kategoria	Stan sprawności	Guz	Okuda	Nadciśnienie wrotne	Bilirubina	Child-Pugh
A	0	Pojedynczy lub 2-3 < 3 cm	I-II	Bez znaczenia	Bez znaczenia	
A1	0	Pojedynczy	I	Nie	W normie	
A2	0	Pojedynczy	I	Tak	W normie	A-B
A3	0	Pojedynczy	I	Tak	Powyżej normy	
A4	0	2-3 < 3 cm	I-II	Bez znaczenia	Bez znaczenia	
B	0	> 5 cm lub liczne	I-II	-	-	A-B
C	1-2	Naciekanie naczyń lub przerzuty odległe	I-II	-	-	A-B
D	3-4	Dowolny	III	-	-	C

Z kolei do oceny zaawansowania raka wątrobowokomórkowego stosuje się skalę TNM według AJCC (z ang. *American Joint Committee on Cancer*). W tabeli poniżej zawarto poszczególne dane.

Tabela 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu TNM (AJCC 2016).

TNM	Cecha	Definicja
	TX	Guz pierwotny niemożliwy do oceny
	T0	Brak cech guza pierwotnego
	T1	Pojedynczy guz < 2 cm lub > 2 cm nienaciekający naczyń
	T1a	Pojedynczy guz < 2 cm
	T1b	Pojedynczy guz > 2 cm nienaciekający naczyń
T	T2	Pojedynczy guz > 2 cm naciekający naczynia lub mnogie guzy, ale największy rozmiar żadnego z nich nie przekracza 5 cm
	T3	Mnogie guzy, a rozmiar przynajmniej 1 z nich > 5 cm
	T4	Pojedynczy guz lub guzy niezależnie od wielkości bezpośrednio naciekający dużą gałąź żyły wrotnej lub wątrobowej lub guz/guzy bezpośrednio naciekające sąsiadujące narządy inne niż pęcherzyk żółciowy lub doszło do perforacji otrzewnej trzewnej
	NX	Regionalne węzły chłonne niemożliwe do oceny
N	N0	Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych
	N1	Obecność przerzutów w węzłach chłonnych
	M0	Nieobecność przerzutów odległych
M	M1	Obecność przerzutów odległych

Przedmiotem niniejszej analizy jest miejscowo zaawansowany i przerzutowy rak wątrobowokomórkowy. Nowotworowi miejscowo zaawansowanemu odpowiada stadium IIIB i IVA według AJCC, a przerzutowemu - IVB (Fernandes 2019, Poon 2003). W badaniach klinicznych stadium miejscowo-zaawansowane odpowiada kategoriom B (z ang. *intermediate*) lub C (z ang. *advanced*) bez rozsiewu pozawątrobowego w klasyfikacji BCLC (Chow 2017). W tabeli poniżej zaznaczono kolorem stadia odnoszące się do tych terminów.

Tabela 6. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu TNM c.d. (AJCC 2016).

Stadium IA	Stadium IB	Stadium II	Stadium IIIA	Stadium IIIB	Stadium IVA	Stadium IVB
T1a N0 M0	T1b N0 M0	T2 N0 M0	T3 N0 M0	T4 N0 M0	każde T N1 M0	każde T każde N M1

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Rozpoznanie HCC należy różnicować z innymi zmianami wątrobowymi, w tym: gruczolakiem, guzem przerzutowym, rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz ogniskowym rozrostem guzkowym (*Krawczyk 2020*).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Wzrost raka wątrobowokomórkowego jest stosunkowo powolny – przemiana guzka regeneracyjnego w marskość przez guzek dysplastyczny do raka zajmuje wiele miesięcy, a powiększenie zmiany do średnicy około 2 cm może trwać nawet do roku (*Herman 2015*). 5-letnie przeżycie pacjentów z HCC nie przekracza 10%, a średni czas przeżycia chorych niekwalifikujących się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy (*Herman 2015*).

Po resekcji wątroby 5-letnie przeżycie wynosi około 34-65%. Po przeszczepieniu narządu odsetek 5-letnich przeżyć wzrasta do 80%, 10-letnich wynosi 60%, a 20-letnich – 30% (*Krawczyk 2020*). Zaawansowany HCC kategorii C wg BCLC (pacjenci objawowi w stanie sprawności ECOG 0-1, z naciekaniem segmentalnym lub żyły wrotnej lub rozsiewem pozawątrobowym) cechuje się gorszym rokowaniem. Oczekiwana długość przeżycia tych chorych wynosi około 6-8 mies. (mediana), a roczna przeżywalność – około 25% (*EASL 2018*).

2.6 Epidemiologia

Rak wątrobowokomórkowy stanowi około 80-90% wszystkich pierwotnych nowotworów wątroby i około 7% nowotworów złośliwych ogółem. Zajmuje piąte miejsce pod względem częstości występowania i jest trzecią przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie (*Herman 2015, SH-PTG 2016*). W ciągu ostatnich 20 lat obserwuje się wzrost zachorowalności na HCC i przewiduje się, że taka tendencja zostanie utrzymana szczególnie w takich krajach jak USA (*ESMO 2018*).

Jednocześnie jednak w krajach europejskich HCC pozostaje chorobą rzadką (chorobowość w krajach Unii Europejskiej w 2020 roku: 2,9 na 10 000, przy progu kwalifikacji dla leku sierociego wynoszącym 5 na 10 000 przypadków, *EMA 2020a*), a terapie opracowywane w celu leczenia tego nowotworu otrzymują status leków sierocych w Europejskiej Agencji Leków (*EMA 2006, EMA 2020a*).

Świat

Liczba zachorowań na HCC na świecie stale wzrasta. Szacuje się, że rocznie przybywa około 750 000 przypadków, a największy odsetek chorych odnotowuje się w krajach Azji i Afryki, gdzie obserwuje się

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

również częste występowanie zakażeń HBV i HCV, które stanowią jedną z najistotniejszych przyczyn przewlekłego uszkodzenia wątroby (*Herman 2015, ESMO 2018*). Rocznie na świecie umiera z powodu tego rozpoznania około 700 000 pacjentów. W krajach o wysokiej zachorowalności HCC najczęściej diagnozowany jest między 20. a 40. rokiem życia, a w krajach o niskiej zachorowalności – pomiędzy 50. a 60. rokiem życia (*Herman 2015*). Zachorowalność na HCC waha się od 3:100 000 w krajach zachodnich do 78,1:100 000 w Mongolii. W Europie w 2012 r. wskaźnik zachorowalności wynosił 10,0:100 000 u mężczyzn oraz 3,3:100 000 u kobiet, podczas gdy wskaźnik umieralności został oszacowany na odpowiednio 9,1:100 000 i 3,3:100 000 (*ESMO 2018*). Do wystąpienia HCC predysponują różne czynniki, w tym np. marskość wątroby. Szacuje się, że u około 1/3 pacjentów z marskością wątroby dojdzie do rozwoju choroby, a u 1-8% chorych nowotwór ten pojawi się w obserwacji jednorocznej. W przypadku zakażenia HBV i HCV – odpowiednio u 2% i 3-8% chorych (*SH-PTG 2016*). Przerzuty pozawątrobowe są obserwowane w momencie stawiania diagnozy u około 10-15% pacjentów. Z kolei, przerzuty pozawątrobowe pojawiające się w nawrocie choroby po leczeniu lokoregionalnym dotyczą około 5-25% przypadków (*Schwartz 2019*).

Polska

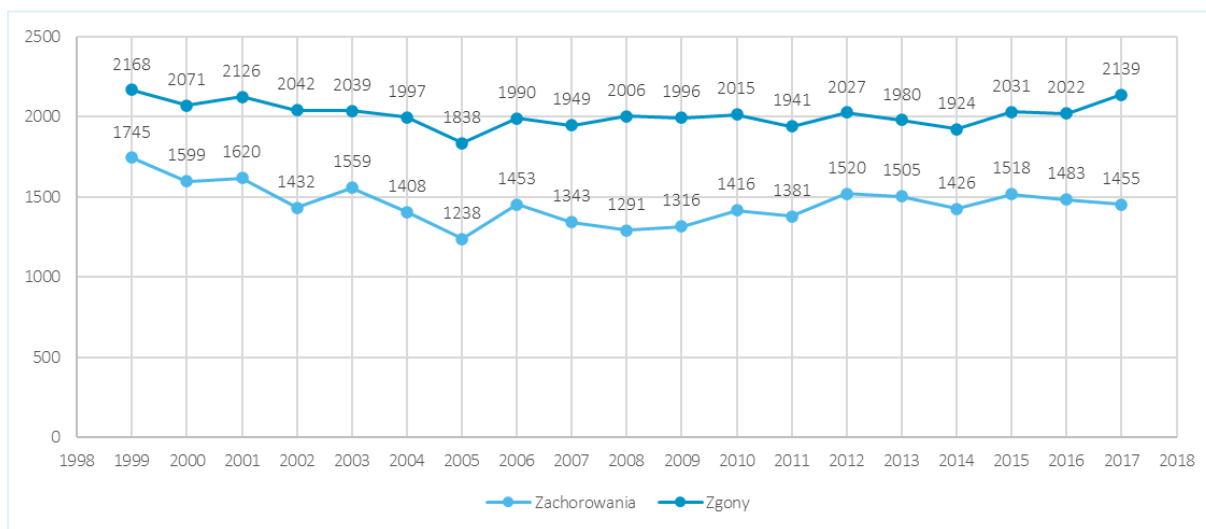
Według danych przedstawionych na portalu *Krajowego Rejestru Nowotworów* w 2017 r. liczba zachorowań na nowotwór złośliwy wątroby lub przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (kod ICD-10 C22) wyniosła 870 wśród mężczyzn. Surowy współczynnik zachorowalności wśród mężczyzn w 2017 r. wyniósł 4,68 : 100 000. Z kolei, w przypadku kobiet liczba zachorowań w tamtym okresie wyniosła 585, co odpowiadało współczynnikowi zachorowalności 2,95 : 100 000; ogółem; dla obu płci: 3,79 : 100 000. Liczba zgonów wśród mężczyzn wyniosła 1212, a wśród kobiet 927. Surowe współczynniki umieralności wyniosły odpowiednio 6,52 : 100 000 i 4,67 : 100 000; ogółem; dla obu płci: 5,57 : 100 000 (*KRN 2020*).

Liczby nowych zachorowań na nowotwór złośliwy wątroby lub przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (ICD-10 C22) i zgonów z tej przyczyny, podawane przez KRN dla kolejnych lat, w okresie 1999–2017 roku (*KRN 2020*), przedstawiono na wykresie (Rycina 1). W latach 1999–2017 roczna liczba zarejestrowanych rozpoznań i zgonów kształtowała się w zakresie, odpowiednio, 1238–1745 (średnio: 1458) i 1838–2168 (średnio: 2016). Dostępne dane KRN nie wskazują na wzrostowy trend w zachorowalności na HCC (obserwowany np. w USA); raczej widoczna jest niewielka tendencja spadkowa. Rejestrowana liczba zgonów związanych z nowotworami złośliwymi wątroby jest wyższa od rejestrowanej liczby zachorowań, co obrazuje złe rokowanie w tej jednostce chorobowej (przy jednoczesnym niepełnym raportowaniu zachorowań do KRN).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Rycina 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu rozpoznania C22 w latach 1999–2017 wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2020).



Według danych statystycznych NFZ w 2017 r. w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie raka wątrobowokomórkowego” 316 pacjentów było leczonych sorafenibem. W 2018 roku liczba ta zmniejszyła się do 290, a w 2019 r. wyniosła 307 (JGP 2020). Według danych przedstawionych w raporcie AOTMiT dla produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) ocenianego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu do leczenia HCC z rozsiewem do kości w Polsce rozpoznawanych jest rocznie około 1400 przypadków HCC, a przerzuty w kościach mogą występować u ok. 25% chorych (AOTMiT Nexavar 2020).

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli do tej pory leczeni systemowo.

2.7 Wpływ choroby na jakość życia

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, analizującego wyniki badań jakości życia (QoL; ang. *Quality of Life*) u osób z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego, opublikowanych w latach 2009–2018, QoL chorych na HCC jest niższa, niż w populacji ogólnej, co dotyczy nawet pacjentów z wczesną postacią tego nowotworu. Chorzy na HCC często doświadczają bólu, zmęczenia, zaburzeń snu, wyczerpania i utraty łaknienia, nawet po kilku latach od terapii. Czynniki związanymi z gorszą jakością życia

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

chorego na HCC są m.in. płeć żeńska, marskość wątroby oraz wyższe stadium zaawansowania nowotworu – w systemie TNM, jak i BCLC (*Kang 2020*).

We wnioskach z innego, aktualnego przeglądu systematycznego badań oceniających obciążenia związane z diagnozą HCC, podkreślono w szczególności złą sytuację chorych na zaawansowanego HCC, stanu chorobowego o rosnącym rozpowszechnieniu i ograniczonych opcjach terapii. Na złą jakość życia chorych na HCC składają się, w ocenie autorów przeglądu, objawy i konsekwencje samej choroby, progresji choroby, jak również niepożądane działania stosowanego leczenia; a wpływ wymienionych czynników jest największy u pacjentów z chorobą zaawansowaną, w przypadku których łagodzenie dolegliwości związanych z chorobą i poprawa dobrostanu, zaliczane są do celów podejmowanych terapii (*Kohn 2019*).

Zgodnie z badaniami przeprowadzonymi w populacjach chorych na zaawansowanego HCC, ogólny wskaźnik jakości życia pacjentów w tym stadium choroby jest niższy w porównaniu do pacjentów z HCC rozpoznanych we wcześniejszych stadiach: mediana oceny w kwestionariuszu *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30* (EORTC QLQ-C30) wynosi 54 u chorych w stadium A BCLC i spada do wartości 47 w stadium B/C i 39 – w stadium D. Pacjenci z zaawansowanym HCC w zdecydowanej większości (90%) jako istotny problem wskazują dolegliwości bólowe, stanowiące często przyczynę istotnych ograniczeń funkcjonowania. Inne wskazywane przez pacjentów problemy związane były z często występującymi objawami HCC: biegunką, zmęczeniem i utratą łaknienia; istotne dolegliwości związane były również z toksycznością skórną stosowanego leczenia (większość pacjentów w cytowanym badaniu pierwotnym była leczona sorafenibem). U pacjentów w schyłkowej fazie choroby dominującymi dolegliwościami były ból i utrata energii (*Kohn 2019*).

Jak już wspomniano wyżej, jednym z czynników wpływających na jakość życia chorych na HCC, w tym – zaawansowanego HCC – jest toksyczność otrzymywanego leczenia. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej podkreślono, że nie stwierdzono wpływu terapii sorafenibem na wydłużenie czasu do progresji objawowej, definiowanej jako pogorszenie stanu sprawności, pogorszenie jakości życia lub zgon, co może świadczyć (pośrednio) o negatywnym wpływie tej terapii na jakość życia u części chorych (*Herman 2015*). Zgodnie z raportowanymi w przeglądach systematycznych wynikami badań dotyczących QoL, u pacjentów leczonych sorafenibem dochodzi do reakcji skórnych typu ręka–stopa, biegunki i utraty masy ciała; stosowanie sorafenibu związane jest także z pogorszeniem funkcji wątroby. Leczenie nie powodowało złagodzenia objawów, a pacjenci doświadczali narastającego w czasie pogorszenia w domenach funkcjonowania fizycznego i witalności. W badaniu przeprowadzonym w rzeczywistej praktyce klinicznej chorzy na zaawansowanego HCC leczeni sorafenibem zgłaszali istotne

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

pogorszenie jakości życia, w odniesieniu do ogólnego wskaźnika QoL, jak i w zakresie poszczególnych domen oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, takie jak zmęczenie, reakcje rękostopa i małopłytkowość, co prowadziło do przerwania leczenia u 33% pacjentów (Kang 2020, Kohn 2019).

W 2018 roku opublikowano wyniki międzynarodowego badania ankietowego pacjentów z rozpoznaniem HCC, przeprowadzonego w 13 krajach świata, w ramach którego gromadzono dane dotyczące cech demograficznych i klinicznych pacjentów oraz stosowanego leczenia. Pogorszenie jakości życia zgłaszało 81% pacjentów leczonych sorafenibem, 45% poddanych SIRT i 32% leczonych TACE. Wśród chorych leczonych sorafenibem 42, 19 i 0% pacjentów oceniło aktualną jakość swojego życia jako, odpowiednio, „złą”, „dobrą” i „doskonałą” (dla porównania, wśród pacjentów leczonych SIRT – 22, 33 and 6%; wśród leczonych TACE – 11, 37 and 13%). Jednym z wyników cytowanego badania było potwierdzenie potrzeby terapii umożliwiających utrzymywanie nie pogorszonej jakości życia u chorych na HCC w nieuleczalnym stadium (Gill 2018).

2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Zachorowania na raka wątrobowokomórkowego, poza obciążeniem klinicznym, wiążą się również z istotnym obciążeniem ekonomicznym systemu opieki zdrowotnej w każdym regionie świata (Thein 2013). Według danych z USA oszacowano, że całkowite roczne koszty leczenia szpitalnego pacjentów z HCC wzrosły z 1,0 biliona \$ w 2005 r. do 2,0 bilionów \$ w 2009 r. Wniosek ten potwierdzono także w innym badaniu – wykazano, że roczne koszty związane z leczeniem pacjentów z HCC wzrosły w USA do ponad 450 milionów \$. Istnieje wiele potencjalnych wyjaśnień tego zjawiska ekonomicznego. Coraz większa liczba pacjentów z tym rozpoznaniem oraz rosnąca liczba dostępnych opcji terapeutycznych (transplantacja, resekcja, ablacja miejscowa, leki systemowe) wydają się najbardziej prawdopodobnymi przyczynami (Sayiner 2019).

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka wątrobowokomórkowego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. HCC jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu nowotworu złośliwego wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (ICD-10

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

C.22) w 2019 roku wydano 1 229 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 27 923. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Absencja chorobowa z powodu rozpoznania ICD-10 C.22 (ZUS 2020).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	27 923	1 229
2018	31 075	1 282
2017	30 723	1 285
2016	29 188	1 174
2015	25 172	1 060
2014	26 647	1 129
2013	25 613	1 160
2012	25 206	1 102

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2019 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C22 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 39 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 12 osób. Zanotowano, że w 2018 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem C22 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 8. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C22 (ZUS 2020).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	39	20	19	-	12	10	2	-
2018	42	25	17	-	14	8	6	-
2017	43	22	20	1	7	6	1	-
2016	32	24	8	-	9	7	2	-
2015	25	14	11	-	8	4	4	-
2014	23	16	7	-	6	5	1	-
2013	19	13	6	-	5	2	3	-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2012	11	5	6	-	-	-	-	-
2011	19	13	6	-	-	-	-	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2019 ogółem wydano 70 pierwszorazowych i 106 ponownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 9. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 C22 (ZUS 2020).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2019	70	47	14	9	106	87	15	4
2018	82	58	16	8	94	71	17	6
2017	70	48	14	8	122	88	29	5
2016	73	48	17	8	98	71	22	5
2015	64	39	18	7	112	77	26	9
2014	71	47	21	3	89	58	24	7
2013	56	37	18	1	92	64	24	4
2012	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2019	18	12	2	4	44	37	5	2
2018	31	22	5	4	35	28	3	4
2017	26	17	5	4	59	41	13	5

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2016	22	13	7	2	44	32	9	3
2015	23	15	5	3	59	39	14	6
2014	29	15	12	2	40	25	9	6
2013	19	12	6	1	43	30	10	3
2012	19	14	4	1	-	-	-	-
2011	18	12	5	1	-	-	-	-
całkowita niezdolność do pracy								
2019	51	34	12	5	51	42	7	2
2018	48	34	10	4	50	37	11	2
2017	43	30	9	4	51	37	14	-
2016	49	35	8	6	50	37	11	2
2015	39	22	13	4	48	35	10	3
2014	41	31	9	1	40	26	13	1
2013	37	25	12	-	42	28	13	1
2012	45	27	17	1	-	-	-	-
2011	33	27	3	3	-	-	-	-
częściowa niezdolność do pracy								
2019	1	1	-	-	11	8	3	-
2018	3	2	1	-	9	6	3	-
2017	1	1	-	-	12	10	2	-
2016	2	-	2	-	4	2	2	-
2015	2	2	-	-	5	3	2	-
2014	1	1	-	-	9	7	2	-
2013	-	-	-	-	7	6	1	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	2	2	-	-	-	-	-	-

Chorzy z rozpoznaniem C22 mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania C22 przyznano 3 osobom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2018, gdzie rentę przyznano 4 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 10. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C22 (ZUS 2020).

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

Odnaleziono dane statystyczne NFZ dotyczące kosztów leczenia w poszczególnych programach lekowych. W tabeli poniżej przedstawiono koszty leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego”.

Tabela 11. Dane o kosztach leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego” (JGP 2020).

rok	liczba pacjentów	Kwota refundacji NFZ [zł]
2019	307	12 318 080,86
2018	290	10 780 869,22
2017	316	12 400 028,32

2.9 Leczenie raka wątrobowokomórkowego

Leczenie radykalne raka wątrobowokomórkowego jest możliwe u około <5-35% pacjentów. W postępowaniu z pacjentami z rozpoznaniem HCC wyróżnia się możliwość zastosowania poniższych metod terapeutycznych:

- **resekcja wątroby** – terapia najlepiej rokująca, jednak u chorych z przewlekłym uszkodzeniem wątroby zabieg operacyjny jest możliwy tylko u pacjentów w klasie A wg Childa i Pugh'a (szczegóły w rozdziale 2.5), gdy spełnione jest kryterium wielkości guza – pojedyncze ognisko HCC o śr. <5 cm, dwa ogniska HCC o śr. <4 cm lub trzy ogniska HCC, każde o śr. ≤3 cm oraz wykluczono rozsiew pozawątrobowy i naciekanie naczyń wątrobowych;

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- **przeszczepienie wątroby** – u chorych z marskością wątroby spełniających tzw. kryteria mediolańskie: pojedyncze ognisko HCC o śr. ≤ 5 cm lub ≤ 3 zmiany o śr. ≤ 3 cm każda; kryteria z San Francisco: pojedyncza zmiana $\leq 6,5$ cm lub 2-3 zmiany o śr. $\leq 4,5$ cm każda, przy czym suma średnic wszystkich zmian < 8 cm; lub kryteria up-to-seven: suma liczby guzów i wielkości największego guza [w cm] nie przekracza 7;
- **leczenie systemowe** – u chorych na HCC niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub z progresją choroby po takim leczeniu (zasady leczenia systemowego szczegółowo opisano na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, w kolejnym rozdziale);
- **inne techniki leczenia inwazyjnego** – stosowane w przypadku dyskwalifikacji pacjenta od operacji, np. kilkukrotne wstrzykiwanie alkoholu do guza (gdy średnica ≤ 5 cm), kriochirurgia, termoablacja (z użyciem fal o częstotliwości radiowej lub mikrofalowej), chemoembolizacja przestętnicza (TACE, z ang. *transarterial chemoembolization*), zastosowanie wiązki fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (HIFU, z ang. *high intensity focused ultrasound*), zogniskowanej wiązki promieniowania jonizującego, nieodwracalnej elektroporacji oraz radioembolizacja (SIRT, z ang. *selective internal radiation therapy*; TARE, z ang. *transarterial radioembolization*);
- **radioterapia** – klasyczna RTH z wykorzystaniem zewnętrznego źródła promieniowania ma ograniczone zastosowanie w leczeniu HCC z uwagi na znaczną promieniowrażliwość miększu wątroby (maksymalna tolerowana dawka to 30 Gy) (*Herman 2015, Krawczyk 2020*).

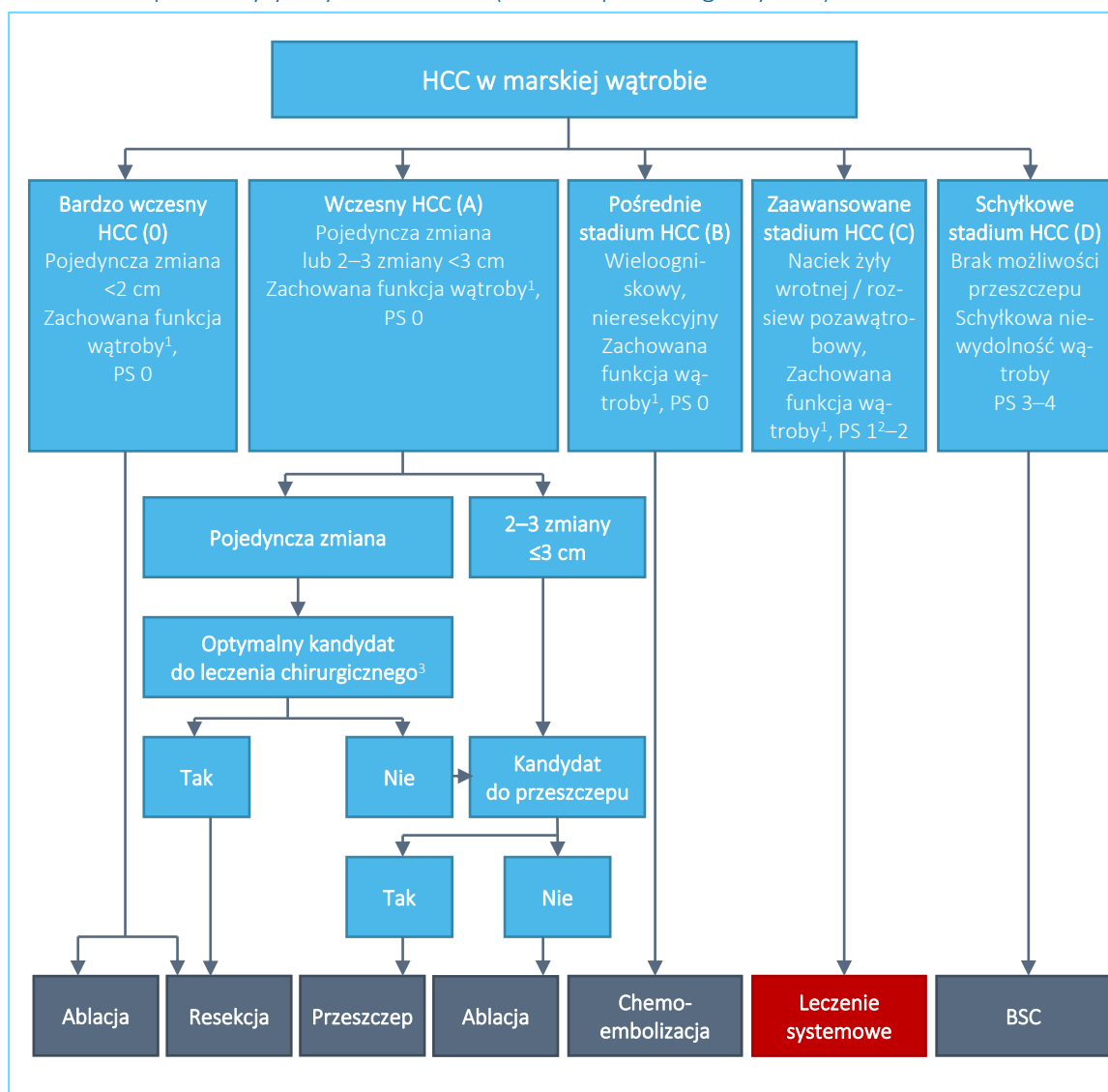
Na schemacie poniżej (Rycina 2) zaprezentowano strategię doboru metody leczenia dla chorych w poszczególnych stadiach HCC wg BCLC, rekomendowaną przez *European Association for the Study of the Liver (EASL 2018)*. Jest to tzw. strategia migracji etapowej (z ang. *stage migration strategy*), w wyniku której leczenie teoretycznie zalecane dla innego etapu (zwykle bardziej zaawansowanego stadium guza) jest wybierane jako najlepsza opcja leczenia pierwszego rzutu w chorobie mniej zaawansowanej. Jednak, u niektórych wyselekcjonowanych pacjentów z parametrami zbliżonymi do progów definiujących poprzedni etap strategii, terapia zalecana na wcześniejszych stadiach może stanowić najlepszy wybór leczenia (*EASL 2018*).

Wg opisanego wyżej algorytmu **leczenie systemowe** jest strategią leczenia rekomendowaną jako najlepsza opcja dla chorych w stadium C wg BCLC, ale będzie również właściwe dla pacjentów we wcześniejszych stadiach – przede wszystkim pacjentów w stadium B wg BCLC, niekwalifikujących się do leczenia lokoregionalnego (tj. chemoembolizacji); a także dla wybranych pacjentów w stadium D, o parametrach zaawansowania choroby zbliżonych do stadium C (*EASL 2018*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Rycina 2. Schemat strategii doboru leczenia dla chorych z rozpoznaniem HCC w marskiej wątrobie, na podst. wytycznych *EASL 2018* (leczenie pierwszego wyboru).



¹ optymalnie klasa A wg Childa-Pugha, bez wodobrzusza;

² PS 1 odnosi się do modyfikacji stanu sprawności pacjenta wynikającej (w opinii lekarza prowadzącego) z obecności guza;

³ określenie optymalnej kandydaty do leczenia chirurgicznego (ang. *optimal surgical candidacy*) opiera się na wielowymiarowej ocenie, uwzględniającej czynność wątroby w klasie A wg Childa-Pugha (wyrównana marskość wątroby), z oceną MELD <10 oraz stopień nadciśnienia wrotnego, akceptowalną objętość zachowanego mięszu wątroby i możliwość zastosowania podejścia laparoskopowego/minimalnie inwazyjnego.

2.10 Wytyczne praktyki klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej (dn. 15.12.2020 r.) określających zasady postępowania leczniczego u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego. W wyniku przeglądu zidentyfikowano dwa dokumenty stanowiące opracowania krajowych towarzystw naukowych oraz sześć rekomendacji towarzystw zagranicznych. Celem przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń w poniższych podrozdziałach uwzględniono wyłącznie opracowania opublikowane od 2015 r.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez następujące towarzystwa naukowe:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne – Sekcja Hepatologiczna (*SH-PTG 2016*);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*Herman 2015*);
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO 2020)*;
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 5.2020)*;
- *European Society for Medical Oncology (ESMO 2018, ESMO 2020, ESMO 2020a, ESMO 2020b, ESMO-MCBS 2020)*;
- *Gastrointestinal Disease Site Group of the Program in Evidence-Based Care at Ontario Health (Cancer Care Ontario; GDSG-PEBC-CCO 2020)*;
- *European Association for the Study of the Liver (EASL 2018)*;
- *American Association for the Study of Liver Disease (AASLD 2018)*.

2.10.1 Wytyczne krajowe

2.10.1.1 Sekcja Hepatologiczna - Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne

Odnaleziono wytyczne opublikowane w 2016 r. przez Sekcję Hepatologiczną Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego, w których przedstawiono zalecane postępowanie w przypadku raka wątrobowokomórkowego (*SH-PTG 2016*).

W leczeniu I rzutu pacjentów w stadium C zaawansowania HCC według BCLC u chorych z czynnościowo wyrównaną marskością wątroby (stopień A wg Childa-Pugha) rekomendowany jest **sorafenib**. Terapia ta jest również zalecana chorym po nieskutecznym leczeniu lokoregionalnym (np. po TACE lub RFA) w stadium B zaawansowania HCC według BCLC. Zwrócono uwagę, że profil bezpieczeństwa sorafenibu

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

jest zadowalający w stadium B lub C wg klasyfikacji BCLC, nawet u pacjentów znajdujących się w klasie B skali Childa-Pugha (punktacja B7). Chorzy w stadium D wg BCLC powinni zostać poddani opiece paliatywnej obejmującej postępowanie przeciwbólowe oraz opiekę dietetyka i psychologa. Autorzy zwracają uwagę, że nie ma markerów serologicznych ani molekularnych przewidujących odpowiedź na leczenie sorafenibem. Ponadto, uwzględniając doniesienia naukowe na dzień publikacji wytycznych nie odnotowano rekomendowanego leczenia drugiej linii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerują sorafenibu (*SH-PTG 2016*).

W tabeli poniżej podsumowano zalecenia SH-PTG uwzględniające podział ze względu na stadium wg BCLC.

Tabela 12. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez SH-PTG (*SH-PTG 2016*).

Stadium pośrednie B wg BCLC	Stadium zaawansowane C wg BCLC	Stadium schyłkowe D wg BCLC
ECOG = 0-2, klasyfikacja wg Childa = A-B		ECOG >2, kat. C wg Childa-Pugha
HCC wieloogniskowy, ECOG = 0	Naciek żyły wrotnej, N1, M1, ECOG = 1-2	
zalecana terapia: TACE	zalecana terapia: sorafenib	zalecana terapia: leczenie objawowe
oczekiwany czas przeżycia: 20 mies.	oczekiwany czas przeżycia: 11 mies.	oczekiwany czas przeżycia: <3 mies.

2.10.1.2 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez **Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej** (PTOK) wydane w 2015 r., które uwzględniały zalecenia dotyczące leczenia systemowego zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (*Herman 2015*).

Zdaniem ekspertów leczenie systemowe powinno być wdrożone u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego, lub u których doszło do progresji po leczeniu miejscowym. Wśród terapii systemowych wymieniono chemioterapię, która ze względu na ograniczoną skuteczność nie jest jednak postępowaniem rekomendowanym przez PTOK. Wg cytowanych wytycznych dość powszechnie stosowano doksorubicynę, chociaż takie postępowanie nie było poparte dowodami naukowymi (leczenie nie ma wpływu na czas przeżycia, przy częstości odpowiedzi ok. 10%). Wielolekowa chemioterapia z wykorzystaniem pochodnych platyny, fluoropirymidyn, gemcytabiny i antracyklin nieco zwiększa częstość odpowiedzi kosztem większej toksyczności i nie poprawia rokowania. Autorzy podkreślają, że jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia we wspomnianej grupie pacjentów jest **sorafenib**. Skuteczność sorafenibu została wykazana u pacjentów w dobrym stanie sprawności, zdefiniowanym w skali WHO na 0–1 pkt, oraz z zachowaną funkcją wątroby (kategoria A wg Childa-Pugha). Ponadto, odnoto-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

wano mniejszą korzyść z leczenia sorafenibem wśród pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym. W momencie tworzenia wytycznych dane dotyczące stosowania sorafenibu u chorych w stanie czynnościowym wątroby w kategorii B według skali Childa-Pugha pochodziły wyłącznie z badań bez grupy kontrolnej i nie stanowią podstawy zalecania leku. Nie dysponowano również opartymi na dowodach naukowych metodami leczenia II linii po niepowodzeniu leczenia sorafenibem. Jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów z niewydolnością wątroby w kategorii C wg Childa-Pugha jest staranne postępowanie objawowe, a aktywne leczenie nie jest zalecane (Herman 2015).

2.10.2 Wytyczne zagraniczne

2.10.2.1 American Society of Clinical Oncology

W wytycznych ASCO z listopada 2020 r., dotyczących leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, zawarto następujące, opracowane w oparciu o dowody naukowe (*evidence based*), zalecenia dotyczące terapii I linii u pacjentów z rakiem nieresekcyjnym i niekwalifikujących się do leczenia miejscowego (ASCO 2020):

- Rekomendacja 1.1. Terapia **atezolizumab-bewacyzumab** może zostać zaproponowana jako leczenie I linii większości pacjentów z zaawansowanym HCC, z klasą A Child-Pugh, stanem sprawności ECOG 0-1, po wyleczeniu żylaków przełyku – jeśli są obecne, zgodnie z miejscowymi wytycznymi [Typ rekomendacji: *evidence based*, korzyści przeważają nad ryzykiem; Jakość dowodów naukowych: umiarkowana do wysokiej; Siła rekomendacji: silna].

Uwagi doprecyzowujące rekomendację:

- Rekomendacja 1.1. bazuje na wynikach porównania terapii atezolizumab-bewacyzumab do sorafenibu w RCT III fazy IMbrave150 [HR dla OS: 0,58 (95% CI: 0,42; 0,79; $p = 0.0006$), u pacjentów w klasie A wg Childa-Pugha. Wyniki te należy z ostrożnością uogólniać na chorych z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby, obciążonych większym ryzykiem nadciśnienia wrotnego, z uwagi na ryzyko powikłań krwotocznych związanych z bewacyzumabem.
- W związku z ryzykiem krwawienia, w tym badaniu klinicznym wymagano, aby pacjenci zostali poddani ezofagogastroduodenoskopii w okresie 6 miesięcy poprzedzającym rozpoczęcie leczenia w badaniu i otrzymali odpowiednie leczenie, w przypadku takiej konieczności. Paneliści ASCO zauważają, że niektórzy pacjenci mogli być poddawani ezofagogastroduodenoskopii we wcześniejszym okresie (niż 6 miesięcy przed leczeniem),

mogą przyjmować leki (np. nieselektywne beta-blokery w odpowiedniej dawce) i/lub mogą, w opinii hepatologa, być obciążeni niskim ryzykiem krwawienia z żyłaków. U tych chorych należy starannie rozważyć decyzję o rezygnacji z ezofagogastroduodenoskopii przed rozpoczęciem leczenia atezolizumab-bewacyzumab.

- Z badania IMbrave150 wykluczano ponadto pacjentów: u których doszło do zawału serca lub udaru w 3-miesięcznym okresie poprzedzającym badanie, z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, przyjmujących leczenie antykoagulacyjne (w celu terapeutycznym) lub z koinfekcją HBV lub HCV.
- Rekomendacja 1.2. U chorych z przeciwwskazaniami do podania atezolizumabu i/lub bewacyzumabu, można zaproponować leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKIs) – **sorafenibem** lub **lenwatynibem**, w terapii I linii zaawansowanego HCC u pacjentów z klasą A Child-Pugh, stanem sprawności ECOG 0-1 [Typ rekomendacji: *evidence based*, korzyści przeważają nad ryzykiem; Jakość dowodów naukowych: umiarkowana; Siła rekomendacji: silna].

Uwagi doprecyzowujące rekomendację:

- Leczenie rekomendowanymi TKIs może być mniej skuteczne u chorych z bardziej zaawansowaną marskością wątroby. Zaleca się staranny dobór pacjentów.
- Wybór terapii lenwatynibem lub sorafenibem powinien zostać dokonany na drodze dyskusji z udziałem lekarza i pacjenta (oraz opiekuna – w niektórych przypadkach), w ramach której należy uwzględnić takie czynniki, jak historię medyczną pacjenta, wirusową etiologię choroby wątroby, profil toksyczności leczenia, koszty i cele leczenia, preferencje pacjenta oraz oczekiwane korzyści z leczenia.
- W szeregu metaanaliz badań z randomizacją wykazano, że leczenie sorafenibem związane jest z większą korzyścią u pacjentów z HCV, w szczególności w porównaniu do pacjentów z HBV. W badaniu REFLECT odnotowano trend w kierunku poprawy w zakresie różnych punktów końcowych u chorych leczonych lenwatynibem, w porównaniu do sorafenibu w podgrupie chorych na HBV, który nie był jednak statystycznie istotny.
- Pacjenci z nowotworem o dużej masie, zajęciem >50% mięszu wątroby lub inwazją głównej żyły wrotnej byli wykluczani z badania REFLECT, porównującego lenwatynib z sorafenibem.

2.10.2.2 National Comprehensive Cancer Network

W 5 wersji wytycznych dotyczących leczenia nowotworów wątroby i dróg żółciowych opracowanych przez NCCN w 2020 r. odnaleziono szczegółowe rekomendacje dotyczące systemowego leczenia raka wątrobowokomórkowego (NCCN 5.2020). W poniższym podrozdziale przedstawiono zawarte w dokumencie zalecenia wraz z siłą rekomendacji i jakością dowodów naukowych (informacje dotyczące poszczególnych kategorii zaleceń zostały przedstawione w załączniku w rozdziale 10.1.2).

Zdaniem autorów wytycznych w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym HCC ograniczonym do wątroby zastosowanie znajdują terapie miejscowe (ablację, terapie przetętnicze, radioterapia). Z kolei, w przypadku pacjentów z rozszewem pozawątrobowym oraz chorych, u których doszło do progresji po leczeniu miejscowym postępowanie powinno opierać się na leczeniu systemowym (NCCN 5.2020).

W ramach I linii leczenia zalecono trzy terapie: **sorafenib**, **lenwatinib** oraz skojarzenie **atezolizumabu z bewacyzumabem**. Powyższe terapie są rekomendowane w leczeniu chorych z niewydolnością wątroby kategorii A wg Childa-Pugha (kategoria 1). Sorafenib może być stosowany również u pacjentów z kategorią B7 niewydolności wątroby wg Childa-Pugha (kategoria 2A), jednak podkreśla się ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa takiej terapii. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKIs; z ang. *tyrosine kinase inhibitors*) lub lekami anty-angiogennymi zalecono **niwolumab** (kategoria 2B). W niektórych przypadkach możliwe jest również zastosowanie chemioterapii **FOLFOX** (kategoria 2B). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii (w tym FOLFOX) są znacznie ograniczone, dlatego zastosowanie schematów CHT powinno mieć miejsce (preferencyjnie) w ramach badań klinicznych (NCCN 5.2020). Odnalezione rekomendacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 5.2020).

Terapia	Populacja	Klasyfikacja Childa-Pugha	Kategoria rekomendacji	Uwagi
SORAFENIB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HCC nieresekcyjny (ograniczony do wątroby) ▪ HCC rozległy/niekwalifikujący się do przeszczepu wątroby ▪ HCC miejscowy – jedynie w przypadkach chorych nieoperacyjnych z powodu stanu ogólnego i chorób towarzyszących ▪ HCC przerzutowy 	A	1	Należy uważać przy wysokich stężeniach bilirubiny.
		B7	2A	
ATEZOLIZUMAB + BEWACYZUMAB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HCC miejscowo-zaawansowany lub przerzutowy 	A	1	-
LENWATYNIB				
FOLFOX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HCC miejscowo-zaawansowany lub przerzutowy w szczególnych okolicznościach 	-	2B	Leczenie CHT preferuje się

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Terapia	Populacja	Klasyfikacja Childa-Pugha	Kategoria rekomendacji	Uwagi
NIWOLUMAB	▪ pacjenci niekwalifikujący się do leczenia TKIs lub terapiami anty-angiogennymi	-	2B	w ramach badań klinicznych

2.10.2.3 European Society for Medical Oncology

W 2018 r. eksperci ESMO opublikowali wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka wątrobowo-komórkowego. W poniższym podrozdziale przedstawiono zawarte w dokumencie zalecenia wraz z siłą rekomendacji i jakością dowodów naukowych (informacje dotyczące poszczególnych kategorii zaleceń zostały przedstawione w załączniku w rozdziale 10.1.2).

W 2019 r. pojawiła się notatka aktualizacyjna dotycząca m.in. I linii leczenia zaawansowanego HCC. Podkreślono, że zastosowanie **chemioterapii** nie wydłuża przeżycia w badaniach RCT i nie stanowi postępowania rekomendowanego jako standard leczenia [II, C]. **Sorafenib** stanowi standard postępowania u pacjentów z zaawansowanym HCC oraz z HCC w stadium pośrednim zaawansowania (B wg BCLC), niekwalifikujących się do leczenia miejscowego lub, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu miejscowym. Sorafenib jest dedykowany chorym z zachowaną prawidłową funkcją wątroby, w stanie sprawności ECOG 0-2 [I,A]. **Lenwatynib** cechuje się podobną skutecznością co sorafenib i może być rozważany w terapii I linii u pacjentów z zaawansowanym HCC bez naciekania żyły wrotnej i przewodu żółciowego oraz $\geq 50\%$ zajęciem narządu [I,A] (*ESMO 2019*).

W aktualizacji ze stycznia 2020 r. zwrócono uwagę na potencjalną skuteczność skojarzenia **atezolizumab + bewacyzumab**. Z uwagi na zachęcające wyniki powyższy schemat zalecano do rozważenia w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym HCC, a **ostateczna rekomendacja została opublikowana w czerwcu 2020 r. – w leczeniu pacjentów z zaawansowanym HCC kat. C wg BCLC rekomenduje się sorafenib, lenwatynib lub atezolizumab + bewacyzumab [I,A]**. Leczenie systemowe stanowi także alternatywną opcję terapii u chorych w pośrednim stadium choroby (BCLC B) z opornością na TACE lub po niepowodzeniu tej metody leczenia [I,A] (*ESMO 2020, ESMO 2020a*). W tabeli poniżej podsumowano wytyczne praktyki klinicznej wg ESMO z uwzględnieniem klasyfikacji BCLC.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 14. Wytyczne praktyki klinicznej wg ESMO w zależności od klasyfikacji BCLC (*ESMO 2020b*).

BCLC	Standard postępowania	Ograniczenia wskazania	Terapie alternatywne
0-A			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ pojedyncza zmiana niezależnie od wielkości lub ≤ 3 zmian ≤ 3 cm ▪ prawidłowa funkcja wątroby ▪ ECOG PS 0 	Resekcja [III,A]	Adekwatna wielkość i prawidłowa funkcja pozostałego mięszu wątroby	
	Przeszczep wątroby [III,A]	Wielkość zmiany ≤ 5 cm, liczba zmian ≤ 3	SBRT [III,C] HDR brachyterapia [III,C]
	Ablacja termiczna [III,A]	Wielkość zmiany ≤ 3 cm, nienaciekająca naczynia lub przewód żółciowy	SIRT [III,C]
	TACE [I,A]	Przeciwwskazania do resekcji i termicznej ablacji, postępowanie pomostowe przed transplantacją	
B			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ liczne zmiany ▪ prawidłowa funkcja wątroby ▪ ECOG PS 0 	TACE [I,A]	Wielkość zmiany 5-10 cm, zmiana dostępna dla cewnika TACE	Transplantacja [III,A] Resekcja [III,A] Terapia systemowa¹ [I,A] SIRT ²
C			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ naciek naczyń wrotnych ▪ rozsiew pozawątrobowy ▪ prawidłowa funkcja wątroby ▪ ECOG PS 0-2 	Sorafenib [I,A]	Kategoria A niewydolności wątroby wg Childa-Pugha	SIRT ²
	Lenwatynib [I,A]		
	Atezolizumab + bewacyzumab [I,A]		
D			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ schyłkowa niewydolność wątroby ▪ ECOG PS 3-4 	BSC [III,A]	-	-

BCLC – z ang. *Barcelona Clinic Liver Cancer*; **TACE** – chemoembolizacja przestętnicza (z ang. *transarterial chemoembolization*); **BSC** – leczenie paliatywne (z ang. *best supportive care*); **HDR** – wysoka moc dawki (z ang. *high dose rate*); **SBRT** – radioterapia stereotaktyczna (z ang. *stereotactic body radiotherapy*); **SIRT** – selektywna wewnętrzna radioterapia (z ang. *selective internal radiotherapy*); **ECOG** – z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*;

¹ niepowodzenie lub oporność TACE;

² zmiany ograniczone do wątroby, prawidłowa funkcja wątroby, niekwalifikowanie się do terapii systemowych.

Ponadto w serwisie internetowym ESMO dostępne są wyniki oceny korzyści klinicznej z zastosowania następujących terapii systemowych I linii zaawansowanego HCC, zgodnie z kryteriami *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS 2020, ESMO 2017)*:

- **atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem**: ocena „5”, tj. nota najwyższa w 5-stopniowej skali przyjmowanej dla terapii nieradykalnych (*non-curative score*); ocena „5” oznacza, że korzyść kliniczną, uzyskiwaną z terapii atezolizumab + bewacyzumab uznano za „znaczącą” (*substantial benefit*), w związku z czym jej refundacja powinna zostać rozważona niezwłocznie;
- **lenwatynib**: ocena „4” w skali dla terapii nieradykalnych; również oznacza znaczącą korzyść kliniczną, ze wskazaniem do niezwłocznego rozważenia refundacji.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

2.10.2.4 *Gastrointestinal Disease Site Group of the Program in Evidence-Based Care at Ontario Health (Cancer Care Ontario)*

Wydane w 2020 roku kanadyjskie wytyczne GDSG-PEBC-CCO obejmują rekomendacje dotyczące leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub zaawansowanego HCC (tj. w stadium BCLC „B” lub wyższym). Rekomendacje sformułowano w oparciu o przegląd systematyczny dowodów naukowych, uwzględniający badania opublikowane do lipca 2018 roku (*GDSG-PEBC-CCO 2020*).

W odniesieniu do terapii I linii pacjentów niekwalifikujących się do terapii miejscowej/lokoregionalnej, lub u których terapie takie okazały się nieskuteczne, sformułowano następujące zalecenia:

- Nie ma wystarczających dowodów naukowych, wspierających dodanie sorafenibu do leczenia miejscowego lub lokoregionalnego, w celu poprawy przeżycia chorych w stadium zaawansowania HCC pośrednim lub wyższym. Po niepowodzeniu terapii miejscowych należy rozważyć zastosowanie leczenia systemowego, u chorych kwalifikujących się do takiej formy terapii (*GDSG-PEBC-CCO 2020*).
- W leczeniu systemowym I linii, w monoterapii, aktualnie zalecane jest stosowanie jednego z dwóch TKi (**sorafenibu** lub **lenwatynibu**), jako leków związanych z korzyścią w postaci wydłużenia przeżycia (*GDSG-PEBC-CCO 2020*).
- Nie ma dowodów naukowych wspierających stosowanie sorafenibu lub lenwatynibu w skojarzeniu z innymi lekami, w odniesieniu do obiektywnych wyników leczenia (całkowitego przeżycia, odsetka obiektywnych odpowiedzi, toksyczności) chorych na zaawansowanego HCC (*GDSG-PEBC-CCO 2020*).

2.10.2.5 *European Association for the Study of the Liver*

W 2018 r. eksperci EASL opublikowali wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka wątrobowo-komórkowego. W poniższym podrozdziale przedstawiono zawarte w dokumencie zalecenia wraz z siłą rekomendacji i jakością dowodów naukowych (informacje dotyczące poszczególnych kategorii zaleceń zostały przedstawione w załączniku w rozdziale 10.1.2).

Wg EASL zaawansowany HCC w stadium C wg BCLC (naciekanie żyły wrotnej, rozsiew pozawątrobowy, prawidłowa czynność wątroby, ECOG 1-2) kwalifikuje się do leczenia systemowego, a przewidywany czas przeżycia przekracza 10 miesięcy. **Sorafenib** jest zalecany jako I linia leczenia HCC w terapii pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (kat. A wg Childa-Pugha) i zaawansowanym nowotworem (BCLC-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

C) lub we wczesnym stadium nowotworu po progresji po leczeniu miejscowym lub u pacjentów niekwalifikujących się do takiej terapii [jakość dowodów: wysoka, rekomendacja: silna]. **Lenwatynib** cechuje się podobną skutecznością, co sorafenib i jest zalecany w ramach I linii leczenia w terapii HCC u pacjentów z zachowaną prawidłową czynnością wątroby (kat. A wg Childa-Pugha), dobrym stanem sprawności, zaawansowaniem C wg BCLC oraz brakiem nacieku żyły wrotnej lub u pacjentów po progresji po leczeniu miejscowym lub niekwalifikujących się do takiej terapii [poziom dowodów: wysoki; rekomendacja: silna].

Stosowanie systemowej chemioterapii nie jest rekomendowane w leczeniu HCC ani nie powinno być stosowane w grupach kontrolnych badań klinicznych, z uwagi na dobrze znaną toksyczność; dalszych badań wymaga możliwość stosowania chemioterapii u chorych bez marskości wątroby (*EASL 2018*).

2.10.2.6 *American Association for the Study of Liver Disease*

Odnaleziono wytyczne opracowane przez amerykańskie towarzystwo AASLD, opublikowane w 2018 r., zawierające zalecenia postępowania z pacjentami z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego.

Autorzy rekomendują stosowanie **sorafenibu** lub **lenwatynibu** w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym HCC stadium C wg BCLC. Rozważenie sorafenibu lub lenwatynibu w ramach I linii leczenia systemowego zaleca się także w przypadku progresji choroby po zastosowaniu TACE u chorych z HCC w stadium B wg BCLC (*AASLD 2018*).

2.10.3 Podsumowanie

W leczeniu raka wątrobowokomórkowego na przestrzeni ostatnich 10 lat dokonano znacznych postępów udoskonalając zarówno technologie jak i selekcję chorych. Dostępne terapie HCC można podzielić na te podejmowane z założeniem wyleczenia oraz terapie wydłużające przeżycie. Terapie z intencją wyleczenia obejmują takie interwencje, jak resekcja chirurgiczna guza, ortotopowe przeszczepienie wątroby, czy termoablacja i oferują długotrwałą odpowiedź na leczenie z poprawą w zakresie przeżycia całkowitego, są jednak możliwe do przeprowadzenia wyłącznie u niektórych pacjentów we wczesnym stadium choroby. Terapie ukierunkowane na wydłużenie przeżycia i spowolnienie progresji nowotworu obejmują techniki leczenia lokoregionalnego i terapie systemowe (*AASLD 2018*). Przedmiotowy program

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

lekowy dotyczy pacjentów, u których nie można zastosować już ani radykalnych metod miejscowych ani leczenia lokoregionalnego; jedyną opcją aktywnej terapii pozostaje wówczas leczenie systemowe.

W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze zalecenia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących I linii systemowego leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego.

Tabela 15. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia miejscowo zaawansowanego (nieresekcyjnego) lub przerzutowego HCC w I linii leczenia systemowego.

Towarzystwo (źródło)	Region	Data	Leczenie systemowe I linii
Wytyczne krajowe			
SH-PTG [Sekcja Hepatologiczna – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii] (SH-PTG 2016)	Polska	2016	W ramach I linii leczenia pacjentów w stadium C wg BCLC, kat. A wg Childa-Pugha oraz po nieskutecznym leczeniu lokoregionalnym w stadium B wg BCLC rekomenduje się sorafenib .
PTOK [Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej] (Herman 2015)	Polska	2015	Jedynym zalecanym leczeniem systemowym w grupie pacjentów niekwalifikujących się do leczenia miejscowego lub z progresją po leczeniu miejscowym jest sorafenib . Terapia szczególnie skuteczna u chorych w dobrym stanie ogólnym (WHO 0-1) z zachowaną funkcją wątroby (kategoria A wg Childa-Pugha) bez rozsiewu pozawątrobowego. Ze względu na ograniczoną skuteczność CTH nie jest zalecaną metodą leczenia tego nowotworu.
Wytyczne zagraniczne			
ASCO [American Society of Clinical Oncology] (ASCO 2020)	USA	2020	Terapia atezolizumab-bewacyzumab może zostać zaproponowana jako leczenie I linii większości pacjentów z zaawansowanym HCC, z klasą A Child-Pugh, stanem sprawności ECOG 0-1, po wyleczeniu żylaków przełyku – jeśli są obecne, zgodnie z miejscowymi wytycznymi [Typ rekomendacji: <i>evidence based</i> , korzyści przeważają nad ryzykiem; Jakość dowodów naukowych: umiarkowana do wysokiej; Siła rekomendacji: silna]. U chorych z przeciwwskazaniami do podania atezolizumabu i/lub bewacyzumabu, można zaproponować leczenie TKIs – sorafenibem lub lenwatynibem , w terapii I linii zaawansowanego HCC u pacjentów z klasą A Child-Pugh, stanem sprawności ECOG 0-1 [Typ rekomendacji: <i>evidence based</i> , korzyści przeważają nad ryzykiem; Jakość dowodów naukowych: umiarkowana; Siła rekomendacji: silna].
NCCN [National Comprehensive Cancer Network] (NCCN 5.2020)	USA	2020	W ramach I linii leczenia systemowego miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego HCC rekomenduje się sorafenib [terapia preferowana, kat. 1], lenwatynib [terapia preferowana, kat. 1] oraz skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem [terapia preferowana, kat. 1] u pacjentów z niewydolnością wątroby kat. A wg Childa-Pugha. Wśród pacjentów z kat. B7 niewydolności wątroby wg C-P ograniczone zastosowanie znajduje sorafenib [terapia preferowana, kat. 2A]. Niwolumab jest zalecany u chorych niekwalifikujących się do terapii TKIs lub lekami antyangiogennymi [stosowanie w szczególnych przypadkach, kat. 2B]. Chemioterapia FOLFOX – do rozważenia w szczególnych przypadkach [stosowanie w szczególnych przypadkach, kat. 2B] (ogółem, CHT preferowana do stosowania w ramach badań klinicznych).
ESMO [European Society for Medical Oncology] (ESMO 2018, ESMO 2020, ESMO 2020a, ESMO 2020b, ESMO-MCBS 2020)	Europa	2020	W leczeniu chorych w stadium C wg BCLC kat. A wg Childa-Pugha standardem postępowania jest sorafenib [I, A], lenwatynib [I, A; ESMO-MCBS† 4], lub atezolizumab + bewacyzumab [I, A; ESMO-MCBS† 5]. Leczenie systemowe stanowi także alternatywną opcję terapii u chorych w pośrednim stadium choroby (BCLC B) z opornością na TACE lub po niepowodzeniu tej metody leczenia [I, A].

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Towarzystwo (źródło)	Region	Data	Leczenie systemowe I linii
GDSG-PEBC-CCO [Gastrointestinal Disease Site Group of the Program in Evidence-Based Care at Ontario Health (Cancer Care Ontario)] (GDSG-PEBC-CCO 2020)	Kanada	2018/2020*	W leczeniu systemowym I linii, w monoterapii, aktualnie zalecane jest stosowanie jednego z dwóch TKI (sorafenibu lub lenwatynibu), jako leków związanych z korzyścią w postaci wydłużenia przeżycia.
EASL [European Association for the Study of the Liver] (EASL 2018)	Europa	2018	Standardem postępowania w ramach I linii jest sorafenib w leczeniu HCC w stadium C wg BCLC, kat. A wg Childa-Pugha lub we wcześniejszym stadium – po progresji lub u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia lokoregionalnego [jakość dowodów: wysoka, rekomendacja: silna]. Lenwatynib jest zalecany w I linii leczenia HCC stadium C wg BCLC, kat. A wg Childa-Pugha u chorych, u których nie stwierdza się nacieku żyły wrotnej lub po progresji/przeciwwskazaniach do leczenia lokoregionalnego [poziom dowodów: wysoki; rekomendacja: silna]. Systemowa chemioterapia nie jest rekomendowana w leczeniu HCC.
AASLD [American Association for the Study of Liver Disease] (AASLD 2018)	USA	2018	Standardem postępowania w leczeniu I linii jest sorafenib lub lenwatynib wśród pacjentów z HCC stadium C wg BCLC. Powyższe terapie są również zalecane do rozważenia u chorych w stadium B wg BCLC w przypadku progresji po TACE.

* wytyczne opublikowano w kwietniu 2020 r., jednak zawarte w nich rekomendacje sformułowano na podstawie przeglądu systematycznego badań aktualnego na lipiec 2018 r.

† *noncurative score*, skala 1-5, gdzie oceny 4 i 5 oznaczają znaczącą korzyść kliniczną i wskazanie do niezwłocznego rozważenia refundacji (ESMO 2017)

Z przeprowadzonego przeglądu aktualnych wytycznych klinicznych, dotyczących leczenia chorych na HCC wynika, że wdrożenie leczenia systemowego zaleca się u pacjentów w stadium C BCLC oraz u chorych z nowotworem we wcześniejszych stadiach, niekwalifikujących się do terapii lokoregionalnych lub z opornością/po nieskuteczności takich terapii. Warunkiem kwalifikacji do leczenia systemowego jest dobra czynność wątroby (A wg Childa–Pugha; niektóre wytyczne dopuszczają też rozważenie sorafenibu u chorych z czynnością wątroby w kat. B).

Jako standard I linii leczenia systemowego powszechnie wskazywany jest **sorafenib**, w nowszych wytycznych także – **lenwatynib** (oba wymienione leki są inhibitorami TKI), a w najnowszych (aktualizacja w 2020 r., tj. ASCO, ESMO i NCCN) – także wnioskowana terapia **atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem**; przy czym ASCO pozycjonuje terapię atezolizumabem z bewacyzumabem jako pierwszy wybór, w stosunku do inhibitorów TKI (stosowanie sorafenibu lub lenwatynibu powinno być rozważane, wg ASCO, u pacjentów z przeciwwskazaniami do atezolizumabu i/lub bewacyzumabu). Zalecenia dotyczące stosowania terapii atezolizumab + bewacyzumab zostały skategoryzowane jako „silne”, oparte na dowodach naukowych wysokiej jakości (ASCO – rekomendacja *evidence based*, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów naukowych: umiarkowana do wysokiej; rekomendacja silna; ESMO – poziom dowodów naukowych: I, kategoria rekomendacji: A; NCCN – terapia preferowana, kategoria rekomendacji: 1).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Z kolei chemioterapia, z uwagi na ograniczoną skuteczność, przy istotnej toksyczności, nie jest zalecaną metodą leczenia HCC. Autorzy wytycznych NCCN zalecają rozważenie, w szczególnych sytuacjach klinicznych, zastosowania schematu FOLFOX, jednocześnie podkreślając, że chemioterapia preferencyjnie powinna być stosowana w kontekście badań klinicznych.

2.11 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Rak wątrobowokomórkowy jest nowotworem złośliwym o złym rokowaniu, w szczególności u pacjentów w zaawansowanym stadium, u których nie ma możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego ani terapii lokoregionalnych. Odsetek 5-letnich przeżyć w HCC nie przekracza 10%, a średni czas przeżycia chorych z HCC niekwalifikującym się do leczenia miejscowego wynosi zaledwie kilka miesięcy (*Herman 2015*). Jak wskazano w rozdziale dotyczącym wpływu choroby na jakość życia, rozpoznanie HCC związane jest z obniżeniem QoL, ze względu na objawy i konsekwencje samej choroby, jej progresji, jak i niepożądane działania stosowanego leczenia. Jakość życia jest najniższa u pacjentów w zaawansowanym stadium HCC; zaawansowane stadium tego nowotworu związane jest przede wszystkim z dolegliwościami bólowymi, upośledzającymi funkcjonowanie pacjentów, a także z biegunką, zmęczeniem i utratą łaknienia (por. rozdz. 2.7).

Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentów z diagnozą zaawansowanego HCC (stadium miejscowo zaawansowane lub przerzutowe),

Terapiami rekomendowanymi w wytycznych praktyki klinicznej dla opisanej grupy chorych są monoterapie inhibitorami TKI (sorafenib lub lenwatynib), a w najnowszych wytycznych (z 2020 r.) – także wnioskowana terapia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem. Z wymienionych opcji terapii w Polsce refundacją objęty jest obecnie jedynie sorafenib (por. rozdz. 7).

Dostępny obecnie w Polsce (w ograniczonym zakresie – wyłącznie dla chorych bez przerzutów poza wątrobą) sorafenib jest pierwszą terapią, w przypadku której, w rozpatrywanej populacji chorych, wykazano wydłużenie całkowitego przeżycia (w porównaniu z BSC/placebo). W ocenie ekspertów klinicznych – autorów wytycznych praktyki klinicznej (PTOK), uzyskiwane wydłużenie OS jest jednak „nieznaczące”: różnica median na korzyść sorafenibu w badaniu SHARP, przeprowadzonym w populacji krajów Europejskich i Ameryki Północnej, wyniosła 2,8 miesiąca. Przy tym, jak zauważają cytowani eksperci kliniczni,

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

nie stwierdzono wpływu terapii sorafenibem na wydłużenie czasu do wystąpienia progresji objawowej definiowanej jako pogorszenie stanu sprawności, pogorszenie jakości życia lub zgon, co pośrednio może świadczyć o tym, że lek u części chorych niekorzystnie wpływa na jakość życia (*Herman 2015*). Przeglądy systematyczne, poświęcone ocenie czynników wpływających na jakość życia chorych na HCC wykazują, że jednym z najistotniejszych czynników pogarszających QoL u chorych na zaawansowanego HCC, poza objawami samej choroby, jest toksyczność skórna stosowanego leczenia. U pacjentów leczonych sorafenibem dochodzi do reakcji skórnych typu ręka–stopa, biegunki i utraty masy ciała; stosowanie sorafenibu nie prowadzi natomiast do łagodzenia objawów choroby. W badaniu przeprowadzonym w rzeczywistej praktyce klinicznej chorzy na zaawansowanego HCC leczeni sorafenibem zgłaszali istotne pogorszenie jakości życia, w odniesieniu do ogólnego wskaźnika QoL, jak i w zakresie poszczególnych domen oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, takie jak zmęczenie, reakcje ręka–stopa i małopłytkowość, co prowadziło do przerwania leczenia u 33% pacjentów (*Kang 2020, Kohn 2019*). W globalnym badaniu ankietowym ponad 80% chorych leczonych sorafenibem zgłosiło pogorszenie jakości życia, a ponad 40% oceniało jakość swojego życia jako „złą” (*Gill 2018*).

Ponadto, jak wspomniano wyżej, w Polsce refundacja sorafenibu ograniczona jest do chorych bez przerzutów poza wątrobę. Oznacza to, że znaczna część polskich pacjentów z zaawansowanym HCC nie ma obecnie dostępu do żadnej aktywnej terapii, z wyjątkiem refundowanych chemioterapii, których stosowanie, z uwagi na ograniczoną skuteczność, nie jest rekomendowane przez autorów wytycznych klinicznych. Wobec tego – na co zwracają uwagę polscy eksperci kliniczni (*Pinkosz 2020*) – w przypadku stwierdzenia rozsiewu pozawątrobowego, nawet u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i z zachowaną funkcją wątroby, jedynym postępowaniem, jakie może w Polsce zaproponować lekarz, z uwagi na brak refundacji jakichkolwiek aktywnych terapii, jest leczenie objawowe.

Wnioskowany program lekowy adresowany jest do chorych na zaawansowanego HCC, u których nie ma możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego ani terapii lokoregionalnych. Są to pacjenci, dla których obecnie w Polsce jedyną dostępną terapią jest sorafenib – lek pozwalający tylko w niewielkim stopniu wydłużyć przeżycie, przy braku pozytywnego wpływu na jego jakość; lub dla których, z uwagi na rozsiew pozawątrobowy, nie jest dostępna żadna z aktywnych terapii zalecanych przez wytyczne. Obecna sytuacja nie pozwala na realizację głównych celów terapii chorych na zaawansowanego HCC, w postaci znaczącego wydłużenia przeżycia, przy utrzymaniu niepogorszonej jakości życia. Istnieje zatem istotna potrzeba nowych terapii, pozwalających na uzyskanie istotnych korzyści w zakresie całkowitego przeżycia, jak i przeżycia bez progresji oraz jakości życia w docelowej grupie chorych.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

3 Definicja populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego

” [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Pełne zapisy wniosko-

wanego programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.5.

Zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab), w skojarzeniu z bewacyzumabem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego (*ChPL Tecentriq*). [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5 Opis ocenianej interwencji

5.1 Wnioskowana terapia

Przedmiotowy wniosek o refundację dotyczy produktów leczniczych: *Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji* (substancja czynna: atezolizumab) oraz *Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji* (substancja czynna: bewacyzumab).

Atezolizumab i bewacyzumab będą stosowane w leczeniu skojarzonym, drogą dożylną. Zalecana dawka atezolizumabu wynosi 1200 mg, po której podawany będzie bewacyzumab w dawce 15 mg/kg masy ciała, we wlewie dożylnym co trzy tygodnie. Modyfikacja dawkowania oraz kryteria czasowego wstrzymania leczenia w programie będą zgodne z aktualnie obowiązującą wersją ChPL. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Załącznik 10.5).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Załącznik 10.5).

5.2 Produkty lecznicze

Atezolizumab należy do grupy immunoterapeutyków, zwanych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *checkpoints inhibitors*). Jest to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1, z ang. *programmed death-ligand 1*). PD-1 ulega ekspresji na limfocytach T i reguluje aktywację limfocytów T w tkankach obwodowych. Ligandy PD-L1 ulegają ekspresji na komórkach efektorowych układu immunologicznego, komórkach prezentujących antygen oraz na komórkach guza. Szlak sygnałowy PD-1/PD-L1 odgrywa kluczową rolę w modyfikacji odpowiedzi immunologicznej związanej z nowotworzeniem, poprzez związek z aktywnością limfocytów T. Posiadają one na swojej powierzchni receptory, których zadaniem, po ich aktywacji, jest hamowanie reakcji immunologicznej (PD-1). Komórki nowotworowe wykazują zaś obecność swoi-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

stych ligandów (PD-L1, PD-L2), przez co pozbawiają limfocyty funkcji efektorowych (proces wykształcenia tolerancji immunologicznej wobec rozwijającego się nowotworu). Prowadzi to do wykształcenia wokół guza sprzyjającego mikrośrodowiska. Ekspresja PD-L1 obserwowana jest w wielu nowotworach złośliwych (*ChPL Tecentriq, Lebert 2018, Cyprian 2019*). W pierwszym wskazaniu produkt leczniczy Tecentriq został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską we wrześniu 2017 roku. Obecnie lek ten jest wskazany, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca, potrójnie ujemnego raka piersi oraz raka wątrobowokomórkowego (*ChPL Tecentriq*). Jest to pierwsza, i obecnie jedyna, immunoterapia oparta na inhibicji punktów kontrolnych układu immunologicznego, wskazana w leczeniu raka wątrobowokomórkowego na terytorium UE (*ChPL Tecentriq, KE Tecentriq*).

Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza (*ChPL Avastin*). Bewacyzumab jest lekiem długotrwale stosowanym w praktyce klinicznej – w pierwszym wskazaniu na terytorium Unii Europejskiej został dopuszczony do obrotu w styczniu 2005 roku (*KE Avastin*).

Pozytywną decyzję o rozszerzeniu wskazań rejestracyjnych produktu Tecentriq na terytorium UE o leczenie skojarzone z bewacyzumabem w leczeniu zaawansowanego HCC wydano w dniu 27 października 2020 r. (*KE Tecentriq*). Wcześniej, 29 maja 2020 r., analogiczne rozszerzenie wskazań rejestracyjnych zatwierdzono w USA (*FDA Tecentriq 2020*), po uprzednim nadaniu terapii atezolizumabem z bewacyzumabem statusu terapii przełomowej (ang. *breakthrough designation*). Podstawę rejestracji rozpatrywanego wskazania stanowiły wyniki badania z randomizacją IMbrave150, w którym wykazano przewagę terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem nad dotychczasowym leczeniem standardowym – sorafenibem, m.in. w poprawie całkowitego przeżycia (OS, ang. *overall survival*), przeżycia wolnego od progresji (PFS; ang. *progression-free survival*) oraz odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (ORR; ang. *overall response rate*; *FDA Tecentriq 2020*).

Szczegółowy opis wnioskowanych produktów leczniczych Tecentriq i Avastin, przedstawiony w tabeli poniżej, opracowano na podstawie aktualnych charakterystyk produktów leczniczych (ostatnie zmiany w dniach, odpowiednio, 27 października 2020 roku i 3 kwietnia 2020 roku; *KE Tecentriq, KE Avastin*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 16. Opis ocenianej interwencji – charakterystyka produktów leczniczych Tecentriq i Avastin.

Wnioskowane produkty:		Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1220/001 – 20ml (60mg/ml) fiolka*	EU/1/04/300/001 – 100 mg/4 ml fiolka EU/1/04/300/002 – 400 mg/16 ml fiolka
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2017 r.	Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 12 stycznia 2005 r. Przedłużenie pozwolenia: 14 stycznia 2015 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	27 października 2020 r.	3 kwietnia 2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
	Kod ATC	L01XC32	L01XC07
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	Właściwości farmakodynamiczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<u>Mechanizm działania</u>	<u>Mechanizm działania</u>	<u>Mechanizm działania</u>
	Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodoisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin. Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.	Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.	<u>Działanie farmakodynamiczne</u> Podanie bewacyzumabu lub macierzystego przeciwciała mysiego w modelach doświadczalnych nowotworów po przeszczepieniach obcogatunkowych u nągich myszy prowadziło do aktywności przeciwnowotworowej o szerokim zakresie w stosunku do ludzkich nowotworów, w tym raka okrężnicy, piersi, trzustki i gruczołu krokowego.

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego

Wnioskowane produkty:	Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	<p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Ekspozycja na atezolizumab wzrastała proporcjonalnie do dawki, w zakresie dawek od 1 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc., włączając stałą dawkę 1200 mg podawaną co 3 tygodnie. W analizie populacyjnej obejmującej 472 pacjentów opisano farmakokinetykę atezolizumabu dla zakresu dawek: 1 do 20 mg/kg mc. charakteryzującą się liniowym, dwukompartmętowym modelem dystrybucji i eliminacją pierwszego rzędu. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 6 do 9 tygodniach (2 do 3 cykli) powtarzanego dawkowania. Pole pod krzywą, stężenie maksymalne i stężenie minimalne wzrosły, odpowiednio, 1,91-krotnie, 1,46-krotnie i 2,75-krotnie.</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Atezolizumab jest podawany we wlewie dożylnym. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podania leku.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że u typowego pacjenta objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wynosi 3,28 l, a objętość w stanie stacjonarnym wynosi 6,91 l.</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>Metabolizm atezolizumabu nie był bezpośrednio badany. Przeciwciała są usuwane głównie przez katabolizm.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że klirens atezolizumabu wynosi 0,200 l/dobę, a typowy okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 27 dni.</p> <p><u>Szczególne populacje pacjentów</u></p> <p>Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej i zależności odpowiedzi od ekspozycji na lek następujące czynniki nie wywierają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę atezolizumabu: wiek (21-89 lat), region geograficzny, grupa etniczna, zaburzenia czynności nerek, łagodnie zaburzenia czynności wątroby, poziom ekspresji PD-L1 lub stan sprawności w skali ECOG. Masa ciała, płeć, obecność przeciwciał ADA, poziom albumin i obciążenie guzem wywierają statystycznie istotny, ale klinicznie nieznaczący wpływ na farmakokinetykę atezolizumabu. Dostosowanie dawki nie jest rekomendowane.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie przeprowadzono odrębnych badań ze stosowaniem atezolizumabu u pacjentów w podeszłym wieku. Wpływ wieku na farmakokinetykę atezolizumabu oceniano w analizie populacyjnej farmakokinetyki. Nie stwierdzono, by wiek był istotną współzmienną wpływającą na farmakokinetykę atezolizumabu, w oparciu o dane pochodzące od pacjentów z grupy wiekowej 21-89 lat (n=472) o medianie 62 lat. Nie obserwowano klinicznie istotnej różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu między pacjentami w wieku <65 lat (n=274), pacjentami w wieku 65-75 lat (n=152) i pacjentami w wieku >75 lat (n=46) (patrz punkt 4.2 ChPL).</p>	<p>Występowało hamowanie progresji zmian przerzutowych i zmniejszenie przepuszczalności naczyń mikrokrążenia.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Dane farmakokinetyczne dla bewacyzumabu pochodzą z dziesięciu badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z guzami litymi. We wszystkich badaniach bewacyzumab był podawany we wlewie dożylnym. Szybkość wlewu ustalana była w zależności od tolerancji leku przez pacjenta, przy czym początkowy czas trwania wlewu wynosił 90 minut. Farmakokinetyka bewacyzumabu była liniowa w przedziale dawek od 1 do 10 mg/kg.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Typowa objętość kompartmentu centralnego (Vc) wynosiła 2,73 l oraz 3,28 l odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, co stanowi zakres opisany dla IgG oraz innych przeciwciał monoklonalnych. Typowa objętość kompartmentu obwodowego (Vp) wynosiła 1,69 l oraz 2,35 l odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, kiedy bewacyzumab był stosowany jednocześnie z lekami przeciwnowotworowymi. Wyniki wskazują również, że po skorygowaniu ze względu na masę ciała, wartość Vc była większa u mężczyzn (+ 20%) niż u kobiet.</p> <p><u>Biotransformacja</u></p> <p>Z oceny metabolizmu bewacyzumabu u królików po podaniu pojedynczej dawki dożylnej leku znakowanego izotopem 125I wynika, że jego profil metaboliczny jest zbliżony do oczekiwanego profilu natywnej cząsteczki IgG, która nie wiąże się z VEGF. Metabolizm i wydalanie bewacyzumabu są podobne do tych właściwych dla endogennej IgG, tj. następują głównie drogą rozkładu proteolitycznego przez organizm, w tym przez komórki śródbłonna. Nie zależą głównie od wydalania przez nerki lub wątrobę. Związanie się IgG z fragmentem Fc receptora chroni ją przed rozkładem komórkowym i wydłuża okres półtrwania.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Wartość klirensu wynosiła przeciętnie 0,188 oraz 0,220 l/dobę odpowiednio dla kobiet i mężczyzn. Po skorygowaniu ze względu na masę ciała, klirens bewacyzumabu był większy u mężczyzn (+17%) niż u kobiet. Zgodnie z modelem opartym na dwóch kompartmentach, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 18 dni dla typowej kobiety oraz 20 dni dla typowego mężczyzny. Małe stężenie albumin oraz duża masa guza są zazwyczaj wskaźnikami ciężkości choroby. Klirens bewacyzumabu był ok. 30% szybszy w przypadku pacjentów z małym stężeniem albumin w surowicy oraz 7 % szybszy w przypadku pacjentów z dużą masą guza w porównaniu do typowych pacjentów z poziomem albumin oraz masą guza w granicach mediany.</p>

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego

Wnioskowane produkty:	Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<p>Wskazania do stosowania</p>	<p><u>Dzieci i młodzieź</u></p> <p>Wyniki dotyczące farmakokinetyki uzyskane w jednym wieloośrodkowym, otwartym badaniu wczesnej fazy z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat, n=69) oraz młodych dorosłych (w wieku 18-30 lat, n=18) wskazują, że klirens i objętość dystrybucji atezolizumabu były porównywalne u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 15 mg/kg mc. oraz młodych dorosłych otrzymujących dawkę 1200 mg atezolizumabu co 3 tygodnie po znormalizowaniu wyników względem masy ciała, z tendencją do zmniejszania się ekspozycji u dzieci i młodzieży wraz ze zmniejszaniem się masy ciała. Różnice te nie wiązały się ze zmniejszeniem stężenia atezolizumabu poniżej docelowej ekspozycji terapeutycznej. Dane dotyczące dzieci w wieku <2 lat są ograniczone, dlatego nie można sformułować jednoznacznych wniosków.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi (szacowany stopień przesączania kłębuszkowego, ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> [eGFR] 60 do 89 ml/min/1,73 m²; n=208) ani z umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²; n=116) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²; n=8) występowały tylko u kilku pacjentów (patrz punkt 4.2 ChPL). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznaną.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny ≤GGN i aktywność AspAT >GGN lub stężenie bilirubiny >1,0 x do 1,5 x GGN oraz dowolna wartość AspAT) lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny >1,5 do 3 x GGN i dowolna wartość AspAT) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT ≤GGN). Brak dostępnych danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny >3 x GGN i dowolna wartość AspAT). Zaburzenia czynności wątroby zostały zdefiniowane na podstawie kryteriów opracowanych przez Grupę roboczą ds. niewydolności narządowej przy Narodowym Instytucie Onkologii (ang. <i>National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group</i>, NCI-ODWG) dotyczących zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny >3 x GGN i dowolna wartość AspAT) na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznaną.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC):</p>	<p><u>Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów</u></p> <p>W celu ustalenia wpływu zmiennych demograficznych analizowano farmakokinetykę populacyjną u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. U dorosłych wykazano brak znaczących różnic w farmakokinetyce bewacyzumabu w zależności od wieku.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacyzumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, gdyż nerki nie są głównym organem rozkładającym lub wydalającym bewacyzumab.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacyzumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, gdyż wątroba nie jest głównym organem rozkładającym lub wydalającym bewacyzumab.</p> <p><u>Dzieci i młodzieź</u></p> <p>Farmakokinetykę bewacyzumabu oceniano u 152 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (od 7 miesięcy do 21 lat, 5,9 do 125 kg) w czterech badaniach klinicznych, przy użyciu modelu farmakokinetyki populacyjnej. Wyniki tych badań wskazują, że klirens i objętość dystrybucji bewacyzumabu były porównywalne u dzieci i młodych dorosłych przy znormalizowaniu wniosków uwzględniając masę ciała, przy czym odnotowano tendencję do zmniejszania się ekspozycji wraz z malejącą masą ciała. Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę bewacyzumabu, jeśli brano pod uwagę masę ciała. Farmakokinetyka bewacyzumabu została dobrze scharakteryzowana przy użyciu modelu farmakokinetycznego w populacji pediatrycznej u 70 dzieci w badaniu BO20924 (1,4 do 17,6 lat; 11,6 do 77,5 kg) oraz u 59 pacjentów w badaniu BO25041 (1 do 17 lat; 11,2 do 82,3 kg). W badaniu BO20924 ekspozycja na bewacyzumab była zasadniczo niższa w porównaniu do typowego dorosłego pacjenta przyjmującego taką samą dawkę. W badaniu BO25041, ekspozycja na bewacyzumab była podobna do do typowego dorosłego pacjenta przyjmującego taką samą dawkę. W obu badaniach ekspozycja na bewacyzumab wykazywała tendencję do zmniejszania się wraz ze zmniejszaniem się masy ciała.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego

Wnioskowane produkty:	Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	<ul style="list-style-type: none"> • po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związku platyny lub • u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$ (patrz punkt 5.1 ChPL). <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p><u>Drobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer</i>, ES-SCLC) (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p><u>Rak wątrobowokomórkowy</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>, HCC), którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego (patrz punkt 5.1 ChPL).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), patrz punkt 5.1 ChPL. • Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2, patrz punkt 5.1 ChPL. • Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. • Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) (patrz punkt 5.1). • Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki. • Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej. (Patrz punkt 5.1 ChPL). • Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatyną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związek platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF. • Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związek platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF (patrz punkt 5.1 ChPL).

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego

Wnioskowane produkty:	Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Terapia skojarzona z produktem Tecentriq</p> <p>Należy również zapoznać się z pełną informacją o produktach stosowanych w leczeniu skojarzonym (patrz także punkt 5.1 ChPL).</p> <p><u>HCC</u></p> <p><i>Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem</i></p> <p>Zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 1200 mg, po której stosuje się bewacyzumab w dawce 15 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym co trzy tygodnie.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Tecentriq do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta (patrz punkt 5.1 ChPL) lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.</p> <p><u>Opóźnienie lub pominięcie dawki</u></p> <p>Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować 3-tygodniowe odstępy pomiędzy dawkami.</p> <p><u>Modyfikacje dawki podczas leczenia</u></p> <p>Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane.</p> <p><u>Odłożenie podania dawki leku lub zakończenie leczenia</u> – patrz: Tabela 1 w ChPL.</p> <p><u>Szczególne populacje pacjentów</u></p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecentriq u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Tecentriq u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 4.8 i 5.1 ChPL).</p> <p><i>Pacjenci rasy azjatyckiej</i></p> <p>Z uwagi na nasilenie hematologicznych działań toksycznych obserwowanych u pacjentów rasy azjatyckiej uczestniczących w badaniu IMpower150, zaleca się, by dawka początkowa paklitakselu wynosiła 175 mg/m² pc. co trzy tygodnie.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetworzonym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (patrz punkt 5.1 ChPL). <p>[Uwaga: Dawkowanie bewacyzumabu w leczeniu HCC, w skojarzeniu z atezolizumabem, określono w ChPL Tecentriq]</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku:</i> Nie ma potrzeby modyfikowania dawek u pacjentów ≥ 65 lat.</p> <p><i>Osoby z zaburzeniem czynności nerek:</i> Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u osób z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Osoby z zaburzeniem czynności wątroby:</i> Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u osób z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Dzieci i młodzież:</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bewacyzumabu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dostępne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL, ale na tej podstawie nie można ustalić dawkowania. Nie ma wskazań do stosowania bewacyzumabu u dzieci i młodzieży w leczeniu raka okrężnicy, odbytnicy, piersi, płuca, jajnika, jajowodu, otrzewnej, szyjki macicy i nerki.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Pierwszą dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. W przypadku, gdy pacjent dobrze tolerował podanie leku, drugą dawkę można podać w postaci 60-minutowego wlewu. Jeżeli i w tym przypadku tolerancja była dobra, kolejne wlewy mogą być podawane w ciągu 30 minut. Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Nie zaleca się zmniejszania dawki leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli jest to wskazane, terapia powinna być trwale przerwana lub odłożona w czasie, patrz punkt 4.4 ChPL.</p> <p><u>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego</u></p> <p>Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL. Produktu Avastin nie należy podawać ani mieszać z roztworami glukozy. Produktu leczniczego Avastin nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6 ChPL.</p>

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego

Wnioskowane produkty:	Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL). Dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tej populacji.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Produkt Tecentriq nie był badany u pacjentów z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><u>Stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2</u></p> <p>Pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 byli wykluczeni z badań klinicznych w leczeniu NDRP, DRP w chorobie rozległej i w leczeniu drugiej linii UC i w HCC (patrz punkt 4.4 i 5.1 ChPL).</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq jest przeznaczony do podawania dożylnego. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut. Instrukcja dotycząca rozcieńczania i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.</p> <p>Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p> <p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>Dla ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi.</p> <p><u>Działania niepożądane o podłożu immunologicznym</u></p> <p>Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu.</p> <p>W razie podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę, w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i</p>	<p>Przeciwwskazania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL. • Nadwrażliwość na produkty otrzymane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała. • Ciąża (patrz punkt 4.6 ChPL). <p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii produktu stosowanego u pacjenta powinny zostać wyraźnie odnotowane (lub określone) w dokumentacji pacjenta.</p> <p><u>Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki</u> (patrz punkt 4.8 ChPL)</p> <p>Podczas terapii produktem Avastin pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego. Proces zapalny wewnątrz jamy brzusznej może być czynnikiem ryzyka perforacji żołądkowo-jelitowej u pacjentów z rozsiałym rakiem okrężnicy lub odbytnicy, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas podawania leku tej grupie chorych. Wcześniej-sza radioterapia jest czynnikiem ryzyka dla perforacji żołądkowo-jelitowych u pacjentek leczonych produktem Avastin z powodu przerzutowego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, wszystkie pacjentki z perforacjami żołądkowo-jelitowymi</p>
	<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego

Wnioskowane produkty:	Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	<p>rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1, należy stopniowo ograniczać podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥ 1 miesiąca. Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować za pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym. Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą (patrz punkt 4.2 i 4.8 ChPL).</p> <p><i>Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym</i></p> <p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc oraz wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. W razie wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z zapaleniem płuc stopnia 3 lub 4.</p> <p><i>Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym</i></p> <p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby. Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną. U pacjentów bez HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli zdarzenie stopnia 2 (AlAT lub AspAT >3 do $5 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny we krwi $>1,5$ do $3 \times$ GGN) utrzymuje się dłużej niż przez 5 do 7 dni, i rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nastąpi poprawa zdarzenia do stopnia ≤ 1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów ze zdarzeniami stopnia 3 lub stopnia 4 (AlAT lub AspAT $>5,0 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny $>3 \times$ GGN).</p> <p>U pacjentów z HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli aktywność AlAT lub AspAT wzrosło do wartości od >3 do $\leq 10 \times$ GGN aktywności mieszczącej się w granicach normy przed</p>	<p>były uprzednio poddawane radioterapii. Należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia u pacjenta perforacji żołądkowo-jelitowej.</p> <p><i>Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą w badaniu GOG-0240</i></p> <p>Pacjentki leczone produktem Avastin z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy są narażone na większe ryzyko powstania przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym. Uprzednia radioterapia jest istotnym czynnikiem ryzyka powstania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą. Wszystkie pacjentki z przetokami pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą były uprzednio poddawane radioterapii. Wznowa nowotworu w obszarach poddawanych radioterapii jest dodatkowym istotnym czynnikiem ryzyka powstania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą.</p> <p><i>Przetoki inne niż żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.8)</i></p> <p>Pacjenci leczeni produktem Avastin mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powstania przetok. Należy całkowicie zaprzestać podawania produktu Avastin, jeśli u pacjenta rozwinie się przetoka tchawiczo-przełykowa lub jakiegokolwiek przetoka 4. stopnia [w/g klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity (NCI-CTCAE) wersja 3.0]. Dostępne są nieliczne dane dotyczące nieprzerwanego stosowania produktu Avastin u pacjentów z innymi rodzajami przetok. W przypadkach stwierdzenia wewnętrznej przetoki, poza przewodem pokarmowym, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Avastin.</p> <p><i>Komplikacje w gojeniu ran (patrz punkt 4.8)</i></p> <p>Produkt Avastin może mieć niekorzystny wpływ na proces gojenia ran. Donoszono o przypadkach komplikacji w gojeniu ran o ciężkim przebiegu, włączając komplikacje związane z zespoleniami, w tym zakończone zgonem. Terapii produktem Avastin nie należy rozpoczynać w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia się ran po zabiegu. U pacjentów, u których wystąpiło utrudnione gojenie ran w trakcie terapii, podawanie leku powinno być wstrzymane do momentu całkowitego wygojenia ran. Terapia powinna być wstrzymana w związku z operacjami planowanymi. U chorych przyjmujących Avastin zgłaszano rzadkie przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończone zgonem. Zdarzenie to jest zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki. U chorych, u których wystąpiło martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać terapię produktem Avastin i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie.</p> <p><i>Nadciśnienie (patrz punkt 4.8 ChPL)</i></p> <p>Obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia u pacjentów leczonych produktem Avastin. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że czę-</p>

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego

Wnioskowane produkty:	Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	<p>rozpoczęciem leczenia lub do wartości od >5 do ≤ 10 x GGN aktywności, która przed rozpoczęciem leczenia stanowiła >1 GGN do ≤ 3 x GGN, lub jeśli aktywność AIAT lub AspAT wzrosła do wartości od >8 do ≤ 10 x GGN, jeśli przed rozpoczęciem leczenia wartość ta wynosiła >3 GGN do ≤ 5 x GGN i stan ten utrzymuje się przez ponad 5 do 7 dni. W takiej sytuacji należy rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszyć w czasie ≥ 1 miesiąca, aż do całkowitego odstawienia. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów została zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć, jeśli aktywność AIAT lub AspAT zwiększy się do >10 x GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej zwiększy się >3 x GGN.</p> <p><i>Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym</i></p> <p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki biegunki lub zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥ 4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub zapalenia jelita grubego (objawowe). W przypadku biegunki stopnia 2 lub zapalenia jelita grubego, jeśli objawy utrzymują się przez >5 dni lub nawracają, należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy rozpocząć dożylną podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z biegunką lub zapaleniem jelita grubego stopnia 4 (zagrożające życiu; wskazana pilna interwencja).</p> <p><i>Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym</i></p> <p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynnosc tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego postępowania u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy, ale bez objawów tych zaburzeń, mogą</p>	<p>stość występowania nadciśnienia jest zależna od dawki leku. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Avastin należy odpowiednio kontrolować istniejące już uprzednio nadciśnienie tętnicze. Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Avastin w grupie pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem w chwili rozpoczęcia terapii. Generalnie zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego podczas terapii. W większości przypadków nadciśnienie było odpowiednio kontrolowane standardowymi metodami leczenia nadciśnienia, odpowiednimi dla sytuacji danego pacjenta. U pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii zawierające cisplatynę, nie zaleca się do leczenia nadciśnienia tętniczego stosowania leków moczopędnych. W przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli nadciśnienia, lub u pacjenta rozwinie się przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa, należy trwale przerwać stosowanie produktu Avastin.</p> <p><i>Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES) (patrz punkt 4.8 ChPL)</i></p> <p>Rzadko donoszono o rozwijaniu się u pacjentów leczonych produktem Avastin objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających zespołowi tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES), rzadkiej choroby neurologicznej, która może między innymi dawać następujące objawy: napady drgawkowe, bóle głowy, zmianę stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepotę korową, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez. Rozpoznanie PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, zwłaszcza metodą rezonansu magnetycznego (MRI). U osób z PRES zaleca się stosowanie leczenia określonych objawów, w tym kontrolę nadciśnienia, jak również odstawienie produktu Avastin. Nie zbadano bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Avastin u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES.</p> <p><i>Białkomoc (patrz punkt 4.8)</i></p> <p>U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie zwiększa się ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas terapii produktem Avastin. Z danych wynika, że występowanie proteinurii wszystkich stopni (w/g klasyfikacji <i>US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity</i> [NCI-CTCAE v.3]), może być zależne od dawki produktu Avastin. Zaleca się kontrolę białkomoczu, z użyciem testów paskowych, przed rozpoczęciem i w trakcie terapii. Lek należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi białkomoczu stopnia 4. (zespół nerczycowy) [NCI-CTCAE v.3].</p> <p><i>Zakrzepica zatorowa tętnic (patrz punkt 4.8)</i></p> <p>W badaniach klinicznych częstość występowania zakrzepów w obrębie tętnic, włączając w to incydenty naczyniowo-mózgowe (ang. <i>Cerebrovascular Accidents - CVAs</i>), przemijające napady niedokrwienne mózgu (ang. <i>Transient Ischaemic Attacks - TIAs</i>) i zawał mięśnia sercowego (ang. <i>Myocardial Infarctions - MIs</i>), była zwiększona u pacjentów leczonych produktem Avastin w skojarzeniu z chemioterapią</p>

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego

Wnioskowane produkty:	Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	<p>otrzymywać atezolizumab. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Leczenie niedoczynności tarczycy można leczyć hormonalną terapią zastępczą, bez podawania kortykosteroidów. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby włączyć lek tyreostatyczny. Leczenie atezolizumabem można wznowić po opanowaniu objawów i uzyskaniu poprawy czynności tarczycy.</p> <p>W przypadku objawowej niedoczynności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej w stopniu 2 lub 3 należy wstrzymać stosowanie atezolizumabu i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu) i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie może zostać wznowione, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno być trwale przerwane. W przypadku cukrzycy typu 1 należy rozpocząć leczenie insuliną. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥3 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) podawanie atezolizumabu należy wstrzymać. Leczenie atezolizumabem można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii.</p> <p><i>Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym</i></p> <p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu dowolnego stopnia. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu.</p>	<p>w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Występowanie tętniczej zakrzepicy zatorowej lub cukrzycy w wywiadzie lub wiek powyżej 65 lat u pacjentów przyjmujących Avastin z chemioterapią, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic w trakcie terapii. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów. Leczenie produktem Avastin należy całkowicie przerwać u pacjentów, u których wystąpi zakrzepica zatorowa tętnic.</p> <p><i>Zakrzepica zatorowa żył (patrz punkt 4.8)</i></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Avastin może wystąpić zwiększone ryzyko żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowości płucnej. Pacjentki leczone produktem Avastin w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy mogą być narażone na większe ryzyko wystąpienia zakrzepicy zatorowej żył. U pacjentów z zagrażającymi życiu (stopień 4) zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi, w tym zatorowością płucną (NCICTCAE v.3), należy przerwać stosowanie produktu Avastin. Pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3 lub niższego należy dokładnie kontrolować (NCICTCAE v.3).</p> <p><i>Krwotoki</i></p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt Avastin występuje zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków, szczególnie krwotoków zależnych od guza. Avastin należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi krwawienie stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii (NCI-CTCAE v.3) (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci z nieleczonej przerzutami do OUN byli rutynowo wyłączani z badań klinicznych produktu Avastin w oparciu o badania obrazowe lub objawy kliniczne. Dlatego ryzyko krwawienia do OUN u takich pacjentów nie było ocenione w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci powinni być kontrolowani w kierunku objawów krwawienia do OUN i terapia preparatem Avastin powinna być przerwana w przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego. Nie ma danych dotyczących profilu bezpieczeństwa produktu Avastin u pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną, nabytą koagulopatią lub u pacjentów otrzymujących pełne dawki leków przeciwzakrzepowych z powodu zakrzepicy zatorowej przed rozpoczęciem terapii produktem Avastin, jako że pacjenci ci byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego też należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem leczenia w tej grupie pacjentów. Niemniej, pacjenci, u których wystąpi zakrzepica żylna, nie mają zwiększonego ryzyka krwawień w stopniu 3 lub wyższym podczas jednoczesnego podawania w pełnej dawce warfaryny i produktu Avastin (NCI-CTCAE v.3).</p> <p><i>Krwotok płucny/krwiopłucie</i></p>

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego

Wnioskowane produkty:	Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	<p><i>Neuropatie o podłożu immunologicznym</i></p> <p>U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miasteniczny/<i>myasthenia gravis</i> lub zespół Guillaina-Barrégo, mogące zagrażać życiu. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zespołu miastenicznego/<i>myasthenia gravis</i> lub zespołu Guillaina-Barrégo dowolnego stopnia. Należy rozważyć włączenie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu.</p> <p><i>Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym</i></p> <p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących ostre zapalenie trzustki. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać u pacjentów ze wzrostem aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia ≥ 3 ($>2 \times$ GGN), lub z zapaleniem trzustki stopnia 2 lub 3, a następnie należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po uzyskaniu poprawy, należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki i zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4 lub nawracającego zapalenia trzustki o dowolnym stopniu nasilenia.</p> <p><i>Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym</i></p> <p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśnia sercowego 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami układowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1. w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3 lub 4.</p> <p><i>Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym</i></p> <p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie nerek (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie nerek 2. stopnia i należy rozpocząć le-</p>	<p>U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących produkt Avastin istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich, w niektórych przypadkach śmiertelnych, krwotoków płucnych/krwiopłucia. Pacjenci z przebytymi ostatnio krwotokami płucnymi/krwiopłuciem ($> 2,5$ ml czerwonej krwi), nie powinni przyjmować produktu Avastin.</p> <p><i>Tętniak i rozwarstwienie tętnicy</i></p> <p>Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Avastin należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.</p> <p><i>Zastoinowa niewydolność serca (ang. Congestive Heart Failure - CHF) (patrz punkt 4.8 ChPL).</i></p> <p>W badaniach klinicznych obserwowano objawy wskazujące na zastoinową niewydolność serca. Zdarzenia tego typu obejmowały od bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej komory lewej do objawowej zastoinowej niewydolności serca, wymagającej leczenia lub hospitalizacji. Należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem Avastin pacjentów z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową, taką jak występująca wcześniej choroba wieńcowa lub zastoinowa niewydolność serca. Większość pacjentów, u których wystąpiła zastoinowa niewydolność serca, miała raka piersi z przerzutami i otrzymywała wcześniej antracykliny, została poddana wcześniej radioterapii lewej ściany klatki piersiowej lub były obecne inne czynniki ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów w badaniu AVF3694g leczonych antracyklinami, którzy uprzednio nie otrzymywali antracyklin, nie obserwowano zwiększenia częstości występowania zastoinowej niewydolności serca dowolnego stopnia w grupie leczonej antracykliną z bewacyzumabem w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie antracyklinami. Zastoinowa niewydolność serca stopnia co najmniej 3. występowała nieco częściej u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią niż u pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Obserwacja ta jest spójna z danymi z innych badań z udziałem pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali równocześnie antracyklin (NCI-CTCAE v.3) (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><i>Neutropenia i infekcje (patrz punkt 4.8 ChPL)</i></p> <p>U pacjentów otrzymujących niektóre rodzaje chemioterapii toksyczne dla szpiku jednocześnie z produktem Avastin obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej (w tym również przypadków śmiertelnych) oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Dotyczyło to przede wszystkim schematów zawierających pochodne platyny lub taksany stosowanych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, raka piersi z przerzutami oraz schematu zawierającego paklitaksel i</p>

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego

Wnioskowane produkty:	Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	<p>czenie kortykosteroidami układowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1. w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia nerek stopnia 3 lub 4. <i>Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym</i></p> <p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia mięśni, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśni 2 lub 3 stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami (w dawce 1-2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1., należy stopniowo zmniejszyć dawkę kortykosteroidów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1. w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu podawanego doustnie lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśni stopnia 4 lub nawracającego zapalenia mięśni stopnia 3, bądź w sytuacji, gdy niemożliwe jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę w ciągu 12 tygodni od wystąpienia zdarzenia. Reakcje związane z wlewem Podczas podawania atezolizumabu obserwowano reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.8 ChPL). Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z wlewem o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z wlewem stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowym i lekami przeciwhistaminowymi.</p> <p><u>Środki ostrożności specyficzne dla choroby</u></p> <p><i>Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka wątrobowokomórkowego</i></p> <p>Dane dotyczące pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy B w skali Childa-Pugha leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem są bardzo ograniczone. W przypadku pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy C w skali Childa-Pugha nie są dostępne żadne dane. Pacjenci leczeni bewacyzumabem są obciążeni większym ryzykiem krwawienia, a u pacjentów z HCC leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem zgłaszano poważne przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym zdarzenia śmiertelne. U pacjentów z HCC przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego atezolizumabem i bewacyzumabem należy przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku żylaków przełyku, a następnie rozpocząć leczenie zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną. U pacjentów, u których wystąpiło krwawienie stopnia 3 lub</p>	<p>topotekan stosowanego u chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.</p> <p><i>Reakcje nadwrażliwości/reakcje podczas wlewu (patrz punkt 4.8 ChPL)</i></p> <p>Istnieje ryzyko wystąpienia u pacjentów reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu. Zaleca się uważne obserwowanie chorych podczas podania bewacyzumabu, tak jak w przypadku innych leczniczych humanizowanych przeciwciał monoklonalnych. Jeśli taka reakcja wystąpi należy przerwać podanie i włączyć odpowiednie terapie. Systematyczna premedykacja nie jest zalecana.</p> <p><i>Martwica kości szczęki lub żuchwy (patrz punkt 4.8 ChPL)</i></p> <p>Wśród pacjentów z chorobą nowotworową leczonych produktem Avastin obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, większość z tych pacjentów była leczona równocześnie lub w przeszłości bisfosfonianami w postaci dożylniej. Stosowanie bisfosfonianów jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego lub sekwencyjnego stosowania produktu Avastin i bisfosfonianów w postaci dożylniej. Inwazyjne procedury dentystyczne uznaje się za dodatkowy czynnik ryzyka. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Avastin należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne. U pacjentów wcześniej leczonych lub w trakcie leczenia bisfosfonianami w postaci dożylniej należy, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.</p> <p><i>Stosowanie do ciała szklistego gałki ocznej</i></p> <p>Avastin nie jest wytwarzany do podawania do ciała szklistego gałki ocznej. Zaburzenia oka Donoszono o pojedynczych przypadkach oraz seriach ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oka, zgłaszanych po niezgodnym z rejestracją podaniu produktu Avastin do ciała szklistego gałki ocznej z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka. Do tych działań niepożądanych należało: zakażne zapalenie struktur wewnętrznych oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, takie jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklistego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. Niektóre z powyższych działań spowodowały utratę wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą.</p> <p><i>Zaburzenia ogólnoustrojowe po zastosowaniu do ciała szklistego oka</i></p> <p>Terapia anty-VEGF (VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń) zastosowana do ciała szklistego gałki ocznej może powodować zmniejszenie stężenia krążącego VEGF. Po zastosowaniu inhibitorów VEGF we wstrzyknięciu do ciała szklistego gałki ocznej zgłaszano przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia nie dotyczące gałki ocznej oraz epizody tętnicznej zakrzepicy zatorowej.</p>

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego

Wnioskowane produkty:	Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>4 po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, należy całkowicie odstawić bewacyzumab. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu. Podczas leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem może wystąpić cukrzyca. Lekarz powinien monitorować poziom glukozy przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeśli jest to klinicznie wskazane.</p> <p><u>Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych</u></p> <p>Pacjenci z następującymi chorobami byli wykluczeni z badań klinicznych: choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, zapalenie płuc w wywiadzie, czynny przerzut do mózgu, HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub typu C, istotna choroba sercowo-naczyniowa. To samo dotyczyło pacjentów z niedostateczną czynnością hematologiczną i czynnością narządów. Pacjenci, którym podano żywą, atenuowaną szczepionkę w czasie 28 dni poprzedzających włączenie do badania, systemowe leki stymulujące układ immunologiczny w czasie 4 tygodni lub systemowe immunosupresyjne produkty lecznicze w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu, a także antybiotyki doustnie lub dożylnie w ciągu 2 tygodni przed terminem rozpoczęcia badania byli wykluczeni z badań klinicznych.</p> <p><u>Karta dla pacjenta</u></p> <p>Wszystkie osoby przepisujące produkt leczniczy Tecentriq muszą zapoznać się z Informacją dla lekarza i wytycznymi dotyczącymi postępowania. Osoby przepisujące ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq. Pacjent otrzyma kartę dla pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.</p>	<p><i>Niewydolność jajników/płodność</i></p> <p>Avastin może upośledzać płodność kobiety (patrz punkty 4.6 i 4.8 ChPL). Dlatego też przed zastosowaniem produktu Avastin u kobiety w wieku rozrodczym należy przedyskutować z pacjentką sposoby zachowania płodności.</p> <p>Podawanie produktu Avastin musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p>
	<p>* atezolizumab dostępny jest także w produkcie leczniczym <i>Tecentriq 840 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</i> – 14ml (60mg/ml), fiołka; jednak koncentrat o mocy 840 mg nie jest zarejestrowany do stosowania w HCC, ani wnioskowany do objęcia refundacją w tym wskazaniu.</p>	

5.3 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Wnioskowana terapia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem nie jest obecnie objęta finansowaniem w Polsce we wnioskowanym, ani w innym wskazaniu (stan na dzień 16 grudnia 2020 r.).

Atezolizumab jest objęty refundacją w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, w ramach programu lekowego (Załącznik B.6. do wykazu leków refundowanych; *MZ 22/12/2020*).

Bewacyzumab jest objęty refundacją w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (Załącznik B.4. do wykazu leków refundowanych; *MZ 22/12/2020*) oraz w leczeniu zaawansowanego raka jajnika (Załącznik B.50 do wykazu leków refundowanych; *MZ 22/12/2020*).

6 Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Wnioskowana terapia atezolizumabem, w skojarzeniu z bewacyzumabem, nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wnioskowanym, ani w innym wskazaniu (stan na dzień 16.12.2020).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych zagranicznych agencji HTA dotyczących finansowania terapii atezolizumabem, w skojarzeniu z bewacyzumabem, w pierwszej linii leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, przeszukano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych (data wyszukiwania: 16.12.2020):

- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* – Walia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Kanada,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* – Francja,
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* – Niemcy,
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* – Irlandia,
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* – Anglia i Walia,
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Australia,
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* – Nowa Zelandia,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Szkocja.

Odnaleziono 3 rekomendacje, wydane przez agencje NICE (*NICE 2020*), CADTH (*CADTH 2020*) i PBAC (*PBAC 2020a*, *PBAC 2020b*) oraz adnotacje na stronie agencji PTAC o rozpoczętym procesie oceny (*PTAC 2020*). Agencja AWMSG informuje o odstąpieniu od oceny własnej, z uwagi na wydanie rekomendacji przez NICE (*AWMSG 2020*). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 17. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla terapii atezolizumab + bewacyzumab w I linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego.

Agencja (region)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji	Rekomendacja i główne argumenty uzasadnienia
NICE (Anglia i Walia)	16.12.2020	pozytywna	<p><u>Rekomendacja:</u> Atezolizumab z bewacyzumabem jest rekomendowany jako opcja leczenia zaawansowanego lub nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych, u których nie stosowano dotychczas leczenia systemowego, z uszkodzeniem wątroby w klasie A Childa-Pugha i stanie sprawności 0 lub 1 wg ECOG, o ile producent dostarczy leki zgodnie z zawartym porozumieniem handlowym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardem opieki medycznej w przypadku zaawansowanego lub nieresekcyjnego HCC, u chorych, u których nie stosowano leczenia systemowego, jest sorafenib lub lenwatynib. Atezolizumab z bewacyzumabem stanowią nową, potencjalną opcję terapii. • Dowody naukowe wskazują, że osoby z uszkodzeniem wątroby w klasie A Childa-Pugha i stanie sprawności 0 lub 1 wg ECOG, u których stosowano atezolizumab z bewacyzumabem, żyli dłużej, a także czas do progresji choroby był w ich przypadku dłuższy, niż u osób leczonych sorafenibem. Wyniki porównania pośredniego sugerują, że atezolizumab z bewacyzumabem jest skuteczniejszy od lenwatynibu; co jednak jest niepewne ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących te terapie. • Pomimo niepewności związanej z wynikami porównania pośredniego, najbardziej prawdopodobne oszacowania współczynnika efektywności kosztów dla atezolizumabu z bewacyzumabem, w porównaniu do sorafenibu i do lenwatynibu, mieszczą się w zakresie wartości uznawanych przez NICE za wskazujące na kosztowo-efektywne zużycie środków NHS.
CADTH (Kanada)	17.11.2020	warunkowa	<p><u>Rekomendacja:</u> Komitet pERC (<i>pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee</i>) warunkowo rekomenduje refundację atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w 1. linii leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem nieresekcyjnego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, wymagających leczenia systemowego, jeżeli zostanie spełniony warunek poprawy efektywności kosztów do akceptowalnego poziomu.</p> <p>Do leczenia powinni być kwalifikowani pacjenci, u których nie prowadzono wcześniej leczenia systemowego, w stanie sprawności ECOG 0 lub 1 i klasą niewydolności wątroby A wg Child-Pugh. Leczenie atezolizumabem z bewacyzumabem powinno być prowadzone do momentu utraty korzyści klinicznej lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Komitet pERC rekomenduje jak wyżej, z uwagi na wykazaną dodatkową korzyść kliniczną (ang. <i>net clinical benefit</i>) z zastosowania atezolizumabu z bewacyzumabem w porównaniu do sorafenibu, na podstawie istotnej statystycznie i klinicznie poprawy w całkowitym przeżyciu (OS) i przeżyciu bez progresji (PFS). Ponadto wykazano wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia (QoL). Komitet pERC zauważa, że terapia atezolizumab + bewacyzumab jest związana z istotną, lecz możliwą do opanowania toksycznością. Komitet pERC wziął pod uwagę, że nie istnieją badania bezpośrednio porównujące atezolizumab + bewacyzumab do lenwatynibu w zakresie punktów końcowych istotnych w podejmowaniu decyzji, takich jak OS, PFS i QoL. Niemniej pERC zauważa, że skuteczność lenwatynibu jest prawdopodobnie zbliżona do skuteczności sorafenibu – w oparciu o badanie REFLECT, w którym wykazano poprawę PFS, co najmniej porównywalność (<i>non-inferiority</i>) w OS oraz odmienny profil toksyczności, w porównaniu lenwatynibu do sorafenibu. • W ocenie pERC terapia atezolizumabem z bewacyzumabem odpowiada na potrzeby pacjentów (<i>aligns with patient values</i>), ponieważ stanowi dodatkową, skuteczną opcję terapii, oferuje poprawę OS i wydłużenie czasu do pogorszenia QoL, przy toksyczności możliwej do opanowania, jakkolwiek znaczącej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Agencja (region)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji	Rekomendacja i główne argumenty uzasadnienia
			<ul style="list-style-type: none"> W ocenie pERC, przy proponowanej cenie, terapii atezolizumabem z bewacyzumabem nie można uznać za efektywną kosztowo, w porównaniu do sorafenibu lub lenwatynibu. Odnotowano, że wyniki analizy efektywności kosztów są determinowane przede wszystkim wysokim kosztem atezolizumabu i bewacyzumabu; jest bardzo mało prawdopodobne, aby nawet istotna redukcja ceny każdego z leków doprowadziła do spełnienia kryteriów efektywności kosztów. Ponadto wg pERC przedłożone oszacowanie wpływu na budżet może być niedoszacowane, a wpływ ocenianej terapii na budżet, przy proponowanych cenach, byłby znaczący.
PBAC (Australia)	07.2020	pozytywna	<p><u>Rekomendacja:</u> PBAC rekomenduje uwzględnienie terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w wykazie leków stosowanych w chemioterapii, w leczeniu szpitalnym (Sekcja 100), w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego nieresekcyjnego HCC, w stadium B lub C BCLC, u których nie stosowano dotychczas leczenia systemowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wg PBAC w docelowej populacji pacjentów istnieje duża potrzeba kliniczna i PBAC uznaje, że wnioskowana terapia związana jest ze znaczącą korzyścią kliniczną, pomimo niedojrzałości oceny OS. Rekomendacja PBAC bazuje, m.in. na ocenie efektywności kosztów – PBAC uznaje, że efektywność kosztów atezolizumabu z bewacyzumabem będzie akceptowalna przy proponowanej cenie oraz właściwym RSS, adresującym ryzyko stosowania wnioskowanej terapii u chorych nie spełniających ścisłych kryteriów refundacji.</p>

Wszystkie trzy agencje HTA, które dotychczas oceniły zasadność refundacji terapii atezolizumab + bewacyzumab w leczeniu 1. linii zaawansowanego (nieresekcyjnego/miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) HCC, tj. NICE, CADTH i PBAC, zarekomendowały finansowanie tej terapii ze środków publicznych (CADTH – pod dodatkowymi warunkami; *NICE 2020*, *CADTH 2020*, *PBAC 2020a*, *PBAC 2020b*).

Wszystkie w/w agencje HTA uznały, że wykazano korzyść kliniczną z wnioskowanej terapii, w porównaniu do aktualnej praktyki, tj. leczenia inhibitorem TKI – sorafenibem lub lenwatynibem (w Kanadzie i Wielkiej Brytanii przedłożono porównania z każdym z wymienionych leków; w Australii uznano, że przedstawienie porównania z sorafenibem, jako lekiem reprezentatywnym dla aktualnej praktyki, jest wystarczające). W ocenie korzyści klinicznej podkreślano także istniejącą, niezaspokojoną potrzebę kliniczną (*NICE 2020*, *CADTH 2020*, *PBAC 2020a*, *PBAC 2020b*).

W odniesieniu do oceny efektywności kosztów wyniki oceny agencji angielskiej i australijskiej były odmienne od wyników uzyskanych w Kanadzie. W warunkach angielskiego i australijskiego systemu opieki zdrowotnej wnioskowana terapia skojarzona atezolizumabem i bewacyzumabem, przy proponowanych cenach i mechanizmie dzielenia ryzyka (PBAC) / zawartych uzgodnień handlowych (NICE) została uznana za kosztowo-efektywną (*NICE 2020*, *PBAC 2020a*, *PBAC 2020b*). Natomiast kryteria efektywności kosztów przyjmowane w Kanadzie nie zostały spełnione (przy cenach leków proponowanych w submisji dla

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

CADTH), w związku z czym CADTH sformułowało rekomendację objęcia wnioskowanej terapii refundacją pod warunkiem poprawy efektywności kosztów do akceptowalnego poziomu (*CADTH 2020*).

Obecnie ocena terapii atezolizumabem z bewacyzumabem jest prowadzona również w Nowej Zelandii; nie podano jednak planowanej daty publikacji rekomendacji (*PTAC 2020*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną finansowaną ze środków publicznych, możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

7.1 Terapie rekomendowane

Leczenie ukierunkowane molekularnie Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych praktyki klinicznej (rozdz. 2) wynika, że standardowym postępowaniem, rekomendowanym w I linii leczenia systemowego u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, u których leczenie miejscowe lub lokoregionalne jest niemożliwe do przeprowadzenia lub nieskuteczne, lecz z dobrą funkcją wątroby, jest leczenie lekiem ukierunkowanym molekularnie – inhibitorem TKI: sorafenibem (PTOK, SH-PTG, NCCN, ESMO, EASL, AASLD) lub lenwatynibem (NCCN, ESMO, EASL, AASLD); przy czym w najnowszych wytycznych ASCO inhibitory TKI rezerwowane są dla chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania wnioskowanej terapii atezolizumabem z bewacyzumabem. Sorafenib jest rekomendowany jako jedyny lek o wykazanym, korzystnym wpływie na OS (względem najlepszego leczenia wspomagającego – BSC; w starszych wytycznych, nie uwzględniających terapii atezolizumab + bewacyzumab), natomiast lenwatynib uważany jest za lek u skuteczności zbliżonej do sorafenibu. W polskich wytycznych rekomendowano wyłącznie sorafenib, jednak polskie wytyczne pochodzą z 2015 (PTOK) 2016 (SH-PTG) roku, zatem zostały sformułowane przez datę rejestracji lenwatynibu – produkt leczniczy Lenvima – w leczeniu I linii leczenia systemowego HCC na terytorium Unii Europejskiej, w sierpniu 2018 r. (KE Lenvima).

Immunoterapia Najnowsze wytyczne (wszystkie zaktualizowane w 2020 r.: ASCO, ESMO i NCCN) wśród rekomendowanych opcji terapii I linii w docelowej populacji chorych na HCC wymieniają już także wnioskowaną terapię atezolizumabem, w skojarzeniu z bewacyzumabem (ESMO 2020a, ESMO 2020b, NCCN 5.2020), przy czym wytyczne ASCO zalecają stosowanie atezolizumabu z bewacyzumabem u większości chorych, sorafenib i lenwatynib pozostawiając dla pacjentów z przeciwwskazaniami do tej terapii (ASCO 2020). Wytyczne NCCN wskazują ponadto, że w szczególnych sytuacjach klinicznych (kategoria „Useful

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

in Certain Circumstances”) można rozważyć zastosowanie niwolumabu w monoterapii – jednak wyłącznie u chorych niekwalifikujących się do leczenia inhibitorem TKI ani innym leczeniem antyangiogennym (zalecenie słabe – kategoria 2B; *NCCN 5.2020*).

Chemioterapia Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych (rozdz. 2) wynika, że stosowanie chemioterapii systemowej w docelowej grupie chorych nie jest zalecane. W wytycznych poszczególnych towarzystw naukowych w ogóle nie odnosiło się do stosowania chemioterapii u chorych w stadium nowotworu wykluczającym leczenie miejscowe lub lokoregionalne lub wskazywano, że chemioterapia nie jest rekomendowana. W polskich rekomendacjach Sekcji Hepatologicznej PTG (*SH-PTG 2016*) nie odniesiono się do możliwości stosowania chemioterapii w rozważanej grupie pacjentów. Z kolei w starszych wytycznych PTOK wskazano, że chemioterapia „nie jest zalecaną metodą” leczenia HCC, ze względu na „ograniczoną skuteczność”, przy czym „dość powszechnie stosowano doksorubicynę, chociaż takie postępowanie nie było poparte dowodami naukowymi” – częstość obiektywnych odpowiedzi na doksorubicynę wynosi, wg cytowanego źródła, ok. 10%, przy braku wpływu na OS (*Herman 2015*, s. 168). W wytycznych PTOK wspomniano również, że stosowanie wielolekowej chemioterapii, z udziałem pochodnych platyny, fluoropirymidyn, gemcytabiny i antracyklin „nieco zwiększa częstość odpowiedzi kosztem większej toksyczności i nie poprawia rokowania” (*Herman 2015*, s. 169). Spośród włączonych do przeglądu wytycznych międzynarodowych / zagranicznych, słabe zalecenie (kategoria 2B) dotyczące możliwości stosowania chemioterapii systemowej zawarto w wytycznych *NCCN* – jednak wyłącznie w odniesieniu do schematu FOLFOX (kwas folinowy lub lewofolinowy, fluorouracyl, oksaliplatyna), w szczególnych sytuacjach klinicznych (kategoria „*Useful in Certain Circumstances*”); przy czym zaznaczono, że dane wspierające zastosowanie tej terapii są ograniczone, a stosowanie chemioterapii w I linii leczenia systemowego powinno mieć miejsce (preferencyjnie) w ramach badań klinicznych (*NCCN 5.2020*).

7.2 Terapie refundowane w Polsce

Leki dostępne w programach programu lekowego Obecnie w Polsce pacjenci z rozpoznaniem HCC, u których nie ma możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jest ono nieskuteczne podlegają kwalifikacji do leczenia sorafenibem w ramach programu lekowego „LECZENIE RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (ICD-10 C 22.0)” (Załącznik B.5. do wykazu leków refundowanych; *MZ 22/12/2020*). W tabeli poniżej porównano populacje pacjentów, którzy mogą skorzystać z refundowanego leczenia sorafenibem z docelową populacją chorych dla terapii atezolizumab + bewacyzumab, na podstawie zestawienia głównych kryteriów kwalifikacji/dyskwalifikacji.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 18. Populacja pacjentów kwalifikujących się do refundacji sorafenibu vs docelowa populacja wnioskowanego programu lekowego – kluczowe kryteria kwalifikacji/dyskwalifikacji do programów lekowych.

Kryterium	Sorafenib (obowiązujący program B.5) [załącznik 10.4]	Atezolizumab + bewacyzumab (wnioskowany program) [załącznik 10.5]	Różnice?
Kryteria kwalifikacji			
Rozpoznanie	HCC – histologiczne lub cytologiczne lub typowy obraz w TC lub MR (przypadku pacjentów z marskością wątroby w wywiadzie ze zmianami o średnicy >1 cm)	[redacted]	■
Stadium zaawansowania	Nieobecność przerzutów poza wątrobą.	[redacted]	■
Możliwość zastosowania leczenia miejscowego lub lokoregionalnego	Brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność.	[redacted]	■
Wcześniejsze leczenie systemowe	Niestosowanie w przeszłości farmakologicznego leczenia przeciwnowotworowego z powodu HCC	[redacted]	■
Stan sprawności	0–1 wg WHO	[redacted]	■
Stan czynnościowy wątroby	A (Child-Pugh)	[redacted]	■
Obecność zmian	Obecność ≥ 1 zmiany mierzalnej wg RECIST	[redacted]	■
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu			
Choroby/stany współistniejące wykluczające kwalifikację	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane nadciśnienie tętnicze istotne schorzenia współistniejące uszkodzenie szpiku kostnego, nerek lub wątroby (na podst. kryteriów laboratoryjnych) 	[redacted]	■
		[redacted]	

Przeprowadzone wyżej porównanie kluczowych kryteriów kwalifikacji do programów B.5 oraz do wnioskowanego programu wskazuje, że [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Leki dostępne w ramach chemioterapii U dorosłych chorych z rozpoznaniem o kodzie ICD-10 C22.0 *Rak komórek wątroby* objęte refundacją są następujące leki stosowane w chemioterapii: karboplatyna, cisplatylna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, mitomycyna¹, winkrystyna oraz winorelbina (MZ 22/12/2020). Także stosowany m.in. w wymienianym w wytycznych NCCN schemacie FOLFOX kwas folinowy/lewofolinowy jest refundowany z katalogu chemioterapii „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”; obowiązujące decyzje wydano w lipcu 2019 r., zatem lek ten refundowany jest m.in. u chorych na HCC, w ramach aktualnego, szerokiego wskazania rejestracyjnego „zmniejszanie objawów toksyczności i zapobieganiu działania antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat w leczeniu cytotoksycznym oraz w przypadkach przedawkowania u dorosłych i u dzieci; w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym” (*ChPL Levofolic*). Natomiast inna składowa schematu FOLFOX, tj. oksaliplatyna, nie jest objęta refundacją u chorych na HCC.

Leki w toku oceny AOTMiT Przeprowadzony przegląd zleceń Ministra Zdrowia publikowanych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT nie wskazuje na możliwość objęcia refundacją dodatkowych terapii adresowanych do wnioskowanej populacji chorych na zaawansowanego HCC w okresie rozpatrywania wniosku o refundację terapii atezolizumab + bewacyzumab. Jedynym lekiem zarejestrowanym w ostatnich latach do stosowania we wnioskowanym wskazaniu, poza wnioskowaną terapią, jest lenwatynib. W BIP AOTMiT nie zidentyfikowano zleceń oceny dotyczącej stosowania tego leku w HCC.

Szczegółowe informacje dotyczące poziomu finansowania poszczególnych leków refundowanych u chorych na HCC zamieszczono w załączniku (rozdz. 10.4).

¹ Wg załącznika C.42 do wykazu leków refundowanych substancja czynna *mitomycinum* jest objęta refundacją u chorych z rozpoznaniem HCC (C 22.0), jednak w wykazie nie odnaleziono żadnego produktu leczniczego zawierającego tę substancję czynną

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

7.3 Terapie najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej

Z uwagi na ograniczenia dotyczące refundacji sorafenibu (tj. wykluczenie z obecnego programu B.5 pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym) oraz brak opublikowanych, aktualnych źródeł danych, pozwalających oszacować stosowanie w docelowej populacji chorych najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) i chemioterapii, [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 19. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.4 Terapie uznane za właściwe komparatory przez agencje HTA

Ostatni wniosek o refundację nowej technologii medycznej we wskazaniu I linii leczenia systemowego chorych na zaawansowanego HCC (bez możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub lokoregionalnego) był rozpatrywany przez AOTMiT w 2012 roku (ZLC nr 75/2012). Rozpatrywany wniosek dotyczył poszerzenia populacji kwalifikującej się do leczenia sorafenibem w programie lekowym o pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym (do czego jednak nie doszło). Wnioskodawca jako właściwy komparator

Tecentriq® (atezolizumab) | w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

dla sorafenibu wskazał „leczenie wspomagające + placebo” (BSC) i wybór ten został uznany przez AOTMiT za właściwy, „odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną, który może zostać zastąpiony przez wnioskowaną technologię” (*AWA Nexavar 2012*, s. 25). Pierwotnie, przed uruchomieniem aktualnie działającego programu lekowego, refundacja sorafenibu w populacji chorych na HCC, u których nie może być zastosowane leczenie miejscowe albo leczenie miejscowe jest nieskuteczne, została pozytywnie zarekomendowana w 2010 r. przez Prezesa AOTMiT (*REK Nexavar 2010*) – również w oparciu o porównanie z BSC (placebo).

Dotychczas AOTMiT nie oceniała żadnej technologii medycznej, która mogłaby zastąpić (całkowicie lub częściowo) sorafenib w rozpatrywanej populacji chorych. Pomimo rejestracji lenwatynibu (Lenvima) w rozważanym wskazaniu (w UE – od 2018 roku), w BIP AOTMiT nie zidentyfikowano jakiegokolwiek zlecenia oceny tego leku u chorych na HCC.

W dotychczas opublikowanych rekomendacjach zagranicznych agencji HTA (NICE, CADTH i PBAC, patrz: rozdz. 6.2) dla terapii skojarzonej atezolizumab + bewacyzumab, za właściwe komparatory uznawano zarejestrowane w rozpatrywanym wskazaniu inhibitory TKI – sorafenib i lenwatynib (odpowiednio do statusu refundacji wymienionych leków w Anglii i Walii, Kanadzie i Australii); przy czym w Anglii i Kanadzie przedłożono porównania z każdym z wymienionych leków, a w Australii uznano, że przedstawienie porównania z sorafenibem, jako lekiem reprezentatywnym dla aktualnej praktyki, jest wystarczające.

7.5 Wybrane komparatory

Na podstawie wyżej omówionych czynników determinujących wybór komparatorów w analizach HTA w Polsce, tj. statusu refundacji, pozycji w wytycznych klinicznych (ze szczególnym uwzględnieniem polskich towarzystw naukowych) oraz pozycji (częstości stosowania) w rzeczywistej praktyce klinicznej w docelowej populacji pacjentów, jako właściwe komparatory dla terapii atezolizumabem, w skojarzeniu z bewacyzumabem, wskazano:

- sorafenib – w subpopulacji chorych bez rozsiewu pozawątrobowego;
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC; ang. *best supportive care*) – w subpopulacji chorych z obecnością przerzutów poza wątrobą.

Sorafenib w monoterapii jest lekiem zarejestrowanym w rozpatrywanym wskazaniu i stanowi aktualny standard opieki medycznej chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HCC, niekwalifikujących się do leczenia miejscowego lub lokoregionalnego (lub u których takie leczenie okazało się

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

nieskuteczne), na co wskazują zarówno polskie, jak i zagraniczne wytyczne kliniczne. Jest to terapia refundowana w ramach programu lekowego, jednak jej finansowanie ograniczone jest do subpopulacji chorych bez przerzutów poza wątrobą – z tego względu leczenie sorafenibem uznano za aktualną praktykę kliniczną wyłącznie we wspomnianej subpopulacji pacjentów. Status sorafenibu jako aktualnej praktyki klinicznej w subpopulacji chorych na HCC, w której lek ten jest refundowany (tj. bez rozsiewu poza-wątrobowego) [REDACTED]

[REDACTED] Sorafenib został ponadto uznany (razem z lenwatinibem, który jednak nie jest w Polsce refundowany ani stosowany) za właściwy komparator dla wnioskowanej technologii medycznej przez agencje HTA, które przeprowadziły już proces oceny HTA dla atezolizumabu z bewacyzumabem (tj. NICE, CADTH i PBAC). Szczegółowy opis zasad leczenia sorafenibem zamieszczono w załączniku 10.3.

Najlepsze leczenie wspomagające zostało uznane za właściwy komparator / aktualną praktykę (dominujący sposób postępowania) u chorych z przerzutami poza wątrobą z uwagi na brak refundacji sorafenibu w tej subpopulacji chorych, a także brak refundacji jakiegokolwiek innej, aktywnej terapii, spośród zalecanych w polskich i/lub zagranicznych wytycznych klinicznych (atezolizumab z bewacyzumabem, lenwatinib lub – u wybranych chorych – chemioterapia FOLFOX, najlepiej w ramach badań klinicznych). Żadne z towarzystw naukowych, polskich lub zagranicznych, których wytyczne poddano przeglądowi w ramach APD (opublikowane w 2015 r. lub później) nie zaleca stosowania klasycznej chemioterapii (poza wspomnianą, słabą rekomendacją NCCN dla nier refundowanego w Polsce schematu FOLFOX) w I linii leczenia systemowego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HCC. [REDACTED]

[REDACTED]

Najlepsze leczenie wspomagające zostało ponadto uznane za najlepszy i wystarczający komparator w przeprowadzonych uprzednio ocenach AOTMiT dotyczących refundacji sorafenibu we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym dla atezolizumabu z bewacyzumabem (w 2012 i 2009 roku). Na brak uznanych za standard, aktywnych terapii, dostępnych w Polsce dla chorych na HCC z przerzutami poza wątrobę wskazują także rozpatrywane w 2020 r. przez AOTMiT wnioski o refundację sorafenibu w I linii leczenia systemowego w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej, u chorego z przerzutami HCC do kości (ZLC nr 126/2020) i nadnerczy (ZLC nr 190/2020).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

W tabeli poniżej zestawiono kluczowe argumenty, które zadecydowały o wyborze bądź odrzuceniu poszczególnych terapii, rozpatrywanych jako potencjalne technologie opcjonalne, jako właściwych komparatorów.

Tabela 20. Zestawienie potencjalnych technologii opcjonalnych, z argumentami za i przeciw wyborowi danej terapii jako komparatora.

Potencjalne technologie opcjonalne	Argumenty za/przeciw wyborowi	Decyzja
sorafenib	<p>ZA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia zarejestrowana w docelowej populacji chorych • terapia refundowana w docelowej populacji chorych, z ograniczeniem do subpopulacji pacjentów bez przerzutów poza wątrobą • terapia rekomendowana w docelowej populacji chorych przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej (przy czym w polskich wytycznych PTOK zaznaczono, że korzyści w subpopulacji chorych z przerzutami poza wątrobą są mniejsze, niż u chorych z nowotworem ograniczonym do tego narządu) • aktualna praktyka kliniczna w docelowej populacji chorych [REDAKTOWANE] <p>PRZECIW:</p> <p>– brak</p>	TAK – w subpopulacji chorych bez rozsiewu pozawątrobowego
lenwatynib	<p>ZA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia zarejestrowana w docelowej populacji chorych • terapia rekomendowana w docelowej populacji chorych w nowszych (zagranicznych) wytycznych praktyki klinicznej • terapia wskazywana jako właściwy komparator dla atezolizumabu z bewacyzumabem przez zagraniczne agencje HTA (NICE, PBAC, CADTH) <p>PRZECIW:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia nieobjęta refundacją u chorych na HCC w Polsce (a także brak zlecenia oceny w BIP AOTMiT w rozważanym wskazaniu – co wskazuje na brak możliwości objęcia refundacją tej terapii w Polsce w najbliższym czasie) • z uwagi na brak finansowania, terapia nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w Polsce • brak zauważalnej obecności w polskiej praktyce klinicznej [REDAKTOWANE] 	NIE
BSC	<p>ZA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak refundacji którejkolwiek z terapii zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej w docelowej populacji chorych, tj. atezolizumabu z bewacyzumabem, sorafenibu, lenwatynibu lub schematu FOLFOX (słaba rekomendacja NCCN) • ścieżka postępowania najczęściej podejmowana w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z przerzutami poza wątrobą [REDAKTOWANE] • postępowanie uznane za właściwy i wystarczający komparator w ocenie sorafenibu przez AOTMiT, we wskazaniu zgodnym z wnioskiem dla atezolizumabu z bewacyzumabem • AOTMiT rozpatrywała 2 wnioski o refundację sorafenibu w I linii leczenia systemowego (u pacjentów z przerzutami poza wątrobą) w ramach RDTL i nie zostały one odrzucone ze względów formalnych – co potwierdza brak dostępności standardowych terapii I linii w Polsce w rozważanej subpopulacji pacjentów • najtańsza z rozpatrywanych technologii opcjonalnych 	TAK – w subpopulacji chorych z rozsiewem pozawątrobowym

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Potencjalne technologie opcjonalne	Argumenty za/przeciw wyborowi	Decyzja
	<p>PRZECIW:</p> <ul style="list-style-type: none"> – brak 	
doksorubicyna (w monoterapii)	<p>ZA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia refundowana w docelowej populacji chorych <p>PRZECIW:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia niezalecana, ze względu na brak wpływu na przeżycie i niski odsetek odpowiedzi, przez polskie, jak i zagraniczne wytyczne kliniczne (wg NCCN stosowanie chemioterapii w docelowej populacji powinny być ograniczone do badań klinicznych) • [redacted] nie można jej uznać za interwencję reprezentującą standardową, aktualną praktykę kliniczną • terapia niewskazana jako właściwy komparator przez AOTMiT w ocenie sorafenibu, we wskazaniu odpowiadającym wnioskowanemu dla atezolizumabu z bewacyzumabem • terapia niewskazywana wśród właściwych komparatorów dla atezolizumabu z bewacyzumabem przez zagraniczne agencje HTA 	NIE
inne refundowane chemioterapie	<p>ZA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie refundowane w docelowej populacji chorych <p>PRZECIW:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie niezalecane przez polskie, jak i zagraniczne wytyczne kliniczne (wg NCCN stosowanie chemioterapii w docelowej populacji powinny być ograniczone do badań klinicznych) • [redacted] nie można ich uznać za interwencje reprezentujące standardową, aktualną praktykę kliniczną • terapie niewskazywane jako właściwe komparatory przez AOTMiT w ocenie sorafenibu, we wskazaniu odpowiadającym wnioskowanemu dla atezolizumabu z bewacyzumabem • terapie niewskazywane wśród właściwych komparatorów dla atezolizumabu z bewacyzumabem przez zagraniczne agencje HTA 	NIE
chemioterapia w schemacie FOLFOX	<p>ZA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jedna z terapii zalecanych w docelowej populacji chorych przez NCCN <p>PRZECIW:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecenie NCCN wobec schematu FOLFOX jest słabe (kategoria 2B), w kategorii terapii zalecanych do stosowania „w szczególnych sytuacjach klinicznych” i opatrzone zastrzeżeniem, że dane wspierające zastosowanie tej terapii są ograniczone, a stosowanie chemioterapii w rozpatrywanym wskazaniu powinno mieć miejsce (preferencyjnie) w ramach badań klinicznych • brak tej terapii w zaleceniach innych towarzystw naukowych (niż NCCN) • schemat nierefundowany w Polsce (brak refundacji jednej ze składowych – oksaliplatyny) • [redacted] 	NIE
niwolumab w monoterapii	<p>ZA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jedna z terapii zalecanych w I linii leczenia systemowego chorych na zaawansowanego HCC przez NCCN <p>PRZECIW:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecenie NCCN jest słabe (kategoria 2B), w kategorii terapii zalecanych do stosowania „w szczególnych sytuacjach klinicznych” i ograniczone do pacjentów niekwalifikujących się do leczenia inhibitorem TKI ani innym leczeniem antyangiogennym (bewacyzumab jest lekiem antyangiogennym, zatem niwolumab mógłby być rozważany, zgodnie z cytowanym 	NIE

Tecentriq® (atezolizumab) | w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Potencjalne technologie opcjonalne	Argumenty za/przeciw wyborowi	Decyzja
	<p>zaleceniem NCCN, do stosowania wyłącznie u pacjentów, u której nie można zastosować wnioskowanej terapii atezolizumabem z bewacyzumabem)</p> <ul style="list-style-type: none"> • lek niezarejestrowany w I linii leczenia systemowego u chorych z rozpoznaniem HCC, ani przez EMA, ani przez FDA • brak refundacji w Polsce w docelowej populacji chorych 	

† oprócz omówionej odrębnie doksorubicyny u chorych z rozpoznaniem HCC (z wyjątkiem leków refundowanych wyłącznie u dzieci) refundowane są chemioterapie: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, mitomycyna, winkrystyna, winorelbina; kwas folinowy/lewofolinowy – w ramach schematów skojarzonych (MZ 22/12/2020)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT w ocenie korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia choroby oraz jakości życia, a także bezpieczeństwa terapii (AOTMiT 2016). Z kolei zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) w przedrejestracyjnej ocenie leków przeciwnowotworowych wśród punktów końcowych należy uwzględnić parametry, których ocena pozwoli na zapewnienie rzetelnych i przekonujących danych świadczących o korzyści, jaką dany pacjent może uzyskać po zastosowaniu weryfikowanej technologii medycznej (EMA 2017a). Zbliżone zalecenia zawarto w dokumencie opublikowanym w 2018 roku przez amerykańską agencję FDA (FDA 2018).

Jedyną metodą, która może prowadzić do wyleczenia chorego na HCC jest leczenie chirurgiczne (Herman 2015); wnioskowany program jest jednak adresowany do pacjentów, u których ani leczenie chirurgiczne, ani inne terapie miejscowe lub lokoregionalne nie mogą już być zastosowane lub są nieskuteczne. Głównym celem leczenia u chorych kwalifikowanych do wnioskowanego programu jest zatem wydłużenie przeżycia, przy nie pogorszonej lub poprawionej jakości życia.

Ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) stanowi „złoty standard” oceny terapii onkologicznych. Zarówno EMA jak i FDA wskazują, że parametr OS stanowi uniwersalny punkt końcowy umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego pełna (ostateczna) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej (tj. w badaniach III fazy) z uwagi na zbyt długi okres obserwacji wymagany do wystąpienia odpowiednio dużej liczby zgonów i/lub też wyniki mogą być komplikowane przez kolejne, liczne linie leczenia u obserwowanych pacjentów. Efektywność kliniczna nowych terapii przeciwnowotworowych może zatem być i w praktyce niejednokrotnie jest początkowo wykazywana na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych innych niż OS (EMA 2017a, EMA 2017b, FDA 2018). W wytycznych EMA (EMA 2017a, EMA 2017b) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, także punkty końcowe, jak odsetek wyleczeń (ang. *cure rate*) i przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*). Z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny niż OS, ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia (FDA 2018).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wnioskowana terapia stanowi pierwszą linię leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego HCC. Z uwagi na bardzo złe rokowanie docelowej grupy chorych (średni czas przeżycia chorych z HCC niekwalifikujących się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy; *Herman 2015*) ocena wpływu nowej terapii na OS powinna być możliwa w ramach badania klinicznego, w kilkuletnim lub krótszym horyzoncie czasowym.

Jednocześnie na OS mogą wpływać terapie systemowe II i kolejnych linii, stąd istotna jest ocena wyników leczenia także na podstawie występowania zdarzeń innych niż zgon, których ocena nie jest zakłócana potencjalnym niezbalansowaniem kolejnych linii leczenia. Poza oceną całkowitego przeżycia, jakości życia i bezpieczeństwa, dodatkowy, lecz istotny z punktu widzenia prowadzenia terapii onkologicznej chorego z zaawansowanym nowotworem złośliwym, punkt końcowy, stanowi ocena odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby (jednocześnie kolejne linie leczenia nie mają zakłócającego wpływu na wyniki oceny przeżycia bez progresji choroby i oceny odpowiedzi).

Mając na uwadze cele leczenia i rokowanie w docelowej grupie chorych oraz zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT i przytoczonymi wyżej zaleceniami doboru punktów końcowych w badaniach oceniających terapię przeciwnowotworową, jako punkty końcowe analizy skuteczności wnioskowanej terapii atezolizumabem z bewacyzumabem wybrano następujące wyniki: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), uzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) i jakość życia (QoL, ang. *quality of life*).

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia oraz kategorii ciężkich AEs (ang. *serious adverse events*). Ponadto, wskazane jest poszerzenie zakresu informacji w ocenie bezpieczeństwa poza wyniki badań klinicznych i obserwacyjnych, o komunikaty i analizy wydawane przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA i FDA, jak również rejestry działań niepożądanych wskazane w Wytycznych AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

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

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu, stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w 1. linii systemowego leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, u których nie ma możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne. Ocena efektywności klinicznej zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.0 (Higgins 2019).

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS (P – populacja, I – interwencja, C – komparatory, O – punkty końcowe / miara wyniku, S – rodzaj / metodyka badań). Ustalone kryteria PICOS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej – przegląd systematyczny badań pierwotnych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy (HCC) ▪ brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych, lub ich nieskuteczność ▪ niestosowanie w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego ▪ wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy na HCC, u których jest możliwość podjęcia skutecznego leczenia chirurgicznego lub lokoregionalnego ▪ chorzy otrzymujący wcześniej leczenie systemowe w HCC ▪ inne populacje chorych, niespełniających kryteriów włączenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atezolizumab, stosowany w dawce 1200 mg, w skojarzeniu z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg masy ciała, stosowane we wlewie dożylnym co trzy tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atezolizumab w innym schemacie skojarzonym lub monoterapii ▪ dawkowanie niezgodne z zalecanym ▪ inne terapie niespełniające kryteriów włączenia

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sorafenib +/- placebo (chorzy spełniający kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, tj. bez przerzutów poza wątrobą) ▪ najlepsze leczenie wspomagające (BSC) +/- placebo (chorzy z rozsiewem pozawątrobowym) ▪ <u>dotatkowo celem możliwości oceny wyko-</u> <u>nania porównania pośredniego</u>: badania porównujące sorafenib z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) +/-placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sorafenib w schematach skojarzonych ▪ lenwatinib ▪ niwolumab ▪ inne terapie niespełniające kryteriów włączenia ▪ włączano badania prowadzone w populacji ogólnej (z i bez rozsiewu pozawątrobowego) poszukując następnie wyników w poszczególnych podgrupach
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeżycie całkowite (OS) ▪ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ▪ ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) ▪ jakość życia (QoL) ▪ bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ parametry farmakokinetyczne ▪ parametry farmakodynamiczne
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Atezolizumab+bewacyzumab</u>: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji (z lub bez grupy kontrolnej), badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje ▪ <u>Porównanie pośrednie</u>: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania na zwierzętach ▪ opracowania wtórne ▪ badania <i>in vitro</i> ▪ serie przypadków ▪ opisy przypadków ▪ analizy ekonomiczne ▪ abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

Z uwagi na fakt, że we wstępnym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano badań, w których wnioskowaną interwencję porównywano z komparatorem właściwym dla subpopulacji chorych z rozsiewem pozawątrobowym (EHS), tj. BSC, w PICOS zdefiniowano dodatkowe kryteria selekcji badań do porównania pośredniego przez wspólny komparator – sorafenib. W odniesieniu do populacji docelowej, do porównania pośredniego powinny być włączane zarówno badania przeprowadzone w populacji chorych z EHS, jak i badania w szerszej populacji, w ramach których należy poszukiwać wyników dla subpopulacji z EHS.

W wyszukiwaniu nie będą stosowane ograniczenia czasowe. Do przeglądu włączane będą publikacje w języku polskim lub angielskim.

W analizie klinicznej zostaną także uwzględnione raporty HTA i przeglądy systematyczne, w których przedstawiono informacje na temat oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w docelowej populacji chorych na HCC, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (zdefiniowanie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT (*EudraVigilance* - EMA, *VigiAccess™* - WHO Uppsala Monitoring Center), informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL Tecentriq.

9.2 Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Tecentriq, stosowanego z bewacyzumabem, należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego HCC ujawniają się w ciągu całego życia chorego (*AOTMiT 2016*).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktów Tecentriq i Avastin w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*) należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, zostanie rozważone uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa). Przeprowadzenie analizy z uwzględnieniem kosztów pośrednich i perspektywy społecznej będzie możliwe jedynie w przypadku dostępności wiarygodnych danych możliwych do przyjęcia w stanach choroby/zdrowia wyróżnionych w przebiegu życia pacjenta z rozważanej populacji.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy przeprowadzić przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania ATEZO+BEWA we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej będzie uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq, stosowanego z bewacyzumabem, w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia atezolizumab + bewacyzumab jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych według wnioskowanych warunków; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktów Tecentriq i Avastin w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych oraz historycznych danych dotyczących refundacji leków (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych) określona zostanie roczna liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe oszacowana zostanie przyszła pozycja rynkowa wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący zostanie określony w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia I linii zaawansowanego HCC, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych i wytycznych klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia będzie uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu rozważone zostaną wa-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

rianty skrajne: minimalny i maksymalny. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) w analizie zostanie przyjęty co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zgodnie z zaleceniami, w analizie uwzględnione zostaną nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia (koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych) i po progresji choroby, a obliczenia zostaną dokonane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie ocenie poddany zostanie także wpływ podjęcia refundacji wnioskowanej technologii medycznej na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Skale

10.1.1 Skala sprawności ECOG

Tabela 22. Skala sprawności fizycznej wg *Eastern Cooperative Oncology Group (SH-PTG 2016)*.

Stopień sprawności	Kryteria oceny
0	zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, pacjent spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, pacjent spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, pacjent spędza w łóżku cały dzień
5	stan przedagonalny

10.1.2 RECIST

RECIST (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) to skala uwzględniająca kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych. Klasyfikacja została opracowana w 2000 r. i następnie zaktualizowana w 2009 r. (RECIST 1.1). Kryteria RECIST 1.1 są standardem oceny odpowiedzi w badaniach klinicznych. W rutynowej praktyce w ocenie odpowiedzi na leczenie większości nowotworów litych obowiązuje stosowanie kryteriów RECIST (*Płużański 2014*).

Kryteria RECIST uwzględniają ocenę odpowiedzi na leczenie na podstawie wykonanego badania obrazowego, analizując dwa rodzaje zmian: **zmiany mierzalne** (tzw. zmiany docelowe, z ang. *target lesions*) oraz **zmiany niemierzalne** (tzw. zmiany nie docelowe, z ang. *non-target lesions*). Pomiaru zmiany dokonuje się w płaszczyźnie osiowej biorąc pod uwagę największy wymiar zmiany. Aby zmiana została uznana za mierzalną jej wymiar musi wynosić ≥ 10 mm w spiralnej TK lub ≥ 20 mm w niespiralnej TK. Aby poprawnie dokonać analizy odpowiedzi na leczenie należy wybrać co najmniej 10 zmian docelowych. W jednym narzędziu maksymalnie 5 zmian docelowych. W zależności od zaobserwowanych zmian wyróżnia się:

- **odpowiedź całkowitą** (CR, z ang. *complete response*) – zdefiniowaną jako ustąpienie wszystkich zmian, co musi zostać potwierdzone po 4 tygodniach;
- **odpowiedź częściową** (PR, z ang. *partial response*) – zdefiniowaną jako zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w stosunku do badania wyjściowego, co musi być potwierdzone po 4 tygodniach;

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- progresję choroby (PD, z ang. *progressive disease*) – zdefiniowaną jako zwiększenie sumy największych wymiarów zmian docelowych o $\geq 20\%$ w porównaniu z najmniejszą odnotowaną sumą wymiarów zmian lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany albo jednoznacznie progresję zmian nie docelowych;
- stabilizację choroby (SD, z ang. *stable disease*) – stwierdza się, gdy nie są spełnione kryteria odpowiednie dla PR lub PD (*Therasse 2000*).

Zaktualizowane kryteria RECIST 1.1 uwzględniały pewnie zmiany. Dokonując pomiaru zmiany nowotworowej wciąż należy uwzględnić największy wymiar płaszczyzny osiowej. Jednakże w przypadku oceny węzłów chłonnych pomiaru dokonuje się w osi krótkiej. Zmiana mierzalna dotyczy zmiany o wymiarze ≥ 10 mm w badaniu TK (przy grubości warstwy < 5 mm). W przypadku węzłów chłonnych zmianą mierzalną nazywa się zmianę o wymiarze ≥ 15 mm (węzły o wym. ≥ 10 mm lecz < 15 mm to zmiany niemierzalne, a węzły < 10 mm nie są patologiczne). Celem oceny odpowiedzi na leczenie należy wybrać maksymalnie 5 zmian docelowych, a w jednym narządzie można wybrać maksymalnie 2 zmiany docelowe. W zaktualizowanych kryteriach RECIST 1.1 zniesiono wymóg wykonania badania obrazowego po minimum 4 tygodniach leczenia. Wymóg ten dotyczy tylko pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych bez randomizacji, w których pierwszorzędowym punktem końcowym jest ocena odpowiedzi na leczenie. Warunkiem potwierdzenia odpowiedzi całkowitej w węzłach chłonnych jest potwierdzenie wymiarów węzłów < 10 mm w osi krótkiej. W przypadku progresji choroby dodatkowo należy stwierdzić zwiększenie się sumy wymiarów zmian o ≥ 5 mm. Zmiany niemierzalne to zmiany < 10 mm, węzły chłonne o wym. 10-15 mm w osi krótkiej oraz inne zmiany (np. osteoblastyczne przerzuty kostne, wysięki nowotworowe, zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych czy zmiany o typie *lymphangitis carcinomatosa*). Nie ma konieczności podawania wymiarów zmian uznanych za nie docelowe (*Eisenhauer 2009*). W tabeli poniżej przedstawiono ogólną charakterystykę odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1.

Tabela 23. Charakterystyka ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 (*Eisenhauer 2009*).

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana
CR	CR	CR	0
PR	CR/PR PR	nie-CR i nie-PD nie-PD	0 0
SD	SD	nie-PD	0
PD	PD	każda odpowiedź	1 lub 0
	każda odpowiedź każda odpowiedź	PD każda odpowiedź	1 lub 0 0

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (z ang. *complete response*); **PR** – częściowa odpowiedź na leczenie (z ang. *partial response*); **SD** – choroba stabilna (z ang. *stable disease*); **PD** – progresja choroby (z ang. *progressive disease*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

10.1.3 iRECIST

Niedawne wprowadzenie do terapii onkologicznych nowych leków z grupy immunoterapii oraz odmienności w mechanizmie ich działania opracowano zmodyfikowane kryteria oceny odpowiedzi na leczenie – iRECIST. Kryteria iRECIST oparte są na istniejącej klasyfikacji RECIST 1.1 wzbogaconej przedrostkiem „i” odnoszącym się do pojęcia „immunologiczny” (z ang. *immune*). Terminy określające odpowiedź na leczenie: całkowita, częściowa, choroba stabilna – również zostały opatrzone powyższym przedrostkiem (iCR, iPR, iSD). Ustalony został również skrót iUPD odnoszący się do immunologicznie niepotwierdzonej progresji choroby (z ang. *unconfirmed progressive disease*). W iRECIST możliwa jest również ocena nowych docelowych (z ang. *new lesions, target*) i nowych nie docelowych zmian (z ang. *new lesions, non-target*). Główne zasady służące ocenie obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie uległy zmianie w stosunku do RECIST 1.1. Istotną modyfikacją jest możliwość „resetowania” oceny odpowiedzi jeżeli po stwierdzeniu progresji choroby w kolejnym badaniu obserwuje się zmniejszenie wymiarów guza. Ponadto w klasyfikacji iRECIST PD jest definiowane jako iUPD jednak wymaga potwierdzenia na podstawie dalszego powiększania się zmiany, pojawienia się kolejnych nowych zmian w odpowiedniej kategorii, w której początkowo stwierdzono progresję choroby lub progresji choroby w kategorii, która wcześniej nie spełniała kryteriów PD. Aby można było ocenić odpowiedź jako progresję potwierdzoną iCPD (z ang. *immune confirmed progressive disease*), iUPD musi wystąpić jeszcze raz (w porównaniu z najmniejszymi odnotowanymi wymiarami zmian – *nadir*) oraz zostać potwierdzona w kolejnym badaniu obrazowym. Jeśli takiej zmiany się nie obserwuje to znów należy ocenić jako iUPD, które w trakcie trwania terapii może występować wielokrotnie. W przypadku zmian docelowych progresja choroby zostaje potwierdzona, jeśli w kolejnym badaniu (po upływie 4-8 tyg. od iUPD) obserwuje się zwiększenie sumy wymiarów zmian o ≥ 5 mm. W kategorii zmian nie docelowych obowiązują podobne zasady. W przypadku pojawienia się nowych zmian spełniających kryteria iUPD leczenie powinno być kontynuowane (pod warunkiem stabilnego stanu pacjenta), a nowe zmiany powinny być określone jako mierzalne lub niemierzalne. Pomiaru należy dokonać na 5 zmianach (nie więcej niż 2 w narządzie). Nie należy dodawać sumy wymiarów nowych zmian docelowych do sumy wymiarów oryginalnych zmian określonych w badaniu wyjściowym (Seymour 2017).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

10.2 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej (zachowano kolejność prezentacji poszczególnych dokumentów w rozdziale 2.10). Towarzystwa naukowe / panele eksperckie nieujęte w poniższej tabeli nie zdefiniowały kategorii dowodów naukowych ani rekomendacji w cytowanych dokumentach.

Tabela 24. Klasyfikacje siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.

Klasyfikacje siły zaleceń i jakości dowodów naukowych	
<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>	
Typy rekomendacji (z ang. <i>Types of Recommendations</i>)	
Oparta na dowodach naukowych	Wystarczające dowody pochodzące z opublikowanych badań do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej
Formalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane jako niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego, panel ekspertów przeprowadził proces formalnego konsensusu dotyczącego tej rekomendacji, która jest uważana za aktualnie najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej. Członkowie panelu mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji (silna, umiarkowana, słaba). Wyniki formalnego konsensusu są podsumowane w rekomendacjach i przedstawione w danych zawartych w suplemencie.
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane za niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Rekomendacja jest uważana za najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu ekspertów. Członkowie panelu zgadzają się, że formalny konsensus nie jest wymagany z przyczyn przedstawionych w przeglądzie systematycznym i dyskusji. Autorzy mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji.
Brak rekomendacji	Brak wystarczających dowodów lub zgody na zawarcie rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej w danym momencie. Panel ekspertów uznał dostępne dowody za niewystarczające i stwierdzono, że jest to mało prawdopodobne, aby formalny konsensus osiągnął poziom porozumienia wymagany do wydania zalecenia.
Siła rekomendacji (z ang. <i>Strength of Recommendations</i>)	
Silna	Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na: <ul style="list-style-type: none"> ▪ silnych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają szkodę) ▪ spójnych wynikach bez lub z małymi wyjątkami ▪ niewielkich lub żadnych podejrzaniach niskiej jakości badań ▪ zgodności wśród ekspertów panelu Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.
Umiarkowana	Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ograniczonych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) ▪ spójne wyniki bez lub z małymi wyjątkami ▪ małe lub brak podejrzeń o słabej jakości badań ▪ zgodność wśród ekspertów panelu Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.
Słaba	Istnieje niewielkie przekonanie, że zalecenie stanowi najlepszą praktykę. Rekomendacja w oparciu o: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ograniczone dowody wskazujące na rzeczywisty zysk netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) ▪ spójne wyniki z istotnymi wyjątkami ▪ podejrzenie słabej jakości badań ▪ zgodność wśród ekspertów panelu Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Klasyfikacje siły zaleceń i jakości dowodów naukowych	
Jakość dowodów naukowych (z ang. <i>Rating Strength of Evidence</i>)	
Wysoka	Silne przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu (tj. równowagę korzyści vs szkody) i że dalsze badania nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu.
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu, jednak mogą zmienić jego wielkość.
Niska	Niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i kierunek tego efektu.
Niewystarczająca	Dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć więcej informacji w tym temacie. Wykorzystanie opinii eksperckiej z konsensusu jest uzasadnione w celu uzyskania wyników związanych w temacie.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	
Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (NCCN Categories of Evidence and Consensus)	
1	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2A	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
3	Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe
Kategorie preferencji (NCCN Categories of Preference)	
Interwencja preferowana	Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej
Inna rekomendowana interwencja	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo
Interwencja przydatna w określonych sytuacjach klinicznych	Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)
Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe	
European Society of Medical Oncology (ESMO)	
Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną- silna rekomendacja
II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością	B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią- ogólnie rekomendowane
III – prospektywne badania kohortowe	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie
IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane
V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Klasyfikacje siły zaleceń i jakości dowodów naukowych		
<i>European Association for the Study of the Liver (EASL)</i>		
Poziom dowodów naukowych		
	Poziom dowodów	Wiarygodność dowodów
Wysoki	Dane pochodzą z metaanaliz lub przeglądów systematycznych lub (wielu) RCT wysokiej jakości	Dalsze badania raczej nie zmieniają wiarygodności w oszacowaniu korzyści i ryzyka
Umiarkowany	Dane pochodzą z jednego RCT lub wielu badań nie-RCT	Dalsze badania (jeśli przeprowadzone) prawdopodobnie będą wpływały na wiarygodność oszacowanych korzyści i ryzyka i mogą zmienić ocenę
Niski	Małe badania, retrospektywne badań obserwacyjne, rejestry.	Wszelkie oszacowanie efektu jest niepewne
Siła rekomendacji		
Silna	technologia może, powinna być stosowana lub jest rekomendowana przez EASL	
Słaba	technologia może być stosowana lub EASL sugeruje jej zastosowanie	

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

10.3 Opis komparatora

10.3.1 Sorafenib

Terapię sorafenibem scharakteryzowano w tabeli poniżej, w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Nexavar, z dnia 9 października 2020 r. (*ChPL Nexavar*).

Tabela 25. Opis komparatora – charakterystyka produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) (*ChPL Nexavar*).

Komparator	Nexavar (sorafenib)
Podmioty odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bayer AG 51368 Leverkusen Niemcy
Preparaty, na podstawie których scharakteryzowano lek	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nexavar 200 mg tabletki powlekane
Grupa farmakoterapeutyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Kod ATC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L01XE05
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania:</u></p> <p>Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza <i>in vitro</i>. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Wchłanianie i dystrybucja:</u></p> <p>Po podaniu tabletek sorafenibu średnia względna biodostępność wynosi 38- 49 % w porównaniu z roztworem do podawania doustnego. Całkowita biodostępność nie jest znana. Po podaniu doustnym sorafenib osiąga najwyższe stężenia w osoczu po około 3 godzinach. Wchłanianie sorafenibu podanego wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem było o 30 % mniejsze w porównaniu do podania leku na czczo. Średnie wartości C_{max} i AUC zwiększały się mniej niż proporcjonalnie w dawkach większych niż 400 mg, podawanych dwa razy na dobę. Wiązanie sorafenibu z białkami ludzkiego osocza wynosi <i>in vitro</i> 99,5 %. Wielokrotne podawanie sorafenibu przez 7 dni prowadziło do 2,5 do 7-krotnej kumulacji w porównaniu do podania pojedynczej dawki. Stężenie stacjonarne sorafenibu w osoczu uzyskuje się w ciągu 7 dni, a wskaźnik <i>peak to trough</i> dla średnich</p>

Tecentriq® (atezolizumab) | w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Komparator	Nexavar (sorafenib)
	<p>wartości stężeń jest mniejszy niż 2. Stężenie stacjonarne sorafenibu podawanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę oceniano u pacjentów z DTC, RCC i HCC. Największe średnie stężenie obserwowano u pacjentów z DTC (około dwukrotności stężenia obserwowanego u pacjentów z RCC i HCC), pomimo dużej zmienności pośród wszystkich rodzajów nowotworów. Przyczyna zwiększonego stężenia leku u pacjentów z DTC jest nieznaną.</p> <p><u>Metabolizm i eliminacja</u></p> <p>Okres półtrwania eliminacji sorafenibu wynosi w przybliżeniu 25- 48 godzin. Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i ulega przemianom oksydacyjnym zależnym od CYP3A4 oraz przemianie do glukuronidów w wyniku działania UGT1A9. Sprzężony sorafenib może być rozszczepiony w przewodzie pokarmowym w wyniku działania bakteriowej glukuronidazy, co umożliwia reabsorpcję niesprzężonej substancji czynnej. Wykazano, że jednoczesne podawanie neomycyny zakłóca ten proces, zmniejszając średnią biodostępność sorafenibu o 54%. Sorafenib stanowi około 70- 85 % krążących analizowanych substancji w osoczu w stanie stacjonarnym. Zidentyfikowano 8 metabolitów sorafenibu, spośród których 5 wykryto w osoczu. Głównym metabolitem sorafenibu krążącym w osoczu jest pirydino-N-tlenek, wykazujący <i>in vitro</i> aktywność podobną do sorafenibu. Metabolit ten stanowi około 9- 16 % krążących analizowanych substancji w stanie stacjonarnym. Po doustnym podaniu 100 mg sorafenibu w postaci roztworu odzyskano 96 % tej dawki w ciągu 14 dni, przy czym 77 % dawki było wydalone z kałem i 19 % z moczem w postaci glukuronidów. Niezmieniony sorafenib, stanowiący 51 % podanej dawki, wykryto w kale, lecz nie w moczu co wskazuje, że wydalanie substancji czynnej z żółcią w stanie niezmienionym może odgrywać rolę w eliminacji sorafenibu.</p> <p><u>Farmakokinetyka w poszczególnych populacjach</u></p> <p>Analiza danych demograficznych wskazuje, że nie ma zależności pomiędzy farmakokinetyką i wiekiem (do 65 lat), płcią lub masą ciała.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę sorafenibu u dzieci i młodzieży.</p> <p><i>Rasa</i></p> <p>Nie ma żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce między osobami rasy kaukaskiej i rasy azjatyckiej.</p> <p><i>Niewydolność nerek</i></p> <p>W czterech badaniach klinicznych I fazy ekspozycja na sorafenib w stanie stacjonarnym była podobna u chorych z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z ekspozycją u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W badaniu farmakologii klinicznej (pojedyncza dawka 400 mg sorafenibu) nie stwierdzono zależności między ekspozycją na sorafenib a czynnością nerek u osób z prawidłowym ich funkcjonowaniem, łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Nie ma danych dotyczących chorych, którzy wymagają dializowania.</p> <p><i>Niewydolność wątroby</i></p> <p>U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), z niewydolnością wątroby stopnia A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh (łagodna do umiarkowanej) wartości ekspozycji były porównywalne i mieściły się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów bez zaburzenia czynności wątroby. Farmakokinetyka sorafenibu u chorych z niewydolnością wątroby wg klasyfikacji Child-Pugh, stopień A i B, bez raka wątrobowokomórkowego była podobna do farmakokinetyki u zdrowych ochotników. Nie ma danych dotyczących chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i w tej populacji pacjentów ekspozycja może być zwiększona.</p>

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Komparator	Nexavar (sorafenib)
Wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rak wątrobowokomórkowy – Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. ▪ Rak nerkowokomórkowy – Nexavar jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii. ▪ Zróżnicowany rak tarczycy – Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Leczenie produktem Nexavar powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Dawkowanie Zalecana dawka Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.</p> <p>Dostosowanie dawkowania Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafenibu. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do dwóch tabletek po 200 mg sorafenibu raz na dobę.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nexavar u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).</p> <p><i>Niewydolność nerek</i> Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u chorych wymagających dializowania. Zaleca się monitorowanie bilansu płynów ustrojowych organizmu i elektrolitów u pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek.</p> <p><i>Niewydolność wątroby</i> Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).</p> <p>Sposób podawania Podanie doustne Zaleca się, aby tabletki Nexavar przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki Nexavar należy podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Toksyczność dermatologiczna Zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) i wysypka to najczęstsze z działań niepożądanych wywoływanych przez sorafenib. Nasilenie wysypki i zespołu dłoniowopodeszwowego przyjmuje zwykle stopień 1 i 2 wg klasyfikacji CTC (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>), a objawy pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia sorafenibem. W leczeniu objawów toksyczności skórnej można zastosować leki miejscowe, aby zmniejszyć objawy, czasowo przerwać leczenie sorafenibem i (lub) zmodyfikować jego dawkowanie, a w ciężkich lub utrzymujących się zmianach całkowicie zaprzestać stosowania sorafenibu.</p>

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Komparator	Nexavar (sorafenib)
	<p>Nadciśnienie tętnicze</p> <p>U chorych leczonych sorafenibem zaobserwowano częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego. Zwykle było to nadciśnienie łagodne lub umiarkowane, rozwijało się w początkowym okresie leczenia oraz poddawało się kontroli po zastosowaniu standardowej terapii obniżającej ciśnienie krwi. Ciśnienie tętnicze należy regularnie kontrolować, a w przypadku jego podwyższenia leczyć, zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego lub opornego na leczenie nadciśnienia, a także gdy wystąpi przełom nadciśnieniowy pomimo wdrożenia leków przeciwnadciśnieniowych, należy rozważyć całkowite odstawienie sorafenibu.</p> <p>Tętniak i rozwarstwienie tętnicy</p> <p>Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Nexavar należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.</p> <p>Hipoglikemia</p> <p>Podczas leczenia sorafenibem zgłaszano zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, w niektórych przypadkach klinicznie objawowe i wymagające hospitalizacji z powodu utraty przytomności. W przypadku wystąpienia objawowej hipoglikemii, należy czasowo przerwać leczenie sorafenibem. Należy regularnie sprawdzać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, aby ocenić, czy konieczne jest dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.</p> <p>Krwotok</p> <p>W następstwie podawania sorafenibu może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które wymaga interwencji medycznej zaleca się rozważenie całkowitego odstawienia sorafenibu.</p> <p>Niedokrwienie mięśnia sercowego i (lub) zawał</p> <p>W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia sorafenibem była wyższa w grupie przyjmującej sorafenib (4,9 %) w porównaniu do grupy placebo (0,4 %). W innym badaniu częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia sorafenibem wynosiła 2,7 % w grupie przyjmującej sorafenib w porównaniu z 1,3 % w grupie placebo. Pacjenci z niestabilną chorobą wieńcową lub niedawno przebyłym zawałem serca byli wykluczeni z tych badań. Należy rozważyć czasowe lub całkowite odstawienie sorafenibu u pacjentów, u których dochodzi do niedokrwienia i (lub) zawału mięśnia sercowego.</p> <p>Wydłużenie odcinka QT</p> <p>Wykazano, że sorafenib wydłuża odcinek QT/QTc, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka arytmii komorowej. Sorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których zaobserwowano występowanie lub u których możliwe jest rozwinięcie się wydłużenia odcinka QTc, takich jak pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT, pacjenci leczeni dużymi, kumulującymi się dawkami antracyklin, pacjenci przyjmujący określone leki przeciwarytmiczne lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odcinka QT, oraz u których występują takie zaburzenia jak: hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. Podczas stosowania sorafenibu u takich pacjentów, w trakcie leczenia, należy rozważyć okresowe monitorowanie EKG oraz elektrolitów (magnez, potas, wapń).</p> <p>Perforacja przewodu pokarmowego</p> <p>Perforacja przewodu pokarmowego to działanie niepożądane występujące niezbyt często, zgłaszane było u mniej niż 1 % pacjentów stosujących sorafenib. W niektórych przypadkach nie było to związane z jawnym guzem jamy brzusznej. Stosowanie sorafenibu należy przerwać.</p> <p>Niewydolność wątroby</p> <p>Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Ponieważ sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie, jego ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.</p> <p>Jednoczesne podawanie warfaryny</p>

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Komparator	Nexavar (sorafenib)
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>U niektórych chorych leczonych sorafenibem, którzy przyjmowali jednocześnie warfarynę, opisywano rzadko występujące krwawienia lub podwyższone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. <i>International Normalised Ratio</i>). Pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę lub fenpropakumon należy obserwować w kierunku zmian czasu protrombinowego i INR oraz klinicznie jawnych epizodów krwawienia.</p> <p>Powikłania gojenia się ran</p> <p>Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu sorafenibu na gojenie ran. U chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się jako środek ostrożności czasowe przerwanie leczenia sorafenibem. Ograniczone doświadczenie kliniczne służące określeniu czasu ponownego rozpoczęcia podawania sorafenibu chorym po dużym zabiegu chirurgicznym sprawia, że decyzję o przywróceniu leczenia sorafenibem po dużym zabiegu chirurgicznym należy oprzeć na klinicznej ocenie prawidłowości gojenia rany.</p> <p>Osoby w podeszłym wieku</p> <p>Zaobserwowano przypadki niewydolności nerek. Należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek.</p> <p>Interakcje lekowe</p> <p>Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania sorafenibu z lekami metabolizowanymi/ eliminowanymi głównie przez szlak UGT1A1 (np. irynotekan) lub UGT1A9. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetakselem. Równoczesne podawanie neomycyny lub innych antybiotyków, które mogą spowodować znaczne zaburzenia naturalnej mikroflory przewodu pokarmowego może prowadzić do zmniejszenia 6 biodostępności sorafenibu. Przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia stężenia sorafenibu w osoczu. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, leczonych sorafenibem w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny obserwowano wyższą śmiertelność. W dwóch randomizowanych badaniach z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w podgrupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym leczonych sorafenibem oraz paklitakselem / karboplatiną, HR dla przeżycia całkowitego wynosił 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) a z gemcytabiną / cisplatiną wynosił 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Żadna z przyczyn zgonów nie jest dominująca, ale obserwowano większe odsetki niewydolności oddechowej, krwotoków i zakażeń u pacjentów leczonych sorafenibem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.</p> <p>Leczenie produktem Nexavar powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p>

10.3.2 Obecny sposób finansowania komparatora

Sorafenib (produkt leczniczy Nexavar) jest aktualnie (MZ 22/12/2020) objęty refundacją w ramach trzech programów lekowych:

- B.3. „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48);
- B.5 „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C 22.0);
- B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64).

Poziom finansowania sorafenibu i innych leków refundowanych u chorych z rozpoznaniem o kodzie ICD-10 C 22.0 określono w odrębnym załączniku (10.4).

Tecentriq® (atezolizumab) | w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

10.4 Leki refundowane w docelowej populacji chorych – poziom finansowania

Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w populacji docelowej – poziom finansowania (MZ 22/12/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego								
Sorafenibum	Nexavar, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	1078.0, Sorafenib	13651,74	14334,33	14334,33	bezpłatny	0
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym†								
Acidum levofolinicum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	56,16	58,97	58,97	bezpłatny	0
Acidum levofolinicum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 9 ml	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	126,36	132,68	132,68	bezpłatny	0
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 10 ml	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 100 ml	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 20 ml	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	35,64	37,42	37,42	bezpłatny	0
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 35 ml	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	62,37	65,49	65,49	bezpłatny	0
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	10,26	10,77	10,77	bezpłatny	0
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 50 ml	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	81,00	85,05	85,05	bezpłatny	0
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 szt.	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	173,88	182,57	182,57	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,47	15,19	15,19	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	6,05	6,35	6,35	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	60,48	63,50	63,50	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	12,10	12,71	12,71	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1018.0, Fluorouracilum	3,02	3,17	3,17	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	1061,62	1114,70	1114,70	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	161,59	169,67	169,67	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	419,75	440,74	440,74	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	138,24	145,15	145,15	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	20,43	21,45	21,45	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	44,82	47,06	47,06	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	226,80	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	2646,00	2778,30	1134,00	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	136,08	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	204,12	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	540,00	567,00	226,80	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	1285,20	1349,46	1134,00	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	32,40	34,02	22,68	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	162,00	170,10	113,40	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	194,40	204,12	204,12	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	518,40	544,32	544,32	bezpłatny	0

† w załączniku C.42 do wykazu leków refundowanych określono ponadto, że u chorych z rozpoznaniem C22.0 refundowana jest mitomycyna, ale w wykazie nie odnaleziono żadnego refundowanego produktu leczniczego zawierającego tę substancję czynną

Tecentriq® (atezolizumab) | w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

10.5 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 27. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.5. „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” (MZ 22/12/2020).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego. W przypadku pacjentów z marskością wątroby w wywiadzie ze zmianami o średnicy >1 cm możliwe jest odstąpienie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w tomografii komputerowej (TC) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), z obrazowaniem w trzech fazach: tętniczej, żylniej wrotnej i równowagi, ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żylniej wrotnej lub równowagi (zmiana hipodensyjna); 2) brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność; 3) stan sprawności 0-1 według WHO; 4) czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh; 5) nieobecność przerzutów poza wątrobą; 6) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami RECIST; 7) wskaźniki morfologii krwi: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,5 g/dl, b) liczba granulocytów większa lub równa $1,0 \times 10^9/l$, c) liczba płytek większa lub równa $60 \times 10^9/l$; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg) bez przerw. 2. W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się nasilenia tych objawów oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki sorafenibu do 400 mg dziennie (2 tabletki po 200 mg raz dziennie). 3. Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 4 tygodni pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie. 4. Jeżeli pomimo zmniejszenia dawki do 400 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zredukować dawkę leku do 400 mg podawanych co drugi dzień. 5. Dalsze redukcje dawki leku nie są możliwe - ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia sorafenibem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie raka wątrobowokomórkowego histologiczne lub cytologiczne lub radiologiczne przy pomocy kontrastowej trójfazowej dynamicznej CT lub MRI (u pacjentów z marskością wątroby); 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, wapnia, białka, glukozy, albumin, AFP w surowicy; 4) oznaczenie antygenu HBS oraz przeciwciał anti-HCV w surowicy; 5) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego; 6) tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej (w celu wykluczenia przerzutów pozawątrobowych); 7) RTG klatki piersiowej; 8) EKG; 9) próba ciążowa (u kobiet w wieku rozrodczym); 10) pomiar ciśnienia tętniczego. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>

Tecentriq® (atezolizumab) | w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
8) wskaźniki czynności nerek - stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5-krotności górnej granicy normy; 9) wskaźniki czynności wątroby: a) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 3 mg/dl, b) stężenie AspAT i ALAT mniejsze lub równe 5-krotności górnej granicy normy, c) stężenie albumin większe lub równe 3 g/dl, d) INR mniejsze lub równe 2,3 lub czas protrombinowy przedłużony o maksymalnie 6 sekund powyżej górnej granicy normy; 10) niestosowanie w przeszłości farmakologicznego leczenia przeciwnowotworowego z powodu raka wątrobowokomórkowego; 11) u kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży na podstawie testu ciążowego.		2. Monitorowanie leczenia: 1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, ALAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny w surowicy, c) pomiar ciśnienia tętniczego, d) inne- w razie wskazań klinicznych; 2) nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, c) tomografia komputerowa jamy brzusznej, d) RTG klatki piersiowej, e) EKG, f) inne badania – w razie wskazań klinicznych; 3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych: a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, c) tomografia komputerowa jamy brzusznej, d) RTG klatki piersiowej, e) EKG.
Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:		
1) brak udokumentowanego rozpoznania raka wątrobowokomórkowego zgodnie z kryteriami włączenia; 2) przebyta chemioterapia lub innego rodzaju farmakologiczne leczenie z powodu raka wątrobowokomórkowego; 3) możliwość zastosowania leczenia miejscowego raka wątrobowokomórkowego; 4) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 5) stan sprawności 2-4 według WHO; 6) obecność przerzutów poza wątrobą;		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> 7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 8) obecność istotnych schorzeń współistniejących; 9) uszkodzenie szpiku kostnego, nerek lub wątroby (brak spełnienia laboratoryjnych kryteriów włączenia do programu); 10) ciąża lub karmienie piersią; 11) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji (u mężczyzn lub u kobiet w okresie prokreacyjnym). <p>3. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafenib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) obiektywna progresja choroby w trakcie stosowania leku; 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, w tym istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej; 4) istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy; 5) rezygnacja świadczeniobiorcy. 		<p>3. Monitorowanie programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

10.6 Wnioskowany program lekowy

Tabela 28. Wnioskowany program lekowy

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

Tecentriq® (atezolizumab)

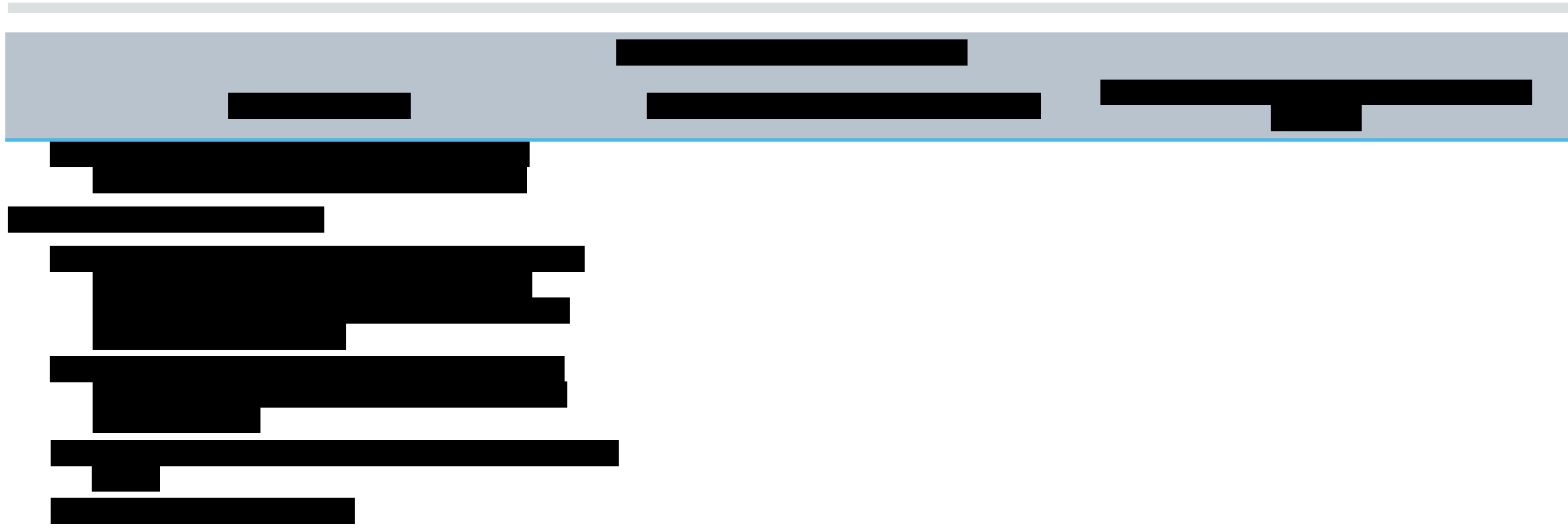
w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo



Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

10.7 Wkład autorów w opracowanie analizy

Autor	Udział w opracowaniu analizy
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, dobór komparatorów, dobór punktów końcowych, zakres analizy klinicznej
[REDAKCYJA]	wpływ choroby na jakość życia, niezaspokojone potrzeby, definicja populacji docelowej, opis ocenianej interwencji, rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji, dobór komparatorów, dobór punktów końcowych, zakres analizy klinicznej, załączniki
[REDAKCYJA]	opis problemu zdrowotnego, opracowanie wytycznych praktyki klinicznej, załączniki
[REDAKCYJA]	liczebność populacji docelowej, zakres analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	projekt metodologiczny, dobór komparatorów, kontakt ze Zleceniodawcą

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2016).....	16
Tabela 2. Klasyfikacja Childa (zmodyfikowana przez Pugh'a) niewydolności wątroby (Krawczyk 2020).....	20
Tabela 3. Klasyfikacja prognostyczna raka wątrobowokomórkowego wg Okudy (Herman 2015).	20
Tabela 4. Klasyfikacja prognostyczna raka wątrobowokomórkowego według BCLC (Herman 2015).	21
Tabela 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu TNM (AJCC 2016).....	21
Tabela 6. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu TNM c.d. (AJCC 2016).....	21
Tabela 7. Absencja chorobowa z powodu rozpoznania ICD-10 C.22 (ZUS 2020).	27
Tabela 8. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C22 (ZUS 2020).....	27
Tabela 9. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 C22 (ZUS 2020).....	28
Tabela 10. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C22 (ZUS 2020).....	30
Tabela 11. Dane o kosztach leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego” (JGP 2020).	30
Tabela 12. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez SH-PTG (SH-PTG 2016).	34
Tabela 13. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej National Comprehensive Cancer Network (NCCN 5.2020).	37
Tabela 14. Wytyczne praktyki klinicznej wg ESMO w zależności od klasyfikacji BCLC (ESMO 2020b).....	39
Tabela 15. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia miejscowo zaawansowanego (nieresekcyjnego) lub przerzutowego HCC w I linii leczenia systemowego.	42
Tabela 16. Opis ocenianej interwencji – charakterystyka produktów leczniczych Tecentriq i Avastin.	50
Tabela 17. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla terapii atezolizumab + bewacyzumab w I linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego.	64
Tabela 18. Populacja pacjentów kwalifikujących się do refundacji sorafenibu vs docelowa populacja wnioskowanego programu lekowego – kluczowe kryteria kwalifikacji/dyskwalifikacji do programów lekowych.	69
Tabela 19. [REDACTED]	71
Tabela 20. Zestawienie potencjalnych technologii opcjonalnych, z argumentami za i przeciw wyborowi danej terapii jako komparatora.....	76
Tabela 21. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej – przegląd systematyczny badań pierwotnych.....	81
Tabela 22. Skala sprawności fizycznej wg Eastern Cooperative Oncology Group (SH-PTG 2016).....	86
Tabela 23. Charakterystyka ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).	87
Tabela 24. Klasyfikacje siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.	89
Tabela 25. Opis komparatora – charakterystyka produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) (ChPL Nexavar).....	92

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w populacji docelowej – poziom finansowania (MZ 22/12/2020).	97
Tabela 27. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.5. „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” (MZ 22/12/2020).	105
Tabela 28. Wnioskowany program lekowy [REDACTED]	108

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Spis Wykresów

Rycina 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu rozpoznania C22 w latach 1999–2017 wg Krajowego Rejestru Nowotworów (<i>KRN 2020</i>).	24
Rycina 2. Schemat strategii doboru leczenia dla chorych z rozpoznaniem HCC w marskiej wątrobie, na podst. wytycznych <i>EASL 2018</i> (leczenie pierwszego wyboru).	32

Piśmiennictwo

- AASLD 2018** American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, Vol. 68, No. 2, 2018. Dostęp online: <https://www.aasld.org/publications/practice-guidelines>
Data ostatniego dostępu: 16.11.2020 r.
- AJCC 2016** American Joint Committee on Cancer. Liver. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. New York: Springer; 2016.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Wersja 3.0. Dostępne online na stronie: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
Data ostatniego dostępu: 17.09.2019 r.
- AOTMiT Nexavar 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10:C22.0) – rozsiew do kości. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr: OT.422.59.2020. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6780-126-2020-zlc>
Data ostatniego dostępu: 16.11.2020 r.
- ASCO 2020** Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, Goff L, Gupta S, Guy J, Harris WP, Iyer R, Jaiyesimi I, Jhaver M, Karippot A, Kaseb AO, Kelley RK, Knox JJ, Kortmanský J, Leaf A, Remak WM, Shroff RT, Sohal DPS, Taddei TH, Venepalli NK, Wilson A, Zhu AX, Rose MG. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 16;JCO2002672.
- AWA Nexavar 2012** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0). Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-16/2012. Data ukończenia: 04 października 2012 r. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/204-075-2012-zlc>
Data ostatniego dostępu: 16.11.2020 r.
- AWMSG 2020** All Wales Medicines Strategy Group. Home › Medicines appraisals and guidance › Medicines appraisals › atezolizumab (Tecentriq®). Informacje dostępne online: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/atezolizumab-tecentriq5/>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Recommendation for Atezolizumab (Tecentriq) for Hepatocellular Carcinoma. November 17, 2020. Dostęp online: <https://www.cadth.ca/tecentriq-avastin-hepatocellular-carcinoma-details>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- Chow 2017** Chow PHW, Gandhi M. Phase III multi-centre open-label randomized controlled trial of selective internal radiation therapy (SIRT) versus sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma: The SIRveNIB study. *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 20, 2017) 4002-4002.
- ChPL Avastin** Charakterystyka produktu leczniczego Avastin, ostatnia aktualizacja 3 kwietnia 2020 r., dostępna w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h300.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.11.2020 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- ChPL Levofolic** Charakterystyka produktu leczniczego Levofolic 50mg/ml roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, ostatnia aktualizacja marzec 2016 r., dostępna w Rejestrze Produktów Leczniczych: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19451>
Data ostatniego dostępu: 16.11.2020 r.
- ChPL Nexavar** Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) z dn. 09.10.2020 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h342.htm>
Data ostatniego dostępu: 16.11.2020 r.
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq, ostatnia aktualizacja 27 października 2020 r., dostępna w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.11.2020 r.
- Cyprian 2019** Cyprian FS, Akhtar S, Gatalica Z, Vranic S. Targeted immunotherapy with a checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy: A new clinical paradigm in the treatment of triple-negative breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019 Aug 20;19(3):227-233.
- EASL 2018** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69 j 182–236. Dostęp online: <https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/>
Data ostatniego dostępu: 09.11.2020 r.
- Eisenhauer 2009** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*, 2009; 45: 228–247.
- EMA 2006** European Medicines Agency (EMA). Orphan designation EU/3/06/364 (Sorafenib). Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu306364>
Data ostatniego dostępu: 06.11.2020 r.
- EMA 2017a** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.09.2020 r.
- EMA 2017b** European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1, 13 December 2012. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2020 r.
- EMA 2020a** European Medicines Agency (EMA). Orphan designation EU/3/20/2285. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202285>
Data ostatniego dostępu: 6.11.2020 r.
- ESMO 2017** European Society for Medical Oncology. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale: Scale Evaluation Forms v1.0 & v1.1. Dostęp online: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1>
Data ostatniego dostępu: 15.12.2020 r.
- ESMO 2018** European Society for Medical Oncology. Clinical Practice Guidelines. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv238–iv255, 2018. Dostęp online: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2020 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- ESMO 2019** European Society for Medical Oncology. EUPDATE – HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATMENT RECOMMENDATIONS. Published: 8 February 2019. Authors: ESMO Guidelines Committee. Dostęp online: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations2>.
Data ostatniego dostępu: 10.11.2020 r.
- ESMO 2020** European Society for Medical Oncology. eUpdate – Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 14 January 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee. Dostęp online: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations>
Data ostatniego dostępu: 10.11.2020 r.
- ESMO 2020a** European Society for Medical Oncology. eUpdate – Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 19 June 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee. Dostęp online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-algorithm>
Data ostatniego dostępu: 10.11.2020 r.
- ESMO 2020b** European Society for Medical Oncology. eUpdate – Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 19 June 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee. Dostęp online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations3>
Data ostatniego dostępu: 11.11.2020 r.
- ESMO-MCBS 2020** European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS scorecards. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent>
Data ostatniego dostępu: 15.12.2020 r.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.
Data ostatniego dostępu: 16.11.2020 r.
- FDA Tecentriq 2020** U. S. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma. Informacje dostępne online: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma>
Data ostatniego dostępu: 09.11.2020 r.
- Fernandes 2019** Fernandes EDSM, Rodrigues PD, Alvares daSilva MR, Scaffaro LA, Farenzena M, Teixeira UF, Waechter FL. Treatment strategies for locally advanced hepatocellular carcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4:12.
- GDSG-PEBC-CCO 2020** Meyers BM, Knox J, Cosby R, Beecroft JR, Chan KKW, Coburn N, Feld J, Jonker D, Mahmud A, Ringash J; Gastrointestinal Disease Site Group. Nonsurgical management of advanced hepatocellular carcinoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2020 Apr;27(2):e106-e114.
- Gill 2018** Gill J, Baiceanu A, Clark PJ, Langford A, Latiff J, Yang PM, Yoshida EM, Kanavos P. Insights into the hepatocellular carcinoma patient journey: results of the first global quality of life survey. *Future Oncol*. 2018 Jul;14(17):1701-1710.
- Herman 2015** Herman R, Reguła J, Łacko A, Pałucki J, Polkowski W. Pierwotne nowotwory wątroby. W: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Aktualizacja na dzień: 02.12.2015. Dostęp online: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
Data ostatniego dostępu: 10.11.2020 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- Higgins 2019** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 6.0 [aktualizacja 2019]. The Cochrane Collaboration, 2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://training.cochrane.org/handbook/current?fbclid=IwAR3dHq7dt1er5xnEBUN-ZISs8W7Oa3vIBWvsSyT0DwUmH8mpSmR0lvRqoKu0>.
Data ostatniego dostępu: 26.05.2020 r.
- ICD-10 2016** Klasyfikacja ICD-10. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
Data ostatniego dostępu: 11.11.2020 r.
- ICD-11 2020** International Classification of Diseases. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1294035808>
Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- [REDACTED]** [REDACTED]
- [REDACTED]** [REDACTED]
- JGP 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. Jednorodne grupy pacjentów. Dostęp on-line pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 11.11.2020 r.
- Kang 2020** Kang D, Shim S, Cho J, Lim HK. Systematic Review of Studies Assessing the Health-Related Quality of Life of Hepatocellular Carcinoma Patients from 2009 to 2018. Korean J Radiol. 2020 Jun;21(6):633-646.
- KE Avastin** Union Register of medicinal products for human use. Product information: Avastin. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h300.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.11.2020 r.
- KE Lenvima** Union Register of medicinal products for human use. Product information: Lenvima. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1002.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.11.2020 r.
- KE Tecentriq** Union Register of medicinal products for human use. Product information: Tecentriq. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.11.2020 r.
- Kohn 2019** Kohn CG, Singh P, Korytowsky B, Caranfa JT, Miller JD, Sill BE, Marshall AC, Parikh ND. Humanistic and economic burden of hepatocellular carcinoma: systematic literature review. Am J Manag Care. 2019 Feb;25(2 Spec No.):SP61-SP73.
- Krawczyk 2020** Krawczyk M, Patkowski W. Rak wątrobowokomórkowy (HCC). Interna. Medycyna Praktyczna. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2020. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.16.4>.
Data ostatniego dostępu: 10.11.2020 r.
- KRN 2020** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp on-line pod adresem: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor.
Data ostatniego dostępu: 11.11.2020 r.
- Lebert 2018** Lebert JM, Lester R, Powel E. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. Curr Oncol. 2018;25(S1):S142-S150.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzę-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

dowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ 22/12/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.
- NCCN 5.2020** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatobiliary Cancers. Version 5.2020 – August 4, 2020. Dostęp online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
Data ostatniego dostępu: 16.11.2020 r.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance. Published: 16 December 2020. Dostęp online: www.nice.org.uk/guidance/ta666
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- PBAC 2020a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). JULY 2020 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS. Dostęp online: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf>
Data ostatniego dostępu: 06.11.2020 r.
- PBAC 2020b** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting. 6.01 ATEZOLIZUMAB, solution concentrate for I.V. infusion 1200 mg in 20 mL, solution concentrate for I.V. infusion 840 mg in 14 mL, Tecentriq® plus BEVACIZUMAB, solution for I.V. infusion 100 mg in 4 mL, solution for I.V. infusion 400 mg in 16 mL, Avastin®, Roche Products Pty Ltd. Dostęp online: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/atezolizumab-and-bevacizumab-psd-july-2020.pdf>
Data ostatniego dostępu: 06.11.2020 r.
- Pinkosz 2020** Pinkosz A. Rak wątrobowo-komórkowy: Profilaktyka, diagnostyka, ścieżka pacjenta, nowe strategie leczenia. Świat Lekarza.pl, 2020/11/09. Zapis debaty z udziałem ekspertów klinicznych: prof. A. Deptała, prof. M. Wojtukiewicz, dr n. med. L. Kraj. Dostęp online: <https://swiatlekarza.pl/rak-watrobowo-komorkowy-profilaktyka-diagnostyka-sciezka-pacjenta-nowe-strategie-leczenia/>
Data ostatniego dostępu: 16.11.2020 r.
- Płużański 2014** Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. NOWOTWORY Journal of Oncology 2014, volume 64, number 4, 331–335.
- Poon 2003** Poon RTP. Fan ST, Ng IOL, Wong J. Prognosis After Hepatic Resection for Stage IVA Hepatocellular Carcinoma. A Need for Reclassification. ANNALS OF SURGERY. Vol. 237, No. 3, 376–383.
- PTAC 2020** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Application tracker: Atezolizumab; Funding requested for: Hepatocellular carcinoma (HCC), unresectable, in combination with bevacizumab, first line. Informacje dostępne online: <https://connect.pharmac.govt.nz/appracker/s/application-public/a102P00000AlzxU/p001618>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- REK Nexavar 2010** Rekomendacja nr 26/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 5 lipca 2010r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®)” w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego. Dostęp online: <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=276>
Data ostatniego dostępu: 16.11.2020 r.
- Sayiner 2019** Sayiner M, Golabi P, Younossi ZM. Disease Burden of Hepatocellular Carcinoma: A Global Perspective. Dig Dis Sci. 2019 Apr;64(4):910-917

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- Schwartz 2019** Schwartz JM, Carithers RL, Sirlin CB. Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma. UpToDate. Literature review current through: Nov 2020. Last updated: Apr 22, 2019.
- Seymour 2017** Seymour L, Bogaerts J, Perrona A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litiere S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekster OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, Vries EGE.: iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.*, 2017; 18: e143–52.
- SH-PTG 2016** Sekcja Hepatologiczna – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii. Krawczyk M, Wasilewicz MP, Hartleb M i wsp. Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego. Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. *Gastroenterologia Kliniczna* 2015, tom 7, nr 3, 65-89.
- Thein 2013** Thein HH, Isaranuwachai W, Campitelli MA, Feld JJ, Yoshida E, Sherman M, Hoch JS, Peacock S, Krahn MD, Earle CC. Health Care Costs Associated With Hepatocellular Carcinoma: A Population-Based Study. *HEPATOLOGY* 2013;58:1375-1384.
- Therasse 2000** Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gbyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000; 92: 205–216.
- ZUS 2020** Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Statystyki. Dostęp on-line pod adresem: <https://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 16.11.2020 r.