



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu
lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka
wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”**

oraz

Kabozantynib we wskazaniu:

w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii

w ramach programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4221.2.2022

Data ukończenia: 27 stycznia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Bayer AG, Ipsen Pharma, Roche Polska Sp. z o.o., Sandoz GmbH)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bayer AG, Ipsen Pharma, Roche Polska Sp. z o.o., Sandoz GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer AG, Ipsen Pharma, Roche Polska Sp. z o.o., Sandoz GmbH)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

AASLD	<i>The American Association for the Study of Liver Disease</i>
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AFP	alfa-fetoproteina
AHS	<i>Alberta Health Services</i>
ALAT	transaminaza alaninowa
APHE	wzmocnienie w fazie tętniczej (ang. <i>arterial phase hyperenhancement</i>)
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCLC	klasyfikacja Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
BUN	azot mocznika (ang. <i>blood urea nitrogen</i>)
CAD	choroba niedokrwienna serca (ang. <i>coronary artery disease</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>
CEUS	ultrasonografia kontrastowa (ang. <i>Contrast Enhanced Ultrasound</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita remisja
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CTAP	arteriportografia (ang. <i>arteriportography</i>)
CTC-AE	wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	chemioterapia
CTHA	arteriografia wątroby (ang. <i>hepatic arteriography</i>)
DCP	des-γ-karboksyprotrombina
DCR	odsetek pacjentów z kontrolą choroby
EASL	Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i>)
ECOG	5-punktowa skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	elektrokardiografia
EORTC	Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FOLFOX	schemat leukoworyna, 5-FU, oksaliplina
GESA	<i>Gastroenterological Society of Australia</i>
GPC3	glipikan – 3 (ang. <i>tumour markers glypican-3</i>)
GS	syntetaza glutaminowa (ang. <i>glutamine synthetase</i>)
HAS	fr. Haute Autorité de Santé
HBV	wirusowe zapalenie wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HCV	wirusowe zapalenie wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HSP70	białko szoku cieplnego 70 (ang. <i>heat-shock protein 70</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>International Normalized Ratio</i>)

IS	istotny statystycznie
JSH	Japońskie Towarzystwo Hepatologiczne (ang. <i>Japan Society of Hepatology</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KT	tomografia komputerowa
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA – <i>New York Heart Association</i>) służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca
OD	raz na dobę
ORR	najlepsza odpowiedź z pełnej/częściowej odpowiedzi
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pERC	<i>Expert Review Committee</i>
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PL	program lekowy
PLC	placebo
PR	częściowa remisja
PT	czas protrombinowy
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTG-E	Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	kryteria oceny onkologicznych pacjentów (ang. <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>)
SIRT	selektywna wewnętrzna radioterapia (ang. <i>selective internal radiation therapy</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SOR	sorafenib
TABE	przeżytnicza embolizacja (ang. <i>transarterial bead embolization</i>)
TACE	przecewnikowa chemoembolizacja tętnic (ang. <i>Transcatheter Arterial Chemoembolisation</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz.U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>Tyrosine-kinase inhibitor</i>)
ULN	górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
USG	ultrasonografia
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WPAS	<i>Wales Patient Access Scheme</i>
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym wraz z odniesieniem do ChPL	7
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Problem zdrowotny	15
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	17
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii	17
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	18
4.3. Alternatywne technologie medyczne	25
5. Rekomendacje kliniczne	27
6. Opinie ekspertów klinicznych	36
7. Dowody naukowe	46
8. Wpływ na budżet płatnika	62
8.1. Liczebność populacji wnioskowanej	62
8.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	64
8.3. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	65
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	67
10. Podsumowanie	70
11. Źródła	75
12. Załączniki	77
12.1. Załącznik 1	77
12.2. Załącznik 2	81
12.3. Załącznik 3 – strategia wyszukiwania publikacji	81
12.4. Załącznik 4 – Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	86

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

10.01.2021
PLR.4500.2.2022.PT

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w treści programu lekowego:

- „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”
- Kabozantynib we wskazaniu:
w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- Kabozantynib

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną kabozantynib, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 374) we wskazaniach zgodnych z ChPL zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających kabozantynib

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Cabometyx, tabl. powi., 20 mg	30 szt.	03582186003947	Ipsen Poland Sp. z o.o
Cabometyx, tabl. powi., 40 mg	30 szt.	03582186003954	
Cabometyx, tabl. powi., 60 mg	30 szt.	03582186003961	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Kabozantynib w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), pismem znak: PLR.4500.2.2022.PT (data wpływu do AOTMiT 7.01.2022 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C18 – C22.0)”

oraz odniesienia się do oceny populacji pacjentów leczonych w projekcie nowego programu lekowego B.5, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu modyfikacji.

W ramach opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, podsumowano opinie ekspertów, a także proponowaną zmianę skonfrontowano z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, badaniami klinicznymi i treścią ChPL. Przedstawiono również informacje dotyczące liczebności analizowanej populacji i wpływu zmian na budżet.

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), Minister Zdrowia zlecił również AOTMiT ocenę zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- kabozantynib

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii.

Ze względu na fakt, iż stosowanie kabozantynibu we wskazaniu pozarejestryjnym jest elementem proponowanej zmiany w programie lekowym, analiza możliwości stosowania kabozantynibu off-label została przeprowadzona w ramach tego samego raportu.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym wraz z odniesieniem do ChPL

Do najistotniejszych zmian proponowanych w programie lekowym B.5 należą rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla sorafenibu (stosowanego w I linii) o pacjentów z przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym oraz rozszerzenie wskazania dla kabozantynibu (stosowanego w II linii) o możliwość jego stosowania po terapiach innych niż sorafenib (wskazanie off-label).

Proponowane zmiany wiążą się z wprowadzaniem do refundacji w I linii leczenia atezolizumabu z bewacyzumabem, który był oceniany przez Agencję w ramach wniosku o objęcie refundacją w czerwcu 2021 r. Schemat ten miałby być stosowany w I linii leczenia zarówno u chorych z chorobą miejscowo zaawansowaną, jak i chorobą przerzutową.

Zgodnie z ChPL Nexavar sorafenib zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, bez względu na istnienie przerzutów.

Natomiast zgodnie z ChPL Cabometyx, kabozantynib wskazany jest m.in. do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem. W badaniu rejestracyjnym wszyscy chorzy stosowali wcześniej sorafenib.

Proponowane zapisy programu lekowego w zestawieniu z zapisami charakterystyk produktów leczniczych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Fragmenty aktualnej treści programu lekowego B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C18 – C22.0)”, propozycji zapisów z oznaczeniem różnic wraz z zapisami ChPL Nexavar i ChPL Cabometyx

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Zapis wynikający z ChPL/ komentarz analityków
<p>W programie finansuje się dwie linie leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. sorafenib 2. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem 3. kabozantynib <p>W pierwszej linii leczenia dostępne są dwie terapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) leczenie atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem u dorosłych pacjentów bez przerzutów poza wątrobę i pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi albo 2) leczenie sorafenibem u dorosłych pacjentów bez przerzutów poza wątrobę i pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi. <p>W drugiej linii leczenia dostępna jest jedna terapia:</p> <p>leczenie kabozantynibem (po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii).</p>	<p>Dotychczas w kryteriach kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) uprzednie nieskuteczne leczenie sorafenibem lub jego nietolerancja, pod warunkiem ustąpienia działań niepożądanych wynikających z poprzedzającej terapii— dotyczy leczenia kabozantynibem (...) 5) nieobecność przerzutów poza wątrobą <p>Powyższe punkty zostały usunięte z kryteriów kwalifikacji do nowego programu.</p>	<p>Sorafenib zgodnie z ChPL Nexavar <i>jest wskazany „w leczeniu raka wątrobowokomórkowego”.</i></p> <p>Kabozantynib zgodnie z ChPL Cabometyx <i>„jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem”.</i></p>
Kryteria kwalifikacji		
<p>1) Histologiczne lub cytologiczne potwierdzone miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i ze zmianami o średnicy ≥ 1 cm możliwe jest odstępnie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w wielofazowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wyplukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna);</p>	<p>1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego. W przypadku pacjentów z marskością wątroby w wywiadzie ze zmianami o średnicy >1 cm możliwe jest odstępnie 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, żyłnej wrotnej i równowagi, ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wyplukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub równowagi (zmiana hipodensyjna);</p>	<p>Brak informacji w ChPL.</p>
<p>2) Brak możliwości zastosowania radikalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność;</p>	<p>2) brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność;</p>	<p>Doprecyzowanie</p>
<p>Brak punktu</p>	<p>3) uprzednie nieskuteczne leczenie sorafenibem lub jego nietolerancja, pod warunkiem ustąpienia działań niepożądanych wynikających z poprzedzającej terapii — dotyczy leczenia kabozantynibem</p>	<p>Zapis obowiązujący jest zgodny z ChPL – patrz wyżej.</p>
<p>5) Stan sprawności 0-1 według Zubroda-WHO lub ECOG;</p>	<p>4) stan sprawności 0-1 według WHO;</p>	<p>Doprecyzowanie nazwy</p>

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Zapis wynikający z ChPL/ komentarz analityków
6) Obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;	7) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 ;	Proponowany zapis zapewnia odnośnienie się do aktualnej wersji kryteriów RECIST, bez konieczności aktualizacji treści programu w przypadku ich modyfikacji.
7) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego; 8) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;	8) wskaźniki morfologii krwi: 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 $60 \times 10^9/l$; 9) wskaźniki czynności nerek - stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5-krotności górnej granicy normy; 10) wskaźniki czynności wątroby: d) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 3 mg/dl, e) stężenie AspAT i AlAT mniejsze lub równe 5-krotności górnej granicy normy, f) stężenie albumin większe lub równe 3 g/dl, g) INR mniejsze lub równe 2,3 lub czas protrombinowy przedłużony o maksymalnie 6 sekund powyżej górnej granicy normy – dotyczy terapii sorafenibem W kryteriach uniemożliwiających włączenie pacjentów do programu był punkt: 10) obecność istotnych schorzeń współistniejących mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii; 11) uszkodzenie szpiku kostnego, nerek lub wątroby (brak spełnienia laboratoryjnych kryteriów włączenia do programu);	ChPL Cabometyx: <i>Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów. (...) Ze względu na brak doświadczenia klinicznego, kabozantynib nie jest zalecany w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). Ponadto dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności serca.</i> Zgodnie z ChPL przed rozpoczęciem terapii kabozantynibem lub sorafenibem należy starannie rozważyć ryzyko, u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie. ChPL Nexavar: brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha). Badanie dotyczące częstości występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia sorafenibem nie obejmowało pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową lub niedawno przeżytym zawałem.
9) Brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków;	W kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu lekowego był zapis: 6) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;	Zmiana lokalizacji zapisu. W ChPL Nexavar i ChPL Cabometyx: jako przeciwwskazanie wymieniono: <i>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)</i>
10) W przypadku współistnienia u pacjenta innych aktywnych nowotworów złośliwych albo wcześniejszego zachorowania na jakkolwiek nowotwór złośliwy dopuszcza się włączenie do programu po uzyskaniu zgody Konsultanta Krajowego lub Konsultanta Wojewódzkiego, o ile leczenie miało charakter radykalny lub nie miało charakteru radykalnego, ale uzyskano całkowitą remisję;	Brak zapisu	-
11) Wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.	12) u kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży na podstawie testu ciążowego.	Zmiana redakcyjna

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Zapis wynikający z ChPL/ komentarz analityków
Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	Brak zapisu	-
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu		
Brak zapisów – część zapisów usunięto, a część została uwzględniona w kryteriach wyłączenia z programu.	1) brak udokumentowanego rozpoznania raka wątrobowokomórkowego zgodnie z kryteriami włączenia; 2) przebyta chemioterapia lub innego rodzaju farmakologiczne leczenie z powodu raka wątrobowokomórkowego – dotyczy terapii sorafenibem; 3) możliwość zastosowania leczenia miejscowego raka wątrobowokomórkowego; 4) brak wcześniejszego leczenia sorafenibem – dotyczy terapii kabozantynibem; 5) brak udokumentowanej nieskuteczności lub nietolerancji sorafenibu – dotyczy terapii kabozantynibem; 6) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 7) stan sprawności 2-4 według WHO; 8) obecność przerzutów poza wątrobą – dotyczy terapii sorafenibem; 9) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 10) obecność istotnych schorzeń współistniejących mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii; 11) uszkodzenie szpiku kostnego, nerek lub wątroby (brak spełnienia laboratoryjnych kryteriów włączenia do programu); 12) ciąża lub karmienie piersią; 13) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji (u mężczyzn lub u kobiet w okresie prokreacyjnym).	-
Kryteria wyłączenia z programu		
1) Progresa choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;	2) obiektywna progresa choroby w trakcie stosowania leku;	ChPL Cabometyx i ChPL Nexavar – progresa choroby w badaniach opisanych w ChPL oceniana zgodnie z kryteriami RECIST.
2) Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;	Brak zapisu	-
3) Wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE;	3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, w tym istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej;	ChPL Cabometyx – <i>Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg</i>

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Zapis wynikający z ChPL/ komentarz analityków
<p>4) Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2.);</p> <p>5) Długotrwałe pogorszenie sprawności ogólnej do stopnia 2- 4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p>		<p>kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2.</p> <p>Toksyczność stopnia 3. – przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤ 1 (...) → wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.</p> <p>Toksyczność stopnia 4. – przerwać leczenie (...). Jeśli objaw niepożądany ustąpi do stopnia ≤ 1, wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli objaw niepożądany nie ustąpi, trwale zakończyć leczenie produktem Cabometyx.</p> <p>ChPL Nexavar</p> <p>W leczeniu objawów toksyczności skórnej (...) w ciężkich lub utrzymujących się zmianach całkowicie zaprzestać stosowania sorafenibu.</p> <p>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>W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które wymaga interwencji medycznej zaleca się rozważenie całkowitego odstawienia sorafenibu.</p> <p>Należy rozważyć czasowe lub całkowite odstawienie sorafenibu u pacjentów, u których dochodzi do niedokrwienia i (lub) zawału mięśnia sercowego.</p> <p>Perforacja przewodu pokarmowego to działanie niepożądane występujące niezbyt często (...). Stosowanie sorafenibu należy przerwać.</p>
6) Wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;	1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą;	Zapis dodano w związku z dołączeniem do programu terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem.
7) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;	4) istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy;	Zmiana redakcyjna
8) Okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku.	Brak zapisu, niemniej w kryteriach uniemożliwiających udział w programie wymieniano ciążę lub karmienie piersią (pkt 12).	W ChPL nie wskazano informacji o konieczność przeprowadzania konsultacji.
Brak zapisu	5) rezygnacja świadczeniobiorcy.	-
Schemat dawkowania leków w programie		

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Zapis wynikający z ChPL/ komentarz analityków
<p>Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p>W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 6 tygodni w przypadku leczenia sorafenibem lub atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem; 2) 8 tygodni w przypadku leczenia kabozantynibem. <p>Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 6 tygodni dla sorafenibu oraz atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i 8 tygodni dla kabozantynibu pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p>	<p>Dla sorafenibu był zapis: Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 4 tygodni pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p> <p>Dla kabozantynibu brak zapisu.</p>	-
<p>Dawka dobową sorafenibu: 800 mg (codziennie). Każdy cykl obejmuje 28 dni leczenia.</p>	<p>Sorafen b jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg) bez przerw.</p> <p>W monitorowaniu wymieniono badania, które należy wykonać o 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane).</p>	<p>Zmiana stanowi doprecyzowanie (brak było informacji odnośnie długości trwania cyklu leczenia przy schemacie dawkowania, tym niemniej, zgodnie z dotychczasową treścią programu monitorowanie leczenia odbywa się co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane)).</p>
<p>Dotyczy sorafenibu:</p> <p>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). Jeżeli pomimo zmniejszenia dawki sorafenibu do 400 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zredukować dawkę leku do 400 mg podawanych co drugi dzień. Dalsze redukcje dawki leku nie są możliwe - ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.</p>	<p>Dotyczy sorafenibu:</p> <p>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). Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 4 tygodni pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie. 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. Dalsze redukcje dawki leku nie są możliwe - ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.</p>	<p>Omówiono powyżej.</p> <p>ChPL Nexavar: „Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafenibu.</p> <p>Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), dawkowanie produktu Nexavar (sorafenib) należy zmniejszyć do dwóch tabletek po 200 mg sorafenibu raz na dobę)”. Brak informacji dotyczącej okresu, po którym należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.</p>
<p>Dobowa dawka kabozantynibu: 60 mg (codziennie). Każdy cykl obejmuje 28 dni leczenia.</p>	<p>Dawkowanie kabozantynibu oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) - zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>W monitorowaniu wymieniono badania, które należy wykonać o 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane).</p>	<p>Wg ChPL Cabometyx: „Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności”.</p> <p>Brak było informacji odnośnie długości trwania cyklu leczenia, tym niemniej, zgodnie z dotychczasową treścią programu monitorowanie leczenia odbywa się co 4 tygodnie</p>

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Zapis wynikający z ChPL/ komentarz analityków
		(lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane).
Badania przy kwalifikacji		
1) tomografia komputerowa klatki piersiowej oraz tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans jamy brzusznej i miednicy	7) tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej w celu wykluczenia (sorafenib) lub oceny (kabozantyn b) przerzutów pozawątrobowych;	Zmiana w zakresie celu przeprowadzania badań zmian podyktowana jest z faktem, iż zgodnie z projektem programu w chorobie przerzutowej będzie stosowany również sorafenib i atezolizumab z bewacyzumabem.
Brak zapisu	8) RTG klatki piersiowej	-
Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.	Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.	W ChPL Cabometyx i Nexavar wskazano na przeprowadzenie ocen w skali RECIST.
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, bilirubiny w surowicy, c) oznaczenie fosfatazy alkalicznej, d) pomiar ciśnienia tętniczego, e) inne - w razie wskazań klinicznych;	1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny w surowicy, c) oznaczenie fosfatazy a kalicznej – dotyczy terapii sorafenibem; d) pomiar ciśnienia tętniczego, e) inne - w razie wskazań klinicznych;	ChPL Cabometyx – często występującym działaniem niepożądanym jest zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi. ChPL Nexavar – niezbyt często występującym działaniem niepożądanym jest przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi.
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) tomografia komputerowa w innej lokalizacji – w zależności od umiejscowienia zmian przerzutowych, e) EKG, f) inne badania – 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) tomografia komputerowa w innej lokalizacji – w zależności od umiejscowienia zmian przerzutowych (dotyczy terapii kabozantynibem) e) RTG klatki piersiowej, f) EKG, g) inne badania – w razie wskazań klinicznych.;	Zmiana w zakresie usunięcia ograniczenia badań zmian przerzutowych do terapii kabozantynibem, związana jest z faktem, iż zgodnie z projektem programu w chorobie przerzutowej będzie stosowany również sorafenib i atezolizumab z bewacyzumabem.
3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych: a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,	3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych: a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, c) tomografia komputerowa jamy brzusznej,	-

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Zapis wynikający z ChPL/ komentarz analityków
c) tomografia komputerowa odpowiedniej lokalizacji lub inne badanie obrazowe, d) EKG.	d) RTG klatki piersiowej - niekonieczne w przypadku wykonania tomografii komputerowej klatki piersiowej e) EKG.	

Skróty: AFP - alfa-fetoproteina, AIAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CTC-AE - Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG - 5-punktowa skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, EKG – elektrokardiografia, INR – Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalized Ratio), HCC – rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma), MRI – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging), RTG – roentgen, TK – tomografia komputerowa, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C22 – Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych

Definicja

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Ma on postać litego guza unaczynionego przez krew pochodzącą z tętnicy wątrobowej i otoczony jest łącznotkankową torebką.

Większość tego rodzaju nowotworów (powyżej 80%) powstaje w wątrobie marskiej i jest ostatnim etapem sekwencji zmian patologicznych. Uważa się, że głównym czynnikiem etiologicznym jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym: środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne), alkohol i palenie tytoniu. Inne czynniki rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne i cukrzyca.

Klasyfikacja

Za najbardziej precyzyjną klasyfikację prognostyczną HCC uznaje się Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

Tabela 3. Klasyfikacja prognostyczna HCC wg BCLC [PTOK 2015]

Kategoria	Stan sprawności	Guzy	Klasyfikacja Okudy	Nadciśnienie wrotne	Stężenie bilirubiny	Klasyfikacja Childa-Pugha
A	0	Pojedynczy lub 2-3 < 3 cm	I-II	Bez znaczenia	Bez znaczenia	A-B
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

Tabela 4. Klasyfikacja prognostyczna HCC wg Okudy i Childa-Pugha [PTOK 2015]

Grupa wg Okudy	Liczba czynników niekorzystnych		Kategoria wg Childa-Pugha	Łączna suma punktów		
I	0		A	5-6		
II	1-2		B	7-9		
III	3-4		C	10-15		
Czynnik	Korzystny	Niekorzystny	Parametr	Liczba punktów		
				1	2	3
Wielkość guza	< 50% miąższu	> 50% miąższu	Stężenie albumin [g/dl]	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Wodobrzusze	Nieobecne	Obecne	Stężenie bilirubiny [mg/dl]	<2	2-3	>3
Stężenie albuminy w surowicy [g/dl]	≥ 3	< 3	Wodobrzusze	brak	Niewielkie	Umiarkowane
Stężenie bilirubiny w surowicy [mg/dl]	< 3	≥ 3	Encefalopatia	brak	stopień I-II	stopień III-IV
			Wskaźnik INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Epidemiologia

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęściej występującym (ok. 90%) pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby. Na świecie HCC jest 6. najczęściej występującym nowotworem i 3. najbardziej śmiertelnym. Z kolei w Europie zajmuje on 6. miejsce pod względem śmiertelności [Globocan 2020]. HCC należy do chorób rzadkich. W Europie współczynnik zapadalności wynosi 15/100 000 osób [Orphanet 2021].

HCC częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (2,5:1). Największa zachorowalność na ten nowotwór obserwowana jest w 6-7. dekadzie życia [KRN].

W Polsce HCC, m.in. ze względu na szczepienia przeciwko WZW typu B, nie należy do najczęstszych nowotworów, rocznie choruje na niego ok. 2-3 tysiące osób [Kostecka 2018].

Tabela 5. Liczba zachorowań i zgonów na C22 w Polsce wg KRN

C22 – Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych	Płeć	2016	2017	2018	2019
Zachorowania	Kobiety	588	585	576	577
	Mężczyźni	895	870	915	886
Zgony	Kobiety	879	927	884	869
	Mężczyźni	1 143	1 212	1 216	1 191

Rokowanie

Rak wątroby jest jednym z szybciej rosnących i źle rokujących nowotworów. Czas podwojenia masy guza wynosi 4-6 miesięcy. Do wczesnego wykrycia raka wątroby, stwarzającego szansę skutecznego leczenia dochodzi niestety rzadko. U większości chorych nowotwór wykrywany jest przypadkowo jako zmiana ogniskowa w czasie USG wykonywanego z innych powodów [KRN].

Odsetek 5-letnich przeżyć w HCC nie przekracza 10%, a średni czas przeżycia chorych niekwalifikujących się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy [PTOK 2015].

Pacjenci z zaawansowanym nowotworem w stanie C wg BCLC (objawowy guz, stan sprawności 1-2 wg ECOG, z naciekiem naczyń lub rozsiewem pozawątrobowym) mają słabe rokowanie, ze spodziewaną medianą przeżycia wynoszącą 6-8 miesięcy lub roczną przeżywalnością – ok 25% [EASL 2018].

Źródło: OT.4231.13.2021, OT.422.100.2020, Nowotwory złośliwe w Polsce 2019

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy substancji czynnych sorafenib i kabozantynib. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są 4 leki zawierające sorafenib – Sorafenib Teva (refundacja od stycznia 2022 r., Nexavar, Sorafenib Sandoz, Sorafenib Zentiva (refundowane od września 2021 r.), które dostępne są w postaci tabletek powlekanych. Leki te są dostępne m.in. w ramach programu lekowego B.5, we wskazaniu obejmującym leczenie raka wątrobowokomórkowego bez przerzutów poza wątrobę u pacjentów, u których leczenie miejscowe nie jest możliwe do zastosowania lub jest nieskuteczne.

Substancję czynną kabozantynib zawiera lek Cabometyx (3 prezentacje) refundowany m.in. w ramach programu lekowego B.5 we wskazaniu obejmującym leczenie raka wątrobowokomórkowego u pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych sorafenibem lub w przypadku jego nietolerancji, pod warunkiem ustąpienia działań niepożądanych wynikających z poprzedzającej terapii.

Tabela 6. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających sorafenib i kabozantynib

Sorafenib	
Refundowane prezentacje	<ul style="list-style-type: none">Sorafenib Teva, tabl. powl., 200 mgNexavar, tabl. powl., 200 mgSorafenib Sandoz, tabl. powl., 200 mgSorafenib Zentiva, tabl. powl., 200 mg
Kod ATC	L01EX02
Substancja czynna	<i>Sorafenibum</i>
Droga podania	Podanie doustne
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 a bo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności. <u>Dostosowanie dawkowania</u> 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. Po wystąpieniu poprawy działań niepożądanych innych niż hematologiczne możliwe jest zwiększenie dawki produktu Nexavar.
Wskazania zarejestrowane	Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.
Zakres wskazań objętych refundacją	W ramach programu lekowego B.5: Rak wątrobowokomórkowy bez przerzutów poza wątrobę u pacjentów, u których leczenie miejscowe nie jest możliwe do zastosowania lub jest nieskuteczne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi
.Podmiot odpowiedzialny dla leku oryginalnego	Bayer AG 51368 Leverkusen Niemcy
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lipca 2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 czerwca 2011 r.

Kabozantynib	
Refundowane prezentacje	<ul style="list-style-type: none">• Cabometyx, tabl. powi., 20 mg• Cabometyx, tabl. powi., 40 mg• Cabometyx, tabl. powi., 60 mg
Kod ATC	L01XE26
Substancja czynna	Cabozantinibum
Droga podania	Podanie doustne
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu CABOMETRYX w RCC i HCC wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosił korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Modyfikacja leczenia Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu CABOMETRYX. Jeśli w monoterapii konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę.
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy CABOMETRYX jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.
Zakres wskazań objętych refundacją	W ramach programu lekowego B5: rak wątrobowokomórkowy u pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych sorafenibem lub w przypadku jego nietolerancja, pod warunkiem ustąpienia działań niepożądanych wynikających z poprzedzającej terapii.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnik komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.
Podmiot odpowiedzialny dla leku oryginalnego	Ipsen Pharma 65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt Francja
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 09 września 2016 r. Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2021 r.

Źródło: ChPL Nexavar, ChPL Cabometyx (dostęp: 21.01.2022 r.)

Skróty: HCC – rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma), RCC – rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma), RTK – receptory kinaz tyrozynowych (ang. receptor tyrosine kinase), VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (ang. vascular endothelial growth factor)

Komentarz Agencji

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego Nexavar (sorafenib) wynika, iż lek ten jest zarejestrowany we wskazaniu szerszym od objętego refundacją tj. w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analizowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zgodnie z ChPL Cabometyx (kabozantynib) lek ten może być stosowany u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym w przypadku uprzedniego stosowania sorafenibu. Wnioskowane wskazanie obejmujące możliwość szerokiego stosowania produktu Cabometyx zarówno po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych innymi niż sorafenib, jak i immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją stanowi wskazanie pozarejestracyjne.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze Nexavar (sorafenib) i Cabometyx (kabozantynib) podlegały wcześniej ocenom Agencji.

Produkt Nexavar oceniany był od 2010 r. 5rotnie. W 2010 r. lek nie uzyskał pozytywnej opinii w zakresie stosowania w chorobie przerzutowej, stąd firma wystąpiła o ponowną ocenę w powyższym wskazaniu w 2012 r. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji ocenili złożony wniosek negatywnie ze względów klinicznych. W latach 2020-2021 lek był oceniany w ramach RDTL we wskazaniach obejmujących raka

wątrobowokomórkowego z przerzutami do płuc, nadnerczy i do kości. Opinie Rady Przejrzystości i Agencji były pozytywne poza wskazaniem obejmującym przerzuty do kości.

Lek Cabometyx (kabozantynib) podlegał dotychczas ocenie we wskazaniu rejestracyjnym – w 2020 r. w ramach programu lekowego, w ramach którego jest obecnie refundowany i w ramach RDTL, również po nieskutecznej terapii sorafenibem.

W 2021 r. ocenie Agencji w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0) podlegał lek Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab), obecnie obejmowany refundacją. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wydali negatywne decyzje w sprawie refundacji analizowanego skojarzenia. Rada w uwagach do stanowisk 71 i 72/2021 wskazała, iż zasadne byłoby finansowanie wnioskowanej technologii wyłącznie u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z przerzutami pozawątrobowymi. Niemniej projekt programu przekazany przez MZ zakłada włączenie powyższego połączenia leków do terapii zarówno w raku miejscowozaawansowanym, jak i rozsianym.

W poniższej tabeli zestawiono dotychczasowe oceny rozpatrywanych technologii.

Tabela 7. Dotychczasowe oceny produktów leczniczych zawierających sorafenib i kabozantynib

Uchwała/Opinia/ Stanowisko	Stanowisko / opinia RP	Stanowisko / opinia / rekomendacja Prezesa
Sorafenib		
<p>Opinia RP nr 7/2021 z dnia 11.01.2021 r.</p> <p>Opinia Agencji nr 4/2021 z dnia 11.01.2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafen b), tabletki powlekane á 200 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) – rozsiew do płuc.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu Cheng 2012, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy porównującym skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu (SOR) z placebo (PLC) w I linii leczenia w populacji chorych z zaawansowanym HCC (nieresekcyjnym lub przerzutowym). W subpopulacji pacjentów z HCC i przerzutami do płuc różnice istotne statystycznie na korzyść sorafenibu w porównaniu z placebo raportowano w ocenie czasu do progresji choroby, HR = 0,57 [95% CI = 0,36; 0,89]. Różnice pomiędzy sorafenibu a placebo w ocenie przeżycia całkowitego nie były istotne statystycznie, natomiast mediana OS w gr. sorafenibu wyniosła 5,6 mies., w gr. placebo – 4,2 mies. Należy podkreślić, że badanie dotyczyło I linii leczenia, natomiast u pacjenta byłaby to kolejna terapia systemowa.</p> <p>Zgodnie z aktualnym ChPL (data ostatniej aktualizacji: 18.11.2019 r.) eksploracyjna analiza podgrup w badaniu oceniającym skuteczność sorafenibu względem placebo u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym wskazywała na słabiej wyrażony efekt leczniczy u pacjentów z chorobą przerzutową w momencie włączenia do badania.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi SH PTG 2016, PTOK 2015, ESMO 2020, EASL 2018, u pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi w I linii leczenia można stosować sorafenib. Najnowsze wytyczne europejskie (ESMO 2020, EASL 2018) wskazują również na możliwość zastosowania lenwatyn bu.</p>	<p>Prezes Agencji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w stadium rozsiewu do płuc u chorych po przeszczepieniu wątroby, chemioterapii i napromienianiu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej w oparciu o badanie z randomizacją Cheng 2012, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Wyniki dla subpopulacji chorych z przerzutami do płuc wykazały znamienne korzyści leczenia sorafenibem względem placebo w zakresie punktu końcowego, jakim jest czas do progresji choroby (mediana 2,4 m-ca SOR vs 1,3 m-ca PLC).</p> <p>W ocenie uwzględniono również, że wskazanie, którego dotyczy zlecenie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Nexavar, a dostępna alternatywna opcja terapeutyczna ma porównywalną efektywność kliniczną.</p> <p>Pod uwagę wzięto również fakt, że ocena dotyczy szczególnej sytuacji klinicznej tj. pacjenta z przerzutowym HCC po przeszczepieniu wątroby z wieloletnią historią leczenia (leczenie operacyjne, napromienianie, chemioterapia).</p>
<p>Opinia RP nr 225/2020 z dnia 14.09.2020 r.</p> <p>Opinia Agencji nr 111/2020 z dnia 16.09.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafen b), tabletki powlekane á 200 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22), z przerzutami do nadnerczy u chorych znajdujących się w skali wydolności ECOG=0 oraz w skali Childa-Pugh–A oraz u których obserwuje się pozytywną odpowiedź na zastosowaną terapię.</p>	<p>Prezes Agencji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) W ramach oceny skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w raku wątrobowokomórkowym (HCC) z przerzutami do nadnerczy odnaleziono nieliczne dowody naukowe o najniższym poziomie</p>

Uchwała/Opinia/ Stanowisko	Stanowisko / opinia RP	Stanowisko / opinia / rekomendacja Prezesa
	<p>Uzasadnienie: (...) Niniejsza ocena dotyczy zastosowania sorafenibu u pacjenta po dwóch embolizacjach guzów wątroby, z przerzutami do nadnerczy leczonymi radioterapią (częściowo skuteczną) i poddawanego aktualnie terapii sorafenibem (koszty pacjent pokrywa ze środków własnych), u którego zaobserwowano odpowiedź na leczenie (zmniejszenie zmian w wątrobie o >50%).</p> <p>Ze względu na pozawątrobowe zmiany meta, pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do programu lekowego NFZ. (...)</p> <p>Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych wysokiej jakości odpowiadających populacji docelowej, tj. w populacji chorych z HCC i przerzutami do nadnerczy - dla tej wąskiej populacji znaleziono jedynie publikacje stanowiące opisy przypadków (Simao 2016, Brochard 2014), które wskazują, że pacjenci odpowiadali na leczenie sorafenibem, uzyskując nawet niekiedy całkowitą remisję. (...)</p> <p>We wszystkich odnalezionych wytycznych, polskich i europejskich, w ramach leczenia systemowego HCC w I linii wymieniany jest sorafenib (SH PTG 2016, PTOK 2015, ESMO 2020, EASL 2018), choć nie specyfikują one postępowania w sytuacji przerzutów odległych.</p>	<p>wiarygodności – dwa opisy przypadków (Simao 2016, Brochard 2014) dotyczące pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie wielkości guzów.</p> <p>Dodatkowo, w zakresie porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa sorafenibu względem przyjętej technologii alternatywnej – lenwatynibu, do analizy włączono badanie RCT o akronimie REFLECT (Kudo 2018). W subpopulacji pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi (nie sprecyzowano do jakich narządów występowały przerzuty) i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby. Natomiast prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie sorafenibem było istotnie statystycznie mniejsze względem analogicznej podgrupy przyjmującej lenwatynib, zaś ryzyko wystąpienia progresji było istotnie statystycznie wyższe w grupie sorafenibu vs w grupie lenwatynibu.</p> <p>Należy jednak podkreślić, że w przypadku analizowanego wniosku RDTL terapia sorafenibem została rozpoczęta wiele miesięcy wcześniej i wskazano na jej skuteczność, wyrażoną w postaci zmniejszenia zmian w wątrobie. Wobec powyższego z klinicznego punktu widzenia przerwanie tej terapii mogłoby przynieść niekorzystne skutki dla pacjenta i z tego względu Prezes Agencji rekomenduje dalsze finansowanie terapii sorafenibem ze środków publicznych.</p>
<p>Opinia RP nr 139/2020 z dnia 15.06.2020 r.</p> <p>Opinia Agencji nr 63/2020 z dnia 19.06.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki powlekane á 200 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD 10: C22.0) – rozsiew do kości.</p> <p>Uzasadnienie: (...) Przedstawiona opinia dotyczy zastosowania sorafenibu w monoterapii w ramach I linii leczenia systemowego chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i rozsiewem do kości. (...)</p> <p>W badaniu Bhatia 2017 (przyp. analityka: 9 opisów przypadków) podano wyniki obserwacji 7 chorych z HCC i przerzutami do kości, u których stosowano sorafenib jako jedyną terapię systemową, ale w przypadku 5 chorych oprócz sorafenibu zastosowano również radioterapię na zmiany kostne. Czas przeżycia od momentu zdiagnozowania przerzutów do kości w analizowanej podgrupie chorych wyniósł od 16 do 1075 dni. W przypadku chorych, u których zastosowano zarówno radioterapię, jak i sorafenib zakres osiągniętego czasu przeżycia po diagnozie przerzutów do kości był analogiczny. Dwóch pacjentów, u których zastosowano jedynie sorafenib osiągnęło przeżycie wynoszące 142 i 197 dni.</p> <p>W badaniu Harding 2018 (przyp. analityka: retrospektywne badanie obserwacyjne) uczestniczyło 459 chorych z HCC i przerzutami pozawątrobowymi. W analizowanej kohorcie 151 pacjentów miało przerzuty do kości, w tym 128 jako pierwsze przerzuty pozawątrobowe. Mediana okresu obserwacji całej kohorty wyniosła 6 mies. (zakres: 0,03-72). W publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych na temat rodzaju terapii zastosowanej u analizowanych pacjentów, nie poinformowano o zakresie zastosowania radioterapii. Przedstawiono jednak wyniki analizy korelacji różnych czynników z wystąpieniem powikłań kostnych (SRE, ang. skeletal-related event). Wg nich terapia sorafenibem jest</p>	<p>Prezes Agencji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie: (...) Należy podkreślić, że w 2012 roku w Agencji przedmiotem oceny był wniosek dotyczący rozszerzenia programu lekowego B.5 „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”, w ramach którego refundowany jest sorafenib, o populację pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes agencji uznali za niezasadne rozszerzenie istniejącego programu lekowego o tę populację. Jako uzasadnienie podawano wyniki podgrupy pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym (do płuc i węzłów chłonnych) z badania rejestracyjnego dla sorafenibu (Llovet 2008) w tym wskazaniu. W argumentacji wskazano, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż w przypadku zmian nowotworowych ograniczonych do wątroby. W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czas przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie.</p> <p>W ramach niniejszej oceny skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania sorafenibu we wnioskowanym wskazaniu odnaleziono nieliczne dowody naukowe o najniższym poziomie wiarygodności, które nie wpływają na wnioskowanie.</p> <p>Dodatkowo w zakresie porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa sorafenibu względem przyjętej technologii alternatywnej – lenwatynibu do analizy włączono badanie RCT o akronimie REFLECT (Kudo 2018). W subpopulacji pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi (EHS, ang. extrahepatic spread), nie sprecyzowano do jakich narządów występowały przerzuty) i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie</p>

Uchwała/Opinia/ Stanowisko	Stanowisko / opinia RP	Stanowisko / opinia / rekomendacja Prezesa
	<p>związana z IS niższym ryzykiem wystąpienia SRE o 60%.</p> <p>Należy podkreślić, że w zakresie oceny zastosowania sorafenibu w przypadku chorych z HCC i rozsiewem do kości odnaleziono jedynie dowody z najniższego poziomu wiarygodności, tj. serie/opisy przypadków. Dodatkowo, w przypadku części prezentowanych opisów przypadków nie zastosowano radioterapii na zmiany kostne.</p> <p>W opinii prof. Krzakowskiego, konsultanta krajowego z zakresu onkologii klinicznej, skuteczność sorafenibu u chorych z HCC z przerzutami pozawątrobowymi jest znacznie mniejsza w porównaniu do HCC ograniczonego do wątroby, o czym świadczą wyniki badań Abdel Rahman 2018 oraz Llovet 2008 (w badaniu Llovet 2008 zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu do placebo po leczeniu SOR wyniosło: dla populacji bez przerzutów pozawątrobowych – 48%, natomiast dla populacji z przerzutami pozawątrobowymi – 23% i wynik był na granicy istotności statystycznej).</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Głównym argumentem przemawiającym za brakiem zasadności finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafen b) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości, jest brak udowodnionej jego skuteczności.</p>	<p>makroskopowej wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby. Natomiast prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie sorafenibem było istotnie statystycznie mniejsze względem analogicznej podgrupy przyjmującej lenwatynib. Podobnie ryzyko wystąpienia progresji było istotnie statystycznie wyższe w grupie sorafenibu vs w grupie lenwatyn bu.</p> <p>Reasumując, na podstawie przeprowadzonego przeglądu należy wskazać, że brak jest dowodów naukowych potwierdzających skuteczność stosowania sorafenibu we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p>Stanowisko RP nr 89/2012 z dnia 15.10.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 79/2012 z dnia 15.10.2012 r.</p>	<p>Rada uważa za niesadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu przedmiotowego programu „Leczenie raka wątrobowokomórkowego”. Rada uważa jednocześnie za zasadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach istniejącego programu lekowego, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada zwraca uwagę, że główną zmianą projektu programu lekowego, w stosunku do programu aktualnie obowiązującego, jest rozszerzenie populacji chorych, którzy mogą kwalifikować się do przedmiotowego leczenia o podgrupę z przerzutami poza wątrobę oraz chorych z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego ustalonym zgodnie z tzw. kryteriami barcelońskimi (a nie, jak obecnie, w oparciu o histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka).</p> <p>Wyniki analizy podgrup badania SHARP (Llovet 2008) wykazują jednak, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż gdy brak jest rozsiewu poza wątrobę. W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czasy przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie.</p> <p>Rada uważa także, że nie jest zasadne włączenie do programu chorych, u których rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego ustalono zgodnie z kryteriami barcelońskimi (a nie w oparciu o histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka). Do badania badania SHARP (Llovet 2008) kwalifikowano bowiem wyłącznie chorych, u których rozpoznanie potwierdzono wynikiem badania histopatologicznego, nie jest więc możliwe wiarygodne oszacowanie efektu działania sorafenibu u chorych, u których brak jest rozpoznania histopatologicznego.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) (...) w ramach proponowanego, uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0), uważając za zasadne finansowanie produktu na dotychczasowych zasadach, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki analizy podgrup w przedstawionym przez Wnioskodawcę badaniu SHARP (Llovet 2008) wykazały, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż w przypadku zmian nowotworowych ograniczonych do wątroby. W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czas przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie.</p> <p>Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa, iż nie jest zasadne włączenie do programu chorych, u których rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego ustalono zgodnie z kryteriami barcelońskimi (w przeciwieństwie do histologicznego lub cytologicznego rozpoznania raka). Do badania SHARP (Llovet 2008) kwalifikowano bowiem wyłącznie chorych, u których rozpoznanie potwierdzono wynikiem badania histopatologicznego, nie jest więc możliwe wiarygodne oszacowanie efektu działania sorafenibu u chorych, u których dokonano rozpoznania na innej drodze niż histopatologiczna.</p>

Uchwała/Opinia/ Stanowisko	Stanowisko / opinia RP	Stanowisko / opinia / rekomendacja Prezesa
<p>Stanowisko RK nr 50/14/2010 z dnia 05.07.2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 26/2010 z dnia 05.07.2010 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że w podgrupach chorych, zdefiniowanych w proponowanym programie terapeutycznym, terapia raka wątrobowokomórkowego z zastosowaniem sorafenibu charakteryzuje się zadowalającym stosunkiem ryzyka do efektu klinicznego i jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną o udokumentowanej skuteczności. Ponadto, Rada doceniła ofertę cenową przedstawioną przez producenta sorafenibu, która pozwoliła istotnie obniżyć koszty terapii.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafen b (Nexavar)” w ramach programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego, w kształcie zaproponowanym w projekcie programu zdrowotnego stanowiącego załącznik do pisma z dnia 30.04.2010 r. znak pisma: MZ-PL-460-8365-251/GB/10.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sorafenib wykazuje aktywność terapeutyczną w tym wskazaniu i pozwala na znamienne wydłużenie czasu przeżycia pacjentów w przypadku jego stosowania. • bezpieczeństwo terapii sorafenibem nie odbiega od poziomu bezpieczeństwa leczenia innymi lekami stosowanymi w terapii nowotworów. • terapia sorafenibem w stosunku do opieki paliatywnej jest terapią droższą (o ok. 64 tys. złotych) i skuteczniejszą (o 0,49 LYG) – wyniki analizy kosztów-efektywności z uwzględnieniem nowych propozycji cenowych, w 14-letnim horyzoncie czasowym. • podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niniejszej technologii medycznej w ramach programu wiąże się z dodatkowymi kosztami dla NFZ w wysokości ok. 1,1 mln PLN w 1. roku i w kolejnych latach odpowiednio: ok. 4,67 mln PLN, 6,41 mln PLN, 6,95 mln PLN oraz ok. 6,46 mln PLN. <p>jasno sprecyzowane kryteria włączenia pacjentów do programu (wśród których znajduje się dobry stan ogólny pacjenta), spowodują wyodrębnienie populacji pacjentów, dla których ukierunkowana terapia sorafenibem posiada największą udowodnioną skuteczność. Doprowadzi to do wzrostu efektywności wykorzystania finansowych środków publicznych przeznaczonych na niniejszą terapię, wzrostu kontroli wydatków i spowoduje równą dostępność pacjentów do wnioskowanego świadczenia.</p>
Kabozantynib		
<p>Opinia RP nr 46/2020 z dnia 2.03.2020 r.</p> <p>Opinia Agencji nr 21/2020 z dnia 4.03.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 40 mg i á 60 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22), pod warunkami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nieskuteczności stosowania sorafenibu, 2. funkcji wątroby klasy A w skali Childa-Pugha, 3. dobrego stanu funkcjonalnego (0-1 w skali ECOG).. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 40px; margin-top: 5px;"></div>	<p>Prezes Agencji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dla leczenia raka wątrobowokomórkowego z zastosowaniem substancji czynnej kabozantynib, nie wskazano alternatywnej aktywnej technologii lekowej, która mogłaby zostać zastosowana w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną (CELESTIAL), które charakteryzuje się wysoką jakością. Należy jednak mieć na uwadze, że jest to jedyne odnalezione badanie gdzie zastosowano wnioskowaną technologię lekową w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival), wskazują, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej kabozantyn b + BSC (ang. best supportive care, najlepsza terapia wspomagająca) (mediana OS=10,2 miesiąca), w porównaniu do grupy stosującej placebo + BSC (mediana OS=8 miesięcy) jest niższe o 24%.</p> <p>(...)</p>

Uchwała/Opinia/ Stanowisko	Stanowisko / opinia RP	Stanowisko / opinia / rekomendacja Prezesa
		<p>Wytyczne kliniczne, rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii. Polskie wytyczne wskazują na brak opcji terapeutycznych w przypadku pacjentów po uprzednim leczeniu sorafenibem, co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną, z tym że należy mieć na uwadze, że zostały one wydane jeszcze przed rejestracją kabozantynibu we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy.(...)</p>
<p>Stanowisko RP nr 9/2020 z dnia 27.01.2020 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 9/2020 z dnia 31.01.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Cabometyx (kabozantynib), o tabletki powlekane, 20 mg, 40 mg, 60 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem [REDACTED]</p> <p>dotądowy mechanizm, wiążący finansowanie leku z efektami – tj. zwrot płatnikowi kosztów leczenia w przypadku nie osiągnięcia przez pacjenta mediany OS stwierdzanej w badaniu CELESTIAL (11,3 miesiąca).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dostępne jest jedno badanie CELESTIAL — randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo próba kliniczna u pacjentów z zaawansowanym HCC porównująca kabozantynib (+BSC) z placebo (+BSC), obejmująca również subpopulację pacjentów, których [REDACTED] wcześniejszą ogólnoustrojową terapią raka wątrobowokomórkowego był sorafenib. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie przyjmujących kabozantynib (+BSC) wyniosła 10,2 miesiące w odniesieniu do 8,0 miesiąca w grupie placebo (+BSC) (HR=0,76 (95% CI: 0,65; 0,92)). Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie kabozantynibu (+BSC) wyniosła 5,2 miesiąca w porównaniu z 1,9 miesiąca w grupie placebo (+BSC) (HR=0,44 (95% CI: 0,36; 0,52)).</p> <p>[REDACTED]</p> <p>(...)</p> <p>Wytyczne ESMO, NCCN, AHS rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii. Wytyczne EASL podkreślają, iż w ostatnim czasie wykazano korzyści w zakresie przeżywalności u pacjentów stosujących kabozantynib w porównaniu z placebo, jednak w czasie pisania zaleceń nie było dostatecznie dojrzałych dowodów, aby zawrzeć lek w zasadniczej części zaleceń. Wytyczne AASLD nadmienią, że badanie kliniczne dot. skuteczności kabozantynibu zostało zakończone, ale nie został on jeszcze zatwierdzony jako lek drugiego rzutu w leczeniu HCC. Natomiast wytyczne APASL zaznaczają, że wyniki dużych randomizowanych badań fazy III dla lenwatinibu (pierwsza linia) i kabozantynibu (druga linia) będą wkrótce dostępne.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>1. [REDACTED]</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Cabometyx (kabozantynib) (...) we wskazaniu: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C 22.0)” pod warunkiem [REDACTED].</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną (CELESTIAL), (...). Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival), wskazują, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej kabozantynib + BSC (ang. best supportive care, najlepsza terapia wspomagająca) (mediana OS=10,2 miesiąca), w porównaniu do grupy stosującej placebo + BSC (mediana OS=8 miesięcy) jest niższe o 24%. (...)</p> <p>W ramach analizy bezpieczeństwa, opartej również na badaniu CELESTIAL, przerywanie stosowania leczenia odnotowano u 16% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które wystąpiły u ponad 1,0% pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib obejmowały erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, zmęczenie, zmniejszony apetyt, biegunkę i nudności. (...)</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce stosowania samej najlepszej terapii wspomagającej jest droższe i skuteczniejsze, natomiast ICUR (inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)) [REDACTED]</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się z perspektywą NFZ [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Wytyczne kliniczne, rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii, co jest spójne z założeniami programu lekowego, który wskazuje na drugą linię leczenia w ramach leczenia raka wątrobowokomórkowego. (...)</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] w ramach zastosowania u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym.</p>

Uchwała/Opinia/ Stanowisko	Stanowisko / opinia RP	Stanowisko / opinia / rekomendacja Prezesa
	<p>2. Wytyczne ESMO, NCCN, AHS rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii.</p> <p>3. [redacted]</p>	
Atezolizumab + bewacyzumab		
<p>Stanowisko RP nr 71/2021 z dnia 14.06.2021 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 71/2021 z dnia 14.06.2021 r.</p>	<p>Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Dowody naukowe opierają się na randomizowanym, niezaślepionym badaniu IMbrave 150, opublikowanym przed rokiem w NEJM, w którym w grupie atezolizumabu–bevacizumabu w porównaniu z sorafenibem wykazano poprawę przeżycia całkowitego (przeżycie po 12 miesiącach 67.2% (95% CI, 61.3 - 73.1) w grupie atezolizumabu–bevacizumab vs 54.6% (95% CI, 45.2 - 64.0) w grupie sorafenibu). (...) Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika.</p> <p>Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem wyniósł [redacted], w wariancie uwzględniającym RSS, [redacted].</p> <p>Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika. Wydatki te w kolejnych latach wraz z RSS wyniosłyby prawdopodobnie odpowiednio: [redacted].</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Duża niepewność oszacowań klinicznych i ekonomicznych, • Prawie całkowity brak refundacji w innych krajach. <p><u>Uwaga Rady</u></p> <p>Zdaniem Rady, zasadne byłoby finansowanie wnioskowanej technologii wyłącznie u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z przerzutami pozawątrobowymi.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej można stwierdzić, że u chorych na raka wątrobowokomórkowego (HCC) z przerzutami poza wątrobę, stosowanie leczenia skojarzonego atezolizumabu i bewacyzumabu (ATE+BEW) względem placebo (PLC), może wpływać na zmniejszenie ryzyka zgonu (OS) oraz ryzyka progresji lub zgonu (PFS). Przy czym do wyników tych należy podchodzić z ostrożnością z uwagi na fakt, że wnioski dotyczące tej populacji wykazano w porównaniu pośrednim bazującym na danych pochodzących z badań o znacznej heterogeniczności. Natomiast w populacji chorych bez przerzutów, w porównaniu bezpośrednim ATE+BEW względem sorafenibu (SOR), zaobserwowano przewagę w odniesieniu do PFS i nie wykazano istotnych różnic w zakresie OS (nie osiągnięto mediany przeżycia w badanej podgrupie ATE+BEW) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR).</p> <p>Uwzględniono również wyniki oszacowania analizy ekonomicznej wskazujące, że stosowanie leków ATE+BEW względem SOR/BSC [redacted].</p> <p>[redacted] Finansowanie wnioskowanej technologii byłoby związane ze [redacted] w kolejnych latach refundacji.</p> <p>Ujęto także, że oceniana terapia skojarzona w leczeniu pacjentów z HCC jest [redacted], a w części z rekomendacji refundacyjnych europejskich i światowych Agencji HTA uzależniano decyzję o finansowaniu ATE+BEW od poprawy opłacalności terapii lub zawężenia populacji docelowej, mogącej skorzystać z leczenia do chorych w dobrym stanie sprawności (pERC 2020, NICE 2020).</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym głównie niepewność oszacowań analizy klinicznej oraz [redacted] finansowanie leków wydaje się być niezasadne na</p>

Uchwała/Opinia/ Stanowisko	Stanowisko / opinia RP	Stanowisko / opinia / rekomendacja Prezesa
		zaproponowanych warunkach. Ze względu natomiast na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, czyli brak aktualnie finansowanych, alternatywnych opcji terapeutycznych oraz potencjalne efekty zdrowotne, finansowanie ocenianej technologii może być zasadne wyłącznie w subpopulacji chorych z HCC z przerzutami pozawątrobowymi. W tym scenariuszu, ze względu na potencjalną wielkość populacji docelowej należałoby wdrożyć uzupełnienie propozycji instrumentu dzielenia ryzyka wnioskodawcy o mechanizm dzielenia ryzyka zobowiązujący producenta leku do zwrotu części uzyskanej refundacji po przekroczeniu ustalonego budżetu (pay-back).

Skróty: AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases, APASL – The Asian Pacific Association for the Study of the Liver, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), EASL – European Association for the Study of the Liver, ECOG – 5-punktowa skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, EHS – przerzutu pozawątrobowe (ang. extrahepatic spread), ESMO – European Society for Medical Oncology HCC – rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma), HR - hazard względny (ang. hazard ratio), ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio), IS – istotność statystyczna, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), PLC – placebo, PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life year), RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial), RDTL – ratunkowy dostęp do technologii lekowych, RP – Rada Przejrzystości, SOR – sorafenib,

4.3. Alternatywne technologie medyczne

- Sorafenib – I linia leczenia – przerzutowy rak wątrobowokomórkowy

Dr Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazała brak aktualnie stosowanych terapii w przypadku choroby przerzutowej. Natomiast w przypadku wejścia w życie proponowanego programu lekowego ekspert wskazała, iż 40% pacjentów będzie stosowało sorafenib, a 60% atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem. Zgodnie z opinią dr. n. med. Wiesława Bał obecnie u 100% pacjentów stosowane jest leczenie objawowe. *Aktualnie chorzy mogą być leczeni tylko w badaniach klinicznych. Część z nich wejdzie do programu, a część pozostanie kandydatami do badań klinicznych.*

Według najnowszych wytycznych sorafenib jest wskazany do stosowania w I linii leczenia raka wątrobowokomórkowego bez względu na istnienie przerzutów, w przypadku istnienia przeciwwskazań do stosowania skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych refundacją w Polsce w określonym wskazaniu nie jest objęta żadna substancja czynna.

Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż komparator dla analizowanego produktu stanowi obecnie BSC i atezolizumab z bewacyzumabem.

- Kabozantynib – II linia leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (poza sorafenibem) lub immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym

Dr Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, iż obecnie stosowanym lekiem jest jedynie kabozantynib. Dr n. med. Wiśław Bał zaznaczył, iż obecnie 50% pacjentów stosuje kabozantynib.

Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie kabozantynibu w II linii leczenia – większość wskazuje na zastosowanie leku po sorafenibie. Europejskie wytyczne EASL 2021 wskazują też na możliwość stosowania TKI off-label po leczeniu skojarzonym atezolizumabem z bewacyzumabem. Również wytyczne ESMO 2021 wskazują na możliwość zastosowania kabozantynibu po terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem (siła rekomendacji V, C). Część wytycznych wskazuje na zastosowanie w II linii leczenia po atezolizumabie i bewacyzumabie również lenwatynibu i sorafenibu, regorafenibu, ramucyrumabu, natomiast w przypadku II linii leczenia po sorafenibie również regorafenibu, ramucyrumabu, a także pembrolizumabu lub niwolumabu. Niemniej zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych refundacją w Polsce w określonym wskazaniu nie jest objęta żadna substancja czynna.

Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż komparator dla analizowanego produktu stanowi obecnie BSC.

5. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, <https://ptok.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PTH, <http://www.pasl.pl/>);
- Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SHPTG, <http://www.ptg-e.org.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO, <https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>);
- European Association for the Study of the Liver (EASL, www.easl.eu);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, www.nice.org.uk);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO, www.asco.org);
- Gastroenterological Society of Australia (GESA, www.gesa.org.au);
- Alberta Health Services (AHS, www.albertahealthservices.ca);
- American Association for The Study of Liver Diseases (<https://www.aasld.org/>);
- Japan Society of Hepatology (JSH, <https://www.jsh.or.jp/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17 stycznia 2022 r. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych odnoszących się do diagnostyki, leczenia i monitorowania zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC). Odnaleziono wytyczne 10 organizacji (16 dokumentów). Najważniejsze informacje w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej wg rodzaju leczenia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie wytyczne	
PTOK 2013 (aktualizacja 2015 r.) (Polska)	<p>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z nowotworami układu pokarmowego</p> <p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Towarzystwo Hepatologiczne zaleca rozpoczęcie prowadzenia nadzoru chorych z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia HCC.</p> <p>Najczęściej wykorzystywaną metodą we wstępnej diagnostyce jest badanie USG co 6 miesięcy u każdego chorego na marskość w stopniu wydolności A lub B.</p> <p>Podstawowe znaczenie w diagnostyce ma zastosowanie badań dynamicznych (wielofazowych): komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) bez i z podaniem dożylnym kontrastu. Rozpoznanie radiologiczne jest uzależnione od wzmocnienia kontrastowego zmiany w fazie tętnicznej oraz od wypłukiwania kontrastu w fazie żylniej i opóźnionej.</p> <p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego HCC</u></p> <p>Jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia, jest sorafenib. Jego skuteczność w porównaniu z placebo u chorych w dobrym stanie sprawności (0-1 wg klasyfikacji WHO) i zachowaną funkcją wątroby (stopień A wg skali Childa-Pugha) wykazano w dwóch próbach z losowym doбором chorych. Retrospektywne analizy podgrup w obydwu badaniach wykazują zgodnie, że osoby z rozsiewem pozawątrobowym odnoszą mniejszą korzyść z zastosowania sorafenibu w porównaniu z chorymi z nowotworem ograniczonym do tego narządu. Leczenie sorafenibem prowadzi się do stwierdzenia progresji, wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub pogorszenia jakości życia. Warunkiem rozpoczęcia terapii jest dobry stan sprawności ogólnej i wydolności wątroby. Niewydolność wątroby (stopień C wg skali Childa-Pugha) wyklucza aktywne leczenie systemowe; w takim przypadku jedyną opcją terapeutyczną jest staranne postępowanie objawowe.</p> <p>Wytyczne PTOK 2015 nie uwzględniają stosowania kabozantynibu w terapii pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym w żadnej linii leczenia.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
PTG-E 2015 (Polska)	<p>Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące rozpoznawania i leczenia raka wątrobowokomórkowego oparte o rekomendacje panelu ekspertów European Association for the Study of the Liver (EASL) i European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)</p> <p><u>Diagnostyka</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rozpoznanie HCC opiera się na wynikach badań obrazowych: trójfazowej TK lub dynamicznego MR. Rozpoznanie ustala się na podstawie typowych cech HCC: wzmocnienia kontrastowego w fazie tętnicznej badania oraz opóźnionego wypłukiwania kontrastu (zmiana hipodensyjna w późnej fazie żylniej). Przed radykalnym leczeniem chirurgicznym HCC, a zwłaszcza przed transplantacją wątroby, zaleca się wykluczenie obecności przerzutów HCC w płucach i kościach, czyli wykonanie wysokiej rozdzielczości TK klatki piersiowej oraz scyntygrafii kości.</p> <p>W przypadku guzków > 2 cm typowy obraz radiologiczny w pojedynczym, kontrastowym badaniu obrazowym wystarczy do rozpoznania HCC. W razie niepewności diagnostycznej lub braku typowych cech HCC w badaniach obrazowych, rozpoznanie powinno się opierać na ocenie histopatologicznej (biopsja).</p> <p>U chorych z marskością wątroby z guzkiem wielkości 1–2 cm, rozpoznanie HCC musi się opierać na dwóch kontrastowych badaniach obrazowych, a wyjątkowo na ocenie histopatologicznej (biopsja) dokonanej przez patomorfologa specjalizującego się w chorobach wątroby.</p> <p>Pomiar stężenia surowiczego alfa-fetoproteiny (AFP) ma wyłącznie znaczenie pomocnicze w rozpoznaniu.</p> <p><u>Leczenie systemowe</u></p> <p>Sorafenib jest metodą systemowego leczenia pierwszej linii chorych z zaawansowanym HCC (BCLC -C) i dobrą funkcją wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha). Lek jest także zalecany w przypadku progresji nowotworu pierwotnie leczonego metodami loco-regionalnymi.</p> <p>Nie ma obecnie leczenia drugiej linii u chorych, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerują sorafenibu.</p> <p>Wytyczne PTG-E 2015 nie uwzględniają stosowania kabozantynibu u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym na żadnej linii leczenia.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
Zagraniczne wytyczne	
<p>AHS 2021 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne Alberta Health Services dotyczące leczenia przerzutowego raka wątrobowokomórkowego</p> <p><u>Diagnostyka</u></p> <p>W oparciu o zalecenia AASLD (The American Association for the Study of Liver Disease) u pacjentów z marskością wątroby A lub B w skali Childa-Pugha co 6 miesięcy zaleca się badanie przesiewowe i nadzór za pomocą USG wątroby z oznaczeniem lub bez stężenia α-fetoproteiny (AFP) w surowicy krwi. Wartość AFP, która przekracza 20 ng/ml daje wysokie prawdopodobieństwo w kierunku rozwoju HCC.</p> <p>U pacjentów, u których w badaniu USG zaobserwowano zmianę ogniskową ≥ 1cm, która nie jest łagodną lub niezaobserwowaną wcześniej zakrzepicą w naczyniach żylnych wątroby rekomenduje się nieinwazyjną diagnostykę za pomocą wielofazowego skanu CT lub wielofazowego MRI z kontrastem. W pozostałych przypadkach rekomenduje się wykonanie powtórnego badania USG po 3-6 miesiącach. Kluczowe cechy obrazowania obejmują rozmiar guza ≥ 1cm, wzmocnienie w fazie tętnicznej (APHE) oraz pojawienie się kombinacji cech: wypłukiwania kontrastu w fazie żylniej lub opóźnionej (washout), progowego przyrostu średnicy guza (threshold growth) i występowania efektu pseudo-torebki guza (capsule appearance).</p> <p>Jeśli cechy te nie są obecne, ale podejrzewa się HCC, należy rozważyć biopsję wątroby. Biopsja powinna być rozważona u pacjentów, u których w obrazowaniu wzmocnionym kontrastem daje obraz atypowego HCC. Możliwa jest także ocena markerów nowotworowych GPC3 i HSP70 i GS.</p> <p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab (1200 mg) z bewacyzumabem (15 mg/kg masy ciała IV q3 tygodniowo) (preferowana, typ: oparte na dowodach, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: umiarkowana do wysokiej; siła zalecenia: silna); • Udział w badaniu klinicznym (jeśli jest dostępne); • Lenwatynib (12 mg/dzień u pacjentów ≥ 60kg lub 8 mg/dzień u pacjentów ≤ 60 kg) lub sorafenib (400 mg/dwa razy na dobę) powinien być rozważony u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem lub odmawiających takiego leczenia. <p><u>II linia leczenia (po leczeniu atezolizumabem z bewacyzumabem w I linii)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenwatynib (typ: oparte na dowodach, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: umiarkowana do wysokiej; siła zalecenia: silna); • Sorafenib (typ: oparte na dowodach, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna). <p><u>II linia leczenia (po leczeniu lenwatynbem lub sorafenibem w I linii)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regorafenib (50 mg/dziennie przez 1-3 tygodnie w 4 tygodniowych cyklach); • Kabozantynib (60 mg/dziennie). <p><i>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</i></p> <p><i>Niniejsze wytyczne zostały sfinansowane przez budżet Cancer Care Alberta. Nie otrzymano żadnego zewnętrznego komercyjnego finansowania.</i></p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>ASCO 2020 (USA)</p>	<p>Rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego dotyczące terapii systemowej zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Wytyczne ASCO 2020 nie obejmują rekomendacji dotyczących diagnostyki raka wątrobowokomórkowego.</p> <p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem może być oferowany jako I linia leczenia u większości pacjentów z zaawansowanym HCC, z czynnością wątroby klasy A w skali Childa-Pugha, stanem sprawności 0-1 wg ECOG oraz po leczeniu żyłaków przełyku, jeśli są obecne, zgodnie z wytycznymi dla danej instytucji (typ: oparte na dowodach, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: umiarkowana do wysokiej; siła zalecenia: silna). • Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania atezolizumabu i/lub bewacyzumabu, można zastosować inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI): sorafenib lub lenwatynib jako I linię leczenia u pacjentów z zaawansowanym HCC, czynnością wątroby klasy A w skali Childa-Pugha i stanem sprawności 0-1 wg ECOG (typ: oparte na dowodach naukowych, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna). <p><u>II linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Po leczeniu I rzutu atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach II rzutu rekomenduje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI): sorafenib, lenwatynib, kabozantynib lub regorafenib. (typ: nieformalny konsensus, korzyści przewyższają nad szkodami; jakość dowodów niska, siła zalecenia: słaba) • Po leczeniu I rzutu sorafenibem lub lenwatynibem, w ramach II rzutu rekomenduje się inne inhibitory kinazy tyrozynowej (kabozantynib lub regorafenib), ramucyrumab (AFP ≥ 400 ng/ml) lub skojarzenie atezolizumab z bewacyzumabem w odpowiednich przypadkach (typ: nieformalny konsensus, korzyści przewyższają nad ryzykiem; jakość dowodów niska do umiarkowanej, siła zalecenia: słaba). • Po leczeniu I rzutu sorafenibem lub lenwatynibem można rozważyć leczenie II rzutu pembrolizumabem lub niwolumabem w odpowiednich sytuacjach (typ: nieformalny konsensus, korzyści przewyższają nad szkodami; jakość dowodów niska, siła zalecenia: słaba). <p><i>Jakość dowodów naukowych: wysoka – wysoki poziom ufności, że rzeczywisty efekt terapii będzie zbliżony do efektu oszacowanego; średnia – umiarkowany poziom ufności co do oszacowanych efektów: prawdopodobnie rzeczywisty efekt będzie zbliżony do efektu oszacowanego jednak istnieje szansa, że będzie on inny; niska – ograniczony poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu oszacowanego; bardzo niska – bardzo niski poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt najprawdopodobniej będzie różnił się od efektu oszacowanego.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: wysoka – oznacza, że zalecany sposób postępowania przysłuży się większości lub wszystkim osobom; słaba – oznacza, że zalecany sposób działania nie przysłuży się najlepiej wszystkim osobom i istnieje potrzeba dokładniejszego przeanalizowania sytuacji i preferencji pacjenta; należy rozważyć wszelkie potencjalne korzyści i szkody dla pacjenta</i></p>
<p>EASL 2018 EASL 2021 (Europa)</p>	<p>Rekomendacje Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Wątrobą dotyczące postępowania w raku wątrobowokomórkowym</p> <p><u>Diagnostyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieinwazyjne kryteria można zastosować tylko dla marskości u pacjentów z guzkami ≥ 1 cm i są oparte na technikach obrazowania uzyskanych za pomocą wielofazowej TK, dynamicznym wzmocnieniem kontrastowym MRI (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: silna) lub CEUS (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: słaba). Diagnoza opiera się na identyfikacji typowych cech rozpoznawczych HCC, które różnią się w zależności od techniki obrazowania lub użytego kontrastu (APHE z efektem wymywania w żyłce wrotnej lub fazie opóźnionej w CT i MRI przy użyciu cząsteczek zewnątrzkomórkowego kontrastu lub disodu gadoksetynianu, APHE z efektem wymywania w żyłce wrotnej w MRI kwasu gadobenowego, APHE z opóźnionym początkiem (>60 s) z efektem wymywania o łagodnej intensywności w CEUS), • z powodu wysokiej czułości analiza całej wątroby z wykorzystaniem CT lub MRI powinna być pierwszym wyborem (poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: silna). <p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab (1200 mg) z bewacyzumabem (15 mg/kg) dożylnie przez 3 tygodnie – preferowane • sorafenib lub lenwatynib – alternatywna opcja leczenia jeśli połączenie atezolizumab i bewacyzumabu nie jest wskazane <p><u>II linia leczenia (pacjenci po sorafenibie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • regorafen b (160 mg dziennie przez pierwsze 3 tygodnie w 4 tygodniowym cyklu) (u pacjentów tolerujących sorafenib w dawce 400 mg dziennie) • kabozantynib (60 mg/dziennie) • ramucirumab (8 mg/kg co 2 tygodnie) (u pacjentów z poziomem alfa-fetoproteiny (AFP) w surowicy ≥ 400ng/ml) • niwolumab, pembrolizumab oraz terapia skojarzona niwolumabem z ipilimumabem w fazie badań <p><u>III linia leczenia (pacjenci po leczeniu skojarzonym atezolizumabem z bewacyzumabem)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TKI i inhibitory VEGFR-2 dostępne off-label

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Autorzy zgłosili konflikt interesów. Źródło finansowania: Instituto de Salud Carlos III, AECC, and WCR (AICR), ECH2020 Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</p>
<p>ESMO 2018 (aktualizacja 2021 r.) (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy, leczenia i monitorowania pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym Europejskiego Towarzystwa Onkologicznego</p> <p><u>Diagnostyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie HCC oparte jest o analizę histologiczną i/lub wyniki obrazowania ze wzmocnieniem kontrastem [III,A], wielofazowe badania wątroby MRI lub CT wykonywane są w celu oceny rozległości guza w wątrobie, CT klatki piersiowej, brzucha i miednicy należy wykonać aby wykluczyć rozprzestrzenianie pozawątrobowe, diagnozę można postawić jeśli typowe dla HCC cechy naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, faza z wypłukiwaniem w żyłę wrotnej lub faza opóźniona) są zidentyfikowane w guzku o średnicy > 1cm przy użyciu jednej z dwóch metod [III,A], w porównaniu do CT, MRI oferuje większą wrażliwość w diagnostyce HCC [III,B], pomiar poziomu AFP w surowicy nie odgrywa żadnej roli w algorytmie diagnostycznym [III,A], najnowsze dane wskazują że US wzmocnione kontrastem (CEUS) jest odpowiednią metodą do diagnozowania nieinwazyjnego HCC w przypadku pacjentów z marskością wątroby [IV, B], może być stosowany do nieinwazyjnej diagnozy HCC jeśli CT lub MRI nie są możliwe, nie jest to jednak badanie odpowiednie do oceny stopnia zaawansowania guza. <p><u>Monitorowanie</u></p> <p>Monitorowanie HCC obejmuje ocenę rozległości guza, poziomu AFP, funkcji wątroby, ciśnienia w żyłę wrotnej oraz klinicznego stanu ogólnego [III, A]. Rekomenduje się wykonanie CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, aby wykluczyć przerzuty wątrobowe. CEMRI oraz CT umożliwiają ocenę rozległości guza (liczbę i wielkość guzków, inwazję naczyniową oraz przerzuty poza wątrobę).</p> <p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem wykazał większą skuteczność w porównaniu z sorafenibem, jest zalecany jako standardowa terapia I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym HCC [I, A], sorafenib oceniano ty ko w I linii leczenia. Faza IV badania obserwacyjnego nie ujawniła danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z marskością wątroby B w skali Childa-Pugha [I, A], lenwatynib oceniano jedynie w I linii leczenia. Lek wykazywał wyższy wskaźnik odpowiedzi w porównaniu z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej i ramucirumabem [I,A] równocześnie wykazał porównywalną skuteczność z sorafenibem nie wykazując przeważających korzyści u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. <p><u>II linia leczenia (po terapii sorafenibem)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> regorafen b oceniano jedynie w II linii leczenia u pacjentów po progresji po leczeniu sorafenibem. Lek zalecany jest u pacjentów, którzy tolerowali sorafen b i nie jest zalecany u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej [I, A], kabozantynib oceniano w II i III linii leczenia u pacjentów z nietolerancją lub progresją po sorafenibie. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantyn bu jest niezależna od czasu trwania wstępnego leczenia sorafenibem [I,A], ramucirumab oceniano jedynie w drugiej linii leczenia po nietolerancji lub progresji po leczeniu sorafenibem. Lek wykazał skuteczność u pacjentów z AFP ≥ 400 ng/ml [I, A]. <p><u>II linia leczenia po leczeniu skojarzonym atezolizumab z bewacyzumabem/ lenwatynibem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> sorafenib [V, C], lenwatynib [V, C], kabozantynib [V, C], regorafen b [V, C], ramucirumab [V, C], <p>Immunoterapię niwolumabem i pembrolizumabem można rozważyć u pacjentów z nietolerancją lub progresją po inh bitorach kinazy tyrozynowej. Oczekiwanie na zatwierdzenie przez EMA [III, B].</p> <p><i>Poziom dowodów: I – przynajmniej jedno duże/prawidłowo zaprojektowane, randomizowane badanie kontrolne (niskie ryzyko błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z niejasnym ryzykiem błędu (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A –silnie rekomendowane: silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną; B – generalnie rekomendowane: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; C –</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>opcjonalnie rekomendowane: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem (działania niepożądane, koszty, itd.); D – generalnie nierekomendowane: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych; E – nierekomendowane: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych.</i></p> <p><i>ESMO-MCBS to pięciostopniowa skala oceniająca korzyść kliniczną, gdzie wynik 4-5 oznacza znaczną korzyść</i></p> <p>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p>Finansowanie z środków centralnych ESMO</p>
<p>GESA 2020 (Australia)</p>	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania w raku wątrobowokomórkowym – konsensus Australijskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego</p> <p><u>Diagnostyka</u></p> <p>W przypadku wykrycia zmian < 1cm zaleca się ponowne badanie USG z lub bez pomiaru stężenia AFP w surowicy po 3 miesiącach. Po wykryciu guza o średnicy ≥ 1 cm, należy ocenić charakter zmiany za pomocą wielofazowej CT lub MRI.</p> <p>W przypadku marskości wątroby diagnostyka obrazowa HCC powinna opierać się na standaryzowanych kryteriach: dowodach i potwierdzonej praktyce klinicznej (jakość dowodu: umiarkowana, stopień zalecenia: silny).</p> <p>Wytyczne GESA 2020 zalecają wielofazowe badanie CT lub MRI zmian podejrzanych o HCC (jakość dowodów: wysoka; stopień zalecenia: silny).</p> <p>W przypadku nieokreślonych zmian o średnicy > 1 cm i marskością wątroby, wymagana jest ukierunkowana biopsja lub ponowne zastosowanie metody obrazowej (jakość dowodu: umiarkowana, stopień zalecenia: silny).</p> <p><u>Leczenie systemowe HCC:</u></p> <p>Terapie systemowe są wskazane u pacjentów z zaawansowanym HCC (z naciekaniami naczyń i/lub rozsiewem pozawątrobowym) lub u pacjentów z nieoperacyjnym HCC, gdy terapie loko-regionalne nie zdołały opanować choroby lub nie mogły być zastosowane. Leczenie systemowe jest ograniczone do pacjentów z zachowaną czynnością wątroby klasy A wg Childa-Pugha oraz ze stanem sprawności ≤2 wg WHO.</p> <p>Pacjentom z zaawansowanym (BCLC-C) lub wieloogniskowym HCC niepodlegającym leczeniu chirurgicznemu lub loko-regionalnym (BCLC-B) HCC należy zaproponować leczenie systemowe (jakość dowodów: wysoka A1; stopień zalecenia: silny).</p> <p><u>Monitorowanie</u></p> <p>W monitorowaniu HCC zaleca się badanie USG co 6 miesięcy (jakość dowodów: umiarkowana, stopień zalecenia: silny). MRI i CT nie odgrywają kluczowej roli w monitorowaniu HCC. CEUS znajduje drugorzędowe zastosowanie w diagnostyce, po wykryciu zmiany za pomocą badania USG.</p> <p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib lub lenwatynib zaleca się jako wstępną terapię systemową u chorych z zaawansowanym (BCLC-C) lub wieloogniskowym HCC, niepodlegającym leczeniu chirurgicznemu lub loko-regionalnemu (BCLC-B) i którzy zachowali czynność wątroby i dobry stan sprawności (jakość dowodów: wysoka A1; stopień zalecenia: mocny). <p>U pacjentów z HCC terapia sorafenibem lub lenwatynibem powinna być przerwana, w sytuacji jednoznacznej klinicznej i/lub radiologicznej progresji (jakość dowodów: wysoka A1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • W wytycznych wskazano także atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem jako wstępną terapię systemową u pacjentów z HCC (jakość dowodów: wysoka A1). <p>Nie zaleca się inhibitorów kinazy tyrozynowej jako leczenia uzupełniającego u pacjentów z resekcją wątroby lub leczeniu loko-regionalnym (jakość dowodów: wysoka A1; stopień zalecenia: silny).</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie regorafenibem nie jest zalecane u pacjentów z nietolerancją na sorafenib (można rozważyć niwolumab). Przed rozpoczęciem leczenia regorafenibem pacjenci powinni być leczeni sorafenibem w dawce 400 mg na dobę przez co najmniej 20 dni z ostatnich 28 dni leczenia (badanie RESORCE). Regorafenib stosowany jest w dawce 160 mg raz dziennie w 4 tygodniowych cyklach (3 tygodnie leczenia + tydzień przerwy). • Kabozantynib (60 mg/doba) w monoterapii jest wskazany u pacjentów z HCC leczonych wcześniej sorafenibem. • Niwolumab w dawce 3 mg/kg jest podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 2 tygodnie. <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji wg klasyfikacji GRADE: A – wysoka (przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowanego), B – umiarkowana (umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się od niego różnić), C – niska (zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone, rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego), D – bardzo niska: (bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego)</i></p> <p><i>Siła rekomendacji 1 – silna: pewne zalecenia, na które wpływała jakość dowodów, wyniki prawdopodobnie istotne dla pacjenta i koszty, 2 – słaba: istnieje zmienność w preferencjach i wartościach lub większa niepewność, zalecenia uwzględniły mniejszą pewność, wyższe koszty lub większe zużycie zasobów</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>JSH 2021 (Japonia)</p>	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania w raku wątrobowokomórkowym – konsensus Japońskiego Towarzystwa Hepatologicznego</p> <p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Markery nowotworowe alfa-fetoproteina (AFP), AFP-L3 oraz białko indukowane przez antagonistę witaminy K-II (PIVKA-II), również znana jako des-γ-karboksyprotrombina (DCP) są często podwyższone w HCC, obserwuje się również wzrost poziomu markerów z postępem choroby.</p> <p>U pacjentów z podwyższonym poziomem markerów nowotworowych, w których nie udało się wykryć zmian za pomocą 1 metody obrazowania, należy sprawdzić przy użyciu innej metody. Wiele innych czynników ma wpływ na poziomy i wartości markerów nowotworowych, które mogą być podwyższone nawet przy braku HCC.</p> <p>Ultrasonografia jest powszechnie dostępną metodą obrazowania pierwszego rzutu w badaniach przesiewowych pacjentów z wysokim ryzykiem HCC. CEUS umożliwia ocenę hemodynamiki i funkcji komórek Kupffera.</p> <p>MRI z kontrastem ma zastosowanie do oceny hemodynamiki i funkcji hepatocytów, w związku z czym jest przydatny do wykrywania i różnicowania zmian złośliwych i łagodnych.</p> <p>CTHA i CTAP zapewniają najdokładniejszą ocenę zmian hemodynamicznych w komórkach wątrobowych podczas wieloetapowej karcynogenezy (ograniczone zastosowanie).</p> <p><u>I linia leczenia</u></p> <p>Rekomenduje się skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem w przypadku zaawansowanego nieoperacyjnego HCC, nienadającego się do resekcji chirurgicznej, przeszczepienia wątroby, terapii lokoregionalnej lub TACE u pacjentów z dobrym PS i dobrą czynnością wątroby określoną jako stopień A w skali Childa-Pugha.</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>Leczenie II rzutu sorafenibem lub lenwatynibem zalecane jest u pacjentów z czynnością wątroby w klasie A w skali Childa-Pugha, u których nie powiodło się leczenie atezolizumabem w połączeniu z bewacyzumabem z powodu progresji radiograficznej lub nieakceptowalnych AE.</p> <p><u>III linia leczenia</u></p> <p>W III linii leczenia zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • regorafenibu u pacjentów z czynnością wątroby w klasie A w skali Childa-Pugha, u których wystąpiła progresja radiograficzna po leczeniu sorafenibem, ale sorafenib był tolerowany • ramucyrumab u pacjentów z czynnością wątroby w klasie A w skali Childa-Pugha oraz AFP ≥ 400, którzy przerwali leczenie sorafenibem lub lenwatynibem z powodu progresji radiologicznej lub AE. • kabozantynib u pacjentów, u których wystąpiła progresja lub nietolerancja sorafenibu lub lenwatynibu. <p><i>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</i></p> <p><i>Brak informacji o źródle finansowania.</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p>NCCN 2021 (USA)</p>	<p>Wytyczne National Comprehensive Cancer Network dotyczące leczenia nowotworów wątroby i dróg żółciowych</p> <p><u>Diagnostyka</u></p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem HCC w ramach badań przesiewowych rekomenduje się wykonywanie badania USG oraz pomiar stężenia alfa-fetoproteiny (AFP) w surowicy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli obserwuje się wzrost stężenia fenoproteiny (AFP) lub wiekość zmiany na podstawie badania USG jest ≥ 1 cm, należy przeprowadzić dodatkową diagnostykę w kierunku HCC, • jeżeli wielkość zmiany na podstawie badania USG wynosi < 1 cm, należy powtórzyć badanie USG i wykonać ponowny pomiar stężenia AFP w ciągu 3-6 miesięcy, • jeżeli obraz USG nie wykazuje cech znamiennej dla występowania HCC, należy wykonać badanie USG i ponowne oznaczenie stężenia AFP po 6 miesiącach. <p>Dodatni wynik badań obrazowych, podejrzane nieprawidłowości wykryte w badaniu obrazowym wykonanym z innych wskazań i dodatni wynik pomiaru stężenia AFP są wskazaniem do wykonania badań CT lub MRI jamy brzusznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli cechy wykryte w badaniu obrazowym definitywnie świadczą o HCC – postawienie diagnozy HCC (...) <p>Po rozpoznaniu HCC należy wykonać dodatkową diagnostykę w celu określenia stopnia zaawansowania choroby (panel wątrobowy, bilirubina, transaminazy, fosfataza alkaliczna, PT lub INR, abuminy, BUN, kreatynina, morfologia, płytki krwi, AFP, CT klatki piersiowej, scyntygrafia kośćca, jeśli jest klinicznie uzasadniona, CT lub MRI jamy brzusznej/miednicy z kontrastem, jeśli nie została wcześniej wykonana, należy rozważyć konsultację hepatologiczną).</p> <p><u>Monitorowanie</u></p> <p>CT klatki piersiowej, pełne obrazowanie jamy brzusznej i miednicy za pomocą CT lub MRI z kontrastem oraz wykorzystanie scyntygrafii kości w przypadku objawów szkieletowych są obecnie rekomendowane u pacjentów po wstępnym rozpoznaniu HCC, do monitorowania choroby u osób oczekujących na przeszczep lub po leczeniu. CT klatki piersiowej można wykonać z kontrastem jeśli jednocześnie wykonano CT jamy</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>brzuszej/miednicy ze wzmocnieniem kontrastem. Jeśli wykonuje się MRI, CT klatki piersiowej można wykonać bez kontrastu.</p> <p><u>I linia leczenia systemowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem tylko dla czynności wątroby klasy A w skali Childa-Pugha (kategoria 1) – preferowany schemat leczenia. Pacjenci otrzymujący atezolizumab w połączeniu z bewacyzumabem powinni zostać poddani odpowiedniej ocenie endoskopowej i leczeniu żylaków przełyku w ciągu około 6 miesięcy przed leczeniem lub zgodnie z praktyką w danym ośrodku i na podstawie oceny ryzyka krwawienia, • sorafenib tylko dla czynności wątroby klasy A (kategoria 1) lub B7 w skali Childa-Pugha, • lenwatynib tylko dla czynności wątroby klasy A w skali Childa-Pugha (kategoria 1), • niwolumab jeśli chory nie kwalifikuje się do inhibitorów kinazy tyrozynowej [TKI] lub innych leków przeciwnowotworowych (dla czynności wątroby klasy A lub B w skali Childa-Pugha (kategoria 2B), • schemat FOLFOX (kategoria 2B). <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>Nie ma rekomendacji pozwalających na wskazanie optymalnego leczenia pacjentów, u których doszło do progresji po leczeniu systemowym I rzutu innym niż sorafenib lub niwolumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • regorafen b tylko u pacjentów z czynnością wątroby klasy A w skali Childa-Pugha, stosujący wcześniej sorafenib w dawce przynajmniej 400 mg dziennie (kategoria 1), • kabozantynib tylko dla pacjentów z funkcją wątroby A w skali Childa-Pugha, u których występuje progresja choroby w trakcie lub po sorafenibie w dawce przynajmniej 400 mg na dobę (kategoria 1), • ramucyrumab jako terapia drugiego rzutu u pacjentów leczonych wcześniej sorafenibem (w dawce przynajmniej 400 mg na dobę) z zaawansowanym HCC i AFP \geq 400 ng/mL (kategoria 1), • lenwatynib tylko dla pacjentów z funkcją wątroby A w skali Childa-Pugha, • sorafenib u pacjentów z funkcją wątroby A w skali Childa-Pugha, • niwolumab + ipilimumab tylko dla pacjentów z funkcją wątroby A w skali Childa-Pugha, stosujących w I linii leczenia sorafenib w dawce przynajmniej 400 mg na dobę, • pembrolizumab tylko dla pacjentów z lub bez MSI-H HCC, z funkcją wątroby A w skali Childa-Pugha (kategoria 2B), • niwolumab (3 mg/kg) tylko dla pacjentów z funkcją wątroby B w skali Childa-Pugha (kategoria 2B), • dostarlimab-gxly w przypadku guzów MSI-H/dMMR bez alternatywnych opcji leczenia (kategoria 2B). <p><i>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej.</i></p> <p><i>Kategoria 1: Na podstawie dowodu wysokiej jakości, istnieje jednolita zgoda członków NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategoria 2A: Na podstawie dowodu niższej jakości, istnieje jednolita zgoda członków NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategoria 2B: Na podstawie dowodu niższej jakości, istnieje konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategoria 3: Na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, duża rozbieżność opinii co do tego, że interwencja jest odpowiednia</i></p>
<p>NICE 2021 NICE 2020 NICE2019 NICE 2018 NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence dotyczące leczenia raka wątrobowokomórkowego</p> <p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Rekomendacje NICE nie omawiają wytycznych dotyczących diagnostyki raka wątrobowokomórkowego.</p> <p>Selektywna wewnętrzna radioterapia (SIRT) SIR-Spheres oraz TheraSphera jest zalecana jako opcja nieoperacyjnego leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych osób z niewydolnością wątroby w stopniu A w skali Childa-Pugha gdy konwencjonalne terapie przetętnicze nie są wskazane (jako rozwiązanie nieco mniej skuteczne klinicznie niż sorafenib, ale tańsze). Nie zaleca się radioterapia SIRT QuiremSphere w tej grupie pacjentów (mniejsza skuteczność kliniczna, wyższe koszty) [NICE 2021].</p> <p><u>Postępowanie w zaawansowanym, nieresekcyjnym HCC, bez wcześniejszego leczenia, u dorosłych pacjentów z czynnością wątroby w stopniu A w skali Childa-Pugha i stanem sprawności 0-1 wg ECOG.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem [NICE 2020] • sorafenib (800 mg na dobę (2 x 400 mg, tabletki), doustnie, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkę można zmniejszyć do 400 mg raz na dobę) [NICE 2017] • lenwatyn b (8 mg dziennie (2 x 4 mg, kapsułki), doustnie u pacjentów z masą ciała poniżej 60 kg oraz 12 mg dziennie (3 x 4 mg, kapsułki) u pacjentów z masą ciała 60 kg i więcej) [NICE 2018] <p><u>Postępowanie w zaawansowanym, nieresekcyjnym HCC u dorosłych leczonych wcześniej sorafenibem, z czynnością wątroby w stopniu A w skali Childa-Pugha i stanem sprawności 0-1 wg ECOG.</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> regorafenib w monoterapii (160 mg (4 x 40 mg, tabletki) doustnie raz dziennie, w 4 tygodniowym cyklu leczenia (3 tygodnie terapii, tydzień przerwy)) [NICE 2019] kabozantynib i ramucyrymab – brak oceny NICE (Firma Ipsen Ltd nie złożyła w 2019 r. wniosku o ocenę z uwagi na brak wystarczających dowodów na opłacalność technologii) [NICE 2019] <p>W październiku 2022 r. NICE zapowiedziało publikację nowych wytycznych dotyczących terapii kabozantynibem u pacjentów z zaawansowanym HCC.</p> <p>W 2021 r. NICE zawiesił przygotowanie opinii na temat stosowania niwolumabu w przypadku nieleczzonego zaawansowanego HCC. Firma zgłosiła, iż nie osiągnięto pierwotnego punktu końcowego i wycofała się ze składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu niwolumabu w tym wskazaniu.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>

Skróty: AASLD (ang. The American Association for the Study of Liver Disease), AE (ang. adverse event) – zdarzenie niepożądane, AFP - alfa-fetoproteina, AHS (ang. Alberta Health Services), APHE (ang. arterial phase hyperenhancement) wzmocnienie w fazie tętnicznej, ASCO (ang. American Society of Clinical Oncology), BCLC – klasyfikacja Barcelona Clinic Liver Cancer, BUN (ang. blood urea nitrogen) – azot mocznika, CEUS (ang. Contrast Enhanced Ultrasound) – ultrasonografia kontrastowa, CT (ang. computed tomography) – tomografia komputerowa, CTAP (ang. arteriportography) – arteriportografia, CTHA (ang. hepatic arteriography) – arteriografia wątroby, DCP - des-γ-karboxyprotrombina, EASL (ang. European Association for the Study of the Liver) – Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą, EASL (ang. European Association for the Study of the Liver) – Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą, ECOG - 5-punktowa skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, EORTC (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer) – Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka, ESMO (ang. European Society for Medical Oncology) - Europejskie Towarzystwo Onkologiczne, FOLFOX – schemat leukoworyna, 5-FU, oksaliplina, GESA (ang. Gastroenterological Society of Australia), GPC3 (ang. tumour markers glypican-3) – glipikan – 3, GS (ang. glutamine synthetase) – syntetaza glutaminowa, HBV (ang. Hepatitis B Virus) – wirusowe zapalenie wątroby typu B, HCC (ang. Hepatocellular Carcinoma) – rak wątrobowokomórkowy, HCV (ang. Hepatitis C Virus) – wirusowe zapalenie wątroby typu C, HSP70 (ang. heat-shock protein 70) – białko szoku cieplnego 70, INR (ang. International Normalized Ratio) – Międzynarodowy współczynnik znormalizowany, JSH (ang. Japan Society of Hepatology) – Japońskie Towarzystwo Hepatologiczne, KT – tomografia komputerowa, MR – rezonans magnetyczny, NCCN (ang. National Comprehensive Cancer Network), NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence), PT – czas protrombinowy, PTG-E – Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, RECIST (ang. Response evaluation criteria in solid tumors) – Kryteria oceny onkologicznych pacjentów, SIRT (ang. selective internal radiation therapy) – selektywna wewnętrzna radioterapia, TACE (ang. Transcatheter Arterial Chemoembolisation) – przezcewnikowa chemoembolizacja tętnicza, TKI (ang. Tyrosine-kinase inhibitor) – inhibitor kinazy tyrozynowej, USG – ultrasonografia

- Sorafenib – I linia leczenia – przerzutowy rak wątrobowokomórkowy

Dziewięć z 10 wytycznych (poza japońskim JSH 2021) wskazuje na zastosowanie sorafenibu w I linii leczenia zaawansowanego, nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC), u pacjentów z czynnością wątroby stopnia A i stanem sprawności wg ECOG 0-1, a więc bez względu na istnienie przerzutów. Jako preferowaną opcję leczenia nad sorafenibem wytyczne ESMO 2018, ASCO 2020, AHS 2021, EASL 2021, NCCN 2021 wymieniają terapię skojarzoną z zastosowaniem atezolizumabu z bewacyzumabem.

- Kabozantynib – II linia leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (poza sorafenibem w raku miejscowo zaawansowany) lub immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym

W poszczególnych wytycznych zaleca się stosowanie kabozantynibu w II linii leczenia:

- AHS 2021, ASCO 2020 – po sorafenibie lub lenwatynibie (po lenwatynibie off-label),
- EASL 2021, ESMO 2021 – off-label po atezolizumabie i bewacyzumabie;
- GESA 2020, NCCN 2021 – po sorafenibie.

Wytyczne japońskie JSH 2021 zalecają natomiast stosowanie kabozantynibu w III linii leczenia po sorafenibie lub lenwatynibie.

Organizacja NICE zapowiedziała publikację nowych wytycznych dotyczących terapii kabozantynibem u pacjentów z zaawansowanym HCC.

Polskie rekomendacje nie uwzględniają stosowania kabozantynibu, gdyż zostały opublikowane przed jego dopuszczeniem do obrotu we wskazaniu obejmującym nowotwór wątrobowokomórkowy.

- Kryteria kwalifikacji

W treści proponowanego programu lekowego w kryteriach kwalifikacji zaproponowano zmianę średnicy guza, przy której można odstąpić od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego z >1 cm na ≥ 1 cm. Jednocześnie w zapisie skrócono zapis, iż warunkiem braku wykonania powyższych badań jest uzyskanie typowego obrazu dla HCC w tomografii komputerowej (TC) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI),

z obrazowaniem w trzech fazach: tętniczej, żyłnej wrotnej i równowagi, ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub równowagi (zmiana hipodensyjna). Warunek ten miałby zyskać następujące brzmienie: (...) pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w wielofazowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna).

W 4 dokumentach wytycznych (AHS 2021, EASL 2021, GESA 2020, NCCN 2021) odniesiono się do diagnostyki zmian o średnicy ≥ 1 cm u pacjentów z marskością. W wytycznych AHS 2021 wskazano, iż kluczowe cechy obrazowania oprócz ww. rozmiaru guza obejmują wzmocnienie w fazie tętniczej (APHE) oraz pojawienie się kombinacji cech: wypłukiwania kontrastu w fazie żyłnej lub opóźnionej (washout), progowego przyrostu średnicy guza (threshold growth) i występowania efektu pseudo-torebki guza (capsule appearance). Wytyczne EASL 2021 i GESA 2020 wskazują krótko, iż w tej grupie chorych nieinwazyjne metody diagnozowania obejmują wielofazową TK lub MRI z dynamicznym wzmocnieniem kontrastowym. NCCN 2021 wskazuje jedynie na zasadność przeprowadzenia badań TK lub MRI jamy brzusznej.

Wytyczne PTG-E 2015 wskazują, iż u chorych z marskością i guzkiem wielkości 1-2 cm rozpoznanie HCC musi się opierać na dwóch kontrastowych badaniach obrazowych (trójfazowej TK lub dynamicznego MRI – rozpoznanie na podstawie wzmocnienia kontrastowego w fazie tętniczej badania oraz opóźnionego wypłukiwania kontrastu (zmiana hipodensyjna w późnej fazie żyłnej)).

W wytycznych PTOK 2015 nie odniesiono się do wielkości guza, natomiast zaznaczono, iż podstawowe znaczenie diagnostyczne ma zastosowanie badań wielofazowych TK lub MRI bez i z podaniem dożylnego kontrastu (rozpoznanie na podstawie wzmocnienia kontrastowego zmiany w fazie tętniczej oraz wypłukiwania kontrastu w fazie żyłnej i opóźnionej).

W wytycznych ESMO 2021 wskazano na zastosowanie metod CT i MRI w guzkach o średnicy > 1 cm.

Powyższe zapisy potwierdzają zasadność zmiany średnicy guza i wydają się potwierdzać możliwość uproszczenia zapisu przedstawiającego warunek braku przeprowadzenia badania histologicznego i cytologicznego.

- Badania przy kwalifikacji

Należy również zauważyć, iż zgodnie z powyższymi zapisami zasadna jest propozycja zmiany polegająca na dodaniu w badaniach przy kwalifikacji do leczenia rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy (zapis: „tomografia komputerowa klatki piersiowej oraz tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans jamy brzusznej i miednicy” zamiast: tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej w celu wykluczenia (sorafenib) lub oceny (kabozantynib) przerzutów pozawątrobowych”).

Odnosząc się do proponowanej zmiany usunięcia badania RTG klatki piersiowej, należy zauważyć, iż w wytycznych nie odniesiono się do zasadności przeprowadzania tego badania.

- Monitorowanie leczenia

W proponowanym zapisie programu lekowego usunięto zapis o wykonywaniu RTG klatki piersiowej w ramach monitorowania leczenia.

W 3 dokumentach wytycznych (NCCN 2021, GESA 2020, ESMO 2018) przedstawiono informacje w zakresie monitorowania leczenia. Wytyczne amerykańskie i europejskie rekomendują wykonanie CT klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy (NCCN 2021, ESMO 2018). W wytycznych australijskich autorzy podkreślają zasadność wykonywania badania USG co 6 miesięcy, brak jest natomiast rekomendacji odnośnie wykonywania u pacjentów CT i MRI w ramach nadzoru leczenia. W wytycznych nie wskazano na zasadność wykonywania RTG klatki piersiowej.

6. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano opinie od 2 ekspertów klinicznych. W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje odnoszące się do zasadności wprowadzenia wnioskowanych zmian w programie lekowym B.5. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Dodatkowo w ramach uzgodnień z MZ otrzymano informację przekazaną przez Konsultanta Krajowego prof. Macieja Krzakowskiego w ramach korespondencji mailowej, w której ekspert wskazał, iż *badania kliniczne, które są podstawą rejestracji leków, były – w przypadku kabozantynibu prowadzone przed wprowadzeniem koncepcji stosowania skojarzenia bewacyzumabu i atezolizumabu w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym i rejestracją wymienionego schematu leczenia. Nie ma – w związku z powyższym – dostatecznych dowodów naukowych na temat wartości kabozantynibu po wcześniejszym leczeniu z udziałem bewacyzumabu w skojarzeniu z atezolizumabem. Dostępne są jedynie obserwacje retrospektywne, których wartość jest z natury ograniczona (wskazują, że chorzy leczeni bewacyzumabem i atezolizumabem odnawili – po progresji – korzyści z leków należących do grupy inhibitorów wielokinazowych). Kabozantynib jest inhibitorem wielokinazowym o mechanizmie działania odmiennym od skojarzenia bewacyzumabu z atezolizumabem, a więc nie można teoretycznie wykluczyć aktywności w sytuacji niepowodzenia wymienionego schematu 2-lekowego. Niezależnie od braku dowodów – pochodzących z prospektywnych badań klinicznych – na temat skuteczności kabozantynibu w omawianej sytuacji uważam za uzasadnione udostępnienie możliwości stosowania leku po wcześniejszym leczeniu bewacyzumabem i atezolizumabem. Wątpliwości natury formalnej – o ile zaistnieją – powinny być przedmiotem analizy AOTMiT po dostarczeniu dodatkowych informacji przez podmiot odpowiedzialny (producent kabozantynibu).*

W swojej opinii przekazanej MZ prof. Piotr Potemski wskazał, iż kabozantynib może być stosowany po uprzednim leczeniu atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem i nie ma przeciwwskazań do takiego postępowania. *Sorafenib jest lekiem o działaniu antyangiogennym poprzez blokowanie kinaz tyrozynowych receptorów dla czynników stymulujących angiogenezę (m.in. receptorów dla VEGF); bewacyzumab działa antyangiogennie poprzez blokowanie samego czynnika stymulującego angiogenezę czyli VEGF, czyli w jakimś sensie ma węższy mechanizm działania niż sorafenib (pomijam ewentualne znaczenie dodania atezolizumabu, bo wpływ immunoterapii na mechanizmy angiogenezy jest domeną spekulacji teoretycznych), a zwłaszcza kabozantynib (poza hamowaniem receptora dla VEGF, dodatkowe blokowanie m.in. receptora dla czynnika wzrostu hepatocytów). Nie ma obecnie żadnych racjonalnych przesłanek do tego, aby uznawać, że leczenie inhibitorami kinaz o działaniu antyangiogennym w 2. linii u chorych otrzymujących w 1. linii bewacyzumab z atezolizumabem nie ma uzasadnienia. Proponowane są zwłaszcza sekwencje obejmujące 3 linie (w. 1 atezolizumab z bewacyzumabem, w drugiej sorafenib, a w 3. kabozantynib). W tym kontekście uznanie kabozantynibu za lek finansowany w 2. linii po bewacyzumabie z atezolizumabem jest jak najbardziej uzasadnione, chociaż oczywiście nie oparte na wynikach badań z grupą kontrolną.*

Profesor Lucjan Wyrwicz w korespondencji z MZ zwrócił uwagę na pewne nieścisłości jakie pojawiły się w realizacji programu B5 (rak wątrobowokomórkowy) w kontekście zatwierdzenia dodatkowych terapii w pierwszej linii leczenia. Obecnie sorafenib jest co raz rzadziej uznawany za leczenie pierwszego wyboru w zaawansowanych postaciach HCC. Pacjenci, którzy mogliby być kandydatami do leczenia w programie lekowym zgłaszają się coraz częściej do programów badań klinicznych (gdzie zwykle komparatorem jest już lenvatinib, a nie sorafenib) lub kupują lenvatinib z własnych środków. Po progresji pacjenci tacy nie kwalifikują się do leczenia w 2. linii leczenia, gdyż zapis punktu 3. kryteriów kwalifikacji programu B5 stwierdza: *"uprzednie nieskuteczne leczenie sorafenibem lub jego nietolerancja, pod warunkiem ustąpienia działań niepożądanych wynikających z poprzedzającej terapii — dotyczy leczenia kabozantynibem". Nie ma jakichkolwiek danych klinicznych wskazujących na to, iż leczenie drugiego rzutu kabozantynibem będzie mniej skuteczne po różnych lekach z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych. Jestem przekonany, iż nie było wolą twórców programu lekowego postępowanie zawężające, tylko przyjęto literalny zapis z kryteriów kwalifikacji do badania klinicznego CELESTIAL(...). Proponuję następującą treść tego zapisu: "uprzednie nieskuteczne leczenie sorafenibem lub lenvatinibem albo jego nietolerancja, pod warunkiem ustąpienia działań niepożądanych wynikających z poprzedzającej terapii — dotyczy leczenia kabozantynibem" lub "uprzednie nieskuteczne leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych albo jego nietolerancja, pod warunkiem ustąpienia działań niepożądanych wynikających z poprzedzającej terapii – dotyczy leczenia kabozantynibem".*

Tabela 9. Opinie ekspertów odnoszące się do zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.5

Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Opinia Eksperta	
		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej
<p>W programie finansuje się dwie linie leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> sorafenib atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem kabozantynib <p>W pierwszej linii leczenia dostępne są dwie terapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> leczenie atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem u dorosłych pacjentów bez przerzutów poza wątrobę i pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi albo leczenie sorafenibem u dorosłych pacjentów bez przerzutów poza wątrobę i pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi. <p>W drugiej linii leczenia dostępna jest jedna terapia: leczenie kabozantynibem (po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii).</p>	<p>Dotychczas w kryteriach kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) uprzednie nieskuteczne leczenie sorafenibem lub jego nietolerancja, pod warunkiem ustąpienia działań niepożądanych wynikających z poprzedzającej terapii— dotyczy leczenia kabozantynibem (...) 5) nieobecność przerzutów poza wątrobą <p>Powyższe punkty zostały usunięte w kryteriach kwalifikacji do nowego programu.</p>	<p><i>Istotne jest obecnie proponowane rozszerzenie wskazań - czyli kwalifikacja do leczenia systemowego u chorych z nieoperacyjnym HCC czyli zarówno z miejscową chorobą zaawansowaną jak również z istniejącymi przerzutami. Żadne z dostępnych rekomendacji (PTOK, ESMO NCCN) dotyczących tego problemu nie ogranicza kwalifikacji do leczenia tylko u chorych z chorobą miejscową jak było dotychczas w PL.</i></p> <p><i>Z uwagi na bogate unaczynienie w rakach wątrobowokomórkowych rekomendowane są leki o działaniu antyangiogennym, do których należą między innymi Inhibitory kinaz tyrozynowych: Sorafenib, Lenvatinib (rekomendacje ESMO), po których w sekwencyjnym leczeniu zalecany jest między innymi kabozantynib, wiąże się to z faktem, iż u 80% guzów typu HCC istnieje nadekspresja białek ścieżki sygnałowej c-MET i HGF co potwierdza skuteczność kabozantynibu.</i></p>	<p><i>Zapis jest zasadny zgodnie z wynikami badań i aktualnymi zaleceniami.</i></p> <p><i>Należy pamiętać, że inhibitory kinazy tyrozynowej to również leki antyangiogenne.</i></p> <p><i>Inne TKI to np. lenvatinib.</i></p>
Kryteria kwalifikacji			
<p>1) Histologiczne lub cytologiczne potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i ze zmianami o średnicy ≥ 1 cm możliwe jest odstępnie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w wielofazowej</p>	<p>1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego. W przypadku pacjentów z marskością wątroby w wywiadzie ze zmianami o średnicy >1 cm możliwe jest odstępnie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w tomografii komputerowej (TC) lub rezonansie</p>	<p><i>W algorytmie diagnostycznym wg EASL-EORTC 2012 jest napisane – zmiana 1-2 cm – dwa dynamiczne badania. Zaleca się obrazowanie trójfazowe TK (co jest jednoznaczne z wielofazowym) i dynamiczne MR wzmocnienie kontrastowe w fazie tętniczej badania z opóźnionym wyplukiwaniem</i></p>	<p><i>Zmiana dotycząca średnicy guza jest kosmetyczna i nie ma żadnego znaczenia dla praktyki klinicznej.</i></p> <p><i>Obrazowanie – decyzję o rozpoznaniu podejmuje radiolog we współpracy z onkologiem. Po co uczyć radiologów zawodu</i></p>

Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Opinia Eksperta	
		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej
tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wyplukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żylniej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna);	magnetycznym z kontrastem (MRI), z obrazowaniem w trzech fazach: tętniczej, żylniej wrotnej i równowagi, ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wyplukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żylniej wrotnej lub równowagi (zmiana hipodensyjna);	kontrastu zmiana hipodensyjna w późnej fazie żylniej) W przypadku zmiany > 2 cm wystarczy 1 metoda obrazowania jak wyżej.	i zawierać w programie lekowym sposób wykonania TK? Należy pozostawić – rozpoznanie HCC w TK i/lub MRI
2) Brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność;	2) brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność;	Zapisy są równoważne, gdyż w terapii miejscowej oprócz chirurgicznego leczenia na pierwszym miejscu zalecane są inne terapie miejscowe jak: SBRT, RFA – ablacja falami radiowymi, TACE (chemioembolizacja).	Ekspert potwierdził, iż zapisy są równoważne.
Brak punktu	3) uprzednie nieskuteczne leczenie sorafenem lub jego nietolerancja, pod warunkiem ustąpienia działań niepożądanych wywołanych z poprzedzającej terapii — dotyczy leczenia kabozantynibem	-	Bez komentarza
5) Stan sprawności 0-1 według Zubroda-WHO lub ECOG;	4) stan sprawności 0-1 według WHO;	Pozostawiłabym WHO lub ECOG jako powszechnie stosowane i równoważne.	Bez znaczenia
6) Obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;	7) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1;	Jest to uaktualnione jasno określone, poprzednia wersja RECIST była 1.0.	Bez znaczenia
7) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego; 8) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;	8) wskaźniki morfologii krwi: 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 $60 \times 10^9/l$; 9) wskaźniki czynności nerek - stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5-krotności górnej granicy normy; 10) wskaźnik czynności wątroby: d) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 3 mg/dl,	W przypadku kwalifikacji do leczenia opartego o atezolizumab + bewacyzumab zgodnie z propozycją zawartą w rekomendacjach NCCN wersja 5.2021 wskazane wykonanie badania endoskopowego przed planem leczenia wykluczającego żylaki przelyku (niebezpieczeństwo krwawienia przy bewacyzumabie).	Zmiana wysoce wskazana.

Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Opinia Eksperta	
		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej
	<p>e) stężenie AspAT i AIAT mniejsze lub równe 5-krotności górnej granicy normy,</p> <p>f) stężenie a bumin większe lub równe 3 g/dl,</p> <p>g) INR mniejsze lub równe 2,3 lub czas protrombinowy przedłużony o maksymalnie 6 sekund powyżej górnej granicy normy – dotyczy terapii sorafenibem</p> <p>Dodatkowo wcześniej w kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu był zapis:</p> <p>10) obecność istotnych schorzeń współistniejących mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii;</p> <p>11) uszkodzenie szpiku kostnego, nerek lub wątroby (brak spełnienia laboratoryjnych kryteriów włączenia do programu);</p>		
9) Brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków;	<p>Brak zapisu</p> <p>Wcześniej w kryteria uniemożliwiających włączenie do programu był zapis:</p> <p>6) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;</p>	<i>Istotne dla pełnego bezpieczeństwa.</i>	<i>Bez znaczenia</i>
10) W przypadku współistnienia u pacjenta innych aktywnych nowotworów złośliwych albo wcześniejszego zachorowania na jakikolwiek nowotwór złośliwy dopuszcza się włączenie do programu po uzyskaniu zgody Konsultanta Krajowego lub Konsultanta Wojewódzkiego, o ile leczenie miało charakter radykalny lub nie miało charakteru radykalnego, ale uzyskano całkowitą remisję;	Brak zapisu	<i>Podobne i słuszne; wprowadzone już w Programach Lekowych dla Raka Piersi.</i>	<p><i>Czy nie możemy zaufać onkologowi klinicznemu, że rozpozna, iż leczenie drugiego nowotworu było radykalne lub osiągnięto CR?</i></p> <p><i>Po co angażować konsultanta, który przecież podejmuje decyzję na podstawie dokumentów jakie wyśle mu prowadzący onkolog?</i></p> <p><i>A jeśli konsultant jest na 4 tyg. urlopie, to czy chory/chora może czekać 4 tyg. aż wróci?</i></p>
11) Wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.	12) u kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży na podstawie testu ciążowego.	-	<i>Bez znaczenia</i>

Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Opinia Eksperta	
		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej
Ponadto do programu lekowego kwalif kowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	Brak zapisu	-	Zapis standardowy
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu			
Brak zapisów – część zapisów usunięto, a część została uwzględniona w kryteriach wyłączenia z programu.	<ol style="list-style-type: none"> 1) brak udokumentowanego rozpoznania raka wątrobowokomórkowego zgodnie z kryteriami włączenia; 2) przebyta chemioterapia lub innego rodzaju farmakologiczne leczenie z powodu raka wątrobowokomórkowego – dotyczy terapii sorafenibem; 3) możliwość zastosowania leczenia miejscowego raka wątrobowokomórkowego; 4) brak wcześniejszego leczenia sorafenibem – dotyczy terapii kabozantynibem; 5) brak udokumentowanej nieskuteczności lub nietolerancji sorafenibu – dotyczy terapii kabozantynibem; 6) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 7) stan sprawności 2-4 według WHO; 8) obecność przerzutów poza wątrobą – dotyczy terapii sorafenibem; 9) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 10) obecność istotnych schorzeń współistniejących mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii; 11) uszkodzenie szpiku kostnego, nerek lub wątroby (brak spełnienia laboratoryjnych kryteriów włączenia do programu); 12) ciąża lub karmienie piersią; 13) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji (u mężczyzn lub u kobiet w okresie prokreacyjnym). 	Ekspertka wskazała na zasadność usunięcia kryteriów uniemożliwiających włączenie pacjentów do programu, gdyż (usunięcie kryteriów – przyp. analityka) <i>gwarantuje prawidłowy dobór chorych, którzy mogą odnieść korzyść z danego programu.</i>	Ekspert wskazał na zasadność usunięcia kryteriów uniemożliwiających włączenie pacjentów do programu – <i>zmiana wyczekiwana.</i> <i>Znikną np. wątpliwości, czy cytostatyki używane w trakcie chemoembolizacji to już chemioterapia.</i>

Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Opinia Eksperta	
		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej
Kryteria wyłączenia z programu			
1) Progresa choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;	2) obiektywna progresja choroby w trakcie stosowania leku;	<i>Jest to to samo tylko jasno doprecyzowane tzn. – obiektywna, czyli oparta na dowodach porównania zmian obrazowanych, czemu służą obowiązujące kryteria RECIST.</i>	<i>Bez znaczenia</i>
2) Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;	Brak zapisu	<i>Zawsze, niezależnie jest przede wszystkim ważna ocena kliniczna pacjenta, gdyż stosowane leczenie nie może pogorszyć wydolności pacjenta, bo nie takie jest założenie terapii paliatywnej (...).</i>	<i>Bez znaczenia</i>
3) Wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE; 4) Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2.); 5) Długotrwałe pogorszenie sprawności ogólnej do stopnia 2- 4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;	3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, w tym istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej;	<i>Uzasadnione doprecyzowanie bezpieczeństwa stosowanej terapii.</i>	<i>Bez znaczenia</i>
6) Wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;	1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą;	<i>Informacja związana z włączeniem do programu immunoterapii, gdyż ma to związek z przeciwciałami anty PDL-1.</i>	<i>Moim zdaniem jest bez znaczenia w kontekście zapisów CHPL. Dotyczy tylko leczenia dożylnego.</i>
7) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;	4) istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy;	<i>Zmiana tylko o znaczeniu redakcyjnym</i>	<i>Zmiana redakcyjna. Jest bez znaczenia</i>
8) Okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku.	Brak zapisu, niemniej w kryteriach uniemożliwiających udział w programie wymieniano ciążę lub karmienie piersią (pkt 12).	<i>Zapis ma uzasadnienie.</i>	<i>Zmiana bez znaczenia praktycznego. A jeśli konsultant jest na 4 tyg. urlopie., chora będzie czekać 4 tyg. aż wróci?</i>

Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Opinia Eksperta	
		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej
Brak zapisu	5) rezygnacja świadczeniobiorcy.	-	Bez znaczenia
Schemat dawkowania leków w programie			
<p>Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p>W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 6 tygodni w przypadku leczenia sorafenibem lub atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem; 2) 8 tygodni w przypadku leczenia kabozantynibem. <p>Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 6 tygodni dla sorafenibu oraz atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i 8 tygodni dla kabozantynibu pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p>	<p>Dla sorafenibu był zapis: Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 4 tygodni pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p>	<p>Uwzględnione terminy opóźnienia podania dawek leków są uzasadnione, ale nie mogą podać źródeł, mogą tylko domniemać o ewentualnym wymogu czasowym uniemożliwiającym wytworzenie oporności.</p>	<p><i>Nie wiem skąd się wzięły podane terminy. Proponuję pozostawić w obu przypadkach 8 tygodni, aby nie komplikować zapisów. Wyznaczone tygodnie są – moim zdaniem - wyznaczone arbitralnie.</i></p>
<p>Dawka dobową sorafenibu: 800 mg (codziennie).</p> <p>Każdy cykl obejmuje 28 dni leczenia.</p>	<p>Sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg) bez przerw.</p> <p>Dodatkowo w monitorowaniu wymieniono badania, które należy wykonać o 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane).</p>	<p>Zapis „codziennie” jednoznacznie określa zgodność z CHPL, że lek przyjmowany jest codziennie. Aby można było określić ilość cykli przyjmuje się 28 dniowy okres kontroli (4 tygodnie).</p>	<p>Zasadność wprowadzenia informacji o długości cyklu – bez znaczenia i niepotrzebne.</p> <p>Leczenie jest ciągłe a podział na 4 tygodniowe okresy wynika z ilości tabl. w opakowaniu i być może zasad monitorowania – patrz niżej.</p>
<p>Dotyczy sorafenibu:</p> <p>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). Jeżeli pomimo</p>	<p>Dotyczy sorafenibu:</p> <p>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). Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania</p>	<p>Zapis w CHPL produktu jednoznacznie określa, że jeżeli pomimo zmniejszenia dawki sorafenibu do 400 mg i dalszych redukcji ponownie ujawniają się istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nakazuje się zakończenie leczenia.</p>	<p>Zasady postępowania w razie toksyczności reguluje CHPL i praktyka kliniczna. Wszelkie odgórne stanowienia są niezasadne.</p>

Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Opinia Eksperta	
		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej
zmniejszenia dawki sorafenibu do 400 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zredukować dawkę leku do 400 mg podawanych co drugi dzień. Dalsze redukcje dawki leku nie są możliwe - ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.	niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 4 tygodni pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie. 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. Dalsze redukcje dawki leku nie są możliwe - ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.		
Dobowa dawka kabozantynibu : 60 mg (codziennie). Każdy cykl obejmuje 28 dni leczenia.	Dawkowanie kabozantynibu oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) - zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Dodatkowo w monitorowaniu wymieniono badania, które należy wykonać o 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane).	Zapis „codziennie” jednoznacznie określa zgodność z CHPL, że lek przyjmowany jest codziennie. Aby można było określić ilość cykli przyjmuje się 28 dniowy okres kontroli (4 tygodnie).	Zapis niezasadny tym bardziej, że opakowanie zawiera 30 tabl. Zapewne podyktowany zasadami monitorowania leczenia (poniżej). Zapis w CHPL jest wystarczający.
Badania przy kwalifikacji			
1) tomografia komputerowa klatki piersiowej oraz tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans jamy brzusznej i miednicy	7) tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej w celu wykluczenia (sorafenib) lub oceny (kabozantynib) przerzutów pozawątrobowych;	W niektórych sytuacjach klinicznych przy zmianach zlokalizowanych zwłaszcza w miednicy małej lepszą metodą obrazowania jest badanie MR.	Zwykła praktyka kliniczna dotycząca oceny zaawansowania choroby
Brak zapisu	8) RTG klatki piersiowej	-	-
Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.	Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.	Monitorowanie leczenia zawsze jest oparte o kryteria RECIST, co należy podkreślić – zobrazowanie wszystkich mierzalnych zmian.	Bez znaczenia
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, bilirubiny w surowicy,	1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny w surowicy,	Oznaczenie fosfatazy alkalicznej jest istotnym elementem oceny toksyczności wątrobowych w przypadku każdego ze stosowanych leków nie tylko sorafenibu, również podwyższone wartości ALP mogą wskazywać na niedrożność przewodów żółciowych co jest istotnym markerem w różnicowaniu choroby wątroby od	Proponuję - badania co 4-8 tyg. lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej. Zapis o fosfatazie bez znaczenia klinicznego – upraszcza zapisy programu.

Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Opinia Eksperta	
		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej
c) oznaczenie fosfatazy a kalicznej, d) pomiar ciśnienia tętniczego, e) inne - w razie wskazań klinicznych;	c) oznaczenie fosfatazy alkalicznej, – dotyczy terapii sorafenibem; d) pomiar ciśnienia tętniczego, e) inne - w razie wskazań klinicznych;	zaburzeń dotyczących wydzielania żółci. Jest również dobrym markerem w dysfunkcji kości (obecności przerzutów do układu kostnego).	
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) tomografia komputerowa w innej lokalizacji – w zależności od umiejscowienia zmian przerzutowych, e) EKG, f) inne badania – 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) tomografia komputerowa w innej lokalizacji – w zależności od umiejscowienia zmian przerzutowych (dotyczy terapii kabozantynibem) e) RTG klatki piersiowej, f) EKG, g) inne badania – w razie wskazań klinicznych.;	Wymagane jest monitorowanie leczenia dla każdej ze stosowanych substancji w celu bezpieczeństwa zasadności w kontynuacji leczenia.	A czemu nie ma tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz tomografii komputerowej lub magnetycznego rezonansu jamy brzusznej i miednicy? W trakcie leczenia nie szukamy przerzutów w innych miejscach niż jama brzuszna? – tak są kryteria RECIST. Proponuję zapis – co 3 miesiące zamiast ” nie rzadziej niż co 12 tygodniu lub przed zakończeniem (...). Niepotrzebnie komplikujemy zapisy. Po co obligatoryjnie INR i AFP? Skoro wyniki tych badań nie są kryteriami zakończenia leczenia? Pozostawmy to praktyce klinicznej.
3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych: a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, c) tomografia komputerowa odpowiedniej lokalizacji lub inne badanie obrazowe, d) EKG.	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 - niekonieczne w przypadku wykonania tomografii komputerowej klatki piersiowej e) EKG.	-	Bez znaczenia

Skróty: AFP - alfa-fetoproteina, AlAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), CTC-AE - Common Terminology Criteria for Adverse Events, EASL - European Association for the Study of the Liver, ECOG - 5-punktowa skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, EKG – elektrokardiografia, EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ESMO - European Society for Medical Oncology, INR – Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalized Ratio), HBV (ang. Hepatitis B Virus) – wirusowe zapalenie wątroby typu B, HCC – rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma), MRI – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging), NCCN - National Comprehensive Cancer Network, PL – program lekowy, PTOK – Polskie Towarzystwo

Onkologii Klinicznej; RCC – rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma), RFA – ablacja o częstotliwości radiowej, RTG – roentgen, TACE – chemoembolizacja (ang. transarterial chemoembolization), TK – tomografia komputerowa, SBRT – ang. Stereotactic body radiation therapy, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

7. Dowody naukowe

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających sorafenib i kabozantynib we wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ. Wyszukiwanie przeprowadzono 14-17 stycznia 2022 r.

Ze względu na liczne wcześniejsze oceny stosowania sorafenibu, wyszukiwanie w zakresie stosowania leku w I linii leczenia raka przerzutowego stanowi aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w sierpniu 2012 r. dla porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu vs BSC oraz w kwietniu 2021 r. dla porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu vs ATE + BEW. Ograniczenie dla wyszukiwania badań porównawczych względem BSC nie zostało ograniczone do wyszukiwań przeprowadzonych dla ocen w ramach RDTL, ze względu na fakt, iż skupiały się one na konkretnych lokalizacjach przerzutów.

W przypadku kabozantynibu wyszukiwania nie zawężano.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 12.3. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności, wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia badań do analizy

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Sorafenib		
Populacja	Pacjenci z przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym z funkcją wątroby A w skali Childa-Pugha z brakiem możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych, lub ich nieskutecznością, wcześniej nieleczeni terapią ogólnoustrojową.	<ul style="list-style-type: none"> niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja	Sorafenib (SOR) w dawce 400 mg 2 razy dziennie - doustnie	niespełniające kryteriów włączenia
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Placebo (PLC) Atezolizumab + bewacyzumab (ATE + BEW) W przypadku braku badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej lub, w których przeprowadzono analizę w podgrupach ze względu na zaawansowanie choroby, dopuszczono możliwość włączenia badań uwzględniających inne komparatory.	-
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W pierwszej kolejności wyszukiwano przeglądy systematycznych.	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim dla porównania z placebo – publikacje opublikowane po 08.2012 r. dla porównania z ATE + BEW – publikacje opublikowane po 04.2021 r. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia
Kabozantynib		
Populacja	Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych lub immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym z funkcją wątroby A w skali Childa-Pugha	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja	Kabozantynib (KAB) w dawce 60 mg/ dzień	niespełniające kryteriów włączenia

Komparator	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Skróty: ATE – atezolizumab, BEW – bewacyzumab, KAB – kabozantynib, PLC – placebo, SOR - sorafenib

• Sorafenib – I linia leczenia – przerzutowy rak wątrobowokomórkowy

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w celu aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w 2012 r. dla porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu vs BSC oraz w kwietniu 2021 r. dla porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu vs ATE +BEW w I linii leczenia przerzutowego raka wątroby nie odnaleziono badań, spełniających kryteria włączenia w zakresie charakterystyki populacji (pacjenci z rakiem przerzutowym i stopniem czynności wątroby A wg Childa-Pugha).

Niemniej odnaleziono 1 przegląd systematyczny Finn 2017 oceniający skuteczność systemowych i lokoregionalnych terapii w leczeniu zaawansowanego HCC z naciekiem makronaczyniowym lub przerzutami, w którym przedstawiono odrębne wyniki dla pacjentów z chorobą przerzutową dla porównania sorafenibu vs PLC.

Dodatkowo zdecydowano o poglądowym przedstawieniu dwóch badań retrospektywnych: Koch 2021 oraz King 2016 (opublikowanych po dacie wyszukiwania z przeglądu Finn 2017), przeprowadzonych w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, ze względu na fakt, iż przedstawiono w nich odrębnie wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów z chorobą przerzutową.

Biorąc pod uwagę fakt, iż sorafenib podlegał już 4-krotnej (1 AWA z 2012 r. i 3 RDTL z 2020 r.) ocenie Agencji w przerzutowym raku wątrobowokomórkowym zdecydowano o skróconej prezentacji wyników przeprowadzonych wcześniej analiz.

Dodatkowo analizowana technologia została uznana za komparator w analizach dołączonych do wniosku refundacyjnego dla atezolizumabu i bewacyzumabu, obejmującego również populację z chorobą przerzutową, dlatego skrótkowo przedstawiono wyniki również tej analizy.

Finn 2017

Szczegóły dotyczące charakterystyki i wyników przeglądu systematycznego Finn 2017 zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego dot. zastosowania sorafenibu w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym (HCC)

Źródło	Metodyka
<p>Finn 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> współfinansowanie przez American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) to M Murad (Mayo Clinic).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> jeden autor zadeklarował konflikt interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą</p> <p>Cel opracowania: Ocena skuteczności systemowych i lokoregionalnych terapii w leczeniu zaawansowanego HCC z naciekiem makronaczyniowym lub przerzutami.</p> <p>Przeszukane bazy: Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz Scopus – do lutego 2016 r.</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania porównawcze, które obejmowały osoby dorosłe z marskością wątroby stopnia A lub B w skali Childa-Pugha i zaawansowanym stadium HCC z naciekiem makronaczyniowym i/lub chorobą

Źródło	Metodyka
	<p>przerzutową. Badania porównujące sorafenib, TABE/TACE, Y90/radioterapię, ablację (lub skojarzenie) i brak terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> Odrzucono badania obejmujące marskość wątroby stopnia C w skali Childa-Pugha, zaawansowany HCC, ale bez wyników z podziałem na nacieki makronaczyniowy i/lub chorobę przerzutową, badania nieporównawcze, badania z brakiem raportowania wyników dotyczących śmiertelności lub przeżycia, opisy przypadków, kohorty z udziałem mniej niż 5 pacjentów, przeglądy, listy, erraty, komentarze i opracowania publikowane wyłącznie jako streszczenia. <p>Włączone badania:</p> <p>Do przeglądu włączono 14 badań (3 badania randomizowane (RCT) i 11 badań obserwacyjnych). Skuteczność sorafenibu w porównaniu z placebo oceniano w dwóch badaniach RCT (stan wg Child-Pugha – A – 96,6% pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> Cheng 2009 Llovet 2008

Leczenie dorosłych z marskością wątroby A lub B wg skali Childa-Pugha i zaawansowanym stadium HCC z naciekiem makronaczyniowym:

- RTC Llovet 2008 i Cheng 2009 (N=231) – przeżycie całkowite (OS) – HR **0,66 (95% CI 0,51-0,87)**, I²= 0%

Leczenie dorosłych z marskością wątroby A lub B wg skali Child-Pugha i zaawansowanym stadium HCC z przerzutami:

- RTC Llovet 2008 i Cheng 2009 (N=309) – przeżycie całkowite (OS) – HR 0,84 (95% CI 0,67-1,1), I²= 0%

Wnioski

Autorzy przeglądu wskazali, że u pacjentów z zaawansowanym HCC i czynnością wątroby A w skali Childa-Pugha w porównaniu z brakiem leczenia, sorafenib jest jedyną opcją terapeutyczną wydłużającą przeżycie całkowite (OS) pacjentów.

Skróty: HCC – rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma), RCT – randomizowane badanie kontrolne, HR – hazard względny (ang. hazard ratio), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), TABE – przętętnicza embolizacja (ang. transarterial bead embolization), TACE – przezcewnikowa chemoembolizacja tętnic (ang. transcatheter arterial chemoembolization)

Koch 2021

Badanie Koch 2021 to retrospektywne badanie, którego celem było porównanie efektywności terapii skojarzonej sorafenib + przętętnicza chemoembolizacja (TACE) vs sorafenib w monoterapii vs TACE w monoterapii. Do badania włączono 201 pacjentów leczonych w jednym z 3 niemieckich centrów leczenia wątroby (Goethe-University, Frankfurt; Charité, Berlin and Ludwig Maximilians University, Munich) między styczniem 2007 r., a grudniem 2012 r. Kryteria włączenia do badania obejmowały diagnozę raka wątrobowokomórkowego zgodnie z kryteriami Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (the European Association for the Study of Liver Disease) lub Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (the American Association for the Study of Liver Disease), stan sprawności wg ECOG ≤2, czynnościowy stan wątroby w kategorii A lub B wg Childa-Pugha (<8 punktów) oraz kategorię C w klasyfikacji BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymywali sorafenib przez co najmniej 30 dni. Do ramienia sorafenibu włączono 82 pacjentów z czego 74% pacjentów miało kategorię A oraz 26 pacjentów kategorię B wg klasyfikacji Childa-Pugha, u 55% ECOG ≥1, a u 46% pacjentów występowały przerzuty pozawątrobowe. W ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki jedynie dla ramienia sorafenibu.

Zgodnie z wynikami badania mediana OS dla wszystkich pacjentów leczonych sorafenibem wyniosła 8,4 mies. (95%CI 15,0; 18,1), natomiast dla pacjentów z przerzutami leczonych sorafenibem 7,5 mies. Do końca czasu obserwacji (tj. listopada 2012 r.) 61% pacjentów z ramienia sorafenibu zmarło.

Zdarzenia niepożądane ogółem po zastosowaniu sorafenibu wystąpiły u 80% pacjentów, a zdarzenia niepożądane stopnia 3. i powyżej wystąpiły u 32% pacjentów. Redukcja dawki leku była konieczna u 60% pacjentów głównie z powodu biegunki, która wystąpiła u 22% pacjentów redukujących dawkę leku. Przerwa w leczeniu sorafenibem była konieczna u 35% pacjentów głównie z powodu zespołu ręka-stopa (ang. hand-foot skin reaction), który wystąpił u 10% pacjentów mających przerwę w leczeniu. Zakończenie terapii sorafenibem było konieczne u 15% pacjentów, przede wszystkim z powodu wystąpienia zespołu ręka-stopa (4% pacjentów, którzy zakończyli przyjmowanie leku).

King 2016

Badanie King 2016 to retrospektywne badanie, do którego włączono pacjentów z 15 szpitali w UK (poprzez bazę Funduszu – Cancer Drugs Fund). Do badania włączono 448 pacjentów leczonych sorafenibem między 1 lipca 2007 r., a 24 lipca 2013 r. Większość pacjentów charakteryzował stan sprawności wg. ECOG na poziomie 0-1 (75%), u 77% występował czynnościowy stan wątroby w kategorii A wg Childa-Pugha, natomiast kategorię C wg. klasyfikacji Barcelona Clinic Liver Cancer miało 72%. Przerzuty pozawątrobowe

zaraportowano u 38% pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia sorafenibem wyniosła 3,6 mies., a średnia dobową dawkę wyniosła 590 mg.

Mediana OS dla wszystkich pacjentów włączonych do badania wyniosła 8,5 mies., natomiast mediana OS u pacjentów z kategorią C (n=322) wg BCLC wyniosła 8,3 mies.

Dane o bezpieczeństwie były dostępne dla 436 pacjentów. Mediana czasu leczenia sorafenibem wyniosła 3,6 mies., a mediana dobowej dawki sorafenibu wyniosła 590 mg. Spośród wszystkich pacjentów 271 pacjentów (62%) rozpoczęło leczenie sorafenibem od dziennej dawki na poziomie 800 mg, 143 pacjentów (33%) rozpoczęło leczenie od dziennej dawki sorafenibu na poziomie 400 mg, a pozostali pacjenci rozpoczęli leczenie sorafenibem od dawki 200 mg (4%) oraz 600 mg (1%). Analiza bezpieczeństwa była przeprowadzona dla 271 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od dobowej dawki na poziomie 800 mg. Redukcja dawki była konieczna u 140 pacjentów (52%), a 84 pacjentów (31%) miało przerwę w leczeniu z powodu toksyczności. Najczęstszą przyczyną prowadzącą do redukcji dawki było zmęczenie które wystąpiło u 45% pacjentów. Zmęczenie, spadek statusu wg ECOG oraz biegunka były najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi. Powody, dla których przerywano zastosowanie sorafenibu były znane dla 336 pacjentów, wśród których 98 pacjentów (29%) miało radiologiczną progresję, 84 pacjentów (25%) przerwało z powodu toksyczności, 63 pacjentów (19%) miało kliniczną progresję choroby, a 65 pacjentów (19%) zmarło.

Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-16/2012 – Nexavar w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”

W analizie klinicznej załączonej do wniosku refundacyjnego w 2012 r. przedstawiono wyniki podwójnie zaślepionego badania RCT (III fazy) SHARP, porównującego sorafenib z placebo (121 ośrodków z 21 krajów Świata) i obejmującego 602 pacjentów: 299 leczonych sorafenibem (400 mg dwa razy dziennie) oraz 303 przyjmujących placebo (stan sprawności wg. ECOG na poziomie 0-2, czynnościowy stan wątroby kategorii A wg Childa-Pugha). Przerzuty pozawątrobowe zaraportowano u 53% (159 osób) pacjentów przyjmujących terapię sorafenibem i u 50% (150 osób) pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu trwania leczenia sorafenibem wyniosła 5,3 mies., natomiast w grupie kontrolnej 4,3 mies.

Należy zaznaczyć, iż zgodnie z ChPL Nexavar badanie zostało przerwane, gdy wyniki zaplanowanej pośredniej analizy OS przekroczyły założony próg skuteczności. Analiza OS wykazała statystycznie istotną korzyść dla pacjentów przyjmujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (HR: 0,69; p = 0,00058).

W analizie przedstawiono wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów z rozsiewem choroby. Uzyskane wyniki wykazały, że SOR vs PLC wydłuża czas do progresji choroby (HR=0,58 (95% CI: 0,42; 0,81)) i zwiększa kontrolę choroby (RR=1,57 (95% CI: 1,15; 2,15)), ale nie wpływa istotnie statystycznie na czas całkowitego przeżycia (HR=0,85 (95% CI: 0,64; 1,15)) – wynik ten jest zbieżny z wynikiem z przeglądu Finn 2017.

Wśród pacjentów przyjmujących SOR vs PLC wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (RR=1,54 (95% CI: 1,37; 1,75)), zmniejszenia dawki z powodu zdarzeń niepożądanych [RR=3,78 (95% CI: 2,42; 5,95)], przerw w leczeniu z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=1,47 (95% CI: 1,19; 1,83)), zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem leku powodujących zaprzestanie leczenia (RR=2,30 (95% CI: 1,30; 4,12)). U pacjentów stosujących SOR istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia w 3. stopniu toksyczności: utrata wagi, zespół ręka-stopą, biegunki. W grupie przyjmującej SOR vs PLC wykazano także znamienne statystycznie mniejszą częstość występowania: zgonu niezwiązanego z progresją choroby (w okresie 30 dni od ostatniej dawki leku) (RR=0,46 (95% CI: 0,24; 0,85)).

Oceny w ramach RDTL

Ocena sorafenibu we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) – rozsiew do kości: OT.422.59.2020

W ramach prac nad raportem włączono 9 opisów przypadków:

- 7 w ramach retrospektywnego badania Bhatia 2017 dotyczącego m.in. postępowania w raku wątrobowokomórkowym z przerzutami do kości. Mediana przeżycia po zdiagnozowaniu przerzutów wyniosła 106 dni i 100 dni odpowiednio w przypadku chorych otrzymujących m.in. sorafenib i radioterapię.
- 2 w ramach serii przypadków Monteserin 2017, opisującej chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i przerzutami do kości w momencie diagnozy. W obydwu przypadkach terapia sorafenibem trwała ok. 2 lata do momentu progresji.

Ponadto do raportu włączono randomizowane badanie REFLECT (Kudo 2018), w którym przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu i sorafenibu w subpopulacji pacjentów z przerzutami

pozawątrobowymi i/lub z zajęciem żyły wrotnej. W porównaniu SOR vs LEN wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego (mediana OS: SOR – 12,3 mies., LEN – 13,6 mies.), natomiast w zakresie przeżycia bez progresji choroby wykazano istotną statystycznie różnicę (mediana PFS: SOR – 3,7 mies., LEN – 7,4 mies.). Mediana TTP wyniosła 3,7 i 8,9 mies. odpowiednio dla sorafenibu i lenwatynibu, a różnica była IS.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzone w populacji ogólnej badania REFLECT wykazały brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną SOR, a pacjentami leczonymi LEN w zakresie zgonów związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem. Natomiast u pacjentów leczonych sorafenibem istotnie statystycznie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia związane z leczeniem (o 14%) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (o 43%) w porównaniu do grupy leczonej lenwatynibem. W badaniu odnotowano 4 zgony związane z leczeniem sorafenibem.

Ocena sorafenibu we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) – rozsiew do nadnerczy: OT.422.100.2020

Do raportu włączono 2 opisy przypadków pacjentów z HCC z przerzutami do nadnerczy. W opisie Simao 2016 podawano pacjentowi sorafenib 400 mg dwa razy dziennie, po trzech latach chory przyjmował sorafenib i pozostawał stabilny klinicznie. U pacjenta stwierdzono stabilną, całkowitą odpowiedź na leczenie sorafenibem wg kryteriów mRECIST. Natomiast w opisie Brochard 2014 pacjent otrzymywał sorafenib w takiej samej dawce (zaraportowano biegunkę). Pacjenta poddano również innym terapiom np. radioterapii, leczeniu chirurgicznemu. Po okresie 5,5 roku od pierwszej diagnozy pacjent był bezobjawowy, wolny od guzów i leczenia. Szczegóły w raporcie OT.422.100.2020.

W ramach prac nad raportem włączono również badanie REFLECT, którego wyniki opisano w ramach omówienia raportu OT.422.59.2020.

Ocena sorafenibu we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) – rozsiew do płuc: OT.422.170.2020

Do raportu włączono dwa badania: REFLECT oraz Cheng 2012. Badanie REFLECT opisano w ramach omówienia raportu OT.422.59.2020.

W badaniu Cheng 2012, w subpopulacji pacjentów z HCC i przerzutami do płuc (analiza post-hoc) różnice istotne statystycznie na korzyść SOR w porównaniu z PLC raportowano w ocenie czasu do progresji choroby, HR = 0,57 [95% CI = 0,36; 0,89]. Różnice pomiędzy SOR a PLC w ocenie przeżycia całkowitego nie były istotne statystycznie, natomiast mediana OS w grupie SOR wyniosła 5,6 mies., a w gr. PLC – 4,2 mies.

W badaniu Cheng 2012 w populacji ogólnej badania (tj. u pacjentów z zaawansowanym HCC) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4. raportowano częściej w grupie SOR w porównaniu z PLC. W ramach najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ramieniu SOR raportowano: erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, biegunkę oraz zmęczenie, w gr. PLC: zmęczenie. W zakresie zgonów nie wykazano związku przyczynowego z leczeniem.

Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.13.2021 – Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”

W ramach analizy klinicznej w raporcie z 2021 r. przedstawiono m.in. wyniki 3 badań pierwotnych z randomizacją: badanie IMbrave150 oceniające ATE+BEW w porównaniu z sorafenibem oraz badanie SHARP i APT – Asia-Pacific oceniające sorafenib w porównaniu z placebo, które włączono do przeprowadzonego porównania pośredniego dla porównania ATE+BEW vs PLC.

IMbrave150 to randomizowane, międzynarodowe, wielośrodkowe badanie III fazy oceniające skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem w porównaniu z sorafenibem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym i/lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Badanie obejmowało pacjentów z wydolnością wątroby klasy A wg Childa-Pugha oraz pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG.

Wyniki porównania pośredniego badania IMbrave150 vs metaanalizy badań APT i SHARP wykazały, że w podgrupie pacjentów z HCC z rozsiewem poza wątrobę ATE+BEW w porównaniu z SOR istotnie statystycznie zmniejszył ryzyko zgonu (HR=0,50 (95% CI: 0,34; 0,73), natomiast nie zaobserwowano IS różnicy dla porównania PLC vs SOR (HR=1,19 (95% CI: 0,95; 1,50).

Wyniki porównania pośredniego badania IMbrave150 vs SHARP wykazały, że w podgrupie pacjentów z HCC z rozsiewem poza wątrobę ATE+BEW w porównaniu z SOR istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko progresji (HR=0,54 (95% CI: 0,40; 0,73), natomiast w przypadku porównania PLC vs SOR, SOR istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko progresji (1,72 (1,23; 2,38).

Analiza bezpieczeństwa (cała populacja badania IMbrave150) wykazała IS mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 3-4. stopniu nasilenia i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z ATE+BEW vs SOR. Dodatkowo wykazano IS większe ryzyko względne i bezwzględne dla porównania stosowania ATE+BEW vs SOR w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem we wszystkich stopniach nasilenia, takich jak: białkomocz, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, reakcje związane z wlewem oraz większe ryzyko bezwzględne zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 3-4. stopniu nasilenia, takich jak: zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, reakcje związane z wlewem.

• Kabozantynib – II linia leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (poza sorafenibem w raku miejscowo zaawansowany) lub immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono RCT, w których porównywano kabozantynib stosowany w II linii leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż sorafenib lub po immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym z obranym komparatorem.

W związku z powyższym do raportu włączono 1 jednoramienne badanie kliniczne Kudo 2021, w którym pacjenci jako wcześniejszą linię leczenia stosowali m.in. lenwatynib i przeciwciała anty-PD-1 oraz 1 badanie retrospektywne Yoo 2021, w którym 1 z 49 pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym stosował kabozantynib po leczeniu skojarzeniem atezolizumabu i bewacyzumabu.

Dodatkowo w celach poglądowych przedstawiono retrospektywne badanie Finkelmeier 2020 mające na celu ocenę skuteczności kabozantynibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) uprzednio leczonych, w którym przedstawiono dane dotyczące skuteczności terapii u pacjentów, którzy przed terapią kabozantynibem otrzymywali sorafenib względem pacjentów, którzy stosowali inne terapie (w badaniu jedynie 7 pacjentów nie stosowało wcześniej sorafenibu).

Kudo 2021

Badanie Kudo 2021 stanowi jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), z czynnością wątroby na poziomie A według klasyfikacji Childa-Pugha oraz w progresji po uprzednim leczeniu terapią systemową (w tym sorafenibem) w 1. lub 2. linii.

Tabela 12 Charakterystyka badania Kudo 2021 dotyczącego stosowania kabozantynibu u pacjentów z HCC po progresji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
<p>Kudo 2021</p> <p><u>Konflikt interesów i źródło finansowania:</u> autorzy badania złożyli deklarację potencjalnych konfliktów interesów ze względu na zewnętrzne finansowanie</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, wieloośrodkowe (17 ośrodków w Japonii) badanie kliniczne</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) w progresji po uprzednim leczeniu terapią systemową (w tym sorafenibem) w 1. lub 2. linii. Ocenę przeprowadzono również u pacjentów nieleczonych wcześniej sorafenibem.</p> <p><u>Interwencja:</u> kabozantynib podawany doustnie w dawce</p>	<p><u>Charakterystyka pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 20 lat - histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego (HCC), z chorobą mierzalną za pomocą kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych RECIST v1.1. - pacjenci wcześniej leczeni jedną lub dwoma liniami leczenia, u których wystąpiła progresja. - kryteria klasy A w skali Childa-Pugha, - stan sprawności wg skali ECOG 0 lub 1 - oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 34</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas wolny od progresji (PFS) w 24. tyg. <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas wolny od progresji (PFS) • przeżycie całkowite (OS) • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) • odsetek pacjentów z kontrolą choroby (DCR) • bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
	60 mg na czczo. Przerwanie przyjmowania leku lub zmniejszenie dawki (do 40 mg na dobę lub 20 mg na dobę) były dozwolone w celu opanowania zdarzeń niepożądanych (AE).	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci przyjmujący wcześniej sorafenib: n=20 • pacjenci sorafenib <i>naive</i> n=14 <u>Wcześniejsze terapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib: n=20 • Lenwatynib: n=12 • Przeciwciała anty-PD-1 i anty-PD-L1: n=5 Liczba pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi: N=13 <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci przyjmujący wcześniej sorafenib: n=6 • pacjenci sorafenib <i>naive</i>: n=6 <u>Mediana wieku pacjentów:</u> 73 lata (zakres 55-82)	

AE – zdarzenia niepożądane, DCR – odsetek pacjentów z kontrolą choroby (ang. disease control rate), ECOG – skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group, HCC – rak wątrobowokomórkowy, PFS – czas wolny od progresji (ang. progression-free survival), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

Skuteczność

W momencie odcięcia danych, leczenie w ramach badania przerwało 90,0% (18/20) pacjentów w grupie pacjentów stosujących uprzednio sorafenib i 71,4% (10/14) w grupie pacjentów nieprzyjmującej wcześniej sorafenibu. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby.

Pierwszorzędowy punkt końcowy PFS po 24 tygodniach osiągnęło 59,8% (90% CI 36,1–77,2) kohorty pacjentów otrzymującej wcześniej sorafenib, 16,7% (90% CI 4,0–36,8) kohorty nieleczonych wcześniej sorafenibem i 40,1% (90% CI 24,8–55,0) w całej kohorcie badania.

Mediana PFS wyniosła 7,4 miesiąca (95% CI 5,5–9,8) w grupie pacjentów przyjmującej wcześniej sorafenib, 3,6 miesiąca (95% CI 1,8–5,6) w populacji pacjentów sorafenib *naive* i 5,6 miesiąca (95% CI 3,7–7,4) w całej badanej populacji.

W momencie odcięcia danych nie osiągnięto dojrzałości danych w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Szacowany wskaźnik OS po 6 miesiącach wynosił 100,0% (95% CI 100,0–100,0) dla grupy poprzednio leczonych sorafenibem, 78,6% (95% CI 47,3–92,5) dla grupy sorafenib *naive* oraz 91,1% (95% CI 74,8–97,0) dla całej badanej populacji. Mediana OS w kohorcie otrzymującej wcześniej sorafenib i w całej populacji pacjentów wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI 9,8–10,9). Mediana OS nie została osiągnięta w kohorcie pacjentów nie otrzymującej wcześniej sorafenibu.

Żaden z pacjentów biorących udział w badaniu nie osiągnął całkowitej remisji (CR) ani częściowej remisji (PR) (ORR dla obu kohort wyniósł 0,0%). Odsetek pacjentów z kontrolą choroby wyniósł 85,0% (17/20) w grupie wcześniej leczonej sorafenibem, 64,3% (9/14) w grupie sorafenib *naive* i 76,5% (26/34) w populacji ogółem.

Bezpieczeństwo

Konieczność redukcji dawki kabozantynibu z powodu AE wystąpiła u 95,0% (19/20) pacjentów w grupie leczonej poprzednio sorafenibem, 85,7% (12/14) w kohorcie sorafenib *naive* i 91,2% (31/34) ogółu pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki u wszystkich pacjentów ogółem były zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE) (35,3%, 12/34) i biegunka (14,7%, 5/34). Działania niepożądane prowadzące do odstawienia leczenia kabozantynibem (z wyłączeniem działań niepożądanych wiązanych z postępowaniem choroby) wystąpiły u 8,8% pacjentów (3/34).

U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE) dowolnego stopnia. AE stopnia 3. lub 4. zgłoszono u 79,4% (27/34) pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE) (76,5%, 26/34), biegunka (61,8%, 21/34) i nadciśnienie (47,1%, 16/34). Najczęstszymi AEs stopnia 3. lub 4. były zespół PPE (26,5%, 9/34), nadciśnienie (23,5%, 8/34) i obniżenie liczby neutrofilii (11,8%, 4/34).

Yoo 2021

Badanie Yoo 2021 to retrospektywne, wielośrodkowe badanie obejmujące 49 pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy otrzymywali terapię systemową w związku z progresją po leczeniu skojarzeniem atezolizumabu i bewacyzumabu w okresie od lipca 2016 r. do kwietnia 2019 r. Czynnościowy

stan wątroby wszystkich pacjentów został sklasyfikowany jako A według klasyfikacji Childa-Pugha, stopień zaawansowania choroby oceniono na C w skali BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer).

Kabozantynib w drugiej linii leczenia przyjmował jeden pacjent, u którego osiągnięto stabilizację choroby. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u analizowanego pacjenta obejmowały: zespół ręka-stopa 3. stopnia, biegunkę 2. stopnia, zmęczenie, małopłytkowość, nadciśnienie 1. stopnia, anoreksję i anemię.

Finkelmeier 2020

Badanie Finkelmeier 2020 to badanie retrospektywne mające na celu ocenę skuteczności kabozantynibu u pacjentów uprzednio leczonych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Pacjentów poddano leczeniu kabozantynibem w 11 ośrodkach (w Niemczech, Austrii i Szwajcarii). Czynnościowy stan wątroby w kategorii A wg Childa-Pugha charakteryzował 68% pacjentów. Do badania włączono 78 (88,6%) pacjentów w stadium C raka wątrobowokomórkowego w klasyfikacji Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Kabozantynib jako leczenie systemowe stosowano w drugiej linii u 41 (47%) pacjentów w tym u 4 pacjentów, którzy stosowali wcześniej inne leki z grupy TKI (lenwatynib, regorafenib) (u 3 pacjentów kabozantynib został zastosowany w III linii).

W badaniu wskazano, iż nie odnotowano IS różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) między pacjentami, którzy otrzymywali wcześniej sorafenib, a pacjentami, którzy nie byli leczeni sorafenibem przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem ($p=0,277$).

Dodatkowo u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowego w kategorii C wg klasyfikacji Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) mediana OS wyniosła 199 dni (95% CI 135–263 dni) (6,6 miesiąca) w porównaniu z pacjentami z mniej zaawansowaną chorobą (kategoria B wg BCLC i kategoria A wg BCLC), u których przeżycie całkowite wyniosło 423 dni (95% CI 232–614 dni) (14,1 miesiąca) ($p=0,056$).

- Analiza pozostałych zmian w programie na podstawie badań rejestracyjnych dla sorafenibu i kabozantynibu

Analizę pozostałych zmian w programie lekowym B.5 opracowano na podstawie badań rejestracyjnych dla sorafenibu (badanie Llovet 2008 (SHARP) i Cheng 2009 (APT)) i kabozantynibu (badanie Abou-Alfa 2018 (CELESTIAL)). Szczegóły porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13 Analiza zmian w programie lekowym B.5 na podstawie badań rejestracyjnych dla sorafenibu i kabozantynibu

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Analiza zmian w programie lekowym na podstawie badań rejestracyjnych
Kryteria kwalifikacji		
1) Histologiczne lub cytologiczne potwierdzone miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i ze zmianami o średnicy ≥ 1 cm możliwe jest odstępianie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w wielofazowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żylniej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna);	1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego. W przypadku pacjentów z marskością wątroby w wywiadzie ze zmianami o średnicy >1 cm możliwe jest odstępianie 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);	Brak danych dotyczących wielkości zmian nowotworowych i szczegółów dotyczących diagnostyki.
2) Brak możliwości zastosowania radikalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność;	2) brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność;	Sorafenib SHARP – przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego lub lokoregionalnego bądź progresja po takim leczeniu APT – chorzy otrzymujący wcześniej terapię miejscową byli włączani pod warunkiem, że zmiana docelowa zwiększyła się o $\geq 25\%$ lub gdy taka zmiana nie była poddana terapii miejscowej, włączono również chorych z nawrotem choroby po wcześniejszych resekcjach guza Kabozantynib – n/d – kolejna linia leczenia systemowego
5) Stan sprawności 0-1 według Zubroda-WHO lub ECOG ;	4) stan sprawności 0-1 według WHO;	Sorafenib – SHARP i APT – stan sprawności 0, 1, 2 wg ECOG. Kabozantynib – CELESTIAL – wynik w skali ECOG wynoszący 0 lub 1.
6) Obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;	7) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 ;	Sorafenib – SHARP i APT – kryteria RECIST Kabozantynib – CELESTIAL – kryteria RECIST wersja 1.1.
7) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego; 8) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiające w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;	8) wskaźniki morfologii krwi: h) stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,5 g/dl, i) liczba granulocytów większa lub równa $1,0 \times 10^9/l$, j) liczba płytek większa lub równa $60 \times 10^9/l$; 9) wskaźniki czynności nerek - stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5-krotności górnej granicy normy; 10) wskaźniki czynności wątroby: k) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 3 mg/dl,	Sorafenib SHARP: – odpowiednie parametry hematologiczne (liczba płytek większa lub równa $60 \times 10^9/l$; poziom hemoglobiny większy lub równy 8,5 g/dL; czas protrombinowy (PT)-międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) mniejsza lub równa 2,3 lub PT mniejsza lub równa 6 sekund powyżej kontroli) – prawidłowa funkcja wątroby (stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 3 mg/dl, stężenie albumin większe lub równe 2,8 g/dL; transaminaza

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Analiza zmian w programie lekowym na podstawie badań rejestracyjnych
	<p>l) stężenie AspAT i AlAT mniejsze lub równe 5-krotności górnej granicy normy, m) stężenie a bumin większe lub równe 3 g/dl, INR mniejsze lub równe 2,3 lub czas protrombinowy przedłużony o maksymalnie 6 sekund powyżej górnej granicy normy – dotyczy terapii sorafenibem</p> <p>W kryteriach uniemożliwiających włączenie pacjentów do programu był punkt: 10) obecność istotnych schorzeń współistniejących mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii; 11) uszkodzenie szp ku kostnego, nerek lub wątroby (brak spełnienia laboratoryjnych kryteriów włączenia do programu);</p>	<p>alaninowa (ALT) i AST mniejsza lub równa 5 x górna granica normy; amylaza i lipaza mniejsza lub równa 1,5 x górna granica normy)</p> <ul style="list-style-type: none"> – odpowiednia funkcja nerek (kreatynina w surowicy mniejsza lub równa 1,5 x górna granica normy) – wszelkie stany, które mogą zagrażać bezpieczeństwu pacjenta i uczestnictwu w badaniu <p>APT</p> <ul style="list-style-type: none"> – Odpowiednia funkcja nerek i wątroby oraz odpowiednie parametry hematologiczne ocenione jako : liczba płytek krwi $60 \times 10^9/l$ lub większa; stężenie hemoglobiny 85 g/l lub więcej; stężenie albuminy co najmniej 28 g/l; całkowite stężenie bilirubiny 51,3 $\mu\text{mol/l}$ lub mniej; stężenie aminotransferazy alaninowej pięciokrotnie wyższe od górnej granicy normy (ULN) lub niższe; stężenie kreatyniny w surowicy 1,5-krotność GGN lub mniej; międzynarodowy znormalizowany współczynnik czasu protrombinowego (INR) wynoszący 2,3 lub mniej lub czas protrombinowy mniejszy lub równy 6 sek. powyżej wartości kontrolnej. <p>Kabozantynib CELESTIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> – funkcja wątroby klasy A w skali Childa-Pugha (wynik 5 do 6 punktów na 15 możliwych, przy czym wyższe wyniki wskazują na bardziej zaawansowaną chorobę wątroby, wynik to suma pięciu miar klinicznych czynności wątroby: bilirubiny całkowitej, albuminy w surowicy, czasu protrombinowego, wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej); – prawidłowe wyniki parametrów hematologicznych i prawidłowa funkcja nerek; – poważna choroba inna niż rak, która uniemożliwiłaby bezpieczne uczestnictwo w badaniu.
9) Brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków;	<p>W kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu lekowego był zapis: 6) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;</p>	<p>Sorafenib – SHARP, APT – rozpoznana lub podejrzewana alergia na sorafenib lub jakikolwiek lek podawany w związku z tym badaniem. Kabozantynib – CELESTIAL – rozpoznana lub podejrzewana alergia na kabozantynib lub jakikolwiek lek podawany w związku z tym badaniem.</p>
10) W przypadku współistnienia u pacjenta innych aktywnych nowotworów złośliwych albo wcześniejszego zachorowania na jakikolwiek nowotwór złośliwy dopuszcza się włączenie do programu po uzyskaniu zgody Konsultanta Krajowego lub Konsultanta Wojewódzkiego, o ile leczenie miało	Brak zapisu	<p>Sorafenib SHARP, APT – w kryteriach wyłączenia: przebyty lub współistniejący rak, który różni się pierwotnym ogniskiem lub histologią od HCC, z wyjątkiem raka szyjki macicy in situ, leczonego raka podstawnokomórkowego, powierzchniowych guzów pęcherza (Ta, Tis i T1). Nowotwór wyleczony ></p>

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Analiza zmian w programie lekowym na podstawie badań rejestracyjnych
charakter radykalny lub nie miało charakteru radykalnego, ale uzyskano całkowitą remisję;		3 lata przed rozpoczęciem badania nie wykluczał uczestnictwa w badaniu. Kabozantynib CELESTIAL – w krteriach wykluczenia: rak włóknisto-blaszkowy lub mieszany rak wątrobowokomórkowy dróg żółciowych. Rozpoznane przerzuty do mózgu lub choroba zewnątrzoponowa czaszki, o ile nie zostały odpowiednio leczone radioterapią i/lub zabiegiem chirurgicznym i wykazują stabilizację przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją. Rozpoznanie innego nowotworu złośliwego w ciągu 2 lat przed randomizacją, z wyjątkiem powierzchniowych raków skóry lub zlokalizowanych guzów o niskim stopniu złośliwości.
11) Wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.	12) u kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży na podstawie testu ciążowego.	Sorafenib – SHARP, APT – Pacjentki w ciąży lub karmiące piersią były wyłączone z uczestnictwa w badaniu. Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wyn k testu ciążowego wykonany w ciągu siedmiu dni przed rozpoczęciem przyjmowania sorafen bu. Konieczność stosowania odpowiednich barierowych środków antykoncepcyjnych w trakcie trwania badania. Kabozantynib – CELESTIAL – Pacjentki w ciąży lub karmiące piersią były wyłączone z uczestnictwa w badaniu.
Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	Brak zapisu	Nd
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu		
Brak zapisów	1) brak udokumentowanego rozpoznania raka wątrobowokomórkowego zgodnie z kryteriami włączenia; 2) przebyta chemioterapia lub innego rodzaju farmakologiczne leczenie z powodu raka wątrobowokomórkowego – dotyczy terapii sorafenibem; 3) możliwość zastosowania leczenia miejscowego raka wątrobowokomórkowego; 4) brak wcześniejszego leczenia sorafenibem – dotyczy terapii kabozantynibem; 5) brak udokumentowanej nieskuteczności lub nietolerancji sorafen bu – dotyczy terapii kabozantynibem; 6) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;	Sorafenib SHARP, APT – kryteria wyłączenia z badania – poza wymienionymi w innych punktach: – niewydolność nerek wymagająca dializy hemo- lub otrzewnowej – choroby serca w wywiadzie: zastoinowa niewydolność serca > klasa 2 New York Heart Association (NYHA); aktywna choroba wieńcowa (CAD); zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia przeciwarrytmicznego innego niż beta-adrenolityki lub digoksyna) lub niekontrolowane nadciśnienie – aktywne klinicznie poważne infekcje, zakażenie wirusem HIV – guzy ośrodkowego układu nerwowego – pacjenci z klinicznie istotnym krwawieniem z przewodu pokarmowego w ciągu 30 dni przed przystąpieniem do badania

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Analiza zmian w programie lekowym na podstawie badań rejestracyjnych
	7) stan sprawności 2-4 według WHO; 8) obecność przerzutów poza wątrobą – dotyczy terapii sorafenibem; 9) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 10) obecność istotnych schorzeń współistniejących mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii; 11) uszkodzenie szpiku kostnego, nerek lub wątroby (brak spełnienia laboratoryjnych kryteriów włączenia do programu); 12) ciąża lub karmienie piersią; 13) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji (u mężczyzn lub u kobiet w okresie prokreacyjnym).	<ul style="list-style-type: none"> – przeszczep allogeniczny w wywiadzie – nadużywanie substancji, warunki medyczne, psychologiczne lub społeczne, które mogą zakłócać udział pacjenta w badaniu lub ocenę wyników badania – trudności z polykaniem leków <p>Kabozantynib CELESTIAL – kryteria wyłączenia z badania poza wymienionymi w innych punktach:</p> <ul style="list-style-type: none"> – rak włókniisto-błazkowy lub mieszany rak wątrobowokomórkowy dróg żółciowych – otrzymanie więcej niż 2 wcześniejszych terapii systemowych zaawansowanego HCC – przyjmowanie leków przeciwnowotworowych w ciągu 2 tygodni przed randomizacją – radioterapia w ciągu 4 tygodni (2 tygodnie w przypadku radioterapii w przypadku przerzutów do kości) lub leczenie radionuklidami w ciągu 6 tygodni od randomizacji – wcześniejsze leczenie kabozantynibem – rozpoznane przerzuty do mózgu lub choroba zewnątrzoponowa czaszki, o ile nie są odpowiednio leczone radioterapią i/lub zabiegiem chirurgicznym i wykazują stabilizację przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją – jednoczesne leczenie przeciwzakrzepowe w dawkach terapeutycznych – pacjenci z nieleczonymi lub niecałkowicie leczonymi żylakami z krwawieniem lub wysokim ryzykiem krwawienia – umiarkowany lub ciężkie wodobrzusze
Kryteria wyłączenia z programu		
1) Progresa choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;	2) obiektywna progresja choroby w trakcie stosowania leku;	W badaniach progresję oceniano zgodnie z kryteriami RECIST.
2) Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;	Brak zapisu	<p>Sorafenib SHARP i APT – pogorszenie stanu pacjenta do stanu 4 wg ECOG</p> <p>Kabozantynib - CELESTIAL – pogorszenie stanu pacjentów wskazano w przyczynach utraty pacjentów z badania</p>

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Analiza zmian w programie lekowym na podstawie badań rejestracyjnych
<p>3) Wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE;</p> <p>4) Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2.);</p> <p>5) Długotrwałe pogorszenie sprawności ogólnej do stopnia 2- 4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p>	<p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, w tym istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej;</p> <p>Zapis dotyczący stanu sprawności był uwzględniony w kryteriach uniemożliwiających udział w badaniu.</p> <p>7) stan sprawności 2-4 według WHO;</p>	<p>Sorafenib</p> <p>SHARP – kryteria zaprzestania terapii obejmowały wystąpienie nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych</p> <p>APT – do kryteriów wstrzymania leczenia należały zdarzenia niepożądane, które w ocenie badania wymagały wstrzymania terapii.</p> <p>Kabozantynib</p> <p>CELESTIAL – w badaniu uwzględniano przerywanie leczenia z powodu ciężkich i nie ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>
6) Wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;	1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą;	Nd
7) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;	4) istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy;	Sorafenib – SHARP i ATP – b/d Kabozantynib – CELESTIAL – b/d
8) Okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku.	Brak zapisu, niemniej w kryteriach uniemożliwiających udział w programie wymieniano ciążę lub karmienie piersią (pkt 12). Jednakże nie odniesiono się do oceny Konsultanta.	j.w.
Brak zapisu	5) rezygnacja świadczeniobiorcy.	Możliwość oceny rezygnacji z badań w każdym momencie.
Schemat dawkowania leków w programie		
<p>Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p>W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż:</p> <p>3) 6 tygodni w przypadku leczenia sorafenibem lub atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem;</p> <p>4) 8 tygodni w przypadku leczenia kabozantynibem.</p> <p>Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w</p>	Brak zapisów.	<p>Nie odniesiono się do czasu opóźnienia terapii w przypadku ciężkich działań niepożądanych.</p> <p>Sorafenib</p> <p>SHARP i APT – pomiary guza wykonywano przesiewowo, co 6 tygodni w trakcie leczenia (w ciągu 10 dni przed zakończeniem każdego cyklu), a na koniec leczenia za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego.</p> <p>Kabozantynib</p> <p>CELESTIAL – zmiany nowotworowe oceniano za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego na początku badania i co 8 tygodni po randomizacji; oceny zmian prowadzono do 8 tygodni po progresji radiograficznej lub odstawieniu kabozantynibu lub placebo, w zależności od tego, co nastąpiło później.</p>

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Analiza zmian w programie lekowym na podstawie badań rejestracyjnych
okresie 6 tygodni dla sorafenibu oraz atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i 8 tygodni dla kabozantynibu pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.		
Dawka dobową sorafenibu : 800 mg (codziennie). Każdy cykl obejmuje 28 dni leczenia.	Sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg) bez przerw. Niemniej w podpunkcie dotyczącym monitorowania leczenia wymieniono badania, które należy wykonać co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane).	Brak informacji odnośnie długości trwania cyklu leczenia.
Dotyczy sorafenibu: 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). Jeżeli pomimo zmniejszenia dawki sorafenibu do 400 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zredukować dawkę leku do 400 mg podawanych co drugi dzień. Dalsze redukcje dawki leku nie są możliwe - ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.	Dotyczy sorafenibu: 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). Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 4 tygodni pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie. 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. Dalsze redukcje dawki leku nie są możliwe - ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.	Brak informacji w badaniach o 4 tygodniowym okresie zaprzestania stosowania terapii.
Dobowa dawka kabozantynibu : 60 mg (codziennie). Każdy cykl obejmuje 28 dni leczenia.	Dawkowanie kabozantynibu oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) - zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Niemniej w podpunkcie dotyczącym monitorowania leczenia wymieniono badania, które należy wykonać co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane).	Brak informacji odnośnie długości trwania cyklu leczenia.
Badania przy kwalifikacji		
1) tomografia komputerowa klatki piersiowej oraz tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans jamy brzusznej i miednicy	7) tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej w celu wykluczenia (sorafenib) lub oceny (kabozantynib) przerzutów pozawątrobowych;	Sorafenib – SHARP i APT – Pomiary guza wykonywano podczas badania skringowego (...). Kabozantynib – CELESTIAL – zmiany nowotworowe oceniano za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego na początku badania (...)

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.5		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Analiza zmian w programie lekowym na podstawie badań rejestracyjnych
Brak zapisu	8) RTG klatki piersiowej	W badaniach nie przeprowadzani badania RTG klatki piersiowej
Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.	Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.	W badaniach wykorzystywano kryteria RECIST
Monitorowanie leczenia		
1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): f) morfologia krwi z rozmazem, g) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AIAT, bilirubiny w surowicy, h) oznaczenie fosfatazy alkalicznej, i) pomiar ciśnienia tętniczego, j) inne - w razie wskazań klinicznych;	1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): k) morfologia krwi z rozmazem, l) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AIAT, bilirubiny w surowicy, m) oznaczenie fosfatazy alkalicznej,- dotyczy terapii sorafen bem; n) pomiar ciśnienia tętniczego, o) inne - w razie wskazań klinicznych;	Sorafenib – n/d Kabozantynib CELESTIAL – w badaniu oceniano poziom fosfatazy alkalicznej – wzrost oceniano w ramach zdarzeń niepożądanych.
2) nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): g) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, h) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, i) tomografia komputerowa jamy brzusznej, j) tomografia komputerowa w innej lokalizacji – w zależności od umiejscowienia zmian przerzutowych, k) EKG, l) inne badania – w razie wskazań klinicznych;	2) nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): h) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, i) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, j) tomografia komputerowa jamy brzusznej, k) tomografia komputerowa w innej lokalizacji – w zależności od umiejscowienia zmian przerzutowych (dotyczy terapii kabozantynibem) l) RTG klatki piersiowej, m) EKG, n) inne badania – w razie wskazań klinicznych.;	Sorafenib SHARP i APT – Pomiary guza wykonywano podczas badania skriningowego, co 6 tygodni w trakcie leczenia (w ciągu 10 dni przed zakończeniem każdego cyklu), a na koniec leczenia za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Kabozantynib CELESTIAL – zmiany nowotworowe oceniano za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego na początku badania i co 8 tygodni po randomizacji; oceny zmian prowadzono do 8 tygodni po progresji radiograficznej lub odstawieniu kabozantynibu lub placebo, w zależności od tego, co nastąpiło później.
3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych: e) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, f) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, g) tomografia komputerowa odpowiedniej lokalizacji lub inne badanie obrazowe, h) EKG.	3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych: f) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, g) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, h) tomografia komputerowa jamy brzusznej, i) RTG klatki piersiowej - niekonieczne w przypadku wykonania tomografii komputerowej klatki piersiowej j) EKG.	W badaniach nie wykonywano RTG klatki piersiowej.

Skróty: AFP – alfa-fetoproteina, AlAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CTC-AE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, EASL – European Association for the Study of the Liver, ECOG – 5-punktowa skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, EKG – elektrokardiografia, HCC – rak wątrobowokomórkowy, INR – Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalized Ratio), MRI – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging), NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PL – program lekowy, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RTG – roentgen, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization); b/d – brak danych, n/d – nie dotyczy

8. Wpływ na budżet płatnika

Biorąc pod uwagę, iż poza rozszerzeniem wskazań dla sorafenibu i kabozantynibu, propozycje zmian w programie lekowym nie będą generowały dodatkowych kosztów terapii wynikających ze zmian w liczbie pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, w niniejszym rozdziale odniesiono się jedynie do zmian dotyczących dwóch powyższych leków.

8.1. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad raportem uzyskano dane NFZ, 2 opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, którzy odnieśli się do liczebności populacji wnioskowanej oraz opinie ekspertów przekazane w ramach korespondencji z MZ.

- Sorafenib – I linia leczenia – przerzutowy rak wątrobowokomórkowy

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej wskazała, iż liczba pacjentów, którzy dodatkowo zostaną włączeni do programu lekowego w przypadku rozszerzenia populacji kwalifikującej się do terapii sorafenibem o populację z chorobą przerzutową wyniesie ok. 100 osób (400 + 100) (osąd własny, domniemanie). Dodatkowo ekspert wskazała, iż 40% pacjentów będzie stosować sorafenib, a 60% atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem. Dr n. med. Wiesław Bał, Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej przedstawił natomiast zakres od 200 do 250 osób rocznie. Jednocześnie ekspert wskazał, iż obecnie 100% pacjentów z chorobą przerzutową stosuje leczenie objawowe, które zostanie zastąpione sorafenibem w 60%, w przypadku rozpoczęcia jego refundacji.

Dodatkowo w ramach uzgodnień z MZ otrzymano informację przekazaną przez Konsultanta Krajowego prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego w ramach korespondencji mailowej, w której ekspert wskazał, iż *wprowadzenie do programu B.5. bewacyzumabu z atezolizumabem zwiększy populację chorych do około 500 osób (oszacowanie własne) wobec obecnej liczby około 300 w sytuacji wyłącznej dostępności sorafenibu. Większość chorych w programie - po wprowadzeniu bewacyzumabu z atezolizumabem - będzie otrzymywać wymieniony schemat 2-lekowy. Oceniam, że około 20% chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego ma przeciwwskazania do stosowania bewacyzumabu lub atezolizumabu, a więc sorafenib będzie wykorzystywany podczas pierwszej linii leczenia u około 100 chorych - pozostali (około 400) chorzy będą otrzymywali bewacyzumab z atezolizumabem.*

Prof. Piotr Potemski w korespondencji z MZ w zakresie oszacowań populacji stosującej sorafenib, wskazał, - *opierać się mogą na proporcji chorych z rozsiewem pozawątrobowym i chorych bez tego rozsiewu w badaniach SHARP (sorafenib vs. placebo w 1. linii) i IMbrave150 (atezolizumab z bewacyzumabem vs. sorafenib w 1. linii). Proporcja ta wynosiła – odpowiednio - 1:1 i 3:2. Oznacza to prawdopodobne podwojenie liczby leczonych chorych z 300 do około 600. Rozkład proporcji jest trudny do przewidzenia, ponieważ z jednej strony nie ma wątpliwości o większej skuteczności atezo+bew niż sorafenibu, a z drugiej część ośrodków może obawiać się stosowania dwulekowej terapii lub nie mieć doświadczenia w podawaniu immunoterapii. Docelowo jednak sorafenib (a później kabozantynib) powinni otrzymywać wyłącznie chorzy z przeciwwskazaniami do podania bewacyzumabu lub atezolizumabu – oceniam ich odsetek na nie więcej niż 10, co najwyżej 20%.*

Powyższe opinie są spójne z uzyskanymi przez AOTMiT w ramach prac nad zleceniem OT.4231.13.2021 opiniami, zgodnie z którymi, atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem mógłby być stosowany w populacji obejmującej od 240 do 600 pacjentów.

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów, stosujących sorafenib w ramach programu lekowego B.5 w latach 2018 -2020 wynosiła od 290 do 307 osób.

Tabela 14 Liczba pacjentów z ICD-10 C22.0 korzystających ze świadczeń zdrowotnych według danych NFZ

Rozpoznanie	2018	2019	2020	I połowa 2021
C22.0 – rak komórek wątroby	2 523	2 697	2 477	1 661
C22.0 – stosujący sorafenib w ramach programu lekowego B.5	290	307	304	201

Rozpoznanie	2018	2019	2020	I połowa 2021
C22.0 – stosujący kabozantynib w ramach programu lekowego B.5	0	0	0	21

Powyższe opinie ekspertów wskazują, iż populacja pacjentów, która będzie się kwalifikowała do terapii sorafenibem w przypadku rozpoczęcia refundacji atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w populacji z rakiem wątrobowokomórkowym i sorafenibu w populacji z chorobą przerzutową wyniesie od 60 do 250 osób. Biorąc pod uwagę wskazywaną przez ekspertów liczbę pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia atezolizumabem i bewacyzumabem oraz sorafenibem – 500-600 osób, spośród których u około połowy występuje choroba przerzutowa (250 -300) i jednocześnie mając na względzie, iż jedynie 10-20% pacjentów (opinie 2 ekspertów) będzie stosowało sorafenib w przypadku rozpoczęcia refundacji atezolizumabu i bewacyzumabu, analitycy Agencji oszacowali, że do programu lekowego leczenia przerzutowego raka wątrobowokomórkowego sorafenibem będzie kwalifikowało się od 25 do 60 pacjentów – średnio 42 pacjentów. Należy wskazać tym samym, że populacja objęta leczeniem sorafenibem pomimo rozszerzenia jego wskazania ulegnie zmniejszeniu w stosunku do sytuacji obecnej (nawet przy przyjęciu maksymalnego wariantu wskazywanego przez ekspertów – 250 osób).

- Kabozantynib – II linia leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (poza sorafenibem) lub immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym

Dr Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, iż do leczenia kabozantynibem w analizowanym wskazaniu zostanie włączonych ok. 600 chorych (osąd własny – domniemanie). Dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej przedstawił natomiast zakres od 100 do 200 osób rocznie. Ekspert wskazał, iż obecnie kabozantynib stosuje 50% chorych, a w przypadku rozszerzenia jego wskazania, będzie on stosowany przez 70% chorych – *Populacja nieznacznie wzrosnie ponieważ w I linii będzie więcej chorych.*

Prof. Maciej Krzakowski w korespondencji z MZ wskazał, iż *spośród około 400 chorych otrzymujących bewacyzumab z atezolizumabem leczenie drugiej linii z wykorzystaniem kabozantynibu będzie – z uwagi na charakterystykę kliniczną raka wątrobowokomórkowego i powikłania wcześniejszego leczenia – możliwe do zastosowania u około 25% osób, co oznacza około 100 chorych. Część (10-20%) - spośród wymienionych 100 chorych - nie zostanie zakwalifikowana do leczenia kabozantynibem, co oznacza ostatecznie liczbę około 80 chorych kwalifikowanych do stosowania kabozantynibu.*

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów, stosujących kabozantynib w ramach programu lekowego B.5 w I półroczu 2021 r. wynosiła 21 osób.

Tym samym można przyjąć, iż prognozy wnioskodawcy były prawidłowe.

W ramach oszacowań populacji docelowej dla kabozantynibu, jako odstającą wykluczono opinię dr Emilii Filipczyk-Cisarż, gdyż ekspert wskazała jako populację docelową w II linii leczenia, liczbę pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego wskazywaną przez innych ekspertów. W celu oszacowania populacji pacjentów stosujących dodatkowo kabozantynib, w przypadku rozpoczęcia refundacji atezolizumabu i bewacyzumabu, przyjęto za opiniami ekspertów, że do I linii leczenia w ramach programu lekowego będzie kwalifikowało się 500-600 pacjentów.

Prof. Maciej Krzakowski wskazał wprawdzie, iż w przypadku zastosowania atezolizumabu i bewacyzumabu, kabozantynib będzie mogło zastosować następnie około 25% pacjentów, tym niemniej biorąc pod uwagę wyniki badania klinicznego IMbrave150 (atezolizumab+bewacyzumab vs sorafenib), wskazującego na wyższą skuteczność powyższego skojarzenia niż sorafenibu, zdecydowano o konserwatywnym przyjęciu, iż taki sam odsetek pacjentów będzie się kwalifikował do rozpoczęcia leczenia kabozantynibem po terapii atezolizumabem i bewacyzumabem jak po sorafenibie tj. Przyjmując na podstawie oszacowań przeprowadzonych dla sorafenibu, że sorafenib będzie nadal stosowany u od 50 do 120 pacjentów – średnio 82 pacjentów, atezolizumab + bewacyzumab będzie stosowany zaś u od ok. 450 do ok. 480 pacjentów – średnio 465 osób, kabozantynib w II linii po atezolizumabie i bewacyzumabie mógłby zostać zastosowany u ok. 172 chorych (wariant podstawowy). Jako minimalną wartość oszacowania przyjęto za prof. Maciejem Krzakowskim 80 osób, a w przypadku wariantu maksymalnego przyjęto 200 pacjentów za dr. Wiesławem Bal.

Brak jest możliwości oszacowania populacji pacjentów, która mogłaby stosować kabozantynib po innych inhibitorach kinaz tyrozynowych niż sorafenib (np.: lenwatynibie stosowanym w ramach badań klinicznych lub finansowanym ze środków własnych pacjentów), czy po innych immunoterapiach w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym, gdyż nie podlegają one refundacji w analizowanym wskazaniu. Jednocześnie

brak jest możliwości oszacowania populacji pacjentów, którzy będą przyjmowali kabozantynib po niepowodzeniu sorafenibu, którego stosowanie rozpoczęto na etapie choroby przerzutowej. Przepuszczalnie odsetek pacjentów stosujących kabozantynib po sorafenibie w tym przypadku będzie niższy.

8.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w ramach katalogu leków dostępnych w ramach programów lekowych finansowane są 3 prezentacje leku Cabometyx, zawierające substancję czynną kabozantynib, 3 leki zawierające substancję czynną sorafenib (Nexavar, Sorafenib Sandoz, Sorafenib Zentiva) oraz 1 lek zawierający substancję czynną sorafenib tosylate (Sorafenib Teva) m.in. w ramach programu lekowego B.5.

Tabela 15. Refundacja produktów leczniczych zawierających kabozantynib i sorafenib

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod GTIN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Cabozantin bum	Cabometyx, tabl. powi., 20 mg	03582186003947	1175.0, Kabozantynib	28 252,80	29 665,44	14 832,72	bezpłatny	0
Cabozantin bum	Cabometyx, tabl. powi., 40 mg	03582186003954	1175.0, Kabozantynib	28 252,80	29 665,44	29 665,44	bezpłatny	0
Cabozantin bum	Cabometyx, tabl. powi., 60 mg	03582186003961	1175.0, Kabozantynib	28 252,80	29 665,44	29 665,44	bezpłatny	0
Sorafenib tosylate	Sorafen b Teva, tabl. powl., 200 mg	05909991423711	1078.0, Sorafenib	2 268,00	2 381,40	2 381,40	bezpłatny	0
Sorafenibum	Nexavar, tabl. powl., 200 mg	05909990588169	1078.0, Sorafenib	13 242,96	13 905,11	3 171,80	bezpłatny	0
Sorafenibum	Sorafenib Sandoz, tabl. powl., 200 mg	07613421047009	1078.0, Sorafenib	3 024,00	3 175,20	3 171,80	bezpłatny	0
Sorafenibum	Sorafenib Zentiva, tabl. powl., 200 mg	05909991440145	1078.0, Sorafenib	3 020,76	3 171,80	3 171,80	bezpłatny	0

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

Średnia cena produktów zawierających substancję czynną: sorafenib i sorafenib tosylate zgodnie z Obwieszczeniem MZ wynosi zaś 2 974,20 PLN (od września 2021 r. refundowane są odpowiedniki leku Nexavar).

- wskazuje to, iż w przyszłości koszty stosowania sorafenibu będą ulegały dalszemu obniżeniu.

8.3. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

- Sorafenib – I linia leczenia – przerzutowy rak wątrobowokomórkowy

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w rozdziale 8.1 liczebność populacji z przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym, która będzie się kwalifikowała do udziału w programie po rozszerzeniu wskazania refundacyjnego dla sorafenibu będzie wynosiła ok. 42 pacjentów (zakres: 25-60).

Biorąc pod uwagę, iż podobna liczba pacjentów będzie przyjmowała sorafenib w chorobie nieprzerutowej (wg oszacowań ekspertów populacja, która pozostanie na terapii sorafenibem po rozpoczęciu refundacji ATE + BEW w I linii to ok. 10-20% chorych), łączna liczba pacjentów leczonych sorafenibem w scenariuszu nowym (zarówno chorzy z chorobą przerzutową, jak i miejscowo zaawansowaną) to ok. 84 osoby, co w porównaniu do jego wykorzystania w 2020 r. (304 pacjentów) oznacza zużycie niższe o 220 pacjentów. Pozostali pacjenci będą stosować terapię atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem. Koszty związane z rozpoczęciem tej terapii w populacji chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym były już przedmiotem oceny Agencji w 2021 r.

W przypadku rozpoczęcia refundacji sorafenibu w populacji pacjentów z rakiem przerzutowym będzie on dzielić udział w rynku z atezolizumabem i bewacyzumabem (i BSC, ale to stosowane jest w sytuacjach poza programem lekowym). W niniejszej analizie zestawiono więc ze sobą koszty stosowania sorafenibu i koszty stosowania atezolizumabu z bewacyzumabem w populacji chorych z przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym, bez uwzględnienia skuteczności analizowanych terapii.

Do oszacowań wykorzystano informację, iż 1 opakowanie leku Nexavar po 112 tabletek (po 200 mg) wystarcza na 28 dni terapii (sposób dawkowania 4 x 200 mg/ dzień).

Zalecana dawka ATE wynosi 1200 mg, po której stosuje się BEW w dawce 15 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym co trzy tygodnie.

[Redacted text] – szczegóły przedstawiono

w rozdziale 8.2.

Oszacowania prezentują jedynie poglądowe zestawienie kosztów. W obliczeniach przyjęto konserwatywnie, iż wszyscy pacjenci stosują terapię przez rok. W badaniach mediana okresu stosowania powyższych terapii była krótsza. Nie uwzględniono również różnic w zakresie skuteczności.

Wyniki oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Koszt refundacji produktu leczniczego sorafenib i atezolizumabu z bewacyzumabem

[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]

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, ATE – atezolizumab, BEW – bewacyzumab, SOR – sorafenib

[Redacted text]

Należy zaznaczyć, że przedstawione oszacowania charakteryzują się ograniczeniami wynikającymi z przyjętej stałej dawki sorafenibu, niepewności danych dotyczących liczebności wnioskowanej populacji oraz przyjęcia pełnego rocznego okresu stosowania terapii.

- Kabozantynib – II linia leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (poza sorafenibem) lub immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym

W ramach oszacowań liczebności populacji w rozdziale 8.1 obliczono, iż kabozantynib w II linii leczenia po nieskuteczności atezolizumabu i bewacyzumabu mógłby zostać zastosowany u ok. 172 chorych. Jako minimalną wartość oszacowania przyjęto populację docelową za prof. Maciejem Krzakowskim – 80 osób, a w przypadku wariantu maksymalnego przyjęto 200 pacjentów za dr. Wiesławem Bal.

W oszacowaniach przyjęto, iż zgodnie z ChPL pacjent stosuje 1 tabletkę produktu Cabometyx na dobę, a więcej 1 opakowanie leku wystarcza na 30 dni terapii. W celu uwzględnienia wykorzystania w terapii pacjentów wszystkich prezentacji leku Cabometyx jako koszt terapii uwzględniono

(Dane NFZ przedstawione w rozdziale 8.2).

W zakresie czasu stosowania kabozantynibu w populacji docelowej wypowiedział się prof. Maciej Krzakowski w ramach korespondencji z MZ – *Określenie długości leczenia drugiej linii kabozantynibem jest trudne z powodów wymienionych wyżej (brak prospektywnych badań klinicznych). Szacuję, że długość leczenia drugiej linii kabozantynibem będzie wynosić około 4 miesiące (oszacowanie pośrednie na podstawie wyników badań nad zastosowaniem kabozantynibu i innych inhibitorów wielokinazowych w sytuacji progresji po leczeniu sorafenibem).* Tym samym w ramach obliczeń przyjęto, iż 1 pacjent będzie stosował kabozantynib przez 4 mies.

Tabela 17. Koszt refundacji produktu leczniczego kabozantynib

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, KAB – kabozantynib

Ograniczenie oszacowań stanowi brak możliwości oszacowania populacji pacjentów, która mogłaby stosować kabozantynib po innych inhibitorach kinaz tyrozynowych niż sorafenib, gdyż nie podlegają one refundacji w analizowanym wskazaniu. Jednocześnie brak jest możliwości oszacowania populacji pacjentów, którzy będą przyjmowali kabozantynib po niepowodzeniu sorafenibu, którego stosowanie rozpoczęto na etapie choroby przerzutowej. Przepuszczalnie odsetek pacjentów stosujących kabozantynib po sorafenibie, w tym przypadku będzie niższy niż u pacjentów z chorobą zaawansowaną bez przerzutów.

Ograniczenie stanowi również założenie o długości okresu trwania leczenia kabozantyniem na podstawie opinii eksperta.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania sorafenibu oraz kabozantynibu we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21, 24.01.2022 r. dla sorafenibu oraz w dniach 24-25.01.2022 r. dla kabozantynibu przy zastosowaniu słów kluczowych *sorafenib*, *Nexavar*, *cabozantinib*, *Cabometyx*. Dla leku sorafenib szukano rekomendacji obejmujących leczenie sorafenibem w I linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym, natomiast dla kabozantynibu szukano zaleceń obejmujących leczenie pacjentów kabozantynibem w II linii leczenia raka wątrobowokomórkowego po niepowodzeniu leczenia innymi lekami niż sorafenib.

- Sorafenib – I linia leczenia – przerzutowy rak wątrobowokomórkowy

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji dla sorafenibu: 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2019, SMC 2015, ZN 2008), 3 rekomendacje pozytywne warunkowo (NICE 2017, AWMSG 2016, PBAC 2008) oraz 1 rekomendację negatywną (PHARMAC 2009). Wszystkie rekomendacje dotyczą finansowania sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego i nie ograniczają populacji do chorych z przerzutami. Wśród pozytywnych rekomendacji wskazuje się, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania sorafenibu jest wysoki (HAS 2019), a zastosowanie sorafenibu wiązało się z wydłużeniem OS w porównaniu z BSC (SMC 2015). W rekomendacjach pozytywnych warunkowo, wskazuje się na korzyść z zastosowania sorafenibu, jednak zgoda na refundację została wydana pod warunkiem dotrzymania warunków zawartych umów (np. w zakresie ceny, PBAC 2008). Nowozelandzka agencja PHARMAC 2009 jako jedyna wydała negatywną rekomendację wskazując, że zdaniem komisji koszt sorafenibu jest wysoki w kontekście paliatywnego leczenia sorafenibem o znacznej toksyczności.

Warto również wskazać, iż spośród odnalezionych rekomendacji 2 z nich stanowią aktualizację wcześniej wydanych negatywnych rekomendacji (w 2010 r.) na rekomendację pozytywną (NICE 2017, SMC 2015). Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Rekomendacje refundacyjne dla terapii sorafenibem w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2019* (Francja)	Opinia na rzecz utrzymania refundacji sorafenibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z dobrym rokowaniem, z czynnościowym stanem wątroby w kategorii A w skali Childa-Pugha, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub lokoregionalnego pierwszego rzutu lub po	Rekomendacja pozytywna (utrzymanie pozytywnej rekomendacji*) <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none">• Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Nexavar pozostaje wysoki w leczeniu pacjentów z kategorią czynności wątroby A w skali Childa-Pugha, nie kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego lub lokoregionalnego pierwszego rzutu lub po niepowodzeniu ww. metod leczenia.• brak alternatywnego leczenia• jest to leczenie pierwszego rzutu we wnioskowanym wskazaniu. Powyższych zależności nie ustalono u pacjentów o mniej korzystnym rokowaniu, tj. czynnościowy stan wątroby w kategorię B lub C wg Childa-Pugha z uwagi na brak wystarczających danych. Komisja wskazała, że Nexavar pozostaje istotny w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	niepowodzeniu ww. metod leczenia.	
NICE 2017** (Wielka Brytania)	Leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym	Rekomendacja pozytywna warunkowo: sorafenib jest rekomendowaną opcją w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym u pacjentów z czynnościowym stanem wątroby w kategorii A wg Childa-Pugha, pod warunkiem, że firma zapewni sorafenib zgodnie z warunkami zawartymi w commercial arrangement. <u>Uzasadnienie:</u> Komitet omówił najbardziej prawdopodobny wariant ICER dla sorafenibu w porównaniu z BSC w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Uznano, że nadal istnieje niepewność związana z ekstrapolacją OS na podstawie badania SHARP. (...) Komitet docenił, że najbardziej prawdopodobny ICER wyniósł poniżej 50 000 GBP za QALY dla sorafenibu w porównaniu z BSC. (...)
AWMSG 2016 (Walia)	Pacjenci z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym po niepowodzeniu leczenia operacyjnego lub lokoregionalnego lub z przeciwwskazaniem do ww. metod leczenia	Rekomendacja pozytywna pod warunkiem dotrzymania warunków zatwierdzonych w Wales Patient Access Scheme lub gdy cena z listy/umowy jest nie wyższa niż cena w WPAS. Nie zaleca się zastosowania sorafenibu (Nexavar) do stosowania w ramach NHS Wales poza ustalonymi warunkami. Dodatkowe uwagi: AWMSG uznał, że zgodnie z kryteriami oceniającymi leki przedłużające życie, sorafenib może być zastosowany w rozważanym wskazaniu paliatywnie. AWMSG uznał, że sorafenib spełnia kryteria pod kątem leku sierocego. Dostarczone dowody potwierdzają jedynie zastosowanie u pacjentów, których stan sprawności wg ECOG lub WHO wynosi 0-2.
SMC 2015*** (Szkocja)	Pacjenci z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym po niepowodzeniu leczenia operacyjnego lub lokoregionalnego lub z przeciwwskazaniem do ww. metod leczenia	Rekomendacja pozytywna Uzasadnienie: w badaniu III fazy dotyczącym pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, sorafenib był skuteczniejszy w porównaniu z placebo w zakresie OS, ale nie w zakresie czasu do wystąpienia objawów progresji.
PHARMAC 2009 (Nowa Zelandia)	Leczenie pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym	Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> zdaniem komisji PTAC koszt sorafenibu jest wysoki w kontekście zasadniczo paliatywnego leczenia sorafenibem o znacznej toksyczności. Wnioskodawca przedłożył analizę efektywności kosztowej, która wykazała, że refundacja sorafenibu będzie kosztowała rocznie ponad \$85 000. Ponadto Komitet wskazał, że zgodnie z oszacowaniami PHARMAC koszt jednego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu sorafenibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego wyniesie \$120 000. Komitet uznał, że najlepszym rozwiązaniem byłoby finansowanie ukierunkowane zarówno na zapobieganie, jak i leczenie zakażenia wirusem typu B, zmniejszając w ten sposób częstość występowania raka wątrobowokomórkowego niż finansowanie sorafenibu.
ZN 2008 (Holandia)	Leczenie zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Nexavar jest pierwszym lekiem, który został zarejestrowany w celu leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Komisja (De Commissie Farmaceutische Hulp) stwierdziła, że sorafenib ma terapeutyczną wartość dodaną w terapii pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, u których leczenie lub (kontynuacja) lokoregionalnego leczenia lub lokoregionalnego leczenia paliatywnego nie są możliwe lub nie mają znaczenia klinicznego. Leczenie to wiąże się z wysokimi kosztami.
PBAC 2008 (Australia)	Leczenie zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego	Rekomendacja pozytywna warunkowa (pod warunkiem dotrzymania warunków dot. zaproponowanej ceny) <u>Uzasadnienie:</u> Komisja PBAC stwierdziła, że dane z badania SHARP sugerują, że leczenie sorafenibem wiąże się z klinicznie istotną poprawą przeżycia u pacjentów z zaawansowanym rakiem wątroby w stadium C HCC wg BCLC, których stan sprawności według WHO wynosi 2 lub mniej i z czynnościowym stanem wątroby w kategorii A wg Childa-Pugha. Komitet uznał, że stosowanie sorafenibu powinno być ograniczone do pacjentów o charakterystyce zgodnej z kryteriami z badania SHARP tj. pacjenci z kategorią C wg BCLC, kategorią A wg Childa-Pugha oraz pacjenci ze stanem sprawności 2 lub niższym wg WHO.

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, ECOG – skala sprawności według Eastern

Cooperative Oncology Group, HAS – Haute Autorité de Santé, NHS – National Health Service, ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost-effectiveness ratio), NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, SMC – Scottish Medicines Consortium, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization), WPAS – Wales Patient Access Scheme, ZN – Zorginstituut Nederland

*Nexavar podlegał ocenie w Agencji HAS w 2008 r. we wskazaniu leczenia pacjentów z dobrym rokowaniem i stanem wątroby A wg Childa-Pugha, którzy nie kwalifikują się do I linii leczenia chirurgicznego lub lokoregionalnego lub nie odpowiadają na ww. leczenie. Wówczas Agencja HAS wskazała, że Nexavar jest rekomendowany do wpisania na listę leków finansowanych ze środków publicznych oraz listę leków dopuszczonych do stosowania w leczeniu szpitalnym i innych publicznych instytucjach zgodnie z ChPL (z 65% odpłatnością).

** w 2010 r. Agencja NICE wydała negatywną opinię dotyczącą refundacji leku sorafenib, co zostało opisane w ramach raportu AWA AOTM-OT-4351-16/2012. Najnowsze rekomendacje zalecają zastosowanie sorafenibu.

*** w 2010 r. SMC wydała negatywną opinię dotyczącą refundacji leku sorafenib, co zostało opisane w ramach raportu AWA AOTM-OT-4351-16/2012. Najnowsze rekomendacje zalecają zastosowanie sorafenibu.

- Kabozantynib – II linia leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (poza sorafenibem) lub immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogenym

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację kanadyjskiej agencji (CADTH 2020), która wydała warunkowo pozytywną rekomendację dla finansowania kabozantynibu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym w II linii leczenia po progresji w czasie leczenia sorafenibem lub lenwatynibem, pod warunkiem, że efektywność kosztowa będzie na akceptowalnym poziomie. W rekomendacji wskazano, że populacja powinna obejmować pacjentów ze statusem ECOG na poziomie 0-1 oraz z czynnościowym stanem wątroby wg Childa-Pugha w kategorii A. Ponadto analitycy Agencji odnaleźli informację na stronie NICE, iż brytyjska agencja nie mogła wydać rekomendacji dot. kabozantynibu dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym wcześniej leczonych (sorafenibem, lenwatynibem lub atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem) z uwagi na fakt, iż firma Ipsen Ltd nie dostarczyła niezbędnych danych. Firma potwierdziła, że nie zamierza składać wniosków do oceny, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby istniały wystarczające dowody na to, że technologia ta jest kosztowo efektywna do finansowania w ramach NHS w analizowanej populacji (dokument z 24 maja 2019 r.), niemniej na stronie Agencji NICE znajduje się informacja, że postępowanie jest w toku a spotkanie komisji w tej sprawie odbędzie się w sierpniu 2022 r., natomiast publikacja stosownych dokumentów przewidziana jest w październiku 2022 r.

Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Rekomendacje refundacyjne dla terapii kabozantynibem w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020 (Kanada)	Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym po niepowodzeniu wcześniejszych terapii.	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Expert Review Committee (pERC) rekomenduje finansowanie kabozantynibu (Cabometyx) u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym w II linii leczenia po progresji w czasie leczenia sorafenibem lub lenwatynibem, pod warunkiem, że efektywność kosztowa będzie na akceptowalnym poziomie.</p> <p>W rekomendacji wskazano, że pacjenci włączeni do leczenia kabozantynibem powinni mieć status ECOG na poziomie 0-1 oraz czynnościowy stan wątroby wg Childa-Pugha w kategorii A. Leczenie kabozantynibem powinno być kontynuowane do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub gdy leczenie nie przynosi klinicznych korzyści.</p> <p>pREC wydało rekomendację biorąc pod uwagę satysfakcjonujące wyniki dotyczące korzyści klinicznych po zastosowaniu kabozantynibu w porównaniu z BSC w zakresie poprawy OS, PFS bez utraty jakości życia. pREC bierze pod uwagę, że kabozantynib wiąże się ze zwiększoną, ale możliwą do opanowania toksycznością.</p>

Skróty: CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), pERC – Expert Review Committee, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)

10. Podsumowanie

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia ocenie poddano wprowadzenie zmian w ramach programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”. Do najistotniejszych proponowanych zmian należą rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla sorafenibu (stosowanego w I linii) o pacjentów z przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym oraz rozszerzenie wskazania dla kabozantynibu (stosowanego w II linii) o możliwość jego stosowania po terapiach innych niż sorafenib (wskazanie off-label).

Rozważane zmiany proponowane są równolegle z wprowadzaniem do refundacji w I linii leczenia atezolizumabu z bewacyzumabem, który był oceniany przez Agencję w ramach wniosku o objęcie refundacją w czerwcu 2021 r. Schemat ten miałby być stosowany w I linii leczenia zarówno u chorych z chorobą miejscowo zaawansowaną, jak i chorobą przerzutową.

Rekomendacje kliniczne

- Sorafenib – I linia leczenia – przerzutowy rak wątrobowokomórkowy

Dziewięć z 10 wytycznych (poza japońskim JSH 2021) wskazuje na zastosowanie sorafenibu w I linii leczenia zaawansowanego, nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC), u pacjentów z czynnością wątroby stopnia A i stanem sprawności wg ECOG 0-1, bez względu na istnienie przerzutów. Jako preferowaną nad sorafenibem opcję leczenia wytyczne ESMO 2018, ASCO 2020, AHS 2021, EASL 2021, NCCN 2021 wymieniają terapię skojarzoną z zastosowaniem atezolizumabu z bewacyzumabem.

- Kabozantynib – II linia leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (poza sorafenibem w raku miejscowo zaawansowany) lub immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym

W poszczególnych wytycznych zaleca się stosowanie kabozantynibu w II linii leczenia: AHS 2021, ASCO 2020 – po sorafenibie lub lenwatynibie (po lenwatynibie off-label); EASL 2021, ESMO 2021 – off-label po atezolizumabie i bewacyzumabie; GESA 2020, NCCN 2021 – po sorafenibie

Wytyczne japońskie JSH 2021 zalecają natomiast stosowanie kabozantynibu w III linii leczenia po sorafenibie lub lenwatynibie. Polskie rekomendacje nie uwzględniają stosowania kabozantynibu, gdyż zostały opublikowane przed jego dopuszczeniem do obrotu we wskazaniu obejmującym nowotwór wątrobowokomórkowy.

Dowody naukowe

- Sorafenib – I linia leczenia – przerzutowy rak wątrobowokomórkowy

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w celu aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w 2012 r. dla porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu vs BSC oraz w kwietniu 2021 r. dla porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu vs ATE + BEW w I linii leczenia przerzutowego raka wątroby nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia w zakresie charakterystyki populacji (pacjenci z rakiem przerzutowym i stopniem czynności wątroby A wg Childa-Pugha).

W ramach niniejszego opracowania włączono przegląd systematyczny Finn 2017 oceniający skuteczność systemowych i lokoregionalnych terapii w leczeniu zaawansowanego HCC z naciekiem makronaczyniowym lub przerzutami. Metaanaliza badań Llovet 2008 i Cheng 2009 nie wykazała IS różnic w zakresie przeżycia całkowitego w populacji z zaawansowanym rakiem HCC z przerzutami stosującej sorafenib w porównaniu z PLC (HR 0,84 (95% CI 0,67-1,1)).

Poglądowo przedstawiono również wyniki dwóch badań retrospektywnych: Koch 2021 oraz King 2016, do których włączano pacjentów z zaawansowanym HCC, a u części pacjentów występowały przerzuty pozawątrobowe. Mediana OS w grupie pacjentów z przerzutami w obu badaniach wyniosła od 7,5 do 8,5 mies.

Dodatkowo w sposób skrótowy zaprezentowano wyniki poprzednich ocen sorafenibu prowadzonych w Agencji. Uzyskane wyniki badania SHARP włączonego do AWA AOTM-OT-4351-16/2012 wykazały, że sorafenib w porównaniu z placebo istotnie wydłuża czas do progresji choroby (HR=0,58 (95% CI: 0,42; 0,81)), natomiast różnice pomiędzy SOR a PLC w ocenie przeżycia całkowitego nie były istotne statystycznie (HR=0,85 (95% CI: 0,64; 1,15)). Wyniki porównania pośredniego badania IMbrave150 vs metaanalizy badań APT i SHARP przedstawione w AWA OT.4231.13.2021 wykazały, że w podgrupie pacjentów z HCC z rozsiewem poza wątrobę ATE+BEW w porównaniu z SOR istotnie statystycznie zmniejszyła ryzyko zgonu (HR=0,50 (95% CI: 0,34; 0,73)), natomiast nie zaobserwowano IS różnicy dla porównania PLC vs SOR (HR=1,19 (95% CI: 0,95; 1,50)).

Wyniki części zaprezentowanych w ramach RDTL opisów przypadków wskazuje na poprawę czasu przeżycia u niektórych chorych.

- Kabozantynib – II linia leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (poza sorafenibem) lub immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono RCT, w których porównywano kabozantynib stosowany w II linii leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż sorafenib lub po immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym z obranym komparatorem.

Do raportu włączono badanie kliniczne Kudo 2021 oceniające skuteczność kabozantynibu u pacjentów z zaawansowanym HCC uprzednio leczonych (w badaniu uczestniczyło 14 pacjentów wcześniej leczonych terapiami innymi niż sorafenib). Wskaźnik OS po 6 miesiącach wynosił 100,0% (95% CI 100,0–100,0) dla grupy poprzednio leczonych sorafenibem, 78,6% (95% CI 47,3–92,5) dla grupy sorafenib *naive*. Mediana OS w kohorcie otrzymującej wcześniej sorafenib i w całej populacji pacjentów wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI 9,8–10,9), natomiast w populacji nie otrzymującej wcześniej sorafenibu nie została osiągnięta.

W badaniu retrospektywnym Yoo 2021 1 z 49 pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym stosował kabozantynib po leczeniu skojarzeniem atezolizumabu i bewacyzumabu. Pacjent uzyskał stabilizację choroby.

Wytyczne refundacyjne

- Sorafenib – I linia leczenia – przerzutowy rak wątrobowokomórkowy

Odnaleziono 7 rekomendacji – 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2019, SMC 2015, ZN 2008), 3 rekomendacje pozytywne warunkowo (NICE 2017, AWMSG 2016, PBAC 2008) oraz 1 rekomendację negatywną (PHARMAC 2009). Wszystkie rekomendacje dotyczą finansowania sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego i nie ograniczają populacji do chorych z przerzutami. Wśród pozytywnych rekomendacji wskazuje się, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania sorafenibu jest wysoki (HAS 2019), a zastosowanie sorafenibu wiązało się z wydłużeniem OS w porównaniu z BSC (SMC 2015). Nowozelandzka agencja jako jedyna wydała negatywną rekomendację wskazując, że zdaniem komisji koszt sorafenibu jest wysoki w kontekście paliatywnego leczenia sorafenibem o znacznej toksyczności.

- Kabozantynib – II linia leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (poza sorafenibem) lub immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym

Odnaleziono 1 rekomendację agencji CADTH 2020, która wydała warunkowo pozytywną rekomendację dla finansowania kabozantynibu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym w II linii leczenia po progresji w czasie leczenia sorafenibem lub lenwatynibem, pod warunkiem, że efektywność kosztowa będzie na akceptowalnym poziomie.

Liczebność populacji i wpływ na budżet

- Sorafenib – I linia leczenia – przerzutowy rak wątrobowokomórkowy

Na podstawie opinii ekspertów i dostępnych danych NFZ oszacowano, iż liczebność populacji z przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym, która będzie się kwalifikowała do udziału w programie po rozszerzeniu wskazania refundacyjnego dla sorafenibu będzie wynosiła ok. 42 pacjentów (zakres: 25-60). Tym niemniej ze względu na wejście do refundacji atezolizumabu z bewacyzumabem, który wg ekspertów będzie intensywnie przejmował udziały w rynku sorafenibu, szacuje się, że łączna liczba pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu do jego wykorzystania w 2020 r. (304 pacjentów) będzie niższa o 220 pacjentów. Pozostali pacjenci będą stosować terapię atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem. Koszty związane z rozpoczęciem tej terapii w populacji chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym były przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. W niniejszej analizie zestawiono ze sobą koszty stosowania sorafenibu i koszty stosowania atezolizumabu z bewacyzumabem w populacji chorych z rakiem przerzutowym, bez uwzględnienia skuteczności analizowanych terapii, które wskazują, że [REDACTED]

Przedstawione oszacowania charakteryzują się ograniczeniami wynikającymi z przyjętej stałej dawki sorafenibu, niepewności danych dotyczących liczebności wnioskowanej populacji oraz przyjęcia pełnego rocznego okresu stosowania terapii.

- Kabozantynib – II linia leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (poza sorafenibem) lub immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym

Na podstawie opinii ekspertów oraz danych NFZ oszacowano, że kabozantynib w II linii leczenia po nieskuteczności atezolizumabu i bewacyzumabu mógłby zostać zastosowany u ok. 172 chorych.

Ograniczenie oszacowań stanowi brak możliwości oszacowania populacji pacjentów, która mogłaby stosować kabozantynib po innych inhibitorach kinaz tyrozynowych niż sorafenib oraz po sorafenibie stosowanym u pacjentów z chorobą przerzutową, a także założenie o długości okresu trwania leczenia kabozantynibem na podstawie opinii eksperta.

- Tabelaryczne zestawienie głównych zmian w programie lekowym

W poniższej tabeli zaprezentowano główne propozycje zmian w programie lekowym dotyczącym raka wątrobowokomórkowego. Pozostałe zmiany mają charakter redakcyjny, doprecyzowujący, stanowią uaktualnienie lub uogólnienie dotychczasowych zapisów lub stanowią przeniesienie części zapisów do innych punktów programu. Zdaniem autorów analizy nie mają one wpływu na liczebność analizowanej populacji oraz koszty płatnika publicznego.

Tabela 20. Podsumowanie danych analizowanych w celu oceny zasadności wprowadzenia zmian w PL B.5

Proponowane zmiany	ChPL	Rekomendacje kliniczne	Opinie ekspertów		Dowody naukowe
			dr Emilia Filipczy-Cisarż	dr Wiesław Bał	
Rozszerzono wskazania refundacyjne dla sorafenibu o pacjentów z przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym	Zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym	9/10 – pozytywnych	Zapis zasadny	Zapis zasadny	Omówiono powyżej.
Rozszerzono wskazania dla kabozantynibu o możliwość jego stosowania po terapiach innych niż sorafenib, tj. nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym (wskazanie off-label)	Niezgodne ze wskazaniem rejestracyjnym: W monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem	2/10 – off-label po lenwatinibie 2/10 – off-label po ATE + BEW			
Główne zmiany w kryteriach kwalifikacji					
Zmiana średnicy guza z >1 cm na ≥ 1 cm, przy której można odstąpić od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego	Brak odniesienia	4/ 7 – średnica guza ≥ 1 cm (AHS 2021, EASL 2021, GESA 2020, NCCN 2021) 1/ 7 – średnica guza 1-2 cm (PTG-E 2015) 1/ 7 – średnica guza > 1 cm (ESMO 2021) 1/ 7 – brak inf. (PTG-E 2015)	<i>W algorytmie diagnostycznym wg EASL-EORTC 2012 jest napisane – zmiana 1-2 cm – dwa dynamiczne badania.</i>	<i>Zmiana dotycząca średnicy guza jest kosmetyczna i nie ma żadnego znaczenia dla praktyki klinicznej.</i>	Brak informacji o wielkości guza
Usunięto zapis dotyczący konkretnych wyników badań laboratoryjnych pozwalających na włączenie do programu (krwi, nerek, wątroby), zmieniono miejsce zapisu dotyczącego nieobecności istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazania do terapii i wprowadzono zapis ogólny o adekwatnej wydolności narządowej.	Zapis ujmuje przeciwwskazania opisane w ChPL dla stosowania kabozantynibu oraz sorafenibu (zaburzenia czynności nerek, ciężkie zaburzenia wątroby, zaburzenia czynności serca oraz nadciśnienie czy tętniak w wywiadzie)	Brak danych.	Odniesiono się do dodatkowych chorób współistniejących ważnych w kontekście terapii ATE + BEW.	<i>Zmiana wyczekiwana.</i>	W badaniach SHARP, APT, CELESTIAL w kryteriach włączenia uwzględniono: prawidłową funkcję nerek, wątroby i prawidłowe parametry hematologiczne. Wskazano również na brak poważnych chorób innych niż rak, które uniemożliwiłyby bezpieczne uczestnictwo w badaniu.

Proponowane zmiany	ChPL	Rekomendacje kliniczne	Opinie ekspertów		Dowody naukowe
			dr Emilia Filipczy-Cisarż	dr Wiesław Bał	
Schemat dawkowania leków w programie					
Wydłużono czas opóźnienia w podaniu kolejnej dawki leku w przypadku wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych z 4 tyg. dla sorafenibu na okres nie dłuższy niż 6 tygodni. Dla terapii kabozantynibem wskazano, iż okres ten nie może być dłuższy niż 8 tyg.	Brak odniesienia	Brak informacji.	<i>Uwzględnione terminy opóźnienia podania dawek leków są uzasadnione.</i>	<i>Proponuję pozostawić w obu przypadkach 8 tygodni, aby nie komplikować zapisów.</i>	Brak informacji. Wskazano jedynie, iż pomiary wiekości guza były dokonywane co 6 tyg. w przypadku sorafenibu i co 8 tyg. w przypadku kabozantynibu.
Badania przy kwalifikacji					
Usunięto zapis o wykonywaniu RTG klatki piersiowej	Brak odniesienia	Brak informacji.	Nie odniesiono się.	Nie odniesiono się.	Badanie nie było wykonywane w badaniach klinicznych
Zapis dotyczący oznaczania fosfatazy alkalicznej podczas monitorowania leczenia został rozszerzony na inne substancje (wcześniej tylko sorafen b).	Jako działanie niepożądane wskazano – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi u pacjentów stosujących kabozantynib	Brak informacji.	<i>Oznaczenie fosfatazy alkalicznej jest istotnym elementem oceny toksyczności wątrobowych w przypadku każdego ze stosowanych leków nie tylko sorafenibu, (...)</i>	<i>(...) Zapis o fosfatazie bez znaczenia klinicznego – upraszcza zapisy programu.</i>	CELESTIAL – w badaniu oceniano poziom fosfatazy alkalicznej – wzrost oceniano w ramach zdarzeń niepożądanych.
Usunięto zapis dotyczący wykonywania RTG klatki piersiowej podczas monitorowania leczenia i wskazano na możliwość przeprowadzenia tomografii komputerowej bez względu na stosowaną terapię	Brak odniesienia	W wytycznych wskazuje się na przeprowadzanie badań CT i MR. Wytyczne nie wskazują na zasadność przeprowadzania badań RTG.	Brak odniesienia się.	Brak odniesienia się.	W badaniach SHARP, ATP i CELESTIAL wykonywano pomiary guza za pomocą rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej. Nie przeprowadzono badań RTG.

11. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- AHS 2021** Hepatocellular Carcinoma Effective, Clinical Practice Guideline GI-007 – Version 8, Date: September, 2021 <https://www.ahshealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi007-hepatocellular-carcinoma.pdf> (data dostępu 18.01.2021 r.)
- ASCO 2020** Gordan J D, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline, 2020, J Clin Oncol 38:4317-4345.
- EASL 2021** EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 182–236
- EASL 2018** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018 vol. 69, 182-236
- ESMO 2018** Vogel A, et al., Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv238–iv255, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy308
- ESMO 2021** Vogel A, et al., Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, Annals of Oncology vol. 32, issue 6, 2021, Updated version published: 05 March 2021 by the ESMO Guidelines Committee <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations> (data dostępu 18.01.2022 r.)
- GESA 2020** Gastroenterological Society of Australia, 2020, Australian recommendations for the management of hepatocellular carcinoma: a consensus statement, ISBN 978-0-6488453-8-6 (<https://www.gesa.org.au/public/13/files/Education%20%26%20Resources/Clinical%20Practice%20Resources/HCC/HCC%20Consensus%20Statement%20-%20Dec%202020.pdf>, data dostępu: 18.01.2022 r.)
- JSH 2021** Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34239808/> (data dostępu 18.01.2022 r.)
- NCCN 2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Hepatobiliary Cancers Version 5.2021 – September 21, 2021 (data dostępu 18.01.2022 r.)
- NICE 2021** Selective internal radiation therapies for treating hepatocellular carcinoma <https://www.nice.org.uk/guidance/ta688/chapter/1-Recommendations> (data dostępu 18.01.2022 r.)
- NICE 2020** Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma, Technology appraisal guidance, Published: 16 December 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666> (data dostępu 18.01.2022 r.)
- NICE 2019** Cabozantinib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma (terminated appraisal) (TA582). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta582> (data dostępu 18.01.2022 r.)
- NICE 2019** Regorafenib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma <https://www.nice.org.uk/guidance/ta555> (data dostępu 18.01.2022 r.)
- NICE 2019** Ramucirumab for treating unresectable hepatocellular carcinoma after sorafen b (terminated appraisal) <https://www.nice.org.uk/guidance/ta609> (data dostępu 18.01.2022 r.)
- NICE 2018** Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma <https://www.nice.org.uk/guidance/ta551> (data dostępu 18.01.2022 r.)
- NICE 2017** Sorafen b for treating advanced hepatocellular carcinoma <https://www.nice.org.uk/guidance/ta474> (data dostępu 18.01.2022 r.)
- PTOK 2015** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013, (aktualizacja 2015).
- PTG-E 2015** Krawczyk M, et al., Rozpoznanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego – rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 3, 65-89.

Badania pierwotne

- Finn 2017** Richard S. Finn et. al. Therapies for Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma with Macrovascular Invasion or Metastatic Disease: a Systematic Review and Meta-analysis, Hepatology. 2018 Jan;67(1):422-435. doi: 10.1002/hep.29486. PMID: 28881497.
- King 2016** King J, Palmer, DH, Johnson P, et al., Sorafen b for the treatment of advanced hepatocellular cancer – a United Kingdom audit, Article in Clinical Oncology, December 2016.
- Koch 2021** Koch C, Goller M, Schott E, et al., Combination of Sorafen b and Transarterial Chemoembolization in Selected Patients with Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Cohort Study at Three German Liver Centers, Cancers 2021, 13, 2121.
- Kudo 2021** Kudo M, Tsuchiya K, Kato N, Hagihara A, Numata K, A kata H, Inaba Y, Kondo S, Motomura K, Furuse J, Ikeda M, Morimoto M, Achira M, Kuroda S, Kimura A. Cabozantinib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 multicenter study. J Gastroenterol. 2021 Feb;56(2):181-190. doi: 10.1007/s00535-020-01753-0. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33392749; PMCID: PMC7862203.

Finkelmeier 2020	Finkelmeier F, Scheiner B, Leyh C, Best J, Fründt TW, Czauderna C, Beutel A, Bettinger D, Weiß J, Meischl T, Kütting F, Waldschmidt DT, Radu P, Schultheiß M, Peiffer KH, Ettrich TJ, Weinmann A, Wege H, Venerito M, Dufour JF, Lange CM, Pinter M, Waidmann O. Cabozantinib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Efficacy and Safety Data from an International Multicenter Real-Life Cohort. <i>Liver Cancer</i> . 2021 Jul;10(4):360-369. doi: 10.1159/000515490. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34414123; PMCID: PMC8339523.
Yoo 2021	Yoo C, Kim J, H, Ryu M, -H, Park S, R, Lee D, Kim K, M, Shim J, H, Lim Y, -S, Lee H, C, Lee J, Tai D, Chan S, L, Ryoo B, -Y: Clinical Outcomes with Multikinase Inhibitors after Progression on First-Line Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multinational Multicenter Retrospective Study. <i>Liver Cancer</i> 2021;10:107-114. doi: 10.1159/000512781
Pozostałe publikacje	
Abou-Alfa 2018 (CELESTIAL)	Ghassan K. Abou-Alfa, M.D. et. al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma, July 5, 2018, <i>N Engl J Med</i> 2018; 379:54-63, DOI: 10.1056/NEJMoa1717002
AWMSG 2016	AWMSG advice superseded by NICE guidance (TA474) NICE guidance issued september 2017, Final Appraisal Recommendation, Advice No: 0616 – March 2016
CADTH 2020	Final Recommendation for Cabozantinib (Cabometyx) for Hepatocellular Carcinoma (HCC) pERC Meeting: March 20, 2020; Early Conversion: April 22, 2020 © 2020 pCODR PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW
Llovet 2008 (SHARP)	Josep M. Llovet, M.D., et. al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma, <i>N Engl J Med</i> 2008;359:378-90.
Cheng 2009 (REFLECT)	Ann-Lii Cheng et. al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial, <i>Lancet Oncol</i> 2009; 10: 25–34, DOI:10.1016/S1470- 2045(08)70285-7
HAS 2019	Commission De La Transparence Avis 23 Octobre 2019 sorafenib NEXAVAR 200 mg, comprimé pelliculé
NICE 2017	Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma, Technology appraisal guidance, Published: 6 September 2017.
Nowotwory złośliwe w Polsce 2019	Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P., et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku, http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf data dostępu: 21.01.2022 r.
ChPL Erbitux	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 03.02.2021 r.)
ChPL Vectibix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 03.02.2021 r.)
OT.4331.39.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Raport ws. oceny zasadności objęcia refundacją leku Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”, 3 października 2019 r. (BIP Agencji 165/2019)
OT.4331.31.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Raport ws. oceny zasadności objęcia refundacją leku Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”, 3 października 2019 r.
OT.4331.17.2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Raport ws. oceny zasadności objęcia refundacją leku Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”, 12 sierpnia 2020 r. (BIP Agencji 84/2020)
OT.422.59.2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Raport ws. oceny zasadności objęcia refundacją leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości, 10 czerwca 2020 r.
OT.422.100.2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Raport ws. oceny zasadności objęcia refundacją leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) – rozsiew do nadnerczy, 9 września 2020 r.
OT.422.170.2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Raport ws. oceny zasadności objęcia refundacją leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) – rozsiew do płuc, 7 stycznia 2021 r.
OT-4351-16/2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0), 4 października 2012 r. (BIP Agencji 075/2012)
PBAC 2008	Public Summary Document, Product: Sorafenib tosylate, tablet, PBAC 2008.
PHARMAC 2019	PTAC meeting held 13 & 14 August 2009, (minutes for web publishing), Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma.
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium, sorafenib 200 mg, SMC No. (482/08), 04 December 2015.
ZN 2008	Zorginstituut Nederland, Beoordeling sorafenib bij hepatocellulair carcinoom, CFH-rapport 08/03, 28 Januari 2008

12. Załączniki

12.1. Załącznik 1

Tabela 21. Nowy projekt programu lekowego B.5 LECZENIE CHORYCH NA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (ICD-10 C 22.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się dwie linie leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) substancjami:</p> <p>4. sorafenib 5. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem 6. kabozantynib</p> <p>W pierwszej linii leczenia dostępne są dwie terapie:</p> <p>1) leczenie atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem u dorosłych pacjentów bez przerzutów poza wątrobę i pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi albo</p> <p>2) leczenie sorafenibem u dorosłych pacjentów bez przerzutów poza wątrobę i pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi.</p> <p>W drugiej linii leczenia dostępna jest jedna terapia:</p> <p>1) leczenie kabozantynibem (po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii).</p> <p>1. Leczenie raka wątrobowokomórkowego w programie obejmuje:</p> <p>1.1. Leczenie raka wątrobowokomórkowego inhibitorami kinaz tyrozynowych (sorafenibem albo kabozantynibem).</p> <p>albo</p> <p>1.2. Immunoterapia w skojarzeniu z leczeniem</p>	<p>Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p>W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż:</p> <p>5) 6 tygodni w przypadku leczenia sorafenibem lub atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem;</p> <p>6) 8 tygodni w przypadku leczenia kabozantynibem.</p> <p>Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 6 tygodni dla sorafenibu oraz atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i 8 tygodni dla kabozantynibu pomimo przerywania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p> <p>1. Leczenie raka wątrobowokomórkowego inhibitorami kinaz tyrozynowych (sorafenibem albo kabozantynibem)</p> <p>Dawka dobową sorafenibu: 800 mg (codziennie).</p> <p>Każdy cykl obejmuje 28 dni leczenia.</p>	<p>2. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) potwierdzenie raka wątrobowokomórkowego histologiczne lub cytologiczne lub radiologiczne przy pomocy kontrastowej wielofazowej dynamicznej CT lub MRI (u pacjentów z marskością wątroby);</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) badanie ogólne moczu;</p> <p>4) oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny, wapnia, fosfatazy alkalicznej, białka, glukozy, albumin, AFP w surowicy;</p> <p>5) oznaczenie antygenu HBS oraz przeciwciał anti-HCV w surowicy - dotyczy terapii sorafenibem;</p> <p>6) oznaczenie antygenu HBS oraz przeciwciał anti-HBc total. W przypadku obu pozytywnych wyników konieczna jest konsultacja u lekarza posiadającego dostęp do programu leczenia przeciwwirusowego - dotyczy terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem;</p> <p>7) oznaczenie T3, T4 i TSH - dotyczy terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem;</p> <p>8) Gastroskopia (u pacjentów z marskością wątroby) - ocena pod kątem występowania żylaków przełyku, jeżeli badanie nie było wykonane w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w programie lekowym – dotyczy terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem;</p> <p>9) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego;</p>

<p>antyangiogennym (atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem).</p> <p>Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Histologiczne lub cytologiczne potwierdzone miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i ze zmianami o średnicy ≥ 1 cm możliwe jest odstępianie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w wielofazowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), ze wzmocnieniem w fazie tętnicznej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna); 2) Brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność; 3) Niestosowanie w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego - dotyczy leczenia sorafenibem lub atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem; 4) Stan sprawności 0-1 według Zubroda-WHO lub ECOG; 5) Czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Childa-Pugha; 6) Obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 7) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego; 8) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 9) Brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków; 10) W przypadku współistnienia u pacjenta innych aktywnych nowotworów złośliwych a bo wcześniejszego zachorowania na jakikolwiek nowotwór złośliwy dopuszcza się włączenie do 	<p>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). Jeżeli pomimo zmniejszenia dawki sorafenibu do 400 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zredukować dawkę leku do 400 mg podawanych co drugi dzień. Dalsze redukcje dawki leku nie są możliwe - ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.</p> <p>Dobowa dawka kabozantynibu: 60 mg (codziennie). Każdy cykl obejmuje 28 dni leczenia.</p> <p>2. Immunoterapia w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym (atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem)</p> <p>Dawka atezolizumabu: 1200 mg Dawka bewacyzumabu: 15 mg/kg masy ciała podawanego dożylnie.</p> <p>Leki stosowane są pierwszego dnia cyklu trwającego 3 tygodnie.</p> <p>Nie ma możliwości modyfikacji dawek.</p> <p>W przypadku, kiedy podawanie jednego z leków musi zostać zakończone z powodu objawów niepożądanych, można kontynuować leczenie drugim z leków w monoterapii.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 10) tomografia komputerowa klatki piersiowej oraz tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans jamy brzusznej i miednicy 11) EKG; 12) próba ciążowa (u kobiet w wieku rozrodczym); 13) pomiar ciśnienia tętniczego. 14) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia</p> <p>3.1. Leczenia raka wątrobowokomórkowego inhibitorami kinazy tyrozynowych (sorafenibem albo kabozantynibem).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny w surowicy, c) oznaczenie fosfatazy a kalicznej, d) pomiar ciśnienia tętniczego, e) inne - w razie wskazań klinicznych; 2) nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, c) tomografia komputerowa jamy brzusznej, d) tomografia komputerowa w innej lokalizacji – w zależności od umiejscowienia zmian przerzutowych, e) EKG, f) inne badania – w razie wskazań klinicznych; 3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,
---	--	--

<p>programu po uzyskaniu zgody Konsultanta Krajowego lub Konsultanta Wojewódzkiego, o ile leczenie miało charakter radykalny lub nie miało charakteru radykalnego, ale uzyskano całkowitą remisję;</p> <p>11) Wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. 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 pkt 3.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) Progresa choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;2) Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;3) Wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE;4) Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2.);5) Długotrwałe pogorszenie sprawności ogólnej do stopnia 2- 4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;6) Wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;		<p>c) tomografia komputerowa odpowiedniej lokalizacji lub inne badanie obrazowe,</p> <p>d) EKG.</p> <p>3.2. Immunoterapia w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym (atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem).</p> <ol style="list-style-type: none">1) co 3 tygodnie lub w chwili rozpoczęcia kolejnego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane:<ol style="list-style-type: none">a) morfologia krwi z rozmazem,b) oznaczenie AspAT, AlAT, bilirubiny całkowitej,c) oznaczenie glukozy,d) pomiar ciśnienia tętniczego,e) inne badania- w razie wskazań klinicznych;2) nie rzadziej niż co 9 tygodni lub przed rozpoczęciem co czwartego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane; w przypadku uzyskania w 2 kolejnych ocenach co najmniej stabilizacji choroby dopuszcza się wykonywanie badań co 12 tygodni:<ol style="list-style-type: none">a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy,b) badania obrazowe (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) odpowiednich obszarów umożliwiające ocenę odpowiedzi;c) oznaczenie T3, T4 i TSH;d) inne badania – w razie wskazań klinicznych. <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol 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
---	--	---

<p>7) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>8) Okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku.</p>		<p>lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	--

12.2. Załącznik 2

Tabela 22. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Cabozantin bum	Cabometyx, tabl. powł., 20 mg	03582186003947	1175.0, Kabozantynib	28252,80	29665,44	14832,72	bezpłatny	0
Cabozantin bum	Cabometyx, tabl. powł., 40 mg	03582186003954	1175.0, Kabozantynib	28252,80	29665,44	29665,44	bezpłatny	0
Cabozantin bum	Cabometyx, tabl. powł., 60 mg	03582186003961	1175.0, Kabozantynib	28252,80	29665,44	29665,44	bezpłatny	0
Sorafenib tosylate	Sorafen b Teva, tabl. powł., 200 mg	05909991423711	1078.0, Sorafenib	2268,00	2381,40	2381,40	bezpłatny	0
Sorafenibum	Nexavar, tabl. powł., 200 mg	05909990588169	1078.0, Sorafenib	13242,96	13905,11	3171,80	bezpłatny	0
Sorafenibum	Sorafenib Sandoz, tabl. powł., 200 mg	07613421047009	1078.0, Sorafenib	3024,00	3175,20	3171,80	bezpłatny	0
Sorafenibum	Sorafenib Zentiva, tabl. powł., 200 mg	05909991440145	1078.0, Sorafenib	3020,76	3171,80	3171,80	bezpłatny	0

12.3. Załącznik 3 – strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 14.01.2022 r.) – sorafenib

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	hepatocellular carcinoma[MeSH Terms]	94 505
2	((liver[Title/Abstract]) OR (hepatoma[Title/Abstract])) OR (hepatocellular[Title/Abstract])	951 936
3	(((((cancer[Title/Abstract]) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (tumor[Title/Abstract]))) OR (malignant neoplasm[Title/Abstract]))	2 966 748
4	((((liver[Title/Abstract]) OR (hepatoma[Title/Abstract])) OR (hepatocellular[Title/Abstract])) AND ((((((cancer[Title/Abstract]) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (tumor[Title/Abstract]))) OR (malignant neoplasm[Title/Abstract])))	229 450
5	sorafenib[MeSH Terms]	5 569
6	((sorafenib[Title/Abstract]) OR (nexavar[Title/Abstract])) OR (BAY 43-9006[Title/Abstract])	9 701
7	(metast*[Title/Abstract]) OR (advanced[Title/Abstract])	991 616
8	(hepatocellular carcinoma[MeSH Terms]) OR (((liver[Title/Abstract]) OR (hepatoma[Title/Abstract])) OR (hepatocellular[Title/Abstract])) AND ((((((cancer[Title/Abstract]) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (tumor[Title/Abstract]))) OR (malignant neoplasm[Title/Abstract])))	231 995
9	(sorafenib[MeSH Terms]) OR (((sorafenib[Title/Abstract]) OR (nexavar[Title/Abstract])) OR (BAY 43-9006[Title/Abstract]))	10 317
10	((((metast*[Title/Abstract]) OR (advanced[Title/Abstract])) AND ((hepatocellular carcinoma[MeSH Terms]) OR (((liver[Title/Abstract]) OR (hepatoma[Title/Abstract])) OR (hepatocellular[Title/Abstract])) AND ((((((cancer[Title/Abstract]) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (tumor[Title/Abstract]))) OR (malignant neoplasm[Title/Abstract]))) AND ((sorafenib[MeSH Terms]) OR ((sorafenib[Title/Abstract]) OR (nexavar[Title/Abstract])) OR (BAY 43-9006[Title/Abstract])))	3 127

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
11	((metast*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract])) AND ((hepatocellular carcinoma[MeSH Terms] OR (((liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract]) OR (hepatocellular[Title/Abstract] AND (((cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract]) OR (tumor[Title/Abstract]))) OR (malignant neoplasm[Title/Abstract])))) AND ((sorafen b[MeSH Terms] OR ((sorafenib[Title/Abstract] OR (nexavar[Title/Abstract]) OR (BAY 43-9006[Title/Abstract]))))	2 702
12	((metast*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract])) AND ((hepatocellular carcinoma[MeSH Terms] OR (((liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract]) OR (hepatocellular[Title/Abstract] AND (((cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract]) OR (tumor[Title/Abstract]))) OR (malignant neoplasm[Title/Abstract])))) AND ((sorafen b[MeSH Terms] OR ((sorafenib[Title/Abstract] OR (nexavar[Title/Abstract]) OR (BAY 43-9006[Title/Abstract]))))	99
13	((metast*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract])) AND ((hepatocellular carcinoma[MeSH Terms] OR (((liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract]) OR (hepatocellular[Title/Abstract] AND (((cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract]) OR (tumor[Title/Abstract]))) OR (malignant neoplasm[Title/Abstract])))) AND ((sorafen b[MeSH Terms] OR ((sorafenib[Title/Abstract] OR (nexavar[Title/Abstract]) OR (BAY 43-9006[Title/Abstract]))))	146
14	((metast*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract])) AND ((hepatocellular carcinoma[MeSH Terms] OR (((liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract]) OR (hepatocellular[Title/Abstract] AND (((cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract]) OR (tumor[Title/Abstract]))) OR (malignant neoplasm[Title/Abstract])))) AND ((sorafen b[MeSH Terms] OR ((sorafenib[Title/Abstract] OR (nexavar[Title/Abstract]) OR (BAY 43-9006[Title/Abstract])))), "Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, from 2012 - 2022"	163

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 17.01.2022 r.) – sorafenib

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	liver cell carcinoma/	174 688
2	hepatocellular carcinoma.ab,kw,ti.	146 970
3	liver.ab,kw,ti.	1 130 219
4	hepatoma.ab,kw,ti.	32 002
5	hepatocellular.ab,kw,ti.	169 156
6	cancer.ab,kw,ti.	2 692 290
7	carcinoma.ab,kw,ti.	847 049
8	tumor.ab,kw,ti.	1 737 276
9	malignant neoplasm.ab,kw,ti.	7 536
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1 239 897
11	6 or 7 or 8 or 9	3 970 046
12	10 and 11	343 017
13	sorafenib/	32 975
14	sorafenib.ab,kw,ti.	18 060
15	nexavar.ab,kw,ti.	306
16	BAY 43-9006.ab,kw,ti.	194
17	13 or 14 or 15 or 16	34 193
18	"metast*".ab,kw,ti.	818 883
19	advanced.ab,kw,ti.	718 896
20	18 or 19	1 425 005
21	12 and 17 and 20	7 260
22	limit 22 to embase	4 388
23	limit 23 to yr="2012 - 2023"	3 653
24	"systematic review"/	327 470

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
25	(systematic* and review*).ab,kw,ti.	356 794
26	25 or 25	465 911
27	meta analysis/	234 349
28	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kw,ti.	253 402
29	27 or 28	312 210
30	randomized controlled trial/	690 907
31	controlled clinical trial/	464 760
32	(random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.	6 601 155
33	(trial or study or experiment).ab,kw,ti.	12 018 850
34	32 and 33	3 641 202
35	30 or 31 or 34	3 915 846
36	26 or 29 or 35	4 349 405
37	23 and 36	695

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 17.01.2022 r.) – sorafenib

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1 907
#2	(hepatocellular carcinoma):ti,ab,kw	5 275
#3	(liver):ti,ab,kw	54 611
#4	(hepatoma):ti,ab,kw	132
#5	(hepatocellular):ti,ab,kw	5 686
#6	(cancer):ti,ab,kw	175 873
#7	(carcinoma):ti,ab,kw	42 945
#8	(tumor):ti,ab,kw	68 806
#9	(malignant neoplasm):ti,ab,kw	5 758
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	55 747
#11	#6 or #7 or #8 or #9	214 065
#12	#10 and #11	16 499
#13	("metastatic"):ti,ab,kw	29 502
#14	(advanced):ti,ab,kw	60 107
#15	#13 or #14	79 455
#16	MeSH descriptor: [Sorafenib] explode all trees	517
#17	(sorafenib):ti,ab,kw	1 981
#18	("Nexavar"):ti,ab,kw	135
#19	(BAY 43-9006):ti,ab,kw	0
#20	#17 or #18	1 984
#21	#12 and #15 and #20	827

Tabela 26 Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 18.01.2022 r.) – kabozantynib

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	cabozantinib[Title/Abstract]	1,165

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
2	Cabometyx[Title/Abstract]	14
3	cabozantinib[Supplementary Concept]	498
4	XL 184[Title/Abstract]	26
5	XL-184[Title/Abstract]	26
6	BMS 907351[Title/Abstract]	5
7	BMS907351[Title/Abstract]	3
8	BMS-907351[Title/Abstract]	5
9	((((((cabozantinib[Title/Abstract]) OR (Cabometyx[Title/Abstract])) OR (cabozantinib[Supplementary Concept])) OR (XL 184[Title/Abstract])) OR (XL-184[Title/Abstract])) OR (BMS 907351[Title/Abstract])) OR (BMS907351[Title/Abstract])) OR (BMS-907351[Title/Abstract])	1,233
10	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] Sort by: Most Recent	94,545
11	Carcinoma, Hepatocellular	132,027
12	Carcinomas, Hepatocellular[Title/Abstract]	24
13	Hepatocellular Carcinomas[Title/Abstract]	6,57
14	Search Hepatocellular Carcinoma[Title/Abstract]	2,594
15	Search Hepatoma[Title/Abstract]	250
16	Search Hepatomas[Title/Abstract]	16
17	Hepatocellular Carcinoma[Title/Abstract]	101,557
18	Hepatoma[Title/Abstract]	28,248
19	Hepatomas[Title/Abstract]	2,397
20	((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR (Carcinoma, Hepatocellular)) OR (Carcinomas, Hepatocellular[Title/Abstract])) OR (Hepatocellular Carcinomas[Title/Abstract])) OR (Search Hepatocellular Carcinoma[Title/Abstract])) OR (Search Hepatoma[Title/Abstract])) OR (Search Hepatomas[Title/Abstract])) OR (Hepatocellular Carcinoma[Title/Abstract])) OR (Hepatoma[Title/Abstract])) OR (Hepatomas[Title/Abstract])	149,173
21	((((((((cabozantinib[Title/Abstract]) OR (Cabometyx[Title/Abstract])) OR (cabozantinib[Supplementary Concept])) OR (XL 184[Title/Abstract])) OR (XL-184[Title/Abstract])) OR (BMS 907351[Title/Abstract])) OR (BMS907351[Title/Abstract])) OR (BMS-907351[Title/Abstract])) AND (((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR (Carcinoma, Hepatocellular)) OR (Carcinomas, Hepatocellular[Title/Abstract])) OR (Hepatocellular Carcinomas[Title/Abstract])) OR (Search Hepatocellular Carcinoma[Title/Abstract])) OR (Search Hepatoma[Title/Abstract])) OR (Search Hepatomas[Title/Abstract])) OR (Hepatocellular Carcinoma[Title/Abstract])) OR (Hepatoma[Title/Abstract])) OR (Hepatomas[Title/Abstract])	212

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 18.01.2022 r.) – kabozantynib

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	cabozantinib.ab,kf,ti.	2314
2	Cabometyx.ab,kf,ti.	14
3	XL 184.ab,kf,ti.	46
4	XL-184.ab,kf,ti.	46
5	BMS 907351.ab,kf,ti.	13
6	BMS907351.ab,kf,ti.	0
7	BMS-907351.ab,kf,ti.	13
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2348
9	Carcinoma, Hepatocellular.ab,kf,ti.	1113
10	exp Carcinoma, Hepatocellular/	174857
11	Search Hepatocellular Carcinoma.ab,kf,ti.	0

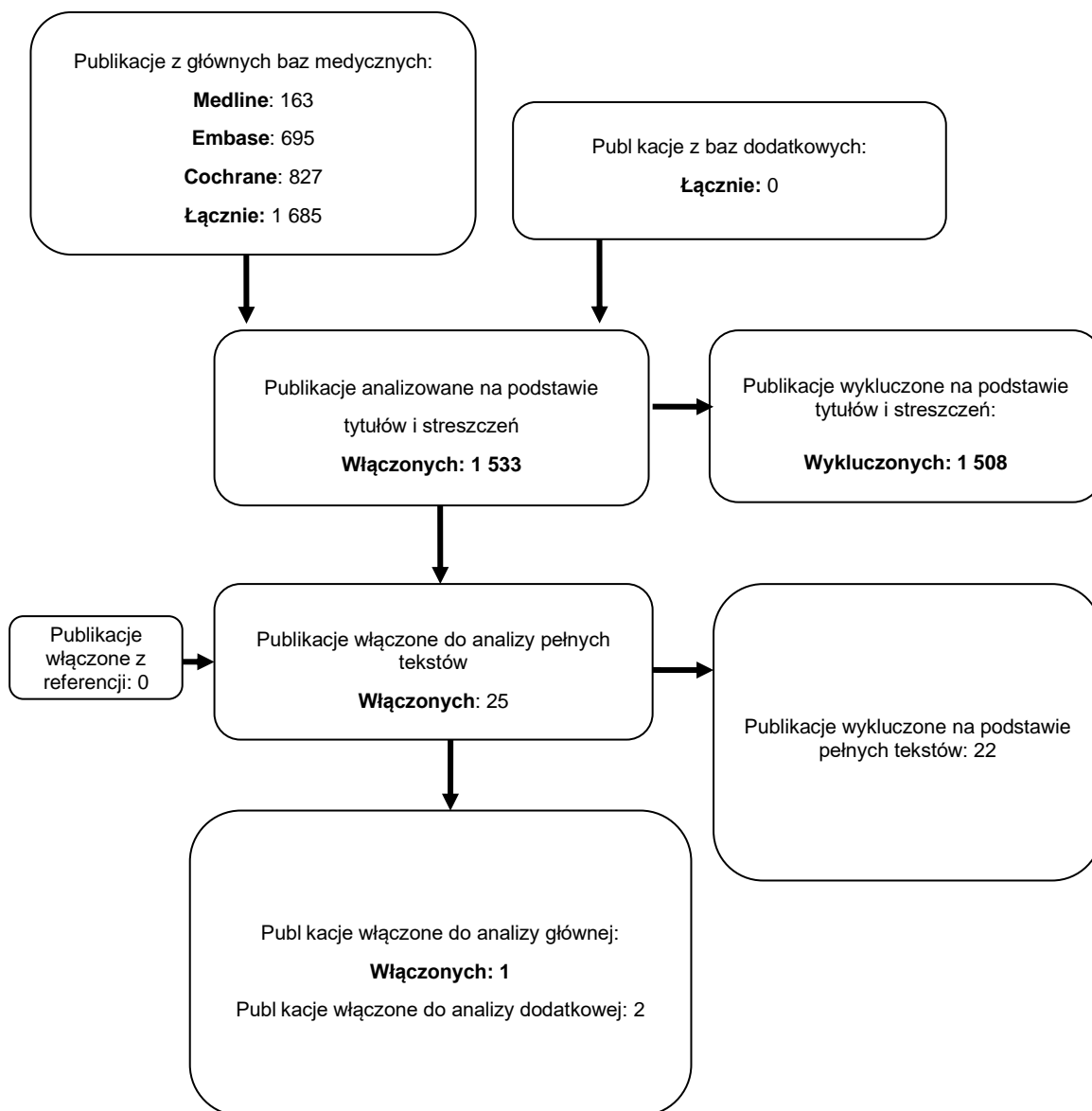
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
12	Search Hepatoma.ab,kf,ti.	0
13	Hepatoma.ab,kf,ti.	32181
14	Hepatocellular.ab,kf,ti.	172177
15	Carcinoma.ab,kf,ti.	872729
16	14 and 15	148922
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 16	215914
18	8 and 17	370

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 18.01.2022 r.) – kabozantynib

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cabozantinib):ti,ab,kw	399
#2	(Cabometyx):ti,ab,kw	11
#3	(XL 184):ti,ab,kw	11
#4	(XL-184):ti,ab,kw	2
#5	(BMS 907351):ti,ab,kw	2
#6	(BMS907351):ti,ab,kw	0
#7	(BMS-907351):ti,ab,kw	2
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	410
#9	(Carcinoma, Hepatocellular):ti,ab,kw	5296
#10	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1907
#11	(Search Hepatocellular Carcinoma):ti,ab,kw	72
#12	(Search Hepatoma):ti,ab,kw	2
#13	(Hepatoma):ti,ab,kw	136
#14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13	5382
#15	#8 and #14	83

12.4. Załącznik 4 – Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

Sorafenib



Kabozantynib

