

Cabometyx[®] (kabozantynib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, marzec 2019

Autorzy**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Ipsen Poland
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa, Polska

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	8
2 Problem zdrowotny.....	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenezą	9
2.3 Rozpoznawanie	11
2.3.1 Kryteria rozpoznania	11
2.3.2 Ocena stadium zaawansowania	11
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	14
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	16
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	21
2.7 Niezaspokojone potrzeby medyczne.....	22
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	26
2.9 Wybór populacji docelowej.....	32
3 Interwencja	33
3.1 Charakterystyka interwencji.....	33
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	33
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	34
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	34
3.1.4 Mechanizm działania	36
3.1.5 Przeciwwskazania.....	36
3.1.6 Przedawkowanie	36
3.1.7 Działania niepożądane	36
3.1.8 Kompetencje personelu.....	38
3.2 Status refundacyjny w Polsce	38
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla kabozantynibu	38
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla kabozantynibu	39
3.5 Rekomendacje refundacyjne	40
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	40
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	42
4 Technologie opcjonalne.....	44
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	44
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	45
5 Efekty zdrowotne	46
6 Rodzaj i jakość dowodów.....	48

7 Podsumowanie	49
Aneks 1. Program lekowy	50
Spis rysunków	54
Spis tabel	55
Bibliografia	56

Wykaz skrótów i akronimów

AFP	Alfa-fetoproteina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASR	wskaźniki wystandaryzowane do wieku (ang. <i>age-standardised rates</i>)
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristic</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-Hep	Functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary
FDA	Food and Drug Administration
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HRQL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDT	terapia celowana (ang. <i>liver-directed (locoregional) therapy</i>)
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAFLD	niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (ang. <i>non-alcoholic fatty liver disease</i>)
NASH	niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. <i>non-alcoholic steatohepatitis</i>)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OB	odczyn Biernackiego
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
RFA	ablacja falami radiowymi (ang. <i>radiofrequency ablation</i>)
RP	Rada Przejrzystości
RTG	rentgenografia (ang. <i>roentgenography</i>)
TABE	embolizacja (ang. <i>transarterial bland embolisation</i>)
TACE	chemoembolizacja (ang. <i>transarterial chemoembolisation</i>)
TARE	radioembolizacja (ang. <i>transarterial radioembolisation</i>)
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
YLD	lata życia przeżyte w niepełnosprawności (ang. <i>years lived in disability</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczonych sorafenibem.

Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular cancer*, HCC) jest pierwotnym rakiem wątroby pochodzącym z dobrze zróżnicowanych hepatocytów. Jest to najczęstszy podtyp histologiczny raka wątroby, stanowiący około 80% wszystkich przypadków raka wątroby (szacunkowy zakres od 70 do 90%), i jest najczęstszą pierwotną chorobą nowotworową wątroby.

HCC występuje głównie u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i marskością wątroby; 70-90% przypadków HCC rozwija się na tle marskości, szczególnie w odniesieniu do stanu po wirusowym zapaleniu wątroby (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B [HBV] i/lub zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C [HCV]), wskutek nadmiernego spożycia alkoholu, niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH) i hemochromatozy.

Epidemiologia

HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest około 3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 na rok). W różnych krajach świata występuje z różną częstością, np. w Azji Południowo-Wschodniej ok. 30/100 000 mężczyzn i ok. 13/100 000 kobiet, a w Europie, Ameryce i Australii - 2-5/100 000.

Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN; najnowsze dane z 2015 roku) oraz z danych raportu Międzynarodowej Agencji ds. Badań nad Nowotworami podległej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), Globocan 2018 wynika, że zapadalność (wyrażona wartościami ASR [ang. *age-standardised rates*]) na nowotwory złośliwe wątroby (kod ICD-10: C.22) w Polsce szacuje się na 4,09-7,90/100 000 w populacji mężczyzn i 2,10-2,16/100 000 w populacji kobiet.

Metody leczenia

Standardowym postępowaniem u chorych na raka wątrobowokomórkowego, u których brak jest możliwości resekcji guza lub transplantacji wątroby jest leczenie miejscowe (ablacja falami radiowymi, przezskórna alkoholizacja, radioterapia stereotaktyczna) lub chemoembolizacja przektętnicza (TACE). Nie u wszystkich pacjentów leczenie miejscowe jest możliwe do zastosowania - wśród przeciwwskazań znajduje się między innymi choroba zaawansowana lub przerzutowa. Wówczas jedyną opcją terapeutyczną jest leczenie ogólnoustrojowe. Standardową terapią systemową pierwszego rzutu, wymienianą przez większość wytycznych klinicznych, a także refundowaną w warunkach polskiej opieki zdrowotnej w ramach programu lekowego (B.5.) jest sorafenib. W sytuacji nieskuteczności lub nietolerancji terapii sorafenibem brak jest w warunkach polskich

alternatywy terapeutycznej i z tego względu stosuje się najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) w formie opieki paliatywnej.

Wytyczne europejskie i międzynarodowe w leczeniu drugiej linii zalecają regorafenib, kabozantynib [EASL 2018; ESMO 2018; APASL 2017; NCCN 2018]. Wytyczne amerykańskie zalecają dodatkowo ramucirumab (przy AFP \geq 400 ng/ml), niwolumab i pembrolizumab. [NCCN 2018]

Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z informacjami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. [Obwieszczenie MZ], obecnie nie ma refundowanej żadnej terapii dedykowanej pacjentom w drugiej linii leczenia raka wątrobowokomórkowego tj. pacjentom uprzednio leczonym sorafenibem. Stanowi to niezaspokojoną potrzebę medyczną, którą zaspokoić mogłoby objęcie refundacją kabozantynibu. W praktyce, u tych pacjentów obecnie stosuje się najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

Obecnie (od maja 2018 r.) kabozantynib (Cabometyx®) jest refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym leczeni uprzednio sorafenibem;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi kabozantynib (Cabometyx®);
- (C) komparatory, do których należy:
 - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC);
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, odpowiedź na leczenie, jakość życia;
 - działania niepożądane w tym szczególnie: zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- (S) typ badań, tj.:
 - randomizowane kontrolowane badania kliniczne.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular cancer*, HCC).

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania kabozantynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular cancer*, HCC) jest pierwotnym rakiem wątroby pochodzącym z dobrze zróżnicowanych hepatocytów. [Szczeklik 2016] Jest to najczęstszy podtyp histologiczny raka wątroby, [Wu 2017] stanowiący około 80% wszystkich przypadków raka wątroby (szacunkowy zakres od 70 do 90%), [Blachier 2013; El-Serag 2012; Jemal 2011] i jest najczęstszą pierwotną chorobą nowotworową wątroby.

HCC występuje głównie u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i marskością wątroby; 70-90% przypadków HCC rozwija się na tle marskości, szczególnie w odniesieniu do stanu po wirusowym zapaleniu wątroby (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B [HBV] i/lub zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C [HCV]), wskutek nadmiernego spożycia alkoholu, niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH) i hemochromatozy. [Weledji 2014]

2.2 Etiologia i patogeneza

HCC jest chorobą złożoną i wiąże się z wieloma środowiskowymi i genetycznymi/dziedzicznymi przyczynowymi czynnikami ryzyka. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, nadmierne spożycie alkoholu i zespoły metaboliczne związane z otyłością są głównymi przyczynami marskości i pierwotnego raka wątroby w Europie. [Wu 2017] Szybki wzrost częstości zachorowań na HCC występujący w Kanadzie i Australii w ciągu ostatnich dwóch dekad częściowo przypisuje się rosnącej liczbie zakażeń HBV w tych krajach. [De 2013, George 2018]

Wirusowe zapalenie wątroby (zakażenia HBV i HCV) stanowi podstawę etiologiczną większości przypadków HCC na całym świecie. [Davis 2008] Wirusowe zapalenie wątroby typu B jest bardzo rozpowszechnioną chorobą i najczęstszą przyczyną HCC, stanowiąc szacunkowo 50% wszystkich nowotworów wątroby. U nosicieli HBV ryzyko rozwoju HCC w ciągu życia wynosi 10-25%. [Balogh 2016] W odróżnieniu od innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby, HBV jest wyjątkowe, ponieważ w tym przypadku HCC może rozwijać się bez oznak marskości. [Crissen 2014] U osób zakażonych HCV tempo rozwoju marskości jest wysoce zmienne, i zależy od kilku czynników, w tym od spożycia alkoholu, wieku początkowego zakażenia HCV, stopnia zapalenia i zwłóknienia stwierdzonego podczas biopsji wątroby, ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (HIV) i koinfekcji HBV, a także od chorób towarzyszących. [Chen 2006] Szacuje się, że 10-15% osób zakażonych HCV doświadczy marskości w ciągu pierwszych 20 lat. [Chen 2006]

Nadużywanie alkoholu stanowi przyczynę 40-50% wszystkich przypadków HCC w Europie. [Jewell 2010] Choroby wątroby mające związek z piciem alkoholu korelują z ilością alkoholu spożywanego przez całe życie. [Balogh 2016] Chroniczne spożywanie alkoholu powyżej 80 g dziennie przez ponad 10 lat zwiększa ryzyko HCC w przybliżeniu 5-krotnie. [Morgan 2004] Ryzyko nie zmniejsza się wraz z abstynencją, a HCC może występować w wątrobie niedotkniętej marskością. Alkohol spożywany w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C podwaja ryzyko HCC w porównaniu z ryzykiem w samym

wirusowym zapaleniu wątroby typu C. Może wystąpić synergizm między alkoholem a zapaleniem wątroby typu C w rozwoju HCC, u osób z HCC w młodszym wieku i z bardziej zaawansowaną histologicznie chorobą. [Morgan 2004]

Przewlekłe schorzenia, takie jak cukrzyca i otyłość, są czynnikami predysponującymi do HCC. Oprócz bezpośredniego zwiększania ryzyka HCC - od 1,8 do 4-krotnie podwyższonego ryzyka u osób z cukrzycą i od 1,5 do 4 razy większego ryzyka związanego z otyłością - te stany przyczyniają się również do niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD), i jej cięższej postaci NASH, która sama w sobie jest czynnikiem predysponującym do HCC. Szacuje się, że 66% pacjentów w wieku powyżej 50 lat chorujących na cukrzycę lub otyłość ma NASH z zaawansowanym włóknieniem. [Rinella 2015] W NAFLD zgłoszona częstość występowania HCC jest bardzo niejednorodna i wynosi od 0,25% do 7,6%. [EASL-EASD-EASO 2016]

Wśród innych czynników ryzyka wymienia się ekspozycję na aflatoksynę. [Kew 2013] Te mykotoksyny wytwarzane przez gatunki *Aspergillus* (pleśnie) znajdujące się na ziarnach, kukurydzy, orzeszkach ziemnych lub soi przechowywanej w ciepłych, wilgotnych warunkach są silnym hepatokarcynogenem. [Balogh 2016] Ekspozycja na aflatoksynę B1 jest związana z rozwojem mutacji w genie supresorowym guza p53. Mutacje p53 występują w 50% przypadków HCC wywołanych aflatoksyną i w 20-40% przypadków HCC niezwiązanych z ekspozycją na aflatoksyny. [Jemal 2011, Vineis 2014] Palenie tytoniu jest kolejnym czynnikiem środowiskowym, który znacząco zwiększa ryzyko HCC. Metaanaliza, w której dokonano przeglądu związku między paleniem tytoniu a rakiem wątroby, wykazała iloraz szans (ang. odds ratio, OR) równy 1,6 (95% przedział ufności [CI]: 1,3; 1,9) dla aktualnych palaczy i 1,5 (95% CI: 1,1, 2,1) dla byłych palaczy. [Gandini 2008]

Wiele chorób metabolicznych i genetycznych wiąże się z rozwojem HCC, szczególnie hemochromatoza. [Balogh 2016] Hemochromatoza dziedziczna jest autosomalnym zaburzeniem recesywnym, które zwykle wynika z homozygotyczności dla mutacji C282Y genu HFE. [Kew 2014] Stan charakteryzuje się nadmiernym wchłanianiem żelaza w diecie i prowadzi do progresywnego osadzania metalu w wielu narządach, a w szczególności w wątrobie. HCC stanowi aż 45% zgonów u osób dotkniętych dziedziczną hemochromatozą. [Kew 2014]

Chroniczna ekspozycja na różne czynniki etiologiczne HCC powoduje powtarzające się uszkodzenie hepatocytów i tworzy błędne koło śmierci i regeneracji komórek, co ostatecznie skutkuje niestabilnością genomu i zapoczątkowaniem HCC. [Dhanasekaran 2016] Przewlekłe zapalenie wątroby prowadzi do stopniowego zastępowania zdrowej tkanki wątroby blizną, zwłóknieniem i guzkami regeneracyjnymi, [El-Serag 2012, El-Serag 2011, Tidy 2015] co prowadzi do zaburzeń budowy wątroby charakterystycznych dla marskości wątroby. [Dhanasekaran 2016] Stopniowa kumulacja wielu zdarzeń genetycznych, w tym rearanżacji genów, mutacji somatycznych, zmiany liczby kopii, zmiany epigenetyczne i zmiany szlaku czynnika wzrostu prowadzą do inicjacji nowotworu (wczesny HCC) i ostatecznie do zaawansowanego HCC. [Dhanasekaran 2016] Dysregulacja wielu komórkowych szlaków sygnałowych odgrywa rolę w patogenezie HCC, głównie w zakresie ścieżek związanych z sygnalizacją czynnika wzrostu, różnicowaniem komórek i angiogenezą (np. czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego [VEGF]). Drogi zakłócające odporność przeciwnowotworową

również w znacznym stopniu przyczyniają się do powstawania nowotworów wątroby. [Dhanasekaran 2016]

2.3 Rozpoznawanie

2.3.1 Kryteria rozpoznania

Pacjenci z HCC są zwykle bezobjawowi we wczesnych stadiach choroby. [Sun 2008] Z tego względu większość pacjentów znajduje się w późnym stadium HCC w momencie rozpoznania. [Sun 2008] Dotyczy to zarówno miejscowo zaawansowanej choroby (35% pacjentów) charakteryzującej się wynikiem A-B w skali Child-Pugh i nowotworów, które mają duży rozmiar lub rozprzestrzeniły się po całej wątrobie, jak również choroby przerzutowej (41% pacjentów), zazwyczaj wynik B-C w skali Child-Pugh, z rozległą marskością wątroby i przerzutami pozawątrobowymi. [IPSEN 2018]

Objawy HCC są typowo związane z postępującą marskością i niewydolnością wątroby i obejmują zwykle świąd, powiększenie śledziony, krwawienie żyłaków przetyku, utratę masy ciała, żółtaczkę, dezorientację i encefalopatię wątrobową, wzdęcie brzucha spowodowane wodobrzuszem i ból brzucha w prawym górnym kwadrancie. [Tidy 2015] Pacjenci zwykle mają powiększoną, nieregularną i guzową wątrobę. [Sun 2008] Niekorzystne wyniki testów czynnościowych wątroby i żółtaczka mogą pojawić się dopiero pod koniec choroby z powodu zdolności do czynnościowej rezerwy narządu. [Sun 2008] W przypadku pogorszenia czynności wątroby u osób z marskością wątroby, należy podejrzewać HCC, jeśli wystąpiło pogorszenie funkcji wątroby, ostre powikłania lub dekompensacja przewlekłej choroby wątroby. [Weledji 2014]

Najczęstszym objawem jest ból (65%) [Miaskowski 2004, Rakoski 2015] W przeciwieństwie do innych nowotworów, wybór odpowiedniej terapii przeciwbólowej komplikuje się z powodu marskości wątroby. [EASL 2018]

Kryteria rozpoznania raka wątrobokomórkowego obejmują: [Szczeklik 2016]

- Rozpoznanie wstępne: charakterystyczny wynik USG - każda nowa zmiana ogniskowa w wątrobie chorego z marskością jest wysoce podejrzana o HCC.
- Rozpoznanie ostateczne:
 - obraz TK lub MR (wyłączna podstawa rozpoznania, gdy ognisko >2 cm),
 - badanie histologiczne (do rozważenia, gdy ognisko 1-2 cm; dodatkowo zgodny obraz MR i TK). [Szczeklik 2016]

2.3.2 Ocena stadium zaawansowania

Klasyfikacja TNM

Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według Ocena stopnia zaawansowania Klasyfikacji zaawansowania klinicznego HCC dokonuje się według systemu TNM [PTOK 2013, EAU 2016], gdzie:

- T (*tumor* - guz) określa zasięg guza pierwotnego, jego wielkość i naciekanie sąsiednich struktur;

- N (*nodus* - węzeł) określa stan regionalnych węzłów chłonnych;
- M (*metastasis* - przerzut) określa obecność lub brak przerzutów odległych.

Najnowsza wersja klasyfikacji TNM została opublikowana w 2009 roku (Tab. 1) z dodatkiem (stopnie zaawansowania klinicznego, Tab. 2) opublikowanym w 2012 roku [EAU 2016].

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku wątrobowokomórkowym według UICC (7. edycja z 2010 roku).

Cecha	Charakterystyka
T	Guz pierwotny
TX	Guz pierwotny niemożliwy do oceny
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Pojedynczy guz nienaciekający naczyń
T2	Pojedynczy guz naciekający naczynia lub mnogie guzy, ale największy rozmiar żadnego z nich nie przekracza 5 cm
T3	Mnogie guzy, a rozmiar przynajmniej 1 z nich przekracza 5 cm lub guz nacieka dużą gałąź żyły wrotnej lub wątrobowej
T3a	Mnogie guzy, a rozmiar przynajmniej 1 z nich przekracza 5 cm
T3b	Guz nacieka dużą gałąź żyły wrotnej lub wątrobowej
T4	Guz bezpośrednio nacieka sąsiadujące narządy inne niż pęcherzyk żółciowy lub doszło do perforacji otrzewnej trzewnej
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Regionalne węzły chłonne niemożliwe do oceny
N0	Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych
N1	Obecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
M	Przerzuty odległe
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

Źródło: PTOK 2013

Zdefiniowanie cech TNM umożliwia zakwalifikowanie danego nowotworu do konkretnego stopnia zaawansowania klinicznego, określanego liczbami rzymskimi od I (stadium początkowe) do IV (stadium zaawansowane) (Tab. 2).

Tab. 2. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku wątroby.

Stopień	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T4	N0	M0
IVA	Każde T	N1	M0
IVB	Każde T	Każde N	M1

Źródło: PTOK 2013

Ocena Childa-Pugha

Ocena w skali Childa-Pugha określa rokowanie oraz konieczność przeprowadzenia przeszczepienia przy przewlekłej chorobie wątroby. Skala ta stosowana jest w odniesieniu do wszystkich przewlekłych chorób wątroby, nie tylko w odniesieniu do raka. Przy ocenie tej brany jest pod uwagę stopień nagromadzenia płynu w jamie brzusznej nazywany wodobrzuszem, zawartość albumin i bilirubiny we krwi, efektywność procesu krzepnięcia krwi oraz występowanie encefalopatii. [Child 1964; Pugh 1973] Szczegółowy zakres parametrów przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Ocena w skali Childa-Pugha.

Parametr	1 punkt	2 punkty	3 punkty	Jednostki
bilirubina	<2 (<35) w PBC <4 (<70)	2-3 (35-50) w PBC 4-10 (70-170)	>3 (>50) w PBC >10 (>170)	mg/dl (μmol/l)
albumina	>3,5	2,8-3,5	<2,8	g/dl
czas protrombinowy/INR	<5 / <1,70	5-10 / 1,70-2,20	>10 / >2,20	sekund ponad normę
wodobrzusze	brak	umiarkowane	napięte	n.d.
encefalopatia wątrobowa	brak	stopień 1 lub 2	stopień 3 lub 4	n.d.

INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*); pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*); n.d. - nie dotyczy.

Źródło: Medycyna Praktyczna

Wyniki w skali Childa-Pugha oznaczane są literami A, B lub C. „A” oznacza mniej zaawansowaną niewydolność, a „C” bardziej zaawansowaną niewydolność wątroby. W klasie „A” nie ma wskazań do przeszczepu wątroby, natomiast w klasach „B” i „C” takie wskazania występują. Interpretację wyniku zobrazowano w Tab. 4.

Tab. 4. Interpretacja wyniku w skali Childa-Pugha.

Punkty	Klasa	Przeżywalność	
		Roczna	2-letnia
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

Źródło: Pugh 1973

Klasyfikacja Barcelońskiej Kliniki Raka Wątroby (BCLC)

W BCLC wyróżnia się cztery stadia raka wątroby, od A do D. Stadium wyznacza się na podstawie wymiarów i liczby guzów w wątrobie, oceny nacieku guza na naczynia krwionośne, rozsiewu nowotworu poza wątrobę, ciśnienia krwi w żyłę zaopatrującą wątrobę, stężenia bilirubiny, wyniku oceny w skali Childa-Pugha oraz stanu sprawności. Ciśnienie krwi w żyłę dochodzącej do wątroby (nazywanej żyłą wrotną) może być zwiększone w sytuacji, gdy przepływ krwi przez wątrobę jest utrudniony z powodu zmienionej konsystencji narządu. Ocena stopnia sprawności obejmuje ocenę zdolności fizycznych pacjenta, którym przyznaje się ocenę od 0 (w przypadku pacjenta w pełni sprawnego) do 4 (w przypadku pacjenta całkowicie niepełnosprawnego z powodu swojej choroby). [Llovet 1999]

Ponieważ BCLC obejmuje tak wiele czynników, przyjmuje się, że na podstawie tej klasyfikacji najdokładniej określa się rokowanie pacjenta ze stwierdzoną marskością i rakiem wątroby oraz że jest ona bardzo przydatna przy planowaniu leczenia.

Poszczególne stadia w ocenie wg klasyfikacji Barcelońskiej Kliniki Raka Wątroby zobrazowano w Tab. 5.

Tab. 5. Klasyfikacja Barcelońskiej Kliniki Raka Wątroby (BCLC).

Stadium	Interpretacja
0	Guz ma mniej niż 2 cm, osoba czuje się dobrze (PS 0), a wątroba działa normalnie (Child-Pugh A).
A	Istnieje pojedynczy guz mniejszy niż 5 cm lub maksymalnie 3 guzy wszystkie liczące mniej niż 3 cm. Osoba czuje się dobrze i jest aktywna (PS 0), a wątroba działa poprawnie (Child-Pugh A lub B).
B	Jest wiele guzów w wątrobie, ale osoba czuje się dobrze (PS 0), a wątroba działa poprawnie (Child-Pugh A lub B).
C	Rak rozprzestrzenił się na naczynia krwionośne, węzły chłonne lub inne narządy, lub osoba nie czuje się dobrze (PS 1 lub 2). Wątroba nadal działa (Child-Pugh A lub B).
D	Występuje ciężkie uszkodzenie wątroby (C w skali Child-Pugh) lub osoba nie czuje się dobrze i potrzebuje pomocy w opiece (PS 3 lub 4).

Źródło: Llovet 1999

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

U większości chorych w wywiadzie występuje przewlekłe uszkodzenie mięszu wątroby. Wczesne postaci HCC rozpoznaje się podczas badań przesiewowych. [Szczeklik 2016] Objawy zaawansowanego raka obejmują:

1. postępujące wyniszczenie;
2. ból brzucha;
3. uczucie pełności w nadbrzuszu;
4. brak apetytu;
5. powiększenie obwodu brzucha związane z wystąpieniem wodobrzusza;
6. obrzęki kończyn dolnych;
7. żółtaczka;
8. gorączka;
9. krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. [Szczeklik 2016]

Nagłe pojawienie się u chorego z marskością nieobserwowanego dotąd objawu może nasuwać podejrzenie HCC. Występowanie jednego lub jednocześnie kilku wyżej wymienionych objawów świadczy przeważnie o znacznym zaawansowaniu choroby. [Szczeklik 2016]

HCC niekiedy ujawnia się krwotokiem do jamy otrzewnej lub do wnętrza guza (u 5-15% chorych). Nagły, silny ból brzucha jest wynikiem krwawienia do guza i nagłego napięcia torebki Glissona wskutek powiększania się wątroby. [Szczeklik 2016]

HCC może naciekać przeponę, żołądek, dwunastnicę, poprzecznicę, nerki, nadnercza, powłoki jamy brzusznej lub struktury więzadła wątrobowo-dwunastniczego. [Szczeklik 2016] Istnieje tendencja do rozprzestrzeniania się nowotworu na poziomie lokalnym i do inwazji naczyń krwionośnych, w szczególności żyły wrotnej (32-70% przypadków). [Weledji 2014] Niedrożność żyły wrotnej lub jej zakrzepica (zdarza się u 10-20% chorych z guzem ≥ 2 cm, do 50% chorych z guzem > 5 cm) manifestuje się gwałtownym narastaniem wodobrzusza i krwotokami z żyłaków przetyku, a także powoduje pojawienie się nowych ognisk HCC w mięszu wątroby. Rzadziej (2-3% chorych) obserwuje się naciekanie żył wątrobowych i wrastanie czopu nowotworowego do żyły głównej dolnej, a nawet do prawego przedsionka serca. Sporadycznie (1-2% przypadków) HCC daje objawy związane z uciskiem lub naciekaniem przewodów żółciowych, a nawet może doprowadzić do zamknięcia światła dróg żółciowych masami tkankowymi. [Szczeklik 2016]

Nowotwór może bezpośrednio atakować przeponę i okrężnicę, rozrywać się i krwawić do jamy otrzewnej lub rozprzestrzeniać się poprzez krew, prowadząc do odległych przerzutów. [Weledji 2014] Przerzuty odległe stwierdza się najczęściej w płucach i węzłach chłonnych, rzadziej w kościach, mózgu, nerkach, nadnerczach, śledzionie, otrzewnej, opłucnej i trzustce. [Szczeklik 2016]

Przebieg naturalny i powikłania

Wątroby objęte marskością mają ogniskowe obszary nieprawidłowych, niedojrzałych hepatocytów. Te guzki dysplastyczne (≥ 1 mm) powstające w tle marskości są uważane za zmiany przedrakowe. [Dhanasekaran 2016] Guzki dysplastyczne są klasyfikowane jako zmiany niskiego i wysokiego stopnia złośliwości w oparciu o cechy morfologiczne. Chociaż zarówno guzki o niskim, jak i wysokim stopniu złośliwości mogą ewoluować do HCC, guzki dysplastyczne o stopniu wysokim niosą o wiele większe ryzyko. Różnicowanie guzków dysplastycznych od wczesnego HCC może być trudne, [Dhanasekaran 2016] ponieważ małe zmiany o potencjale złośliwym mają tylko subtelne różnice w stosunku do otaczającego je mięszu. [ICGHN 2009] Inwazja stromiczna jest cechą charakterystyczną, która odróżnia wczesne HCC od guzków dysplastycznych.

HCC jest dalej klasyfikowany jako wczesny HCC i progresja HCC, z różnymi długoterminowymi wynikami klinicznymi. [ICGHN 2009] Progresja HCC, w tym przerzuty i inwazja makronacyniowa, jest związana ze złym rokowaniem. [Dhanasekaran 2016]

Histopatologiczna obecność HCC wykazuje znaczną heterogeniczność, rozciągającą się od bardzo dobrze zróżnicowanych do słabo zróżnicowanych guzów. [Dhanasekaran 2016] Znaczną zmienność wzorców wzrostu obserwuje się wśród małych guzów HCC, a przewidywanie późniejszego wzrostu jest w większości przypadków niewiarygodne. W badaniach prowadzonych wśród pacjentów z małymi HCC (< 3 cm [Ebara 1986] lub ≤ 5 cm średnicy guza [Barbara 1992, Sheu 1985]), średni czas podwojenia zgłaszanej objętości guza wynosił 6,5 miesiąca [Ebara 1986], odpowiednio 204,2 dni (zakres 27,2 do 605,6 dni), [Barbara 1992] i 136 dni (zakres 29 do 398 dni) [Sheu 1985].

Rokowanie

HCC ma bardzo złe rokowanie, ze współczynnikiem śmiertelności do zapadalności wynoszącym aż 0,95. [Wu 2017] Oznacza to, że większość pacjentów z HCC umrze z powodu

tego nowotworu. Bez żadnego leczenia, HCC bardzo szybko prowadzi do zgonu, z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia wynoszącym tylko około 5%. [Blachier 2013]

Wśród pacjentów leczonych z powodu wczesnego lub bardzo wczesnego HCC, 5-letnie przeżycie wynosi do 90%. [EASL 2018] Badanie w grupie pacjentów z marskością wątroby i wczesnym HCC (guzy o średnicy poniżej 3 cm), w którym obserwowano pacjentów bez podawania leczenia wykazało (metodą Kaplana-Meiera) roczne przeżycie równe 90,7%, 2-letnie przeżycie wynoszące 55% i 3-letnie przeżycie równe 12,8%. [Ebara 1986] Jednak u większości pacjentów diagnozuje się dopiero zaawansowaną chorobę, (lokalnie zaawansowaną lub przerzutową). [IPSEN 2018] Zaawansowany charakter choroby w momencie rozpoznania, wraz z obecnością choroby wątroby leżącej u podstaw HCC, w większości przypadków przyczynia się do niekorzystnego rokowania dla większości pacjentów z HCC. [Tinkle 2012] Pacjenci z objawami związanymi z rakiem (objawowe nowotwory, ECOG 1-2), inwazją makronaczyń lub rozszerzeniem pozawątrobowym (zajęcie węzłów chłonnych lub przerzuty) mają oczekiwaną medianę przeżycia od 6 do 8 miesięcy lub 25% na rok. [EASL 2018]

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest około 3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 na rok). W różnych krajach świata występuje z różną częstością, np. w Azji Południowo-Wschodniej ok. 30/100 000 mężczyzn i ok. 13/100 000 kobiet, a w Europie, Ameryce i Australii - 2-5/100 000. [Szczeklik 2016]

Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN; najnowsze dane z 2015 roku) oraz z estymacji Międzynarodowej Agencji ds. Badań nad Nowotworami podległej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), zawartej w raporcie Globocan 2018 wynika, że zapadalność (wyrażona wartościami ASR [ang. *age-standardised rates*]) na nowotwory złośliwe wątroby (kod ICD-10: C.22) w Polsce (w grupie wiekowej 0-85+) szacuje się na 4,09-7,90/100 000 w populacji mężczyzn i 2,10-2,16/100 000 w populacji kobiet (Tab. 6) [KRN, Globocan 2018]. Niniejszy wniosek dotyczy wyłącznie populacji dorosłych pacjentów, dlatego zarówno z danych KRN, jak i z danych z raportu Globocan 2018 wyodrębniono również zachorowalność w populacji 20+ (z dostępnych danych nie można wyodrębnić populacji powyżej 18. roku życia).

Tab. 6. Zapadalność na nowotwory złośliwe wątroby (ICD-10: C.22) w Polsce.

Rok	Grupa wiekowa	Zapadalność (ASR)	Liczba nowych chorych rocznie	Źródło
Populacja mężczyzn				
2018*	wszystkie grupy wiekowe	7,90/100 000	1541	Globocan 2018
2018*	20+	7,60/100 000	1530	Globocan 2018
2015	wszystkie grupy wiekowe	4,09/100 000	876	KRN

Rok	Grupa wiekowa	Zapadalność (ASR)	Liczba nowych chorych rocznie	Źródło
2015	20+	5,70/100 000	870	KRN
Populacja kobiet				
2018*	wszystkie grupy wiekowe	2,10/100 000	1028	Globocan 2018
2018*	20+	3,30/100 000	1022	Globocan 2018
2015	wszystkie grupy wiekowe	2,16/100 000	642	KRN
2015	20+	2,94/100 000	634	KRN
Ogółem				
2018*	wszystkie grupy wiekowe	3,20/100 000	2569	Globocan 2018
2018*	20+	5,20/100 000	2552	Globocan 2018
2015	wszystkie grupy wiekowe	2,99/100 000	1518	KRN
2015	20+	4,14/100 000	1504	KRN

Dane z 2018 roku z raportu Globocan 2018 stanowią prognozowane szacunki rozpowszechnienia na 2018 r. Zostały obliczone przy użyciu współczynników płci, miejsc i wieku charakterystycznych dla zapadalności i rozpowszechnienia w krajach skandynawskich w latach 2000-2009. Ponieważ przeżycie jest na ogół niskie w przypadku raka wątroby, wartość HDI (wskaźnik rozwoju społecznego, ang. *Human Development Index*) została ustawiona na minimalną wartość (0,9). Ze względu na fakt, iż są to estymacje, należy je traktować z ostrożnością.

Źródło: Globocan 2018, KRN

Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu Globocan 2018, [Globocan 2018] w 2018 roku chorobowość roczna raka wątroby (kod ICD-10: C.22) w Polsce wynosiła 579 dla mężczyzn i 366 dla kobiet, 3-letnia - 950 dla mężczyzn i 596 dla kobiet, natomiast 5-letnia wynosiła 1106 dla mężczyzn i 707 dla kobiet (Tab. 7). [Globocan 2018]

Tab. 7. Chorobowość nowotworów złośliwych wątroby (ICD-10: C.22) w Polsce.

Chorobowość	Roczna	3-letnia	5-letnia
Mężczyźni	579	950	1106
Kobiety	366	596	707
Ogółem	945	1546	1813

Dane z 2018 roku z raportu Globocan 2018 stanowią prognozowane szacunki rozpowszechnienia na 2018 r. Zostały obliczone przy użyciu współczynników płci, miejsc i wieku charakterystycznych dla zapadalności i rozpowszechnienia w krajach skandynawskich w latach 2000-2009. Ponieważ przeżycie jest na ogół niskie w przypadku raka wątroby, wartość HDI (wskaźnik rozwoju społecznego, ang. *Human Development Index*) została ustawiona na minimalną wartość (0,9). Ze względu na fakt, iż są to estymacje, należy je traktować z ostrożnością.

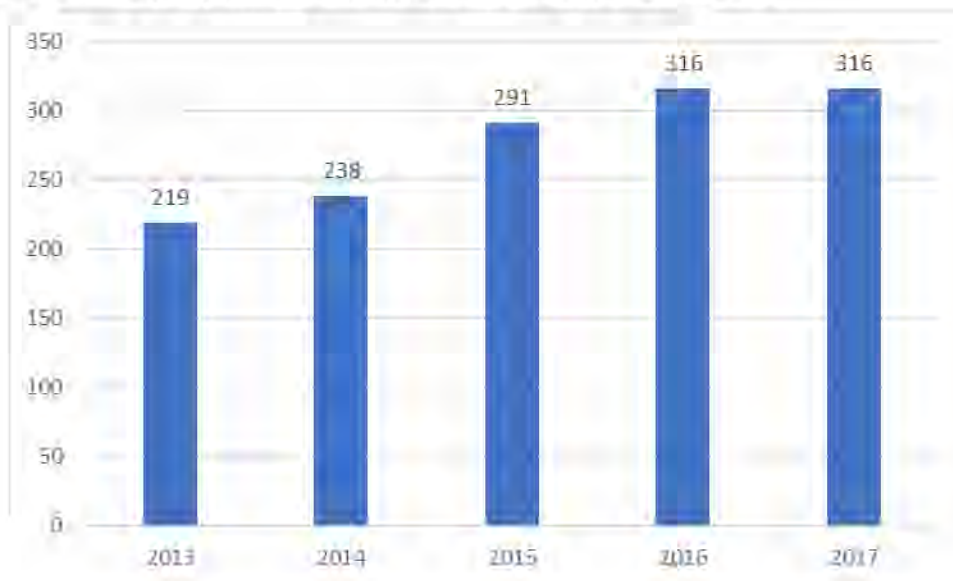
Źródło: Globocan 2018

Liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia w ramach wnioskowanego wskazania

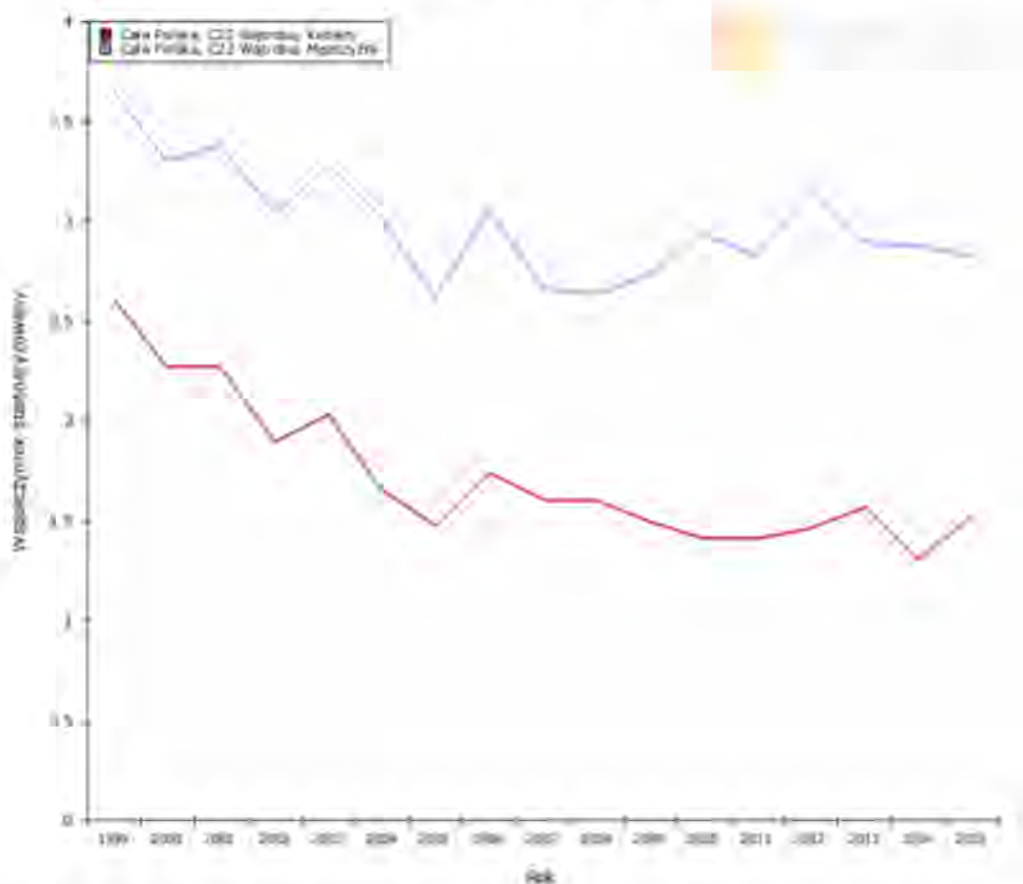
Wnioskowane wskazanie to leczenie raka wątrobowokomórkowego u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem. W Polsce zastosowanie sorafenibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego u dorosłych jest realizowane w ramach programu lekowego B.5 (leczenie raka wątrobowokomórkowego). Według danych NFZ, w 2017 roku w ramach programu lekowego B.5 leczonych było 316 pacjentów - patrz Rys. 1. [NFZ IV.2017, NFZ

IV.2016] Ponieważ zapadalność na nowotwory wątroby wg KRN jest stosunkowo stabilna (patrz Rys. 2.), można wnioskować, że w kolejnych latach liczba pacjentów leczonych sorafenibem nie ulegnie znaczącej fluktuacji. Szacuje się (dane pozyskane od ekspertów w Wielkiej Brytanii oraz lokalnych ekspertów klinicznych), że około 44-50% pacjentów leczonych sorafenibem w 1. linii może się kwalifikować do leczenia kabozantynibem. Zatem szacunkowa docelowa liczba pacjentów, która mogłaby być objęta leczeniem nie przekracza 140-160 osób (populacja znacznie niższa niż ustalony przez Komisję Europejską próg dla chorób ultraradkich, tj. 1 przypadek na 50 tys. mieszkańców, co dla populacji Polski oznacza około 760 pacjentów). [Rozporządzenie PE i Rady 2014]

Rys. 1. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.5.



Rys. 2. Zapadalność na nowotwory wątroby wg KRN.



Obciążenie chorobą

Ponieważ rokowanie dla pacjentów z zaawansowanym HCC pozostaje słabe, jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL) ma ogromne znaczenie, [Gandhi 2014] i pacjenci często bardziej martwią się jakością życia niż długością jego trwania. [Qiao 2012] Obciążenie psychiczne HCC jest znaczne, u pacjentów wykazuje się trzeci, najwyższy poziom psychologicznego dystresu lub depresji wśród pacjentów z rozpoznaniem 14 rodzajów raka. [Zabora 2001] HCC staje się poważnie wyniszczający w miarę rozwoju choroby, z bardzo zmiennymi objawami, które mają wpływ na funkcjonowanie i samopoczucie pacjentów. [Gandhi 2014, Qiao 2012] Badanie oceniające HRQL przy użyciu kwestionariusza oceny funkcjonalnej raka - z zakresu hepatologii (FACT-Hep) wykazało pogorszenie HRQL wraz z progresją stadiów choroby wg klasyfikacji TNM (Stadium I: $687 \pm 39,69$ versus stadium II: $547 \pm 42,57$ versus stadium IIIA: $387 \pm 51,24$ w porównaniu do stadium IIIB: $177 \pm 71,44$, $p = 0,001$). [Qiao 2012]

Sytuacja w przypadku pacjentów z terminalnym HCC jest szczególnie złożona, co wynika z nakładania się objawów wynikających zarówno z marskości wątroby w końcowym stadium, jak i wpływu obecności dużego guza. [Lin 2004] Utrata świadomości wzrasta wraz ze wzrostem nasilenia marskości wątroby. [Orr 2014] W opisanym powyżej badaniu punkty dla każdej pozycji FACT-Hep pogarszały się wraz ze wzrostem nasilenia marskości wątroby na podstawie klasyfikacji Child-Pugh. [Qiao 2012]

W celu pomiaru obciążenia rakiem wątroby wykorzystano takie miary, jak utracona liczba lat życia (ang. *Years of Life Lost*, YLL), liczba lat z niepełnosprawnością (ang. *Years Lived with Disability*, YLD) oraz wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *Disability Adjusted Life-Years*, DALY), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu [WHO DALY].

YLL, YLD oraz DALY dla raka wątroby określono na podstawie najnowszej edycji badania, którego celem było wyznaczenie globalnych obciążeń dla chorób, w tym nowotworowych, tj. *Global Burden of Disease 2018* [GBD 2018].

W 2017 roku rak wątroby zajmował drugie miejsce pod względem utraconej liczby lat życia (ang. *Years of Life Lost*, YLL; wzrost o jedno miejsce względem 2006 roku), [GBD 2018] osiągając globalną liczbę utraconych lat życia wynoszącą 20 536 208,70. Liczba lat przeżytych z niepełnosprawnością z powodu raka wątroby (ang. *Years Lived with Disability*, YLD) wyniosła 229 472,55, natomiast współczynnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *Disability Adjusted Life-Years*, DALY) wyniósł 271,79/100 000. [GBD 2018]

Określono, że w Polsce w 2017 roku rak wątroby, z powodu przedwczesnej umieralności, przyczynił się do utraty 47 068,56 lat życia, wyrażonych jako YLL (28 854,95 w przypadku populacji mężczyzn i 18 213,61 w przypadku kobiet). Liczba lat przeżytych w niepełnosprawności spowodowanej rakiem wątroby, wyrażona jako YLD, wyniosła 477,87 (278,16 w przypadku mężczyzn i 199,71 w przypadku kobiet), natomiast współczynnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością, tj. DALY wyniósł 123,84/100 000 (156,81/100 000 dla mężczyzn i 92,93/100 000 dla kobiet). [GBD 2018]

W poniższej tabeli zobrazowano wartości poszczególnych miar obciążenia rakiem wątroby dla Polski. Dane dotyczą 2017 roku. Ze względu na duże zróżnicowanie pomiędzy płciami, przedstawiono rozdzielne dane dla populacji rozdzielonych ze względu na płeć, a także dla populacji agregującej obie płcie (Tab. 8). Dodatkowo, dane przedstawiono na wykresie, aby zobrazować wzrost analizowanych współczynników na przestrzeni ostatnich lat i wskazać na rosnącą skalę problemu (Rys. 3).

Tab. 8. Wartości obciążenia chorobą z powodu raka wątroby w Polsce - dane za 2017 rok.

Miara obciążenia chorobą	Mężczyźni	Kobiety	Obie płcie
YLL (liczba)	28 854,95	18 213,61	47 068,56
YLD (liczba)	278,16	199,71	477,87
DALY (współczynnik na 100 000 osób)	156,81	92,93	123,84

Źródło: GBD 2018

Rys. 3. Wartości obciążenia chorobą z powodu raka wątroby w Polsce - dane z lat 1990-2017 rok.



Źródło: GBD 2018

Istnieje niewiele badań dotyczących obciążenia ekonomicznego wskutek zaawansowanego HCC. Dostępne dowody wskazują na znaczący ciężar opieki zdrowotnej u pacjentów kontynuujących leczenie przeciwnowotworowe po zastosowaniu sorafenibu. W badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii (w 2014 r.) [Liepa 2014] oceniano schematy leczenia, zużycie zasobów i koszty związane z chorobą u pacjentów, którzy przerwali przyjmowanie sorafenibu. W internetowym przeglądzie wykresów 50 lekarzy zapewniło wykorzystanie zasobów i dane kliniczne dla łącznie 250 pacjentów, u których zdiagnozowano zaawansowany HCC. Po odstawieniu sorafenibu hospitalizacje i wizyty w izbie przyjęć odnotowano prawie u połowy pacjentów (odpowiednio 45% i 49%), a hospitalizacja stanowiła około połowy całkowitych kosztów opieki. Jednak w przypadku pacjentów, którzy otrzymali dalsze leczenie przeciwnowotworowe (28% pacjentów), chemioterapia i procedury stanowiły około jednej trzeciej kosztów, a hospitalizacja stanowiła mniej niż jedną trzecią kosztów. Ci pacjenci mieli wyższe całkowite koszty opieki zdrowotnej w porównaniu z pacjentami, którzy nie byli poddawani dalszemu leczeniu przeciwnowotworowemu, ale koszty te były naliczane przez dłuższy czas. [Liepa 2014]

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Standardowym postępowaniem u chorych na raka wątrobowokomórkowego, u których brak jest możliwości resekcji guza lub transplantacji wątroby jest leczenie miejscowe (ablacja falami radiowymi, przeszćorna alkoholizacja, radioterapia stereotaktyczna) lub chemoembolizacja przektętnicza (TACE). [AOTMiT regorafenib]

Standardową terapią systemową pierwszego rzutu, wymienianą przez większość wytycznych klinicznych, a także refundowaną w warunkach polskiej opieki zdrowotnej w ramach programu lekowego jest sorafenib. [ESMO 2018] W sytuacji nieskuteczności lub nietolerancji terapii sorafenibem brak jest w warunkach polskich alternatywy terapeutycznej i z tego względu stosuje się najlepsze leczenie wspomagające. [SHPTG 2016]

Wytyczne europejskie i międzynarodowe w leczeniu drugiej i kolejnej linii zalecają regorafenib, kabozantynib [EASL 2018; ESMO 2018; APASL 2017; NCCN 2018]. Wytyczne amerykańskie zalecają dodatkowo ramucirumab (przy AFP ≥ 400 ng/ml), niwolumab i pembrolizumab. [NCCN 2018]

2.7 Niezaspokojone potrzeby medyczne

U większości pacjentów z HCC choroba przebiega bezobjawowo we wcześniejszych stadiach, zwykle prowadząc do późnej diagnozy, kiedy choroba znajduje się w zaawansowanym stadium. [Sun 2008] W tym momencie choroba jest trudna do leczenia, a rokowanie jest złe w porównaniu z innymi nowotworami. Dzieje się tak dlatego, że potencjalnie terapie lecznicze, takie jak leczenie chirurgiczne, przeszczep i ablacja nie stanowią opcji terapeutycznej dla większości pacjentów z HCC, ponieważ choroba jest już zbyt zaawansowana, aby móc zastosować takie leczenie. [Gandhi 2014] To powoduje, że śmiertelność jest wysoka i HCC jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności związanej z chorobami nowotworowymi. [Forner 2018]

Terapia LDT (tj. terapia celowana [ang. *liver-directed (locoregional) therapy*] i doustna terapia celowana to dostępne interwencje dla pacjentów z miejscowo zaawansowaną/przerzutową chorobą i są stosowane w celu przedłużenia życia i złagodzenia objawów raka i związanej z nim niewydolności wątroby. [Gandhi 2014] TACE (chemoembolizacja; ang. *transarterial chemoembolisation*) jest najczęściej stosowanym paliatywnym leczeniem nieresekcyjnego HCC. [Lencioni 2010] Jednakże, TACE może powodować znaczny ból/dyskomfort natychmiast po zabiegu, a także powodować ostrą dekompensację lub komplikacje, które mogą wpłynąć na związaną ze zdrowiem jakość życia pacjenta. [Gandhi 2014] W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii LDT lub którzy wyczerpali wszystkie opcje w zakresie LDT, terapia ogólnoustrojowa to ostatnia pozostała opcja terapeutyczna. Po wielu niepowodzeniach w rozwoju klinicznym w ciągu ostatniej dekady, istnieje tylko ograniczona liczba systemowych terapii zaawansowanego HCC. Do 2017 r. sorafenib był jedyną terapią ogólnoustrojową zalecaną w przypadku zaawansowanego HCC. W ciągu ostatniej dekady zarejestrowano wyłącznie dwie substancje lecznicze do stosowania w HCC - lenwatynib w leczeniu pierwszej linii (obok sorafenibu) i regorafenib w leczeniu drugiej linii, po niepowodzeniu sorafenibu (lek był oceniany przez AOTMiT do stosowania w ramach terapii ratunkowej, ale otrzymał negatywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT i nie jest obecnie refundowany w warunkach polskiej opieki zdrowotnej [AOTMiT regorafenib]) - istnieje duża niezaspokojona potrzeba, szczególnie w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do aktualnie dostępnych opcji lub nietolerujących ich. Nietolerancja (i oporność) na sorafenib jest powszechna - dotyka 20-30% pacjentów z HCC. Ponadto, w badaniu dotyczącym zastosowania sorafenibu w populacji pacjentów z HCC wykazano, iż mediana czasu do progresji wynosi 24,0 tygodnia (zakres: 18,0; 30,0), co świadczy o tym, iż progresja w czasie leczenia sorafenibem następuje dość szybko. [ChPL sorafenib] Obecnie nie ma zarejestrowanego leczenia drugiej linii, które wykazałoby skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów, którzy nie tolerują sorafenibu; ci pacjenci nie mają zapewnionej alternatywy terapeutycznej. Z tego względu istnieje zapotrzebowanie na nowe sposoby leczenia o różnym mechanizmie działania, szczególnie u pacjentów z nietolerancją sorafenibu.

Oporność na sorafenib i inne terapie ukierunkowane na VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego, ang. *vascular endothelial growth factor*) może wynikać z regulacji alternatywnych proangiogennych i proinwazyjnych szlaków sygnałowych, w tym szlaku MET (receptor kinazy tyrozynowej MET lub receptor czynnika wzrostu hepatocytów [HGFR]). Zgodnie z tym, jednoczesne hamowanie VEGF i MET powoduje zwiększenie skuteczności

w porównaniu z osiąganą poprzez hamowanie którejkolwiek z dróg samodzielnie w niektórych modelach nowotworowych. [Aftab 2011; Sennino 2012a; Sennino 2012b; You 2011]

Obecnie nie ma żadnych innych zarejestrowanych leków, które są ukierunkowane na MET. Kabozantynib jest pierwszym wielocelowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, który hamuje wiele receptorowych kinaz tyrozynowych AXL, MET i VEGF, hamując tym samym wzrost guza, angiogenezę i rozwój oporności. To odróżnia kabozantynib od wszystkich już zarejestrowanych TKI (inhibitorów kinaz tyrozynowych) i oferuje uzasadnienie dla wyników skuteczności, które zaobserwowano w badaniach klinicznych. Zestawienie wszystkich receptorów dla substancji zarejestrowanych do stosowania w HCC zobrazowano w Tab. 9.

Tab. 9. Receptory kinazy tyrozynowej, na które ukierunkowane są kabozantynib, regorafenib i sorafenib.

	Kabozantynib	Regorafenib	Sorafenib
VEGFR	+	+	+
C-KIT	+	+	+
TIE-2	+	+	+
ROS1	+		
TYRO3	+		
MER	+		
TRKB	+		
MET	+		
AXL	+		
RET	+	+	
FLT3	+		
PDGFR-6		+	+
FGFR		+	+

VEGFR - receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*); C-KIT - receptor czynnika wzrostu mastocytów/komórek macierzystych (ang. *mast/stem cell growth factor receptor*, SCFR), znany również jako protoonkogen c-Kit lub CD117; TIE-2 - receptor angiopoetyny-1 znany również jako CD202B (grupa różnicowania 202B) - białko, które u ludzi jest kodowane przez gen TEK; ROS1 - proto-onkogenowa kinaza tyrozynowo-białkowa ROS jest enzymem, który u ludzi jest kodowany przez gen ROS1; TYRO3 - receptor kinazy tyrozynowej TYRO3 jest enzymem, który u ludzi jest kodowany przez gen TYRO3; MER - protoonkogen kinazy tyrozynowej c-mer; TRKB - kinaza receptora tropomiozyny B (TrkB), znana również jako receptor kinazy tyrozynowej B lub receptor kinazy tyrozynowej BDNF/NT-3, receptor typu 2 to białko, które u ludzi jest kodowane przez gen NTRK2; MET - receptor kinazy tyrozynowej MET (ang. *tyrosine-protein kinase MET*) lub inaczej receptor czynnika wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor receptor [HGFR]*); AXL - receptor kinazy tyrozynowej AXL (ang. *tyrosine-protein kinase AXL*); RET - protoonkogen RET; FLT3 - kinaza tyrozynowa 3, inaczej receptorowa kinaza tyrozynowo-białkowa FLT3 lub kinaza wątrobowa płodu-2 (ang. *fetal liver kinase-2*, Flk2); PDGFR-6 - receptor czynnika wzrostu płytkowego-6 (ang. *platelet-derived growth factor receptor-6*); FGFR - receptor czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor receptor*).

Jak widać na podstawie powyższej tabeli, kabozantynib jest celowany przeciwko znacznie większej liczbie receptorów kinazy tyrozynowej niż sorafenib, z tego względu, mimo iż oba

leki należą do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, kabozantynib wciąż ma szansę przynieść satysfakcjonujące efekty leczenia po niepowodzeniu innego TKI, sorafenibu. Kabozantynib pokrywa też znacznie szerszy zakres receptorów niż inny lek zarejestrowany w analizowanym wskazaniu – regorafenib. Przewagą kabozantynibu jest antagonistyczne działanie w stosunku do receptorów MET i AXL, które odgrywają szczególnie ważną rolę w HCC. MET i jego pokrewny ligandowy czynnik wzrostu hepatocytów (HGF) odgrywają ważną rolę w różnych aspektach patobiologii nowotworów, w tym w rozwoju nowotworu, przeżyciu, angiogenezie, inwazji i rozprzestrzenianiu. [Gherardi 2012; Owusu 2017] Podobnie jak w przypadku MET, AXL odgrywa ważną rolę w różnych aspektach patobiologii nowotworów, w tym w angiogenezie, przejściu do nabłonka do mezenchymalnego, inwazji i rozprzestrzenianiu, jak również w hamowaniu mikotoksyczności guza. [Graham 2014; Gay 2017] Biorąc pod uwagę znany potencjał onkogenny szlaków sygnałowych MET i AXL, ukierunkowanie tych dwóch onkoprotein oprócz VEGFR może dostarczyć dodatkowych efektów przeciwnowotworowych u pacjentów z HCC w porównaniu z bardziej selektywnymi strategiami hamowania VEGFR.

Obecne terapie celowane są wskazane dla pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby (klasa Child-Pugh A) i dobrym stanem funkcjonalnym. [EASL 2018] Jednak pacjenci z klasą A w skali Child-Pugh reprezentują tylko niewielką część osób z zaawansowanym HCC. [IPSEN 2018] Brak jest zarejestrowanych terapii dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (B-C w skali Child-Pugh), jako iż brak jest formalnego wykazania skuteczności terapii celowanej u tych pacjentów, [Brizzi 2016] ponieważ wytyczne kliniczne zalecają wyłącznie pacjentów z klasą Child-Pugh A do włączenia do badań klinicznych. [EASL 2018] Mimo iż sorafenib na świecie jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów z klasą B w skali Child-Pugh (w Polsce jego stosowanie jest ograniczone do klasy A ze względu na kryteria włączenia do programu lekowego) ze względu na brak alternatywnego leczenia, nie jest możliwe dokładne określenie optymalnego postępowania w przypadku HCC w tej klinicznie istotnej podgrupie. Podobnie, leczenie drugiego rzutu regorafenibem nie było oceniane u pacjentów z klasami B-C w skali Child-Pugh. [Brizzi 2016]

Nawet w przypadku pacjentów z zaawansowanym HCC, ale z dobrze zachowaną czynnością wątroby, prognozy są słabe. RCT dotyczące zastosowania sorafenibu wykazały poprawę przeżycia od 2 do 3 miesięcy w porównaniu z BSC u pacjentów z zaawansowanym HCC, [Llovet 2008; Cheng 2009] porównywalne korzyści przeżycia obserwuje się w przypadku zastosowania lenwatynibu. [Kudo 2018] W badaniach klinicznych leczenia drugiego rzutu obserwuje się medianę przeżycia około 8 miesięcy u pacjentów z zaawansowanym HCC, którzy mieli progresję w czasie stosowania sorafenibu i którzy nie są poddawani dalszemu aktywnemu leczeniu [Bruix 2017] oraz ok. 10,6 miesiąca (w oparciu o badanie RESORCE), w przypadku pacjentów leczonych aktywnie regorafenibem. [Bruix 2017]

W porównaniu z ogólnoustrojową terapią innych nowotworów, w HCC nie ma biomarkerów klinicznych i molekularnych do przewidywania odpowiedzi na leczenie. [EASL 2018; Brizzi 2016] Do tej pory tylko jedno badanie wykazało skuteczność leczenia drugiego rzutu (ramukirumabem) w populacji wybranej na podstawie biomarkerów (podwyższony poziom AFP). Terapie te mają znaczne działania uboczne, prowadząc w większości do zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem, [Balogh 2016] co może wpływać na jakość życia związaną ze zdrowiem. Wskaźnik HRQL (ang. *health-related quality of life*) jest szeroko akceptowany jako ważny czynnik prognostyczny dla interwencji terapeutycznej w HCC.

[Gandhi 2014] HRQL oceniona w badaniu SHARP nie wykazała różnicy między sorafenibem i grupami placebo. [Gandhi 2014; Li 2017] W porównaniu z sorafenibem, korzyści pod względem HRQL z zastosowania lenwatinibu obserwowano w odniesieniu do późniejszego czasu pogorszenia funkcjonowania. [Vogel 2017] Jednak do tej pory nie istnieją żadne terapie, które dowiodłyby korzyści pod względem HRQL u pacjentów, u których wystąpiła progresja w czasie leczenia sorafenibem; u pacjentów leczonych regorafenibem w badaniu RESORCE nie zaobserwowano poprawy w zakresie HRQL.

Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów może być kabozantynib - mimo niedawnej rejestracji w analizowanym wskazaniu (listopad 2018), lek jest wymieniany przez rozliczne wytyczne kliniczne jako obiecujący i przynoszący potwierdzone wysokiej jakości badaniami korzyści kliniczne. Kabozantynib jest jedyną terapią HCC, która hamuje receptory MET i AXL (oprócz VEGFR 1, 2 i 3), a tym samym zapewnia dodatkowe działanie hamujące w stosunku do obecnie zarejestrowanych inhibitorami kinazy tyrozynowej. [ChPL Cabometyx] Ze względu na unikalny szlak molekularny leku, kabozantynib można podawać pacjentom z zaawansowanym HCC, którzy przeszli wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe. Kabozantynib jest nową, dodatkową opcją leczenia pacjentów z zaawansowanym HCC, u których wystąpiła progresja lub nietolerancja w czasie stosowania sorafenibu. Kryteria włączenia do badania CELESTIAL - badania rejestracyjnego dla kabozantynibu - były szersze niż w innych badaniach przeprowadzonych w zaawansowanym HCC*, dzięki czemu lepiej odzwierciedlają rzeczywistą populację. [ChPL Cabometyx] Obecne dowody silnie wspierają pozycjonowanie kabozantynibu jako preferowanej terapii drugiej lub kolejnej linii w leczeniu pacjentów z HCC, którzy mieli wcześniejszą terapię ogólnoustrojową, a więc w populacji, dla której obecnie w warunkach polskich brak jest alternatywnych aktywnych opcji terapeutycznych. Wiarygodne wyniki dobrze zaprojektowanego, randomizowanego badania klinicznego CELESTIAL spowodowały włączenie kabozantynibu do najnowszych europejskich i amerykańskich wytycznych dotyczących HCC, [EASL 2018, ESMO 2018, NCCN 2018], a rekomendacja w wytycznych europejskich i amerykańskich została oceniona na najwyższej klasy. W przypadku wytycznych ESMO zastosowanie kabozantynibu w tej populacji pacjentów otrzymało rekomendację IA (dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych, a także na silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie). Amerykańskie wytyczne NCCN zalecają kabozantynib w leczeniu kolejnej linii po progresji choroby, określając kategorię rekomendacji jako 1, tj. rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości [np. randomizowane badania kliniczne], powszechna zgoda wśród członków NCCN). [NCCN 2018]

* W badaniu RESORCE dotyczącym zastosowania regorafenibu uwzględniono wyłącznie pacjentów z nietolerancją sorafenibu, natomiast w badaniu CELESTIAL włączono także pacjentów po niepowodzeniu kabozantynibu, co lepiej odzwierciedla warunki praktyki klinicznej, również w Polsce, gdzie pacjenci są już obecnie leczeni sorafenibem w ramach programu lekowego B.5, jednak często doświadczają progresji w trakcie leczenia.

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie dokumentów o charakterze wytycznych, rekomendacji lub zaleceń, dotyczących postępowania w raku wątrobowokomórkowym (HCC), w których odnoszono się do leczenia farmakologicznego, w szczególności leczenia co najmniej 2. linii. W tym celu przeszukiwano strony organizacji zajmujących się szeroko pojętą tematyką ochrony zdrowia, takich jak WHO czy NICE, a także organizacji zajmujących się stricte tematyką gastroenterologii, hepatologii lub onkologii. Dodatkowo przeszukano strony najważniejszych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA. Szukano także opinii i konsensusów eksperckich.

W toku przeszukiwania ograniczono się do prac w językach angielskim i polskim. Przyjęto datę odcięcia na 2012 rok, ze względu na fakt, że wytyczne starsze, a w szczególności opublikowane wcześniej niż 5 lat temu z dużym prawdopodobieństwem mogą być nieaktualne. W przypadku zidentyfikowania wytycznych jednej organizacji z różnych lat, uwzględniano wyłącznie najnowsze wytyczne. Odrzucano wytyczne wtórne w stosunku do innych opracowań, recenzje, opinie lub komentarze. Odrzucono również wytyczne chińskie, ze względu na zbyt dużą specyficzność względem populacji chińskiej i warunków chińskiej opieki zdrowotnej. Gdy zidentyfikowano informację o prowadzonych aktualnie pracach nad najnowszą wersją wytycznych, podawano taką informację wraz z prognozowaną datą publikacji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.12.2018. Zidentyfikowano następujące źródła wytycznych praktyki klinicznej z zakresu postępowania w raku wątrobowokomórkowym:

- 1) *European Association for the Study of the Liver* (EASL) z 2018 roku [EASL 2018];
- 2) *European Society For Medical Oncology* (ESMO) z 2018 roku [ESMO 2018];
- 3) *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) z 2018 roku [AASLD 2018];
- 4) *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2018 roku [NCCN 2018];
- 5) *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* z 2017 roku [APASL 2017];
- 6) *Alberta Health Services* (AHS) z 2017 roku [AHS 2017];
- 7) Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SHPTG) z 2016 roku [SHPTG 2016];
- 8) *Australian Government/Cancer Australia* z 2016 roku [AG/CA 2016];
- 9) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku (aktualizacja z 2015 roku) [PTOK 2013].

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 9 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli poniżej (Tab. 10).

Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EASL 2018 (Europa)	<p>Termiczna ablacja z częstotliwością radiową jest standardem opieki nad pacjentami z nowotworami BCLC 0 i A niekwalifikującymi się do operacji (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne).</p> <p>Ablacja termiczna w pojedynczych guzach o wielkości 2 do 3 cm jest alternatywą dla chirurgicznej resekcji w oparciu o czynniki techniczne (lokalizacja nowotworu), choroby związane i niezwiązane z wątrobą.</p> <p>U pacjentów z bardzo wczesnym stadiem HCC (BCLC-0) ablacja falami radiowymi w korzystnych lokalizacjach może być stosowana jako leczenie pierwszego rzutu nawet u pacjentów chirurgicznych (jakość dowodów umiarkowana, zalecenie silne).</p> <p>Ablacja mikrofalowa wykazała obiecujące wyniki dla kontroli lokalnej i przeżycia (jakość dowodów niska). Inne terapie ablacyjne są wciąż badane.</p> <p>Wstrzyknięcie etanolu jest opcją w niektórych przypadkach, w których ablacja termiczna nie jest technicznie wykonalna, szczególnie w przypadku guzów <2 cm (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne).</p> <p>Badana jest radioterapia z użyciem wiązki zewnętrznej. Jak dotąd nie ma twardego dowodu na poparcie tej terapii HCC (niski poziom dowodów, zalecenie słabe).</p> <p>TACE zaleca się u pacjentów z BCLC stadium B i powinna być przeprowadzana w sposób selektywny (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne). Zastosowanie kul uwalniających lek wykazywało podobną korzyść w stosunku do konwencjonalnej TACE i obie techniki mogą być stosowane zamiennie (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne). TACE nie powinno się stosować u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby, zaawansowaną niewydolnością wątroby i/lub nerek, makroskopową inwazją naczyń krwionośnych lub przerzutami pozawątrobowymi (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne). Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić łagodną embolizację, selektywną chemioterapię wewnątrz tętniczą i lipiodolizację (jakość dowodów umiarkowana).</p> <p>TARE/SIRT z użyciem mikrokulek itr-90 badano u pacjentów z BCLC-A pomostowanych do przeszczepu, u pacjentów z BCLC-B do porównania z TACE i u pacjentów z BCLC-C, do porównania z sorafenibem. Aktualne dane pokazują dobry profil bezpieczeństwa i miejscową kontrolę guza, ale nie wykazują korzyści pod względem całkowitego przeżycia w porównaniu do sorafenibu u pacjentów z BCLC-B i -C. Subpopulacja pacjentów korzystających z TARE musi zostać zdefiniowana (jakość dowodów umiarkowana).</p> <p>Sorafenib jest standardową terapią ogólnoustrojową pierwszego rzutu w HCC. Jest wskazany dla pacjentów z dobrze zachowaną funkcją wątroby (Child-Pugh A) i zaawansowanymi guzami (BCLC-C) lub guzami wcześniejszego stadium postępującymi po terapii loko-regionalnej lub u pacjentów niekwalifikujących się do terapii loko-regionalnych (jakość dowodów wysoka; zalecenie silne).</p> <p>Wykazano, że lenwatynib nie jest gorszy od sorafenibu i jest zalecany również w leczeniu pierwszego rzutu HCC. Jest wskazany dla pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby (klasa Child-Pugh A), dobrym stanem sprawności i zaawansowanymi nowotworami - BCLC-C bez inwazji żyły głównej - lub w przypadku pacjentów z progresją po terapii loko-regionalnej lub niekwalifikujących się do terapii loko-regionalnych (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne).</p> <p>Nie ma biomarkerów klinicznych ani molekularnych ustalonych w celu przewidywania odpowiedzi na leczenie systemowe pierwszego lub drugiego rzutu (jakość dowodów umiarkowana).</p> <p>Regorafenib jest zalecany jako leczenie drugiego rzutu dla pacjentów tolerujących sorafenib, lecz u których nastąpiła progresja w czasie stosowania sorafenibu oraz z dobrze zachowaną czynnością wątroby (Child-Pugh A) i dobrym stanem funkcjonalnym (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne). W ostatnim czasie wykazano korzyści w zakresie przeżywalności wskutek zastosowania kabozantynibu w porównaniu z placebo w tym wskazaniu.</p> <p>W oparciu o niekontrolowane, ale obiecujące dane, terapia immunologiczna za pomocą niwolumabu została zatwierdzona przez FDA w leczeniu drugiego rzutu. Obecnie dane nie są wystarczająco dojrzałe, aby wydać jasne zalecenie (jakość dowodów umiarkowana, zalecenie słabe).</p> <p>Nie zaleca się leczenia, w przypadku którego nie udało się osiągnąć punktów końcowych w badaniach z randomizacją. Konieczne są dalsze badania kliniczne, aby potwierdzić tezy non-inferiority lub wszelkie trendy większej skuteczności zidentyfikowane w analizach podgrup (jakość dowodów wysoka). TARE w połączeniu z systemową terapią jest badana.</p> <p>Pacjenci w stadium BCLC D, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia wątroby, powinni otrzymywać leczenie paliatywne, w tym leczenie bólu, żywienie i wsparcie psychologiczne. Zasadniczo nie należy ich brać pod uwagę w badaniach klinicznych (jakość dowodów niska, zalecenie silne).</p> <p><i>Jakość dowodów:</i> <i>wysoka - dane pochodzące z metaanaliz lub przeglądów systematycznych lub z (wielu) randomizowanych badań o wysokiej jakości - dalsze badania raczej nie zmienią naszego zaufania do oszacowania korzyści i ryzyka</i> <i>umiarkowana - dane pochodzące z pojedynczych RCT lub licznych badań nierandomizowanych - dalsze badania (o ile zostaną przeprowadzone) mogą mieć pewien wpływ na naszą pewność co do oszacowania korzyści i ryzyka i mogą zmienić oszacowania</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>niska - małe badania, retrospektywne badania obserwacyjne, rejestry - jakiegokolwiek oszacowanie efektów jest obciążone niepewnością.</i></p> <p><i>Siła zalecenia:</i></p> <p><i>silne - słownictwo związane z siłą zalecenia: „należy”, „powinno się”, „EASL rekomenduje”</i></p> <p><i>słabe - słownictwo związane z siłą zalecenia: „można”, „EASL sugeruje”</i></p>
ESVO 2018 (Europa)	<p>Zalecenia w przypadku zaawansowanego HCC</p> <p>Nie wykazano, żeby chemioterapia poprawiała przeżywalność w badaniach z randomizacją i nie jest zalecana jako standard leczenia [II, C]</p> <p>Sorafenib to standard opieki nad pacjentami z zaawansowanym HCC i chorymi w stopniu pośrednim (BCLC B), którzy nie kwalifikują się do terapii lokoregionalnych lub mają progresję pomimo terapii lokoregionalnych. Jest zalecany u pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby i ECOG PS 0-2 [I, A]</p> <p>Lenwatynib wykazał nie mniejszą skuteczność w porównaniu z sorafenibem i można go uznać za leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym HCC bez inwazji żyły wrotnej, inwazji kanałów żółciowych i $\geq 50\%$ zajęcia guzem całkowitej objętości wątroby, do czasu rejestracji EMA [I, A]</p> <p>Regorafenib stanowi standard postępowania u pacjentów z zaawansowanym HCC, którzy tolerują sorafenib, ale mają progresję pomimo jego stosowania. Jest zalecany u pacjentów z dobrze zachowaną funkcją wątroby i ECOG PS 0-1 [I, A]</p> <p>Kabozantynib można rozważyć u pacjentów z postępującą chorobą po jednej lub dwóch terapiach systemowych z dobrze zachowaną czynnością wątroby i ECOG PS 0-1, w oczekiwaniu na rejestrację EMA [I, A]</p> <p>Ramukirumab można rozważyć u pacjentów w drugim rzucie leczenia z wyjściowym AFP ≥ 400 ng/ml, dobrze zachowaną funkcją wątroby i ECOG PS 0-1, w oczekiwaniu na rejestrację EMA [I, A]</p> <p>Immunoterapię niwolumabem i pembrolizumabem można rozważyć u pacjentów, którzy nie tolerują inhibitorów kinazy tyrozynowej lub którzy mieli progresję po takim leczeniu, do czasu rejestracji EMA [III, B]. Aby uzyskać ostateczne zalecenie, należy poczekać na wyniki randomizowanych prób.</p> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <p><i>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych</i></p> <p><i>II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii lub na metaanalizie badań z heterogenicznymi grupami chorych</i></p> <p><i>III - prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <p><i>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>C - wystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad, opcjonalne</i></p> <p><i>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, na ogół nie są zalecane</i></p> <p><i>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, nigdy niezalecane</i></p>
AASLD 2018 (Stany Zjednoczone)	<p>AASLD zaleca LRT raczej niż brak leczenia u dorosłych z marskością wątroby i HCC (T2 lub T3, bez zajęcia naczyniowego), którzy nie są kandydatami do resekcji lub transplantacji.</p> <p>Jakość/pewność dowodów: TACE: umiarkowana; TARE: bardzo niska; TARE: bardzo niska; napromienianie zewnętrzne: bardzo niska.</p> <p>Siła zalecenia: mocne</p> <p>AASLD nie zaleca którejkolwiek formy LRT ponad inną.</p> <p>Jakość/pewność dowodów: bardzo niska</p> <p>Siła zalecenia: warunkowe</p> <p>AASLD zaleca stosowanie terapii systemowej raczej niż brak terapii u pacjentów z marskością w klasie A w skali Childa-Pugha lub u dobrze wyselekcjonowanych pacjentów z marskością wątroby klasy B w skali Childa-Pugha oraz z zaawansowanym HCC z inwazją makronaczyń i/lub chorobą z przerzutami.</p> <p>Jakość/pewność dowodów: umiarkowana</p> <p>Siła zalecenia: mocne</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wytyczne odnoszą się głównie do badań dla sorafenibu, w tym także do tych porównujących sorafenib z terapiami celowanymi sunitynibem, brywanibem, linifanibem. Nie pozycjonują poszczególnych substancji. Nie adresują również leczenia kolejnej linii po wcześniejszej terapii sorafenibem.</p> <p><i>Jakość dowodów i siła zaleceń oceniane w skali GRADE.</i></p>
<p>NCCN 2018 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>W przypadku nieoperacyjnego HCC preferowaną terapią jest terapia lokoregionalna: ablacja, terapie ukierunkowane na tętnice, radiacja. Inne opcje terapeutyczne obejmują badania kliniczne, najlepsze leczenie wspomagające lub terapię systemową.</p> <p>W ramach terapii systemowej preferowane leczenie to sorafenib (Child-Pugh klasa A [kategoria 1] lub B7) oraz lewatynib (tylko klasa A wg Child-Pugh). Inne rekomendowane leczenie to chemioterapia systemowa [kategoria 2B].</p> <p>Leczenie kolejnej linii w przypadku progresji choroby obejmuje:</p> <p>regorafenib (Child-Pugh klasa A) [kategoria 1] kabozantynib (Child-Pugh klasa A) [kategoria 1] ramucirumab (AFP \geq 400 ng/ml) [kategoria 1] niwolumab (Child-Pugh klasa A lub B7) pembrolizumab (Child-Pugh klasa A) sorafenib (Child-Pugh klasa A lub B7, po pierwszoliniowym lewatynibie)</p> <p>the panel consensus supported the inclusion of cabozantinib as a treatment option if there is disease progression on or after sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Kategoria:</i></p> <p>1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN 2B - rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCCN 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii</p>
<p>APASL 2017 (Azja Pacyficzna)</p>	<p>Przełaskawione terapie ablacyjne powinny być wykonywane u pacjentów z HCC, na ogół z klasą A lub B wg Child-Pugh z trzema lub mniej guzami, każdy o średnicy 3 cm lub mniejszej (B1).</p> <p>Wstrzyknięcie etanolu jest leczeniem z wyboru tylko w przypadkach, w których ablacja radiowa (RFA) nie może być wykonana bezpiecznie z powodu refluksu dojelitowego, adhezji między nowotworem a przewodem pokarmowym lub innymi powodami (B1). RFA jest zalecana jako technika ablacji przełaskawionej z obrazem (A1). RFA jest akceptowalną alternatywą dla resekcji HCC o wielkości 3 cm lub mniejszej u pacjentów z klasą A lub B Child-Pugh (B1). RFA to leczenie pierwszego rzutu w HCC o wielkości 2 cm lub mniejszej w marskości klasy A lub B w skali Childa-Pugha (B1).</p> <p>TACE jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu HCC dla pacjentów z nieresekcyjnymi, dużymi/wielogniskowymi HCC, którzy nie mają inwazji naczyniowej lub pozawątrobowej (A1). Selektywna TACE może być wykonywana u pacjentów z małymi guzami, u których ablacja jest trudna do wykonania ze względu na lokalizację guza lub współistniejące choroby (B1). Należy podjąć próbę wybiórczej lub superselektywnej TACE, aby zachować nieuszkodzony miąższ wątroby, zmaksymalizować efekt leczenia i zminimalizować powikłania (A1). TACE z użyciem kul uwalniających lek ma podobną skuteczność terapeutyczną z mniejszymi ogólnoustrojowymi zdarzeniami niepożądanymi w porównaniu z konwencjonalnym TACE (B2).</p> <p>Inne strategie leczenia mogą być brane pod uwagę u pacjentów z HCC, którzy nie odpowiadają na TACE (B2).</p> <p>TARE z żywicą/szklanymi kulkami z domieszką ¹²⁵Iru-90 może być stosowana jako alternatywna terapia lokoregionalna dla nieresekcyjnego HCC (B2).</p> <p>Chociaż stereotaktyczna radioterapia ciała (SBRT) i wiązka protonów (również wiązka jonów węgla) są uzasadnionymi opcjami dla pacjentów, u których zawiodły inne lokalne terapie, radioterapia (RT) nie wykazała poprawy wyników u pacjentów z HCC. Jednak, RT można rozważyć w przypadku objawowych przerzutów kostnych (C2).</p> <p>Sorafenib jest zalecany w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów w zaawansowanym stadium (inwazja makronaczyniowa lub przerzuty pozawątrobowe), którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego i mają czynność wątroby klasy A w skali Childa-Pugha (A1). Sorafenib można stosować ostrożnie u pacjentów z funkcją wątroby klasy B w skali Childa-Pugha (B2).</p> <p>Regorafenib, nowy inhibitor wielobazowy, ma silniejsze działanie hamujące wobec wielu szlaków angiogennych (VEGFR, PDGFR, TIE2 i FGFR) i szlaków onkogennych (RET, KIT, c-RAF/RAF-1 i BRAF) niż sorafenib. Regorafenib podawany w dawce 160 mg raz na dobę przez 3 tygodnie w każdym cyklu 4-tygodniowym badano pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia II rzutu w podwójnie ślepej próbie z randomizacją III fazy.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Oprócz sorafenibu i regorafenibu dokładnie zbadano różne molekularne czynniki celowane, w tym sunitynib, briwanib, linifanib, ramukirumab (inhibitory angiogenezy), ertotynib (inhibitor EGFR) i ewerolimus (inhibitor mTOR). Jednak żaden z nich nie wykazał korzyści w zakresie przetrwania zarówno w pierwszej linii, jak i drugiej linii w RCT III fazy.</p> <p>Wkrótce będą dostępne wyniki dużych, randomizowanych badań III fazy dotyczących lenwatinibu (pierwsza linia) i kabozyntynibu (druga linia).</p> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <p><i>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych</i></p> <p><i>II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii lub na metaanalizie badań z heterogennymi grupami chorych</i></p> <p><i>III - prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <p><i>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>C - wystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad, opcjonalne</i></p> <p><i>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, na ogół nie są zalecane</i></p> <p><i>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, nigdy niezalecane</i></p>
AHS 2017 (Kanada)	<p>Zalecenia w przypadku zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</p> <p>Wymagania w stosunku do stanu pacjenta: dobry stan sprawności (ECOG 0, 1 lub 2); dobrze skompensowana czynność wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha).</p> <p>Wymogi dotyczące nowotworu: choroba nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego lub miejscowego.</p> <p>Cele: utrzymanie lub poprawa jakości życia pacjenta (kontrola lub opóźnienie wystąpienia objawów związanych z nowotworem); w miarę możliwości - przedłużenie życia.</p> <p>Zalecenia: leczenie pierwszego rzutu: sorafenib lub uczestnictwo w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne; leczenie drugiego rzutu: udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne.</p>
SHPTG 2016 (Polska)	<p>Lokalna ablacja przy użyciu fal radiowych lub przezskórnej iniekcji etanolu jest standardową terapią u pacjentów z HCC w stadium BCLC-0 lub BCLC-A, którzy nie mogą być poddani leczeniu chirurgicznemu. Ablacja falami radiowymi jest zalecana w przypadku HCC o średnicy mniejszej niż 5 cm. Przezskórna iniekcja etanolu jest opcją terapeutyczną dla chorych, u których ablacja falami radiowymi jest niedostępna lub niemożliwa do wykonania ze względów technicznych (ok. 10-15% przypadków). W przypadku guzów mniejszych niż 2 cm (BCLC-0), obie techniki zapewniają zniszczenie guza w ponad 90% przypadków, z dobrymi wynikami odległymi. Nie wiadomo, czy te techniki mogą być rekomendowane jako alternatywne metody terapeutyczne dla leczenia resekcyjnego.</p> <p>Inne lokalne terapie ablacyjne (np. mikrofalowa, krioblacja) są na różnych etapach badań. Chemoembolizacja (TACE) jest zalecana u chorych z HCC w stadium BCLC-B, czyli z bezobjawowymi zmianami wieloogniskowymi, nie naciekającymi naczyń i bez przerzutów poza wątrobę. Wyniki leczenia przy użyciu innych technik embolizacyjnych z udziałem chemioterapeutyków są podobne, ale chemoembolizacja z cząsteczkami uwalniającymi cytostatyki (TACE-DEB) jest związana z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych niż konwencjonalna TACE. TACE nie jest rekomendowana u pacjentów z wodobrzuszem, niewydolną wątrobą, naciekaniem przez guz żyły wrotnej lub przerzutami pozawątrobowymi. Wewnętrzne napromienianie guza izotopami ¹³¹I lub ⁹⁰Y przynosi obiecujące rezultaty przy zadawalającym profilu bezpieczeństwa, ale ze względu na małą liczbę badań metody te nie mogą być obecnie rekomendowane jako terapia standardowa. Nie ma podstaw do rekomendowania embolizacji bez użycia chemioterapeutyku, selektywnej przestętniczej chemioterapii lub dotętnicznej infuzji lipiodolu. Zewnętrzna radioterapia nie jest obecnie rekomendowana.</p> <p>Sorafenib jest metodą systemowego leczenia pierwszej linii chorych z zaawansowanym HCC (BCLC-C) i dobrą funkcją wątroby (klasa A według klasyfikacji Childa-Pugha). Lek jest także zalecany w przypadku progresji nowotworu pierwotnie leczonego metodami lokoregionalnymi. Nie ma obecnie markerów serologicznych ani molekularnych przewidujących odpowiedź na leczenie sorafenibem. Nie ma obecnie leczenia drugiej linii u chorych, którzy nie odpowiedzieli, lub nie tolerują sorafenibu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Chorzy w stadium guza BCLC-D powinni zostać poddani opiece paliatywnej obejmującej leczenie przeciwbólowe oraz opiekę dietetyka i psychologa. Nie należy włączać pacjentów w tym stadium choroby do badań klinicznych.</p> <p>Radioterapia może być stosowana u chorych z przerzutami raka w kościach (leczenie paliatywne zmniejszające nasilenie bólu).</p> <p>Tamoksyfen, immunoterapia, statyny, leki przeciwandrogenowe i ziołowe nie są zalecane w leczeniu HCC.</p>
AG/CA 2016 (Australia)	<p>Leczenie choroby nawracającej będzie zależec od lokalizacji, zakresu nawracającej lub przerzutowej choroby, stanu sprawności, wcześniejszego leczenia i preferencji pacjenta. Leczenie może obejmować chirurgię, transplantację, miejscową terapię ablacyjną, radioterapię i/lub terapię lekową. Leczenie może również obejmować udział w badaniu klinicznym. Omówienie leczenia może obejmować planowanie zaawansowanej opieki i skierowanie do innych pracowników służby zdrowia.</p> <p>Wytyczne nie wymieniają poszczególnych preparatów terapii systemowej i nie adresują postępowania w przypadku niepowodzenia jednej terapii systemowej.</p>
PTOK 2013 (Polska)	<p>Kandydatami do leczenia systemowego są chorzy na HCC, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego lub z progresją po leczeniu miejscowym. Ze względu na ograniczoną skuteczność chemioterapii (CTH) nie jest zalecaną metodą leczenia tego nowotworu.</p> <p>Dość powszechnie stosowano doksorubicynę, chociaż takie postępowanie nie było poparte dowodami naukowymi. Częstość odpowiedzi obiektywnych na ten lek wynosi około 10%, ale leczenie nie ma wpływu na czas przeżycia. Wielolekowa CTH nieco zwiększa częstość odpowiedzi kosztem większej toksyczności i nie poprawia rokowania.</p> <p>Jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia, jest sorafenib (800 mg dziennie doustnie w 2 dawkach). Jego skuteczność w porównaniu z placebo u chorych w dobrym stanie sprawności (stopnie 0-1 wg klasyfikacji WHO) i z zachowaną funkcją wątroby (kategoria A wg skali Child-Pugh) wykazano w dwóch próbach z losowym doбором chorych.</p> <p>Dane dotyczące stosowania sorafenibu u chorych w stanie czynnościowym wątroby w kategorii B według skali Child-Pugh pochodzą wyłącznie z badań bez grupy kontrolnej i nie stanowią podstawy do zalecania leku. Leczenie sorafenibem prowadzi się do stwierdzenia progresji, wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub pogorszenia jakości życia. Do najczęściej występujących powikłań należą: biegunka, zespół zmęczenia, utrata masy ciała oraz toksyczności skórne.</p> <p>Niewydolność wątroby (kategoria C wg skali Child-Pugh) wyklucza aktywne leczenie systemowe; w takim przypadku jedyną opcją terapeutyczną jest staranne postępowanie objawowe.</p> <p>Wytyczne nie adresują postępowania po nieskuteczności sorafenibu ani nie uwzględniają terapii najnowszych generacji, lecz należy mieć na uwadze, iż są to wytyczne relatywnie stare, na granicy aktualności.</p>

Polskie wytyczne wskazują na brak opcji terapeutycznych w przypadku pacjentów po uprzednim leczeniu sorafenibem, co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną. Przy interpretacji polskich zaleceń należy jednak mieć na uwadze, że są to wytyczne mało aktualne, wydane ponad 5 lat temu, przez co nie uwzględniają wyników najnowszych badań. Wytyczne europejskie, jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii wskazują m.in. na kabozantynib - w przypadku wytycznych ESMO zastosowanie kabozantynibu w tej populacji pacjentów otrzymało rekomendację IA, co wskazuje na dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych, a także na silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie, mimo iż wskazano, że na moment wydania zaleceń lek wciąż oczekuje na rejestrację EMA w analizowanym wskazaniu. Wytyczne EASL podkreślają, iż w ostatnim czasie wykazano korzyści w zakresie przeżywalności wskutek zastosowania kabozantynibu w porównaniu z placebo w tym wskazaniu, jednak w czasie pisania zaleceń nie było dostatecznie dojrzałych dowodów, aby zawrzeć lek w zasadniczej części zaleceń. Amerykańskie wytyczne NCCN zalecają kabozantynib w leczeniu kolejnej linii po progresji choroby, określając kategorię rekomendacji jako 1, tj. rekomendacja na podstawie dowodu

o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN.

Podsumowując, mimo iż kabozantynib jest nowym lekiem, dopiero niedawno (listopad 2018) zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu, wytyczne kliniczne dużych i istotnych organizacji zarówno europejskich, jak i międzynarodowych wskazują na potencjalną korzyść kliniczną z zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego drugiej i kolejnej linii, popartą wysokiej jakości dowodami z randomizowanego badania klinicznego.

2.9 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Cabometyx jest węższe niż wskazanie rejestracyjne, gdyż ze względu na warunki polskiej praktyki postępowania w HCC, kabozantynib może stanowić wyłącznie drugą linię leczenia, po uprzednim leczeniu sorafenibem, jako że w tym wskazaniu nie ma zarejestrowanych żadnych schematów chemioterapii, które mogłyby zostać zastosowane przed zastosowaniem sorafenibu lub po nim.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu kabozantynibu w leczeniu raka wątroby do obrotu została wydana 22 listopada 2018 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kabozantynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 11. podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Cabometyx].

Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cabometyx®, tabletki powlekane 60 mg, 40 mg, 20 mg, 30 sztuk EAN (3582186003961 - 60 mg; 3582186003954 - 40 mg; 3582186003947 - 20 mg).
Kod ATC	ATC L01XE26.
Substancja czynna	(S)-jabłczan kabozantynibu.
Wnioskowane wskazanie	Rak wątrobowokomórkowy (HCC) Produkt leczniczy CABOMETRYX jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Cabometyx® wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
Droga podania	Podawanie doustne.
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.

Źródło: ChPL Cabometyx

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 12. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Komisja Europejska: 22 listopada 2018 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC): <ul style="list-style-type: none"> ○ u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka; ○ u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF); • raka wątrobowokomórkowego (HCC): <ul style="list-style-type: none"> ○ u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC):
 - u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka;
 - u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF);
- raka wątrobowokomórkowego (HCC):
 - u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Produkty lecznicze Cabometyx (kabozantynib) w tabletkach i Cometriq (kabozantynib) w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie.

Jeśli pacjent musi zmienić leczenie z kabozantynibu w postaci kapsułek na kabozantynib w tabletkach, powinien kontynuować leczenie produktem Cabometyx w dawce nie większej niż 60 mg lub aktualnie stosowanej dawce produktu Cometriq (w zależności od tego, która jest mniejsza).

Zalecana dawka produktu Cabometyx w RCC i HCC wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Postępowanie w razie podejrzewanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu Cabometyx. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3.

lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane.

W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4. Należy rozważyć wybór alternatywnego, jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który ma minimalne działanie indukujące lub hamujące CYP3A4, bądź nie ma na niego żadnego wpływu.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Rasa

Doświadczenie związane ze stosowaniem kabozantynibu u pacjentów rasy innej niż kaukaska jest ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. 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.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Zalecana dawka kabozantynibu dla pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby wynosi 40 mg raz na dobę. Pacjenci powinni być obserwowani w kierunku zdarzeń niepożądanych i w razie potrzeby należy zmodyfikować dawkę lub czasowo wstrzymać podawanie produktu. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności serca

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Dane nie są dostępne.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych, kod ATC: L01XE26.

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 czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania kabozantynibu, a prawdopodobne objawy przedawkowania nie zostały określone. W przypadku podejrzanego przedawkowania, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu i zastosować leczenie podtrzymujące. Kliniczne laboratoryjne parametry metabolizmu należy kontrolować co najmniej raz w tygodniu lub tak często, jak będzie to wskazane klinicznie, aby ocenić zachodzące zmiany. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) to biegunka, nadciśnienie tętnicze, odwodnienie, hiponatremia, nudności, zmniejszone łaknienie, zatorowość, zmęczenie, hipomagnezemia, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. PPES).

Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z RCC to biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, podwyższona aktywność AspAT i AlAT, nudności, zmniejszenie apetytu, PPES, zaburzenia smaku, zmniejszenie liczby płytek krwi, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, wymioty, zmniejszenie masy ciała, niestrawność oraz zaparcia.

Nadciśnienie tętnicze obserwowano częściej w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (67%) w porównaniu z pacjentami z RCC, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (37%).

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji HCC (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) to encefalopatia wątrobowa, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, astenia i biegunka.

Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z HCC to biegunka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zmęczenie, zmniejszone łaknienie, nadciśnienie tętnicze i nudności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej są uporządkowane zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 13. Działania niepożądane zgłaszane w związku z kabozantynibem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	ropień	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	neutropenia, małopłytkowość	limfopenia	-
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia	odwodnienie, hiperglikemia, hipoglikemia, hipofosfatemia, hypoalbuminemia, hiponatremia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperbilirubinemia	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy	obwodowa neuropatia czuciowa	drgawki	incydent naczyniowo-mózgowy
Zaburzenia ucha i błędnika	-	szumy uszne	-	-
Zaburzenia serca	-	-	-	zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, krwotok	zakrzepica żył, zakrzepica tętnicza	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia, duszność, kaszel	zatorowość płucna	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, ból nadbrzusza	perforacja przewodu pokarmowego, przetoka, refluks żołądkowo-przetykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej	zapalenie trzustki, ból języka	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	encefalopatia wątrobowa	cholestatyczne zapalenie wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka	świąd, trądzikopodobne zapalenie skóry, suchość skóry, łysienie, zmiana koloru włosów	-	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyn	skurcze mięśni, bóle stawów	martwica kości szczęki	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	białkomocz	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęk obwodowy	-	-	-
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności ALAT, AspAT w surowicy	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek	zwiększenie stężenia triglicerydów	
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach	-	-	zaburzenia gojenia ran	-

3.1.8 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Cabometyx powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie (od maja 2018 r.) kabozantynib (Cabometyx®) jest refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

Wnioskowane warunki refundacji dla

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla kabozantynibu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. Wynika to zapewne z faktu, iż jest to nowe, niedawno zarejestrowane wskazanie. W związku z tym, w Tab. 15. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące zastosowania jakiegokolwiek terapii w raku wątrobowokomórkowym.

Zidentyfikowano dwie oceny AOTMiT z zakresu terapii raka wątrobowokomórkowego (kod ICD-10: C.22.0 Rak komórek wątroby) - z 2017 roku dotyczącą zastosowania regorafenibu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, a także z 2012 roku dotyczącą zastosowania sorafenibu w ramach programu lekowego (rozszerzenie programu lekowego).

W przypadku sorafenibu AOTMiT nie przychyliła się do wniosku o zmianę programu lekowego, jednak rekomendowała utrzymanie finansowania leku na dotychczasowych zasadach. Lek ten jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.5 i nie może stanowić technologii opcjonalnej dla wnioskowanego leku, jako iż wnioskowana populacja obejmuje pacjentów po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu sorafenibem.

W przypadku regorafenibu, wnioskodawca oparł analizę na badaniu dotyczącym populacji po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, a więc jest to populacja węższa niż populacja objęta niniejszym wnioskiem (tj. nieskuteczność lub nietolerancja sorafenibu, co jest bliższe zapisom programu lekowego). Choć w Stanowisku Rady Przejrzystości wskazano, iż jedyną alternatywną technologią terapeutyczną jest leczenie chirurgiczne (niemniej kryterium włączenia do programu lekowego jest brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność) oraz transplantacja (które jednak nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia lub wskazana - jednym z przeciwwskazań jest np. obecność przerzutów - przyp. aut.), a więc leczenie farmakologiczne stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy pacjentów, to jednak wydano negatywną opinię, której podstawą była mała liczebność pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie regorafenibem.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii raka wątroby.

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMAOTMiT
Regorafenib (ratunkowy dostęp do technologii lekowych)			
Opinia Rady Przejrzystości i nr 387/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku	Rak wątrobowo komórkowy (ICD10: C22.0)	<u>Rekomendacja:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C20.0). <u>Uzasadnienie:</u>	<u>Rekomendacja:</u>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Prezesa AOTMiT nr 12/2017 z dnia 29 listopada 2017 r.		<p>Dostępne jest wyłącznie jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy (RESORCE) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo regorafenibu w populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, u których wystąpiła progresja choroby mimo leczenia sorafenibem. Korzyść bezwzględna (w odniesieniu do mediany czasu przeżycia całkowitego - OS) z leczenia regorafenibem wynosi 2,8 miesiąca. Analiza podgrup wskazuje na korzyść ze stosowania regorafenibu, ale w niektórych podgrupach wynik nie był istotny statystycznie.</p> <p>Głównym argumentem decyzji jest mała liczebność pacjentów odpowiadających na leczenie.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody nie są wystarczające aby jednoznacznie stwierdzić skuteczność wnioskowanej technologii względem komparatorów.</p>
Sorafenib (program lekowy)			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości i nr 89/2012 z dnia 15 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 79/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 października 2012 r.</p>	<p>Leczenie raka wątrobowo komórkowego (ICD-10 C 22.0)</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu przedmiotowego programu „Leczenie raka wątrobowokomórkowego”.</p> <p>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></p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach proponowanego, uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0), uważając za zasadne finansowanie produktu na dotychczasowych zasadach, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>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). 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 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, 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>

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla kabozantynibu stosowanego w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 03.12.2018):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://hsric.nlm.nih.gov/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>

- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- 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/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Na żadnej z wymienionych wyżej stron nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu, tj. w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Wynika to zapewne z faktu, iż jest to nowe wskazanie. Na stronie brytyjskiej agencji NICE pojawia się informacja o pracach nad rekomendacją dla kabozantynibu stosowanego w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym po wcześniejszej terapii [NICE kabozantynib]. Ze względu na aktualizację danych przez Zleceniodawcę, prace nad rekomendacją zostały tymczasowo zawieszono, a czas wydania ostatecznego stanowiska nie jest jeszcze znany.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją iustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016]

Obecnie leczenie pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym odbywa się w ramach programu lekowego:

- B.5. Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0).

W ramach powyższego programu lekowego stosowana jest wyłącznie jedna substancja czynna - sorafenib. Co istotne, kryterium uniemożliwiającym włączenie do programu jest przebyta chemioterapia lub innego rodzaju farmakologiczne leczenie z powodu raka wątrobowokomórkowego, co w praktyce oznacza, że program dotyczy wyłącznie pierwszej linii leczenia i nie przewiduje dalszych linii terapeutycznych ani postępowania w sytuacji, gdy sorafenib okaże się nieskuteczny lub nietolerowany.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. [Obwieszczenie MZ], obecnie nie ma refundowanej żadnej terapii dedykowanej pacjentom w drugiej linii leczenia raka wątrobowokomórkowego, tj. pacjentom uprzednio leczonym sorafenibem. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniała w tym wskazaniu regorafenib stosowany w ramach leczenia ratunkowego, jednak opinia zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT była negatywna, jako że uznano, iż dostępne dowody nie są wystarczające aby jednoznacznie stwierdzić skuteczność wnioskowanej technologii względem komparatorów, a liczebność pacjentów odpowiadających na leczenie określono jako małą. Stanowi to niezaspokojoną potrzebę medyczną, którą zaspokoić mogłoby objęcie refundacją kabozantynibu. W praktyce, u tych pacjentów obecnie stosuje się najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

W poniższej tabeli przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> , BSC)	Obecnie jest to jedyna dostępna w Polsce opcja terapeutyczna u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, u których leczenie sorafenibem okazało się nieskuteczne lub nietolerowane.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.*

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce, pacjenci uprzednio leczeni sorafenibem nie mają dostępnej żadnej refundowanej aktywnej terapii. W tej grupie pacjentów, zgodnie z wytycznymi klinicznymi stosuje się najlepsze leczenie wspomagające. U chorych z przerzutami raka w kościach, w ramach leczenia paliatywnego zmniejszającego nasilenie bólu, można zastosować radioterapię.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2017] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2007]:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).[†]

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

[†] Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania dotyczące efektywności praktycznej, a także opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, leczonych uprzednio sorafenibem, a także ocena aspektów ekonomicznych oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, uprzednio leczeni sorafenibem.
Interwencja (I)	Kabozantynib (Cabometyx®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Komparator (C)	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> , BSC).
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite,• przeżycie wolne od progresji,• odpowiedź na leczenie. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Badania pierwotne, obejmujące randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych, a także jakiegokolwiek opracowania adresujące temat efektywności praktycznej leku.

Aneks 1. Program lekowy

LECZENIE RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO PRZY ZASTOSOWANIU SUBSTANCJI CZYNNEJ KABOZANTYNU (ICD-10 C 22.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego. W przypadku pacjentów z marskością wątroby w wywiadzie ze zmianami o średnicy >1 cm możliwe jest 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, żyłnej wrotnej i równowagi, ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wyłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub równowagi (zmiana hipodensyjna); 2) brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność; 	<p>Dawkowanie leku w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia kabozantynem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie raka wątrobowokomórkowego histologiczne lub cytologiczne lub radiologiczne przy pomocy kontrastowej trójfazowej dynamicznej CT lub MRI (u pacjentów z marskością wątroby); 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, wapnia, białka, glukozy, albumin, AFP w surowicy; 4) oznaczenie antygenu HBS oraz przeciwciał anti-HCV w surowicy; 5) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego; 6) tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej (w celu oceny przerzutów pozawątrobowych);

<ul style="list-style-type: none"> 3) uprzednie nieskuteczne leczenie sorafenibem lub jego nietolerancja; 4) stan sprawności 0-1 według WHO; 5) czynnościowy stan wątroby w kategorii A lub B na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh; 6) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami RECIST; 7) wskaźniki morfologii krwi: <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,5 g/dl, b) liczba granulocytów większa lub równa $1,0 \times 10^9/l$, c) liczba płytek większa lub równa $60 \times 10^9/l$; 8) wskaźniki czynności nerek - stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5-krotności górnej granicy normy; 9) wskaźniki czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 3 mg/dl, b) stężenie AspAT i AlAT mniejsze lub równe 5-krotności górnej granicy normy, c) stężenie albumin większe lub równe 3 g/dl, d) INR mniejsze lub równe 2,3 lub czas protrombinowy przedłużony o maksymalnie 6 sekund powyżej górnej granicy normy; 10) u kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży na podstawie testu ciążowego. 		<ul style="list-style-type: none"> 7) RTG klatki piersiowej; 8) EKG; 9) próba ciążowa (u kobiet w wieku rozrodczym); 10) pomiar ciśnienia tętniczego. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): <ul style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny w surowicy, c) pomiar ciśnienia tętniczego, d) inne - w razie wskazań klinicznych; 2) nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): <ul style="list-style-type: none"> a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, c) tomografia komputerowa jamy brzusznej,
---	--	---

<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak udokumentowanego rozpoznania raka wątrobowokomórkowego zgodnie z kryteriami włączenia; 2) możliwość zastosowania leczenia miejscowego raka wątrobowokomórkowego; 3) brak wcześniejszego leczenia sorafenibem; 4) brak udokumentowanej nieskuteczności lub nietolerancji sofenibu; 5) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 6) stan sprawności 2-4 według WHO; 7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 8) obecność istotnych schorzeń współistniejących; 9) uszkodzenie szpiku kostnego, nerek lub wątroby (brak spełnienia laboratoryjnych kryteriów włączenia do programu); 10) ciąża lub karmienie piersią; 11) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji (u mężczyzn lub u kobiet w okresie prokreacyjnym). <p>3. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu</p>		<ol style="list-style-type: none"> d) RTG klatki piersiowej, e) EKG, f) inne badania - w razie wskazań klinicznych; <ol style="list-style-type: none"> 3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, c) tomografia komputerowa jamy brzusznej, d) RTG klatki piersiowej, e) EKG. <p>3. 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 lub w formie
---	--	--

<p>świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na kabozantynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą;2) obiektywna progresja choroby w trakcie stosowania leku;3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, w tym istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej;4) istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy;5) rezygnacja świadczeniobiorcy.		<p>elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	---

Spis rysunków

Rys. 1. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.5.	18
Rys. 2. Zapadalność na nowotwory wątroby wg KRN.	19
Rys. 3. Wartości obciążenia chorobą z powodu raka wątroby w Polsce - dane z lat 1990-2017 rok.....	21

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku wątrobowokomórkowym według UICC (7. edycja z 2010 roku).	12
Tab. 2. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku wątroby.	12
Tab. 3. Ocena w skali Childa-Pugha.	13
Tab. 4. Interpretacja wyniku w skali Childa-Pugha.	13
Tab. 5. Klasyfikacja Barcelońskiej Kliniki Raka Wątroby (BCLC).	14
Tab. 6. Zapadalność na nowotwory złośliwe wątroby (ICD-10: C.22) w Polsce.....	16
Tab. 7. Chorobowość nowotworów złośliwych wątroby (ICD-10: C.22) w Polsce.....	17
Tab. 8. Wartości obciążenia chorobą z powodu raka wątroby w Polsce - dane za 2017 rok.	20
Tab. 9. Receptory kinazy tyrozynowej, na które ukierunkowane są kabozantynib, regorafenib i sorafenib.	23
Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	27
Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	33
Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	34
Tab. 13. Działania niepożądane zgłaszane w związku z kabozantynibem.....	37
Tab. 14. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.....	39
Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii raka wątroby.	40
Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów.....	45
Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	49

Bibliografia

- AASLD 2018** Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358-380.
- Aftab 2011** Aftab DT, McDonald DM. MET and VEGF: synergistic targets in castration-resistant prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(10):703-9.
- AG/CA 2016** Australian Government/Cancer Australia; Cancer Council. Optimal cancer care pathway for people with hepatocellular carcinoma. 2016.
- AHS 2017** Alberta Health Services. Clinical Practice Guideline GI-007 Version 7. Hepatocellular Carcinoma. Effective Date: December 2017.
- APASL 2017** Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, Tateishi R, Han KH, Chawla YK, Shiina S, Jafri W, Payawal DA, Ohki T, Ogasawara S, Chen PJ, Lesmana CRA, Lesmana LA, Gani RA, Obi S, Dokmeci AK, Sarin SK. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology*. 2017 Jul;66(4):317-370.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- AOTMiT Regorafenib** Zlecenie AOTMiT 43/2018. Stivarga, regorafenib, tabletki powlekane à 40 mg we wskazaniu: rak odbytnicy (ICD-10: C20) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5431-43-2018-zlc> [Dostęp online: 2018.12.03].
- Balogh 2016** Balogh, J. et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* 3, 41-53 (2016).
- Barbara 1992** Barbara, L. et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 16, 132-7 (1992).
- Blachier 2013** Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D.C. & Roudot-Thoraval, F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 58, 593-608 (2013).
- Brizzi 2016** Brizzi, M.P., Pignataro, D., Tampellini, M., Scagliotti, G.V. & Di Maio, M. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: why so many failures in the development of new drugs? *Expert Rev Anticancer Ther* 16, 1053-62 (2016).
- Bruix 2011** Bruix, J. & Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53, 1020-2 (2011).
- Bruix 2016** Bruix, J.M., P.; Granito, A.; Huang, Y-H. Efficacy, safety, and health-related quality of life (HRQoL) of regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: Results of the international, double-blind phase 3 RESORCE trial. *Annals of Oncology* 27(2016).
- Bruix 2017** Bruix, J. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389, 56-66 (2017).
- Chen 2006** Chen, S.L. & Morgan, T.R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 3, 47-52 (2006).
- Cheng 2009** Cheng, A.L. 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. *Lancet Oncol* 10, 25-34 (2009).

ChPL Kabozantinib	https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Sorafenib	https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pl.pdf
Child 1964	CG. Child, JG. Turcotte. Surgery and portal hypertension.. „Major Probl Clin Surg”. 1, s. 1-85, 1964.
Crissen 2014	Crissen, A.M. & Frenette, C. Current management of hepatocellular carcinoma. <i>Gastroenterol Hepatol (N Y)</i> 10, 153-61 (2014).
Davis 2008	Davis, G.L. et al. Hepatocellular carcinoma: management of an increasingly common problem. <i>Proc (Bayl Univ Med Cent)</i> 21, 266-80 (2008).
De 2013	De, P., Dryer, D., Otterstatter, M.C. & Semenciw, R. Canadian trends in liver cancer: a brief clinical and epidemiologic overview. <i>Curr Oncol</i> 20, e40-3 (2013).
Dhanasekaran 2016	Dhanasekaran, R., Bando, S. & Roberts, L.R. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances. <i>F1000Res</i> 5(2016).
EASL 2018	European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Hepatology</i> 69, 182-236 (2018).
EASL-EASD-EASO 2016	European Association for the Study of the, L., European Association for the Study of, D. & European Association for the Study of, O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. <i>J Hepatol</i> 64, 1388-402 (2016).
Ebara 1986	Ebara, M. et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. <i>Gastroenterology</i> 90, 289-98 (1986).
El-Serag 2011	El-Serag, H.B. Hepatocellular carcinoma. <i>N Engl J Med</i> 365, 1118-27 (2011).
El-Serag 2012	El-Serag, H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. <i>Gastroenterology</i> 142, 1264-1273 e1 (2012).
EMA 2017	European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
ESMO 2018	Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Rieke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv238-iv255.
FDA 2007	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
Forner 2018	Forner, A., Reig, M. & Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. <i>Lancet</i> 391, 1301-1314 (2018).
Gandhi 2014	Gandhi, S., Khubchandani, S. & Iyer, R. Quality of life and hepatocellular carcinoma. <i>J Gastrointest Oncol</i> 5, 296-317 (2014).
Gandini 2008	Gandini, S. et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. <i>Int J Cancer</i> 122, 155-64 (2008).
Gay 2017	Gay CM, Balaji K, Byers LA. Giving AXL the axe: targeting AXL in human malignancy. <i>Br J Cancer.</i> 2017;116(4):415-23.
GBD 2018	Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic

- Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):524-548.
<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp online: 2018.12.03].
- George 2018** George, J.R., M. Overview: Hepatocellular carcinoma - the future starts now. in *Cancer Forum* (Cancer Council; Clinical Oncology Society of Australia, 2018).
- Gherardi 2012** Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, Vande Woude G. Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(2):89-103.
- Globocan 2018** World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. Raport Globocan 2018. <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table> [dostęp online: 2018.12.03].
- Graham 2014** Graham DK, DeRyckere D, Davies KD, Earp HS. The TAM family: phosphatidylserine sensing receptor tyrosine kinases gone awry in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(12):769-85.
- ICGHN 2009** International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 49, 658-64 (2009).
- IPSEN 2018** IPSEN. Cabozantinib in advanced HCC: Treatment flow and TPP testing. (2018).
- Jemal 2011** Jemal, A. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61, 69-90 (2011).
- Jewell 2010** Jewell, J. & Sheron, N. Trends in European liver death rates: implications for alcohol policy. *Clin Med (Lond)* 10, 259-63 (2010).
- Kew 2013** Kew, M.C. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 22, 305-10 (2013).
- Kew 2014** Kew, M.C. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 3, 31-40 (2014).
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> [dostęp online: 2018.12.03].
- Kudo 2018** Kudo, M. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 391, 1163-1173 (2018).
- Lencioni 2010** Lencioni, R., Chen, X.P., Dagher, L. & Venook, A.P. Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: how can outcomes be improved? *Oncologist* 15 Suppl 4, 42-52 (2010).
- Li 2017** Li, L. & Yeo, W. Value of quality of life analysis in liver cancer: A clinician's perspective. *World J Hepatol* 9, 867-883 (2017).
- Liepa 2014** Liepa, A.M.C., S.D.; D'yachkova, Y.; et al.,. Economic burden of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in Spain among patients discontinuing first-line sorafenib. *Journal of Clinical Oncology* 32, 324-324 (2014).
- Lin 2004** Lin, M.H. et al. Hospice palliative care for patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Palliat Med* 18, 93-9 (2004).
- Llovet 1999** Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38.
- Llovet 2008** Llovet, J.M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359, 378-90 (2008).
- Medycyna Praktyczna** Medycyna Praktyczna Interna. Klasyfikacja Childa (zmodyfikowana przez Pugh'a) niewydolności wątroby. <https://www.mp.pl/interna/table/B16.7.12-1>. [Dostęp online: 2018.12.04]

Miaskowski 2004	Miaskowski, C., Dodd, M. & Lee, K. Symptom clusters: the new frontier in symptom management research. <i>J Natl Cancer Inst Monogr</i> , 17-21 (2004).
Morgan 2004	Morgan, T.R., Mandayam, S. & Jamal, M.M. Alcohol and hepatocellular carcinoma. <i>Gastroenterology</i> 127, S87-96 (2004).
NFZ IV. 2016	http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html
NFZ IV. 2017	http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html
NCCN 2018	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hepatobiliary Cancer. Version 5.2018 - November 19, 2018.
NICE kabozantynib	National Institute for Health and Care Excellence. Cabozantinib for treating advanced hepatocellular carcinoma after prior therapy [ID1243] In development [GID-TA10287]. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10287/documents/draft-scope-post-referral . [Dostęp online: 2018.12.04].
NICE regorafenib	National Institute for Health and Care Excellence. Regorafenib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma - Appraisal consultation document. (2017).
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
Orr 2014	Orr, J.G. et al. Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease. <i>J Hepatol</i> 61, 1158-65 (2014).
Owusu 2017	Owusu BY, Galemno R, Janetka J, Klampfer L. Hepatocyte Growth Factor, a Key Tumor-Promoting Factor in the Tumor Microenvironment. <i>Cancers</i> (Basel). 2017;9(4).
PTOK 2013	Potemski P, Polkowski W (red.), Nowotwory pokarmowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. [aktualizacja na dzień 02.12.2015]
Pugh 1973	RN. Pugh, IM. Murray-Lyon, JL. Dawson, MC. Pietroni i inni. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices.. „ <i>Br J Surg</i> ”. 60 (8), s. 646-9, sierpień 1973.
Qiao 2012	Qiao, C.X. et al. Health-related quality of life evaluated by tumor node metastasis staging system in patients with hepatocellular carcinoma. <i>World J Gastroenterol</i> 18, 2689-94 (2012).
Rakoski 2015	Rakoski, M.O.V., M.L. Palliative care for patients with end-stage liver disease: An overview. <i>Clin Liver Dis</i> 6, 19-21 (2015).
Rinella 2015	Rinella, M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. <i>JAMA</i> 313, 2263-73 (2015).
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Rozporządzenie PE i Rady 2014	http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN [Dostęp: 14.12.2018].
Sennino 2012a	Sennino B, Ishiguro-Oonuma T, Wei Y, Naylor RM, Williamson CW, Bhagwandin V, et al. Suppression of tumor invasion and metastasis by

- concurrent inhibition of c-Met and VEGF signaling in pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Discov.* 2012;2(3):270-87.
- Sennino 2012b** Sennino B, McDonald DM. Controlling escape from angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(10):699-709.
- Sheu 1985** Sheu, J.C. et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 89, 259-66 (1985).
- SHPTG 2016** Marcin Krawczyk¹, Michał P. Wasilewicz, Marek Hartleb, Maciej Krzakowski, Piotr Milkiewicz, Andrzej Habiór, Bogna Górnicka, Lech Cierpka, Robert Król, Halina Cichoż-Lach, Joanna Raszeja-Wyszomirska oraz członkowie Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego – rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. *Gastroenterologia Kliniczna* 2015, tom 7, nr 3, 65-89.
- Sun 2008** Sun, V.C. & Sarna, L. Symptom management in hepatocellular carcinoma. *Clin J Oncol Nurs* 12, 759-66 (2008).
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Red. Piotr Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Tidy 2015** Tidy, C. Primary liver cancer. (2015).
- Tinkle 2012** Tinkle, C.L. & Haas-Kogan, D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools. *Biologics* 6, 207-19 (2012).
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Vineis 2014** Vineis, P. & Wild, C.P. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet* 383, 549-57 (2014).
- Vogel 2017** Vogel, A.Q., S.; Kudo, M.; et al, . Health-related quality of Life (HRQOL) and disease symptoms in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated with lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR). *Annals of Oncology* 28(2017).
- Weledji 2014** Weledji, E.P., Enow Orock, G., Ngowe, M.N. & Nsagha, D.S. How grim is hepatocellular carcinoma? *Ann Med Surg (Lond)* 3, 71-6 (2014).
- WHO DALY** World Health Organisation. Global Health Observatory Data. Disability-adjusted life years (DALYs). http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/daly_rates/text/en/ [dostęp online: 2018.12.03].
- Wu 2017** Wu, J. The changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia versus United States and Europe. *Adv Mod Oncol Res* 3(S1), 51-58 (2017).
- You 2011** You WK, Sennino B, Williamson CW, Falcon B, Hashizume H, Yao LC, et al. VEGF and c-Met blockade amplify angiogenesis inhibition in pancreatic islet cancer. *Cancer Res.* 2011;71(14):4758-68.
- Zabora 2001** Zabora, J., BrintzenhofeSzoc, K., Curbow, B., Hooker, C. & Piantadosi, S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 10, 19-28 (2001).