



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Nexavar (sorafenib)

we wskazaniu:

rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0)
– rozsiew do kości

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.59.2020

Data ukończenia: 10.06.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bayer AG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer AG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer AG.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AFP	alfa-fetoproteina
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALP	fosfataza alkaliczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BCLC	ang. Barcelona Clinic Liver Cancer
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG PS	skala sprawności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group of Performance Status)
EHS	przerzuty pozawątrobowe (ang. extrahepatic spread)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FLC	wariant włóknisto-blaszkowy
GGT	gamma-glutarylo transpeptydaza
GIST	nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego
HCC	rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LEN	lenwantynib
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression - free survival)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
SH PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
SOR	sorafenib
SRE	powikłania kostne (ang. skeletal-related events)
TACE	ang. transarterial chemoembolization
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

TTP	czas do progresji choroby (ang. time to progression)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
Vp4	główna odnoga żyły wrotnej

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia	13
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	14
3.1. Przegląd Agencji.....	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	16
3.1.4. Wyniki badania REFLECT (Kudo 2018).....	18
3.1.5. Dodatkowe informacje.....	20
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	22
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	23
6. Konkurencyjność cenowa	26
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	27
8. Piśmiennictwo.....	28
9. Załączniki	29
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	29

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25 maja 2020 r., znak PLD.4530.1129.2020.AK (data wpływu do Agencji 25.05.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Na podstawie informacji ze zlecenia MZ **określono, że niniejsza ocena dotyczy zastosowania sorafenibu w monoterapii w ramach I linii leczenia systemowego chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i rozsiewem do kości.**

W 2012 roku w Agencji poddany ocenie został wniosek rozszerzenia programu lekowego B.5 „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”, w ramach którego refundowany jest sorafenib, o populację pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym. Zarówno Rada Przejrzystości (stanowisko nr 89/2012 z dn. 15.10.2012 r.), jak i Prezes AOTM (rekomendacja nr 79/2012 z dn. 15.10.2012 r.) uznali za niezasadne rozszerzenie istniejącego PL o tę populację. Jako uzasadnienie podano wyniki podgrupy pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym (do płuc i węzłów chłonnych) z badania rejestracyjnego dla sorafenibu (Llovet 2008) w tym wskazaniu. „W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czas przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie.”

Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Uważa się, że głównym czynnikiem etiologicznym jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C.

Rak ten stanowi ponad 90% pierwotnych raków wątroby. Częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (2,5:1). Największa zachorowalność na ten nowotwór obserwowana jest w 6-7. dekadzie życia. W Europie występowanie raka wątroby waha się od około 5 na 100 tysięcy ludności (Europa Zachodnia, Północna i Centralna) do 10,5 na 100 tysięcy ludności w regionie basenu Morza Śródziemnego. W ostatnich latach w krajach rozwiniętych, szczególnie w Europie i USA, obserwuje się znaczny wzrost zachorowań na raka wątroby. Wg prof. M. Krzakowskiego HCC jest w Polsce rozpoznawany rocznie u około 1400 chorych, a przerzuty w kościach mogą występować u ok. 25% chorych (trzecia najczęstsza lokalizacja przerzutów po węzłach chłonnych i płucach).

Oczekiwany czas przeżycia chorych w stadium BCLC C, w tym chorych z przerzutami pozawątrobowymi wg wytycznych EASL 2018 wynosi 6-8 mies. (prawdopodobieństwo przeżycia roku – 25%).

Dane dotyczące przeżycia chorych z HCC i przerzutami do kości w dostępnej literaturze są zróżnicowane. W badaniu Bhatia 2017 wskazano na medianę przeżycia w tej grupie w zakresie 1-2 mies., przy czym w ramach przeprowadzonej w tym badaniu obserwacji wśród 20 chorych osiągnięto medianę przeżycia po zdiagnozowaniu przerzutów wynoszącą 86 dni (zakres: 0-2449). W publikacji Harding 2018, w ramach której dokonano obserwacji wyników 459 chorych z przerzutami pozawątrobowymi, stwierdzono natomiast, że przerzuty do kości nie są związane z gorszym rokowaniem, jednak występujące z ich powodu powikłania kostne (ang. skeletal-related events, SRE) są niezależnym czynnikiem prowadzącym do złego rokowania (zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej ryzyko zgonu wzrasta ponad dwukrotnie w przypadku wystąpienia SRE przy medianie okresu obserwacji wynoszącym 6 mies).

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Ankietowani eksperci kliniczni, którzy przekazali Agencji opinie w sprawie niniejszej oceny, jako skutki następstw rozpatrywanego wskazania wymienili: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego I etapu przeglądu poszukiwano dowodów dotyczących zastosowania sorafenibu w populacji chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i rozsiewem do kości. Odnaleziono 9 opisów przypadków:

- 7 w ramach retrospektywnego jednoośrodkowego (Stany Zjednoczone) badania obserwacyjnego Bhatia 2017, dotyczącego częstości występowania, znaczenia prognostycznego i postępowania w raku wątrobowokomórkowym z przerzutami do kości;
- 2 w ramach serii przypadków Monteserin 2017, opisującej chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i przerzutami do kości w momencie diagnozy.

Zdecydowano również o dodatkowym włączeniu retrospektywnego badania obserwacyjnego Harding 2018, którego celem podobnie, jak w przypadku badania Bhatia 2017 była ocena częstotliwości oraz śmiertelności związanej z przerzutami do kości w przebiegu HCC. Badanie nie spełniło kryteriów włączenia ze względu na brak danych odnośnie liczby chorych leczonych sorafenibem.

Ponadto z uwagi na nieliczne doniesienia dotyczące zastosowania sorafenibu w populacji docelowej, a także opinie ekspertów klinicznych, na podstawie których można uznać, że możliwe jest odniesienie wyników dot. chorych z HCC i przerzutami pozawątrobowymi (tj. populacji szerszej) do populacji chorych z HCC i przerzutami do kości, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowo II etapu przeglądu, w którym poszukiwano dowodów dotyczących zastosowania sorafenibu w populacji chorych z przerzutami pozawątrobowymi. Wyszukiwanie zawężono do randomizowanych badań kontrolowanych porównujących sorafenib z technologią alternatywną – lenwatynibem. W jego wyniku odnaleziono jedno badanie RCT Kudo 2018 przeprowadzone w populacji chorych z nieresekcyjnym HCC, w ramach którego zostały przedstawione wyniki dla podgrupy pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej.

Populacja chorych z HCC i rozsiewem do kości

W badaniu Bhatia 2017 podano wyniki obserwacji 7 chorych z HCC i przerzutami do kości, u których stosowano sorafenib jako jedyną terapię systemową. W przypadku 5 chorych oprócz sorafenibu zastosowano również radioterapię na zmiany kostne. Nie wskazano, czy terapie te były stosowane jednocześnie.

Czas przeżycia od momentu zdiagnozowania przerzutów do kości w analizowanej podgrupie chorych wyniósł od 16 do 1075 dni. W przypadku chorych, u których zastosowano zarówno radioterapię, jak i sorafenib zakres osiągniętego czasu przeżycia po diagnozie przerzutów do kości był analogiczny. Dwóch pacjentów, u których zastosowano jedynie sorafenib osiągnęło przeżycie wynoszące 142 i 197 dni.

W serii przypadków Monteserin 2017 opisano wyniki leczenia 2 mężczyzn (64 i 66 lat) z rakiem wątrobowokomórkowym i przerzutami do kości w momencie diagnozy, u których zastosowano sorafenib. W obu przypadkach przerzuty kostne zlokalizowane były w okolicy biodrowej.

Zgodnie z opisem zawartym w publikacji Monteserin 2017 u jednego z mężczyzn początkowo zastosowano radioterapię, a w momencie uzyskania złagodzenia bólu i dyskomfortu pacjenta, rozpoczęto terapię sorafenibem. Obserwowano poprawę ogólnego stanu zdrowia do osiągnięcia wyniku w skali ECOG równego 0 oraz regresję zmian zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzwątrobowych w ocenie radiologicznej. Podano informację, że wystąpiły niegroźne zdarzenia niepożądane przy pełnej dawce (nie zdefiniowano znaczenia pełnej dawki). W momencie redagowania publikacji pacjent kontynuował terapię sorafenibem. Przeżycie chorego od momentu rozpoczęcia terapii sorafenibem wyniosło co najmniej 881 dni, czyli 2,4 roku.

W przypadku drugiego chorego wystąpiło samoistne złamanie lewej kości biodrowej wymagające zastosowania całkowitej protezy biodra. Terapia sorafenibem do momentu progresji w ocenie radiologicznej trwała ponad rok (ok. 410 dni). Czas przeżycia pacjenta od momentu rozpoczęcia terapii sorafenibem wyniósł 763 dni, tj. ok. 2 lata.

W badaniu Harding 2018 uczestniczyło 459 chorych z HCC i przerzutami pozawątrobowymi. W analizowanej kohorcie 151 pacjentów miało przerzuty do kości, w tym 128 jako pierwsze przerzuty pozawątrobowe. Mediana okresu obserwacji całej kohorty wyniosła 6 mies. (zakres: 0,03-72).

W publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych na temat rodzaju terapii zastosowanej u analizowanych pacjentów. Przedstawiono jednak wyniki analizy korelacji różnych czynników z wystąpieniem powikłań kostnych (SRE, ang. skeletal-related event). Wg nich terapia sorafenibem jest związana z IS niższym ryzykiem wystąpienia SRE o 60% (HR=0,4; 95% CI: 0,19-0,77, p<0,02).

Populacja chorych z HCC i przerzutami pozawątrobowymi

W randomizowanym badaniu REFLECT (Kudo 2018) przedstawiono wyniki porównania skuteczności lenwatynibu i sorafenibu w subpopulacji pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi (EHS, ang. extrahepatic

spread) i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej. W publikacji nie sprecyzowano do jakich narządów występowały te przerzuty.

W ramach tej subpopulacji dla porównania SOR vs LEN wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego (mediana OS: SOR – 9,8 mies., LEN – 11,5 mies.) oraz brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia bez progresji choroby (mediana PFS: SOR – 3,6 mies., LEN – 7,3 mies.). Wykazano również, że prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej leczonych sorafenibem było istotnie statystycznie o 61% mniejsze względem analogicznej podgrupy przyjmującej lenwatynib, a także, iż wśród pacjentów z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej leczonych sorafenibem ryzyko wystąpienia progresji było istotnie statystycznie o 12% wyższe niż w grupie lenwatynibu. Mediana TTP wyniosła 3,6 i 7,4 mies. odpowiednio dla sorafenibu i lenwatynibu.

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

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Rozpatrywane w niniejszym raporcie wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nexavar. W ocenie EMA relacja korzyści do ryzyka stosowania sorafenibu w przypadku pacjentów z HCC jest pozytywna. Jednocześnie w EPAR dla leku Nexavar w ramach ww. oceny zwrócono uwagę na mniejszą skuteczność sorafenibu w przypadku chorych z przerzutami.

Ankietowany przez Agencję ekspert, dr Wiesław Bal, określił relację korzyści zdrowotnych do ryzyka w ocenianej podgrupie jako: „umiarkowana korzyść, ryzyko niewielkie” dodając jednocześnie, iż „można śmiało powiedzieć, że wobec złego rokowania i tym samym krótkiego przeżycia chorych, wyniki leczenia sorafenibem chorych na HCC z przerzutami do kości i bez będą zbliżone”. Prof. M. Krzakowski odnośnie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka wskazał, że „tolerancja leczenia sorafenibem jest dość dobra (niepożądane działania w stopniu 3. lub bardziej nasilonych dotyczą ok. 10% chorych), ale w zestawieniu z różnicą pod względem mediany czasu przeżycia całkowitego wobec placebo wynoszącą 2,8 miesiąca – przewaga korzyści nad ryzykiem jest bardzo niewielka”, a „należy pamiętać, że korzyści odnoszą chorzy w dobrym stanie sprawności i z prawidłowymi wskaźnikami czynności wątroby”.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono pięć dokumentów opisujących wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego: wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SH PTG) oraz wytyczne zagraniczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Association for the Study of the Liver (EASL) i European Society for Medical Oncology (ESMO). Wszystkie wymienione wytyczne rekomendują, aby u pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym w I linii leczenia stosować sorafenib. Wytyczne nie różnicują postępowania w zależności od lokalizacji przerzutów.

Trzy najnowsze dokumenty zawierające wytyczne europejskie i amerykańskie rekomendują lenwatynib jako technologię alternatywną dla sorafenibu. Lenwatynib wymieniany jest na równi z sorafenibem, posiadając tą samą siłę zaleceń.

W związku z powyższym za technologię alternatywną w niniejszym opracowaniu przyjęto lenwatynib.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ, oceniana terapia (okres 3 mies.) obejmuje 3 opakowania leku Nexavar po 112 tabletek, po 200 mg, a jej koszt to [REDAKTOWANE] netto, czyli [REDAKTOWANE] brutto dla jednego pacjenta. Uwzględniając natomiast koszt stosowania leku Nexavar 200 mg na podstawie danych zawartych w Obwieszczeniu MZ z dnia 18 lutego 2020 r. powyższy koszt wyniósłby 43 002,99 PLN brutto.

Jako technologię alternatywną, na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych uznano lenwatynib (produkt Lenvima). Nie odnaleziono danych dotyczących ceny produktu leczniczego Lenvima na rynku polskim.

Zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W ramach prac nad niniejszym raportem otrzymano 2 opinie ekspertów. Według opinii dr. Wojciecha Bala liczebność populacji docelowej wyniesie ok. 20 pacjentów. Według prof. Macieja Krzakowskiego liczba pacjentów może wynieść około 300 chorych rocznie.

Przy założeniu minimalnej wskazanej liczebności populacji docelowej tj. 20 pacjentów oraz liczby opakowań leku Nexavar wskazanych w informacjach do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii ocenianą interwencją wynosi [REDACTED] brutto na podstawie danych kosztowych ze zlecenia MZ oraz 860 060 PLN w przypadku kosztu sorafenibu przyjętego na podstawie obwieszczenia MZ.

Z kolei przy założeniu maksymalnej wskazanej przez eksperta liczebności populacji docelowej tj. 300 pacjentów oraz liczby opakowań leku Nexavar wskazanych w informacjach do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii ocenianą interwencją wynosi [REDACTED] brutto na podstawie danych kosztowych ze zlecenia MZ oraz 12 900 897 PLN w przypadku kosztu sorafenibu przyjętego na podstawie obwieszczenia MZ.

W przypadku technologii alternatywnej koszt stosowania leku Lenvima (lenwatynib) nie jest znany, w związku z tym niemożliwe jest obliczenie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25 maja 2020 r., znak PLD.4530.1129.2020.AK (data wpływu do Agencji 25.05.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Wraz ze zleceniem przekazano dodatkowe informacje dot. pacjenta, dla którego wniosek stał się podstawą ww. zlecenia: U pacjenta przeprowadzono:

- 2x leczenie chirurgiczne,
- 3x chemoembolizację TACE,
- radioterapię paliatywną na obszar kości;

Ze względu na przerzuty do kości brak jest możliwości zastosowania u pacjenta sorafenibu w ramach programu lekowego B.5, co w swojej opinii podkreślił również ankietowany przez AOTMiT ekspert kliniczny, prof. M. Krzakowski.

Na podstawie powyższych informacji określono, że niniejsza ocena dotyczy zastosowania sorafenibu w monoterapii w ramach I linii leczenia systemowego chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i rozsiewem do kości.

W 2012 roku w Agencji poddany ocenie został wniosek rozszerzenia programu lekowego B.5 „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”, w ramach którego refundowany jest sorafenib, o populację pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym. Zarówno Rada Przejrzystości (stanowisko nr 89/2012 z dn. 15.10.2012 r.), jak i Prezes AOTM (rekomendacja nr 79/2012 z dn. 15.10.2012 r.) uznali za niezasadne rozszerzenie istniejącego PL o tę populację. Jako uzasadnienie podawano wyniki podgrupy pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym (do płuc i węzłów chłonnych) z badania rejestracyjnego dla sorafenibu (Llovet 2008) w tym wskazaniu. Zarówno wg członków RP jak i Prezesa AOTM „skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż w przypadku zmian nowotworowych ograniczonych do wątroby. W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czas przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie”.

Oprócz programu lekowego B.5 produkt leczniczy Nexavar jest obecnie refundowany również w ramach programów lekowych B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48) oraz B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

2.1. Problem zdrowotny

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

Definicja

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Uważa się, że głównym czynnikiem etiologicznym jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym: środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne), alkohol i palenie tytoniu. Inne czynniki rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne i cukrzyca.

Klasyczna postać HCC w nieuszkodzonej wątrobie występuje rzadko. Większość przypadków bez marskości wątroby to tzw. wariant włóknisto-błazkowy (FLC) rozwijający się głównie u młodych ludzi (w wieku 20-30 lat) bez związku z wirusami hepatotropowymi. Nie towarzyszy mu zwiększone stężenie AFP w surowicy, a postać ta stanowi 1-9% wszystkich HCC.

Zaawansowanie raka wątrobowokomórkowego mierzone jest przy pomocy klasyfikacji barcelońskiej BCLC (tabela poniżej).

Tabela 1. Klasyfikacja Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) chorych na raka wątrobowokomórkowego wraz z ocenianymi parametrami (Komorowski 2013)

Rak wątrobowokomórkowy	Stopień i definicja wg BCLC
ECOG PS 0, Child-Pugh A	0 guz < 2 cm, rak in situ
ECOG PS 0-2, Child-Pugh A-B	A guz > 2 cm średnicy lub ≤ 3 guzów ≤ 3 cm średnicy, ECOG PS 0
	B wiele guzów bez objawów i bez cech naciekania, ECOG PS 0
	C guzy powodujące objawy, ECOG PS 1-2, naciekanie żyły wrotnej lub jej rozgałęzień, przerzuty pozawątrobowe (N1, M1)
ECOG PS 2, Child-Pugh C	B guzy powodujące znaczne objawy, ECOG PS 3-4

Skróty: ECOG PS – stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group, BCLC - klasyfikacja barcelońska zaawansowanie raka wątrobowokomórkowego

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Rak wątroby stanowi ponad 90% pierwotnych raków wątroby. Częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (2,5:1). Największa zachorowalność na ten nowotwór obserwowana jest w 6-7. dekadzie życia. Rozkład występowania raka wątroby na świecie nie jest równomierny – najwięcej przypadków rejestruje się na Dalekim Wschodzie i w podzwrotnikowych regionach Afryki. W Europie występowanie raka wątroby waha się od około 5 na 100 tysięcy ludności (Europa Zachodnia, Północna i Centralna) do 10,5 na 100 tysięcy ludności w regionie basenu Morza Śródziemnego. W ostatnich latach w krajach rozwiniętych, szczególnie w Europie i USA, obserwuje się znaczny wzrost zachorowań na raka wątroby.

Źródło: KRN [dostęp 08.06.2020 r.]

Wg prof. M. Krzakowskiego HCC jest w Polsce rozpoznawany rocznie u około 1400 chorych, a przerzuty w kościach mogą występować u ok. 25% chorych (trzecia najczęstsza lokalizacja przerzutów po węzłach chłonnych i płucach).

Rokowanie

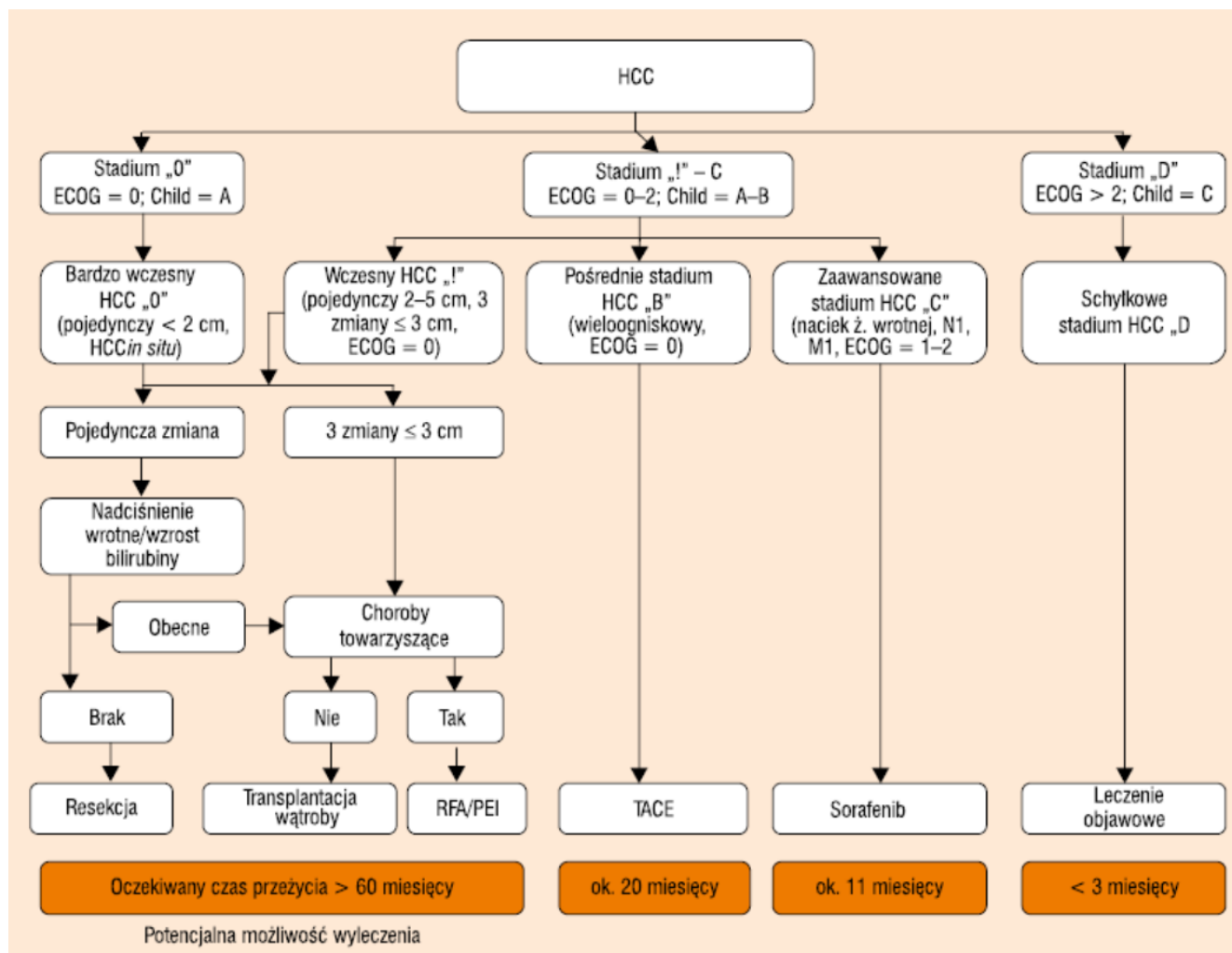
Trzema grupami czynników determinujących rokowanie oraz możliwości leczenia pacjentów z HCC są:

- charakterystyka guza (liczba i wielkość ognisk wątrobowych, makroskopowe i mikroskopowe naciekanie naczyń, ogniska pozawątrobowe);
- ocena czynności wątroby (najlepiej za pomocą skali Childa-Pugha, uwzględniającej stężenie bilirubiny, albuminy, protrombiny oraz obecność wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej);
- ocena stanu ogólnej sprawności chorego przy użyciu skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Oczekiwany czas przeżycia chorych w stadium BCLC C, w tym chorych z przerzutami pozawątrobowymi wg wytycznych EASL 2018 wynosi 6-8 mies. (prawdopodobieństwo przeżycia roku – 25%).

Natomiast oczekiwany czas przeżycia pacjentów poddanych poszczególnym terapiom wg wytycznych EASL-EORTC 2012 przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Oczekiwany czas przeżycia wg wytycznych EASL-EORTC 2012 (wytyczne Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Krawczyk 2016)



Wg najnowszej wersji wytycznych EASL 2018 oczekiwany czas przeżycia chorych z HCC i marskością wątroby nie odbiega znacząco od wartości podanych na powyższym wykresie, poza pacjentami z pośrednim stadium HCC leczonych TACE, w przypadku których wynosi > 2,5 roku. Chorzy w stadium zaawansowanym (naciek żyły wrotnej/przerzuty pozawątrobowe) leczeni systemowo przeżywają ≥ 10 mies., a pacjenci w schyłkowym stadium HCC poddani leczeniu objawowemu 3 mies.

Dane dotyczące przeżycia chorych z HCC i przerzutami do kości w dostępnej literaturze są zróżnicowane. W badaniu Bhatia 2017 wskazano na medianę przeżycia w tej grupie w zakresie 1-2 mies., przy czym w ramach przeprowadzonej w tym badaniu obserwacji wśród 20 chorych osiągnięto medianę przeżycia po zdiagnozowaniu przerzutów wynoszącą 86 dni (zakres: 0-2449). W publikacji Harding 2018, w ramach której dokonano obserwacji wyników 459 chorych z przerzutami pozawątrobowymi, stwierdzono natomiast, że przerzuty do kości nie są związane z gorszym rokowaniem, jednak występujące z ich powodu powikłania kostne (ang. skeletal-related events, SRE) są niezależnym czynnikiem prowadzącym do złego rokowania (zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej ryzyko zgonu wzrasta ponad dwukrotnie w przypadku wystąpienia SRE przy medianie okresu obserwacji wynoszącym 6 mies.).

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje pochodzące z opinii, ankietowanych przez Agencję, prof. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi

przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 2. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X

Wg ankietowanych ekspertów wszystkie z przedstawionych w powyższej tabeli objawów mogą być następstwem zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Nexavar]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Nexavar, tabletki powlekane, 200 mg, 112 tabl.,
Wnioskowane wskazanie	rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> • Rak wątrobowokomórkowy • Rak nerkowokomórkowy Nexavar jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii. • Zróżnicowany rak tarczycy Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym / pęcherzykowym / z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.
Wnioskowane dawkowanie	Zalecana dawka Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności. Postępowanie w przypadku podejrzewania wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafenibu.
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Komentarz Agencji

Należy zwrócić uwagę, że rejestracja leku Nexavar w leczeniu raka wątrobowokomórkowego nastąpiła na podstawie wyników dla populacji ogólnej badania SHARP (Llovet 2008) i nie uwzględniała ograniczenia pod względem lokalizacji przerzutów¹.

¹ Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) EMA dotyczące produktu Nexavar (sorafenib).

Badanie RCT SHARP dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu względem placebo i zostało przeprowadzone w populacji chorych z zaawansowanym HCC. Pacjenci z przerzutami poza wątrobę stanowili 53% grupy przyjmującej sorafenib i 50% grupy otrzymującej placebo (AOTM-OT-4351-16/2012).

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania sorafenibu w analizowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.05.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania. Ze względu na doniesienia o różnicach w wynikach osiąganych przez azjatyckich chorych z HCC względem pacjentów z państw zachodnich (Abdel-Rahman 2018, Choo 2016), jak również w ślad za kryteriami włączenia zastosowanymi w przeglądzie przeprowadzonym w AWA nr AOTM-OT-4351-16/2012², zdecydowano o niewłączaniu badań przeprowadzonych wyłącznie w populacji azjatyckiej.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu – etap I

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC, ang. hepatocellular carcinoma) i rozsiewem do kości.	• populacja wyłącznie azjatycka
Interwencja (I)	sorafenib	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	lenwatynib W przypadku nieodnalezienia badań spełniających powyższe kryterium, dopuszczano możliwość włączenia badań z innymi komparatorami lub jednoramiennych.	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	• publikacje w pełnym tekście; do przeglądu kwalifikowano również abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej • publikacje w języku angielskim lub polskim	• publikacje w postaci abstraktu lub listu, • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

W ramach I etapu przeglądu poszukiwano również analiz podgrup z przerzutami do kości wykonanych w ramach eksperymentalnych badań kontrolowanych dotyczących I linii leczenia zaawansowanego HCC, w których w jednym z ramion oceniano zastosowanie sorafenibu.

Z uwagi na nieliczne doniesienia dotyczące zastosowania sorafenibu w populacji docelowej, a także opinie ekspertów klinicznych, na podstawie których można uznać, że możliwe jest odniesienie wyników dot. chorych z HCC i przerzutami pozawątrobowymi (tj. populacji szerszej) do populacji chorych z HCC i przerzutami do kości, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowo II etapu przeglądu. Na pytanie: odnośnie rokowania chorych z rozsiewem do kości oraz podobieństwa wyników leczenia chorych z przerzutami do kości i innymi przerzutami pozawątrobowymi, dr Bał odpowiedział: *Rokowanie jest złe. Można śmiało powiedzieć, że wobec złego rokowania*

² AWA nr AOTM-OT-4351-16/2012 – analiza weryfikacyjna dot. wniosku o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0), w ramach której oceniano zasadność finansowania sorafenibu m.in. w przypadku chorych z przerzutami pozawątrobowymi

i tym samym krótkiego przeżycia chorych, wyniki leczenia sorafenibem chorych na HCC z przerzutami do kości i bez będą zbliżone. Prof. Krzakowski natomiast nie udzielił odpowiedzi na to pytanie, jednak w pytaniu dotyczącym skuteczności praktycznej powołał się na wyniki analizy podgrupy chorych z przerzutami pozawątrobowymi z badania SHARP. Z tego względu analitycy Agencji uznali, że w opinii profesora, możliwe jest wykorzystanie wyników leczenia populacji z przerzutami pozawątrobowymi do wnioskowania o możliwych wynikach chorych z przerzutami do kości.

W ramach drugiego etapu przeglądu poszukiwano więc badań porównujących sorafenib i technologię alternatywną – lenwatynib w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w populacji chorych z HCC i przerzutami pozawątrobowymi. Wyszukiwanie zawężono do randomizowanych badań kontrolowanych. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu – etap II

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC, ang. hepatocellular carcinoma) i przerzutami pozawątrobowymi.	• populacja wyłącznie azjatycka
Interwencja (I)	sorafenib (SOR) w monoterapii	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	lenwatynib (LEN) w monoterapii	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane kontrolowane badania kliniczne	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; do przeglądu kwalifikowano również abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 9 opisów przypadków dotyczących zastosowania sorafenibu w populacji chorych z HCC i przerzutami do kości, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu:

- 7 w ramach retrospektywnego jednoośrodkowego (Stany Zjednoczone) badania obserwacyjnego Bhatia 2017, dotyczącego częstości występowania, znaczenia prognostycznego i postępowania w raku wątrobowokomórkowym z przerzutami do kości;
- 2 w ramach serii przypadków Monteserin 2017, opisującej chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i przerzutami do kości w momencie diagnozy.

Zdecydowano również o dodatkowym włączeniu retrospektywnego badania obserwacyjnego Harding 2018, którego celem podobnie, jak w przypadku badania Bhatia 2017 była ocena częstotliwości oraz śmiertelności związanej z przerzutami do kości w przebiegu HCC. Badanie nie spełniło kryteriów włączenia ze względu na brak danych odnośnie liczby chorych leczonych sorafenibem.

Dodatkowo na podstawie II etapu wyszukiwania zdecydowano o włączeniu badania RCT Kudo 2018 dotyczącego porównania skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu i technologii alternatywnej – lenwatynibu w populacji chorych z nieresekcyjnym HCC, w ramach którego zostały przedstawione wyniki dla podgrupy pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej. W badaniu Kudo 2018 67% pacjentów stanowiła populacja azjatycka. Należy jednak zauważyć, że w brytyjskiej rekomendacji NICE z 2018 r. (NICE 2018) dotyczącej oceny zastosowania lenwatynibu w I linii leczenia zaawansowanego, nieresekcyjnego HCC uznano, że możliwe jest wnioskowanie na podstawie wyników populacji całkowitej ww. badania.

Wskazane przez eksperta badanie SHARP nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na niewłaściwy komparator (placebo).

Ograniczenia badań i analizy:

- w zakresie oceny zastosowania sorafenibu w populacji odpowiadającej populacji docelowej, tzn. w przypadku chorych z HCC i rozsiwem do kości odnaleziono jedynie dowody z najniższego poziomu wiarygodności, tj. serie/opisy przypadków;
- opisy przypadków pochodzące z serii Monteserin 2017 włączone do niniejszego przeglądu dotyczą chorych, u których diagnozę HCC postawiono w momencie, gdy nowotwór był już w stadium rozsiewu do kości. Moment wystąpienia przerzutów do kości i ewentualne wcześniejsze leczenie chorych z badania Bhatia 2017 nie są znane. Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi przez MZ, w przypadku pacjenta, dla którego wniosek o finansowanie sorafenibu w ramach RDTL był podstawą niniejszego zlecenia rozpoznanie HCC zostało postawione na wcześniejszym etapie, co umożliwiło przeprowadzenie zabiegów resekcji i chemoembolizacji TACE. Dodatkowo, w przypadku części prezentowanych opisów przypadków nie zastosowano radioterapii na zmiany kostne, co miało miejsce w przypadku ww. pacjenta;
- w badaniu REFLECT 67% pacjentów włączonych do tego badania była rasy azjatyckiej. Niemniej, jak wskazano wyżej w ocenie agencji NICE 2018 możliwe jest wykorzystanie wyników populacji ogólnej tego badania do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie sorafenibu w populacji zachodniej;
- przedstawione w raporcie wyniki badania REFLECT dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana (zarówno pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi jak i z zajęciem odnogi żyły wrotnej).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu**Bhatia 2017**

W badaniu Bhatia 2017 podano wyniki obserwacji 7 chorych z HCC i przerzutami do kości, u których stosowano sorafenib jako jedyną terapię systemową. W przypadku 5 chorych oprócz sorafenibu zastosowano również radioterapię na zmiany kostne. Nie wskazano, czy terapie te były stosowane jednocześnie.

Czas przeżycia od momentu zdiagnozowania przerzutów do kości w analizowanej podgrupie chorych wyniósł od 16 do 1075 dni. W przypadku chorych, u których zastosowano zarówno radioterapię, jak i sorafenib zakres osiągniętego czasu przeżycia po diagnozie przerzutów do kości był analogiczny. Dwóch pacjentów, u których zastosowano jedynie sorafenib osiągnęło przeżycie wynoszące 142 i 197 dni. W poniższej tabeli zebrano wyniki poszczególnych chorych.

Tabela 6. Dane dotyczące charakterystyki i wyników leczenia pacjentów stosujących sorafenib – badanie Bhatia 2017

Nr	Wiek	Płeć	Lokalizacja przerzutów kostnych	Zastosowane leczenie	Przeżycie po zdiagnozowaniu przerzutów do kości [dni]*
1	61	M	C1-C3	<ul style="list-style-type: none"> radioterapia: dolna część kręgosłupa szyjnego i okolica lędźwiowo-krzyżowa kręgosłupa – 30 Gy w 12 frakcjach; sorafen b 	107
2	57	M	mostek i żebra	<ul style="list-style-type: none"> sorafen b 	142
3	60	M	czaszka, C1-C3	<ul style="list-style-type: none"> radioterapia odcinka szyjnego sorafen b 	16
4	60	M	L1, L: grzebień talerza biodrowego	<ul style="list-style-type: none"> radioterapia na poziomie kręgów T5-L1; sorafen b 	83
5	58	M	L: ściana klatki piersiowej, R: panewka	<ul style="list-style-type: none"> radioterapia: lewe 8. żebro – 30 Gy w 10 frakcjach, lewa tylna część ściany klatki piersiowej – 30 Gy w 10 frakcjach, prawe biodro – 30 Gy w 10 frakcjach sorafen b 	1075
6	54	M	C3-C6, miednica	<ul style="list-style-type: none"> radioterapia: C3-C6 – 40 Gy w 20 frakcjach, miednica – 30 Gy w 10 frakcjach; sorafen b 	93
7	62	M	T10-11, L2, R 3. żebro – część przednia	<ul style="list-style-type: none"> sorafen b 	197

*w przypadku braku daty zgonu długość przeżycia określano na podstawie daty ostatniego kontaktu

K – kobieta; M – mężczyzna

W badaniu Bhatia 2017 uczestniczyło łącznie 20 chorych z HCC i przerzutami do kości. W publikacji podano, że mediana czasu przeżycia chorych, których nie poddano chemioterapii lub radioterapii wyniosła 76 dni (z informacji podanych w publikacji wynika, że w badaniu uczestniczyło 5 takich pacjentów). Mediana przeżycia po zdiagnozowaniu przerzutów wyniosła 106 dni i 100 dni odpowiednio w przypadku chorych otrzymujących chemioterapię (jako chemioterapię w badaniu uwzględniono sorafenib, dokсорubicynę, interferon alfa-2b, cisplatynę, 5-fluorouracyl, kapecytabinę, gemcytabinę, docetaksel, aksytynib) i radioterapię. Mediana przeżycia po zdiagnozowaniu przerzutów w całej obserwowanej kohorcie wyniosła 86 dni (zakres: 0-2449).

Monteserin 2017

Przypadek 1

Przypadek dotyczy 64-letniego mężczyzny, palącego 20 papierosów dziennie i pijącego ok. 20 g alkoholu dziennie, który zgłosił się z bólem w prawej nodze, który pojawił się kilka miesięcy wcześniej. Przeprowadzone badania obrazowe wykazały dużą, litą masę oddziałującą na mięsień lędźwiowy, mięsień biodrowy i mięsień pośladkowy mały oraz naciekającą kość biodrową. Był to silnie unaczyniony, heterogenny guz przypominający kostniakochrzęstniaka. W badaniu histopatologicznym stwierdzono charakter komórek odpowiadający rakowi wątrobowokomórkowemu. Powtórzono badania, potwierdzając przerzuty z wysoko zróżnicowanego HCC.

W badaniu krwi³ stwierdzono AFP (alfa-fetoproteina) na poziomie 3,4 ng/ml (górną granicę normy: 8 ng/ml), stężenie AST (aminotransferaza asparaginianowa) w wysokości 133 U/l, poziom ALT (aminotransferaza alaninowa) w wysokości 35 U/l, ALP (fosfataza alkaliczna) na poziomie 161 U/l, GGT (gamma-glutarylo transpeptydaza) w stężeniu 95 U/l oraz poziom bilirubiny w wysokości 1 mg/dl. Dokonano pomiaru wartości sztywności wątroby, uzyskując wynik o wartości 12,5 kPa, wskazujący wg autorów publikacji Monteserin 2017 na znaczną marskość. Nie stwierdzono nadciśnienia wrotnego. Wykluczono przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i C. Na podstawie wyników badania obrazowego wątroby oraz pozostałych badań, a także stanu sprawności pacjenta, ocenionego w skali ECOG na 2, zdiagnozowano raka wątrobowokomórkowego w stadium C wg skali BCLC.

Zastosowano leczenie przeciwbólowe oraz radioterapię paliatywną w okolicy biodrowej. W momencie uzyskania złagodzenia bólu i dyskomfortu pacjenta, rozpoczęto terapię sorafenibem (11.10.2014 r.). Obserwowano poprawę ogólnego stanu zdrowia do osiągnięcia wyniku w skali ECOG równego 0 oraz regresję zmian zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzwątrobowych w ocenie radiologicznej. Przerzuty do kości z rozmiaru 47 mm x 132 mm x 181 mm (pomiar z 21.07.2014 r.) zmniejszyły się do rozmiaru 40 mm x 80 mm x 80 mm (pomiar 15.09.2016 r.). Do momentu redagowania publikacji Monteserin 2017 (data przekazania publikacji do czasopisma 10.03.2017 r.) pacjent kontynuował przyjmowanie sorafenibu. Obserwowano niegroźne zdarzenia niepożądane przy pełnej dawce (w publikacji nie określono definicji pełnej dawki, zgodnie z ChPL Nexavar zalecana dawka sorafenibu wynosi 800 mg dziennie, nie wskazano dawki maksymalnej). W przypadku pacjenta możliwe było przerwanie stosowania pochodnych morfiny i niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Na podstawie powyższych informacji należy stwierdzić, że w opisywanym przypadku przeżycie chorego od momentu rozpoczęcia terapii sorafenibem wyniosło co najmniej 881 dni, czyli 2,4 roku.

Przypadek 2

Przypadek dotyczy mężczyzny w wieku 66 lat, z historią spożywania alkoholu w ilości 80 g/dziennie, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wtórnym nadmiernym gromadzeniem żelaza, porfirią skórną późną, nadciśnieniem tętniczym i otyłością. Pacjent od sierpnia 2011 r. cierpiał na ból lewej pachwiny pochodzenia mechanicznego, który promieniował do lewej nogi. W październiku 2012 r. pacjent zgłosił się z samoistnym złamaniem lewej kości biodrowej, wymagającym zastosowania całkowitej protezy biodra. W badaniu materiału pobranego w czasie operacji stwierdzono przerzuty kostne nowotworu niewiadomego pochodzenia. W badaniach obrazowych stwierdzono hipodensyjny guzek wielkości < 1 cm umiejscowiony w prawym płacie wątroby, niewielką adenopatię okołotrzustkową oraz złamanie szyjki lewej kości udowej bez krawędzi o charakterze sklerotycznym w miejscu hipodensyjnej zmiany litycznej.

Na podstawie badania krwi określono poziom AFP na 4,2 ng/ml, AST – 227 U/l, ALT – 181 U/l, ALP – 311 U/l, GGT – 629 U/l oraz stężenie bilirubiny na 1 mg/dl.

Postawiono diagnozę zaawansowanego HCC w stadium C wg BCLC oraz ze stanem sprawności 0 wg ECOG. Terapię sorafenibem rozpoczęto 18.12.2012 r. Ze względu na progresję w ocenie radiologicznej w lutym 2014 r.

³ Normy dla poszczególnych oznaczeń: AFP- górna granica normy 8 ng/ml (wg publikacji Monteserin 2017); AST i ALT – <40U/l; ALP – < 270 U/l; GGT – mężczyźni <40 U/l, bilirubina – 0,3-1,2 mg/dl.

W przypadku oceny sztywności wątroby nie wskazano metody pomiaru, co utrudnia zdefiniowanie zakresu normy.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.7.>, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.56.>, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.60.>, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.21.> [data dostępu: 04.06.2020 r.]

pacjent został poddany ocenie pod kątem możliwości włączenia do badań klinicznych dotyczących II linii leczenia. Zgon chorego nastąpił 20.01.2015 r. W publikacji Monteserin 2017 nie podano informacji czy chory otrzymał leczenie II linii.

Na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że czas przeżycia pacjenta od momentu rozpoczęcia terapii sorafenibem wyniósł 763 dni, tj. ok. 2 lata. Terapia sorafenibem do momentu progresji w ocenie radiologicznej trwała ponad rok (ok. 410 dni).

Badanie dodatkowe – Harding 2018

W jednoośrodkowym, retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Harding 2018 dokonano analizy częstości występowania przerzutów do kości, czynników predysponujących do wystąpienia przerzutów do kości oraz częstości występowania powikłań kostnych (SRE, ang. skeletal-related events) wśród chorych z HCC. W badaniu uczestniczyło 459 chorych z przerzutami pozawątrobowymi. W analizowanej kohorcie 151 pacjentów miało przerzuty do kości, w tym 128 jako pierwsze przerzuty pozawątrobowe. Mediana okresu obserwacji całej kohorty wyniosła 6 mies. (zakres: 0,03-72).

W publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych na temat rodzaju terapii zastosowanej u analizowanych pacjentów. Przedstawiono jednak wyniki analizy korelacji różnych czynników z wystąpieniem SRE. Wg nich terapia sorafenibem jest związana z IS niższym ryzykiem wystąpienia SRE o 60% (HR=0,4; 95% CI: 0,19-0,77, p<0,02).

3.1.4. Wyniki badania REFLECT (Kudo 2018)

W tym randomizowanym badaniu klinicznym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowaniu lenwatynibu w porównaniu z sorafenibem w populacji chorych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę tego badania.

Tabela 7. Skrócona charakterystyka badania REFLECT (Kudo 2018)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
REFLECT (Kudo 2018) Źródło finansowania: Eisai Inc.	Badanie randomizowane III fazy, open-label, międzynarodowe, wieloośrodkowe (Azja, Europa, Ameryka Pn.). <u>Hipoteza:</u> non-inferiority; <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> sorafen b (SOR) podawany doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie w 28-dniowych cyklach z możliwością modyfikacji dawki; lenwatynib.(LEN) podawany doustnie w dawce 12 mg (masa ciała w punkcie wyjściowym ≥60 kg) lub 8 mg (masa ciała w punkcie wyjściowym <60 kg) <u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 5,7 miesiąca w grupie lenwatynibu i 3,7 miesiąca w grupie sorafen bu.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym; status czynnościowy wątroby Child-Pugh klasy A; wynik w skali sprawności ECOG 0 lub 1; min. 1 mierzalna zmiana wg kryteriów mRECIST. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci poddawani wcześniej układowemu leczeniu przeciwnowotworowemu w związku z zaawansowanym/nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym lub dowolnemu uprzedniemu leczeniu przeciw VEGF; docelowe zmiany chorobowe poddawane wcześniej radioterapii lub leczeniu miejscowemu musiały wykazywać radiograficzne dowody postępu choroby; wątroba zajęta w ≥50%, wyraźne zajęcie przewodu żółciowego lub głównej odnogi żyły wrotnej (Vp4) w badaniu obrazowym. <u>Liczba pacjentów:</u> SOR = 475 (336 pacjentów z EHS i/lub zajęciem Vp4)	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> całkowite przeżycie (OS); <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez progresji choroby (PFS); czas do progresji choroby (TTP); obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) definiowana jako suma odpowiedzi całkowitej oraz częściowej na leczenie; jakość życia (QoL); bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		LEN = 476 (329 pacjentów z EHS i/lub zajęciem Vp4)	

Skróty: LEN – lenwatynib, SOR – sorafenib, Vp4 – główna odnoga żyły wrotnej, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji choroby, TTP – czas do progresji choroby, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, QoL – jakość życia, EHS – przerzuty pozawątrobowe (extrahepatic spread)

W badaniu przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi (EHS, ang. extrahepatic spread) i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej. W publikacji nie sprecyzowano do jakich narządów występowały te przerzuty. Poniżej przedstawiono wyniki sorafenibu (SOR) i lenwatynibu (LEN) wszystkich dostępnych punktów końcowych dla tej subpopulacji.

Wyniki w publikacji Kudo 2018 zostały przedstawione dla porównania LEN vs SOR. Analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych oszacowali parametry EBM (w postaci RR) dla porównania SOR vs LEN.

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu REFLECT wśród pacjentów z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy pacjentami leczonymi sorafenibem i lenwatynibem. Mediana OS w tej subpopulacji wyniosła 9,8 mies. wśród pacjentów leczonych sorafenibem i 11,5 mies. w grupie lenwatynibu.

Tabela 8. Analiza skuteczności klinicznej - przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Sorafenib	Lenwatynib*	RR (95% CI)**
	n/N	n/N	
Przeżycie całkowite (OS)	259/336	250/329	1,01 (95% CI: 0,93; 1,1) p=0,739

* HR dla porównania LEN vs SOR wyniósł 0,87 (95% CI: 0,73; 1,04)

** obliczenia własne analityków

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

W badaniu REFLECT wśród pacjentów z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia bez progresji choroby pomiędzy pacjentami leczonymi sorafenibem i lenwatynibem. Mediana PFS wyniosła 3,6 i 7,3 mies. odpowiednio dla sorafenibu i lenwatynibu.

Tabela 9. Analiza skuteczności klinicznej - przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Punkt końcowy	Sorafenib	Lenwatynib*	RR (95% CI)**
	n/N	n/N	
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	265/336	246/329	1,05 (95% CI: 0,97; 1,15) p=0,212

* HR dla porównania LEN vs SOR wyniósł 0,64 (95% CI: 0,54; 0,77)

** obliczenia własne analityków

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

W badaniu REFLECT prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej leczonych sorafenibem było istotnie statystycznie o 61% mniejsze względem analogicznej podgrupy przyjmującej lenwatynib.

Tabela 10. Analiza skuteczności klinicznej - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Punkt końcowy	Sorafenib	Lenwatynib	RR (95% CI)*
	n/N	n/N	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	28/336	71/329	0,39 (95% CI: 0,26; 0,58) p<0,001

* OR dla porównania LEN vs SOR wyniósł 3,02 (95% CI: 1,90; 4,82)

* obliczenia własne analityków

Czas do progresji choroby (TTP)

W badaniu REFLECT wśród pacjentów z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej leczonych sorafenibem ryzyko wystąpienia progresji było istotnie statystycznie o 12% wyższe niż w grupie lenwatinibu. Mediana TTP wyniosła 3,6 i 7,4 mies. odpowiednio dla sorafenibu i lenwatinibu.

Tabela 11. Analiza skuteczności klinicznej - czas do progresji choroby (TTP)

Punkt końcowy	Sorafenib	Lenwatinib	RR (95% CI)*
	n/N	n/N	
Czas do progresji choroby (TTP)	247/336	216/329	1,12 (95% CI: 1,01; 1,24) p=0,028

* HR dla porównania LEN vs SOR wyniósł 0,60 (95% CI: 0,50; 0,73)

* obliczenia własne analityków

Bezpieczeństwo (badanie REFLECT)

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali minimum 1 dawkę leku.

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

Tabela 12. Analiza bezpieczeństwa SOR vs LEN (Kudo 2018)

Zdarzenia niepożądane	Sorafenib (N=475)	Lenwatinib (N=476)	RR (95% CI)*
Zgony związane z leczeniem	4 (1%)	11 (4%)	0,36 (0,12; 1,14) p=0,082
Zdarzenia niepożądane ogółem związane z leczeniem	452 (95%)	447 (94%)	1,01 (0,98; 1,04) p=0,397
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem \geq 3 stopnia	231 (49%)	270 (57%)	0,86 (0,76; 0,97) p=0,013
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	48 (10%)	84 (18%)	0,57 (0,41; 0,8) p<0,001

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych leczonych sorafenibem w badaniu REFLECT były: biegunka (46%), nadciśnienie (30%), zmniejszony apetyt (27%), zmęczenie (25%), łysienie (25%) oraz spadek wagi ciała (22%).

3.1.5. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

W opinii prof. Krzakowskiego skuteczność sorafenibu u chorych z HCC z przerzutami pozawątrobowymi jest znacznie mniejsza w porównaniu do HCC ograniczonego do wątroby, o czym świadczą wyniki badań Abdel-Rahman 2018 oraz Llovet 2008 (w badaniu Llovet 2008 zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu do placebo po leczeniu SOR wyniosło: dla populacji bez przerzutów pozawątrobowych – 48%, natomiast dla populacji z przerzutami pozawątrobowymi – 23% – wynik na granicy istotności statystycznej). Badania Llovet 2008 i Abdel-Rahman 2018 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu przeprowadzonego w ramach niniejszego raportu z uwagi na niewłaściwy komparator (w przypadku populacji szerszej niż oceniana, tzn. chorych z przerzutami pozawątrobowymi odnaleziono badanie Kudo 2018 porównujące sorafenib i lenwatinib w nieoperacyjnym HCC, dla którego dostępna była analiza w ww. podgrupie).

Dr Bał wskazuje natomiast na brak odpowiednich źródeł umożliwiających dokonanie oceny skuteczności praktycznej SOR w populacji chorych z HCC i przerzutami do kości. Wg doktora „pojedyncze prace wskazują na możliwość wydłużenia przeżycia i poprawy jakości życia” – ekspert podał referencje badania Bhatia 2017.

Informacje na podstawie ChPL

Jak podano w ChPL Nexavar, nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak jest natomiast danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh), aczkolwiek ponieważ sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie, jego ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności tego organu.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania sorafenibu z lekami metabolizowanymi/ eliminowanymi głównie przez szlak UGT1A1 (np. irynotekan) oraz z docetaksemem. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze / przełom nadciśnieniowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA) i wysypka.. Dodatkowo zaobserwowano przypadki niewydolności nerek u osób w podeszłym wieku po leczeniu sorafenibem. Należy wtedy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Nexavar (sorafenib).

EMA (Europejskiej Agencji Leków)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje dotyczące sygnałów nt. wystąpienia ostrej uogólnionej krostkowicy. Uznano, że odnalezione informacje nie są wystarczające do stwierdzenia związku stosowania sorafenibu z tym zdarzeniem niepożądanym. Zalecono uwzględnienie tego sygnału w najbliższej ocenie planu zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). Ponadto, zidentyfikowano również informacje nt. sygnału dotyczącego rozwarstwienia tętnicy i tętniaka, który odnosił się do sorafenibu i innych leków wykazujących działanie inhibitorów receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyń. Na spotkaniu w lipcu 2019 roku (8-11 lipca) ostatecznie zatwierdzono poprawki do charakterystyk produktów leczniczych dla inhibitorów VEGF, w tym sorafenibu, wprowadzające ostrzeżenie o możliwości wystąpienia rozwarstwienia tętnic i tętniaków podczas leczenia tymi produktami.

FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

W analizie weryfikacyjnej nr OT.4331.68.2019, Nexavar (sorafenib) „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle’a rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)”, przedstawiono informację iż sorafenib został oznaczony przez FDA jako Most-DILI concern drug, czyli lek o szczególnych ostrzeżeniach w zakresie hepatotoksyczności. Ponadto FDA dokonało aktualizacji części ChPL dotyczącej bezpieczeństwa produktu leczniczego Nexavar w następującym zakresie:

- w części Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w punkcie Zaburzenia sercowo- naczyniowe dodano fragment: U pacjentów, u których wystąpią zdarzenia sercowo-naczyniowe, należy rozważyć czasowe lub stałe odstawienie produktu Nexavar;
- w części Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w punkcie Toksyczne działania na embriion i płód dodano fragment: Kobiety w ciąży oraz w wieku reprodukcyjnym należy poinformować o potencjalnym ryzyku stosowania leku Nexavaru dla płodu. Przed rozpoczęciem podawania leku Nexavar należy zweryfikować stan ciąży. Należy wskazać kobietom w wieku rozrodczym konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce leku (...).

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Rozpatrywane w niniejszym raporcie wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nexavar. W ocenie EMA relacja korzyści do ryzyka stosowania sorafenibu w przypadku pacjentów z HCC jest pozytywna. Jednocześnie w EPAR dla leku Nexavar w ramach ww. oceny zwrócono uwagę na mniejszą skuteczność sorafenibu w przypadku chorych z przerzutami, co znajduje odzwierciedlenie w rozdziale dotyczącym skuteczności w ChPL Nexavar – *„Eksploracyjna analiza podgrup (w badaniu SHARP) wskazywała na słabiej wyrażony efekt leczniczy u pacjentów z chorobą przerzutową w momencie włączenia do badania”*.

Podobne wnioski przedstawiono w AWA Nexavar 2012 (Nr: AOTM-OT-4351-16/2012), gdzie rozpatrywano możliwość rozszerzenia populacji pacjentów, którzy mogą kwalifikować się do programu lekowego B.5 leczenia raka wątrobowokomórkowego o pacjentów z przerzutami poza wątrobę. Wyniki przedstawione w tej analizie wykazały, że w subpopulacji pacjentów z pozawątrobowym rozsiewem choroby sorafenib wydłuża czas do progresji choroby i zwiększa kontrolę choroby, ale nie wpływa w znaczący sposób na czas całkowitego przeżycia w porównaniu do placebo.

W ramach ww. źródeł nie przedstawiono dowodów skuteczności sorafenibu w subpopulacji pacjentów z HCC z rozsiewem jedynie do kości. Natomiast ankietowany przez Agencję ekspert, dr Wiesław Bał, określił relację korzyści zdrowotnych do ryzyka w ocenianej podgrupie jako: *„umiarkowana korzyść, ryzyko niewielkie”* dodając jednocześnie, iż *„można śmiało powiedzieć, że wobec złego rokowania i tym samym krótkiego przeżycia chorych, wyniki leczenia sorafenibem chorych na HCC z przerzutami do kości i bez będą zbliżone”*.

Prof. M. Krzakowski odnośnie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka wskazał, że *„tolerancja leczenia sorafenibem jest dość dobra (niepożądane działania w stopniu 3. lub bardziej nasilonych dotyczą ok. 10% chorych), ale w zestawieniu z różnicą pod względem mediany czasu przeżycia całkowitego wobec placebo wynoszącą 2,8 miesiąca – przewaga korzyści nad ryzykiem jest bardzo niewielka”*. Dodał także iż *„należy pamiętać, że korzyści odnoszą chorzy w dobrym stanie sprawności i z prawidłowymi wskaźnikami czynności wątroby”*.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 28.05.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy z przerzutami do kości. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii: <http://www.ptg-e.org.pl/>
- National Comprehensive Cancer Network: <https://www.nccn.org/>
- European Association for the Study of the Liver: <https://easl.eu/>
- European Society for Medical Oncology: <https://www.esmo.org/>

Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK 2015 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku nowotworów układu pokarmowego, w tym raka wątrobowokomórkowego Leczenie systemowe zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego <i>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.</i> <i>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 (z udziałem pochodnych platyny, fluoropirymidyn, GCB i antracyklin) nieco zwiększa częstość odpowiedzi kosztem większej toksyczności i nie poprawia rokowania.</i> <i>Jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia, jest sorafenib. 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 Childa-Pugha) wykazano w dwóch próbach z losowym doбором chorych. Retrospektywne analizy podgrup w obydwu badaniach wykazują zgodnie, że osoby z rozsiewem pozawątrobowym odnoszą mniejszą korzyść z zastosowania sorafenibu w porównaniu z chorymi z nowotworem ograniczonym do tego narządu. Warunkiem rozpoczęcia terapii jest dobry stan sprawności ogólnej i wydolności wątroby. Leczenie sorafenibem prowadzi się do stwierdzenia progresji, wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub pogorszenia jakości życia.</i> <i>Brak informacji o konflikcie interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>
<p>SH PTG 2016 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka wątrobowokomórkowego Leczenie systemowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib jest metodą systemowego leczenia pierwszej linii chorych z zaawansowanym HCC (BCLC-C) i dobrą funkcją wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha). Lek jest także zalecany w przypadku progresji nowotworu pierwotnie leczonego metodami lokoregionalnymi. • Nie ma obecnie markerów serologicznych ani molekularnych przewidujących odpowiedź na leczenie sorafenibem. • Radioterapia może być stosowana u chorych z przerzutami raka w kościach (leczenie paliatywne zmniejszające nasilenie bólu). <p><i>W wytycznych wskazano: W metaanalizie 7 badań klinicznych i w badaniu japońskim czas przeżycia chorych z HCC leczonych sorafenibem był znamienne dłuższy u chorych z guzem o średnicy poniżej 5 cm, a czas do progresji objawów dłuższy u chorych z obecnością niepożądanych objawów skórnych i z pozawątrobowymi ogniskami raka.</i> <i>Brak informacji o konflikcie interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
ESMO 2020 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku raka wątrobowokomórkowego Leczenie systemowe zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia nie jest zalecana jako standard opieki. Nie wykazano wydłużenia czasu przeżycia w badaniach randomizowanych po zastosowaniu chemioterapii. [II, C] • Sorafenib jest standardem opieki u pacjentów z zaawansowanym HCC i chorymi w stadium pośrednim (BCLC B), którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego lub wykazują progresję mimo leczenia. Sorafenib jest zalecany u pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby i stanem sprawności 0–2 w skali ECOG [I, A] • Wykazano niegorszą skuteczność lenwatinibu w porównaniu z sorafenibem. Można uznać lenwatinib za leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym HCC bez zajęcia żyły wrotnej głównej, bez zajęcia przewodów żółciowych i guzem o wiekości $\geq 50\%$ w stosunku do całkowitego zajęcia objętości wątroby [I, A; MCBS 4] • Immunoterapię z zastosowaniem kombinacji atezolizumabu + bewacyzumabu, niwolumabu (I linia) i pembrolizumabu (II linia) oceniono u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym. Biorąc pod uwagę pozytywne wyniki połączenia atezolizumab + bewacyzumab, zastosowanie tego schematu można rozważyć – do czasu uzyskania danych ostatecznych i oceny EMA w celu uzyskania ostatecznego zalecenia [III, B]. <p><i>Poziomy dowód:</i> I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i> A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty, ..), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy złożyli deklaracje o konflikcie interesów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p>
NCCN 2020 (USA)	<p>Leczenie systemowe pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, pierwsza linia leczenia. Preferowana interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib (Klasa A w skali Childa-Pugha [kategoria 1] lub B7 [kategoria 2A]) – ograniczona ilość danych dotyczących bezpieczeństwa i dawkowania dla klasy B i C w skali Childa-Pugha. Stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z podwyższonym poziomem bilirubiny. Wpływ sorafenbu na pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do przeszczepu nie jest znany; • Lenwatinib (Tylko Klasa A w skali Childa-Pugha [kategoria 1]); • Atezolizumab + bewacyzumab (Tylko Klasa A w skali Childa-Pugha) [kategoria 2A]. <p>Interwencje zalecane w wyjątkowych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab - w przypadku pacjentów nie kwalifikujących się do stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej [TKI] lub innych środków przeciwnowotworowych [kategoria 2B]; • Schemat FOLFOX (leukoworyna, fluorouracyl, oksaliptyna) – ze względu na ograniczoną liczbę danych preferowane jest leczenie chemioterapią w ramach badań klinicznych. <p><i>Kategoria:</i> 1 – w oparciu o dowody wysokiej jakości, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący zasadności zastosowania interwencji; 2A - w oparciu o dowody niższego poziomu wiarygodności, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący zasadności zastosowania interwencji; 2B - w oparciu o dowody niższego poziomu wiarygodności, występuje konsensus NCCN dotyczący zasadności zastosowania interwencji; 3 – niezależnie od poziomu dowodów; występuje niezgodność dotycząca zasadności zastosowania interwencji.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> NCCN</p>
EASL 2018 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku raka wątrobowokomórkowego</p> <p>Sorafenib jest standardową terapią systemową w pierwszej linii leczenia HCC. Wskazany dla pacjentów z dobrze zachowaną funkcją wątroby (Klasa A w skali Childa-Pugha), zaawansowanym guzem (BCLC-C) lub nowotworem we wcześniejszym stadium progresji w przypadkach progresji w trakcie lub braku możliwości kwalifikacji się do terapii lokoregionalnych (poziom dowodów wysoki; zalecenie silne).</p> <p>Wykazano, że lenwatinib jest nie mniej skuteczny od sorafenibu, dlatego również jest zalecany w leczeniu pierwszej linii HCC. Jest wskazany dla pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) z dobrym stanem sprawności, w przypadku zaawansowanych guzów (BCLC-C) bez zajęcia żyły wrotnej lub w przypadku chorych, u których doszło do progresji w trakcie/ chorych niekwalifikujących się do terapii lokoregionalnych (poziom dowodów wysoki; zalecenie silne).</p> <p>Nie ma ustalonych biomarkerów klinicznych ani molekularnych przewidujących odpowiedź na leczenie systemowe pierwszej lub drugiej linii leczenia (poziom dowodów umiarkowany).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Przerzuty do kości</u> powodujące ból lub przerzuty ze znacznym ryzykiem spontanicznych wtórnych złamań wykazują poprawę po zastosowaniu paliatywnej radioterapii (poziom dowodów niski).</p> <p><i>Poziom dowodów: Wysoki – dowody pochodzące z metaanalizy lub przeglądów systematycznych lub z (wielu) randomizowanych badań o wysokiej jakości. Umiarkowany – dowody pochodzą z jednego badania RCT lub z wielu badań nierandomizowanych. Niski – badania retrospektywne, badania obserwacyjne, rejestry.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy złożyli deklaracje o konflikcie interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>

MCBS - Magnitude Of Clinical Benefit Scale; ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group

Odnaleziono pięć dokumentów opisujących wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego: wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SH PTG) oraz wytyczne zagraniczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Association for the Study of the Liver (EASL) i European Society for Medical Oncology (ESMO).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi standardem postępowania w przypadku raka wątrobowokomórkowego jest sorafenib. Wytyczne SH PTG i EASL zwracają uwagę na brak markerów serologicznych i molekularnych przewidujących odpowiedź na leczenie sorafenibem. Najnowsze wytyczne zagraniczne wskazują też na możliwość zastosowania lenwatynibu. Obu lekom przypisano taki sam poziom zaleceń (zalecenie silne, kategoria 1, I A). Wytyczne polskie opracowane w 2015 i 2016 roku nie wymieniają lenwatynibu jako technologii alternatywnej dla sorafenibu, przy czym należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Lenvima został zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w 2018 r. Wytyczne NCCN wymieniają skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu jako inną możliwą interwencję, jednak z niższą siłą zaleceń [2A]. Wytyczne ESMO również wskazują na możliwość wdrożenia immunoterapii z zastosowaniem kombinacji atezolizumabu i bewacyzumabu, lecz z niską siłą zaleceń [III B]. Wytyczne PTOK i ESMO nie zalecają standardowej chemioterapii jako leczenia HCC. Rekomendacje nie różnicują postępowania w zależności od lokalizacji przerzutów.

W przypadku przerzutów do kości wytyczne SH PTG i EASL rekomendują radioterapię paliatywną, przy czym EASL wskazuje na niski poziom dowodów.

Opinie ekspertów

W ramach przekazanej opinii eksperckiej prof. Krzakowski stwierdził:

Chorzy na raka wątrobowo-komórkowego z przerzutami poza wątrobą (np.: kości) nie mogą być kwalifikowani do leczenia sorafenibem (zapisy programu lekowego wykluczają stosowanie sorafenibu w przypadku obecności przerzutów poza wątrobą) i otrzymują chemioterapię (np. schematy z fluorouracylem i doksorubicyną – marginalna skuteczność) lub są poddawani opiece paliatywnej (w tym – paliatywna radioterapia bolesnych okolic kośćca z przerzutami).

Dr Bal wymienia natomiast leczenie objawowe.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z odnalezionymi najnowszymi wytycznymi klinicznymi europejskimi i amerykańskimi technologią alternatywną dla sorafenibu w I linii leczenia zaawansowanego HCC jest lenwatynib, który jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu, dodatkowo posiadając taką samą siłę zaleceń, wymieniany jest na równi z sorafenibem (zalecenie silne, kategoria 1, I A). Lenwatynib nie podlega refundacji w Polsce w żadnym wskazaniu, w związku z powyższym mogą wystąpić problemy z jego dostępnością.

Inną potencjalną technologią alternatywną jest skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu. Należy jednak zwrócić uwagę na niższą siłę zaleceń [III; B] w porównaniu do lenwatynibu i sorafenibu. Ponadto wytyczne ESMO zaznaczają, że do czasu uzyskania danych ostatecznych oraz rekomendacji EMA, zastosowanie atezolizumabu i bewacyzumabu można jedynie rozważyć. Atezolizumab i bewacyzumab nie są zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z powyższym za technologię alternatywną w niniejszym opracowaniu przyjęto lenwatynib

6. Konkurencyjność cenowa

Koszt stosowania leku Nexavar oszacowano na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ oraz zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. Wnioskowana postać produktu leczniczego Nexavar jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach następujących programów lekowych: B.3 Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), B.10 Leczenie raka nerki i B.5 Leczenie raka wątrobowokomórkowego. Zaznaczyć trzeba, iż pacjent nie kwalifikuje się do programu lekowego B.5, ze względu na przerzutę do kości.

Zgodnie ze zleceniem MZ, oceniana terapia (okres 3 mies.) obejmuje 3 opakowania leku Nexavar po 112 tabletek, po 200 mg, a jej koszt to [REDACTED] netto, czyli [REDACTED] brutto dla jednego pacjenta.

Uwzględniając natomiast koszt stosowania leku Nexavar 200 mg na podstawie danych zawartych w Obwieszczeniu MZ z dnia 18 lutego 2020 r. powyższy koszt wyniósłby 43 002,99 PLN brutto (3 opakowania).

Należy zwrócić uwagę, że sorafenib występuje jako substancja czynna w innym produkcie leczniczym tj. Sorafenib Teva, który również jest zarejestrowany do stosowania wewnioskowanym wskazaniu w Polsce. Nie odnaleziono jednak danych kosztowych dotyczących powyższego produktu leczniczego, nie był on również podmiotem oceny Agencji.

Jako technologię alternatywną przyjęto lenwatynib wskazany przez odnalezione wytyczne praktyki klinicznej. Istnieją dwa zarejestrowane produkty lecznicze zawierające substancję czynną lenwatynib: Kisplyx i Lenvima. Żaden z powyższych produktów leczniczych nie był przedmiotem oceny Agencji. Jedynie produkt Lenvima zarejestrowany jest w wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z danymi zawartymi w ChPL lek Lenvima dostępny jest w opakowaniach po 4mg i 10mg (kapsułki twarde). Zalecana dawka dobową lenwatynibu w przypadku leczenia raka wątrobowokomórkowego to 8 mg (dwie kapsułki po 4 mg) raz na dobę u pacjentów o masie ciała <60 kg i 12 mg (trzy kapsułki po 4 mg) raz na dobę, jeżeli masa ciała pacjenta przekracza 60kg. Zmiany dawki oparte powinny być tylko na zaobserwowanej toksyczności, nie zaś zmianach masy ciała pacjenta podczas leczenia.

Koszt stosowania leku Lenvima (lenwatynib) nie jest znany. Nie odnaleziono danych dotyczących ceny produktu leczniczego Lenvima na rynku polskim.

Tabela 14. Ceny i koszty produktu leczniczego Nexavar (sorafenib)

Produkt leczniczy	Źródło danych	Cena netto* leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]
Nexavar, tabl. powł., 200 mg, 112 szt.	Zlecenie MZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Obwieszczenie MZ	12 640,50*	14 334,33	43 002,99

*cena netto ze zlecenia MZ uwzględnia marżę hurtową; cena netto z Obwieszczenia MZ została obliczona na podstawie podanej urzędowej ceny zbytu i stanowi cenę bez podatku VAT i marży hurtowej;

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W ramach prac nad niniejszym raportem otrzymano 2 opinie ekspertów. Według opinii dr. Wojciecha Bala liczebność populacji docelowej wyniesie ok. 20 pacjentów. Według prof. Macieja Krzakowskiego roczna liczba pacjentów może wynieść około 300 chorych rocznie. Prof. Krzakowski wskazuje „Rak wątrobowo-komórkowy jest w Polsce rozpoznawany rocznie u około 1400 chorych. Przerzuty w kościach może występować u około 25% chorych (trzecia w kolejności lokalizacja przerzutów po węzłach chłonnych i płucach). Liczba chorych na raka wątrobowo-komórkowego w przerzutami w kościach i wskazaniami do zastosowania leczenia systemowego (np. sorafenib) wynosi – po uwzględnieniu charakterystyki przebiegu choroby i współczynnika chorobowości – około 300 rocznie.”

Przy założeniu minimalnej wskazanej liczebności populacji docelowej tj. 20 pacjentów oraz liczby opakowań leku Nexavar wskazanych w informacjach do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii ocenianą interwencją wynosi [redacted] brutto oraz 860 060 PLN w przypadku kosztu sorafenibu przyjętego na podstawie obwieszczenia MZ.

Przy założeniu maksymalnej wskazanej liczebności populacji docelowej tj. 300 pacjentów oraz liczby opakowań leku Nexavar wskazanych w informacjach do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii ocenianą interwencją wynosi [redacted] brutto oraz 12 900 897 PLN w przypadku kosztu sorafenibu przyjętego na podstawie obwieszczenia MZ.

Koszt stosowania leku Lenvima (lenwatynib) nie jest znany. Nie odnaleziono danych dotyczących ceny produktu leczniczego Lenvima na rynku polskim, w związku z tym niemożliwe jest obliczenie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ewentualnego finansowania tego leku w populacji docelowej.

Tabela 15. Oszacowanie kosztów 3 mies. terapii populacji docelowej wg danych ekspertów

Źródło danych	Koszt brutto 3 mies. terapii 20 pacjentów [PLN]	Koszt brutto 3 mies. terapii 300 pacjentów [PLN]
	Nexavar (sorafenib) 200mg	Nexavar (sorafenib) 200mg
Zlecenie MZ	[redacted]	[redacted]
Obwieszczenie MZ	860 059,80	12 900 897

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów, istniejącej umowy podziału ryzyka, czasu leczenia, przyjętej średniej masy ciała pacjentów, zastosowanego dawkowania.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Bhatia 2017	Bhatia R., et al., Hepatocellular Carcinoma with Bone Metastases: Incidence, Prognostic Significance, and Management—Single-Center Experience, 2017, J Gastrointest Cancer . 2017 Dec;48(4):321-325. doi: 10.1007/s12029-017-9998-6
Harding 2018	Harding J. J., et al., Frequency, Morbidity, and Mortality of Bone Metastases in Advanced Hepatocellular Carcinoma, 2018, J Natl Compr Canc Netw., 2018 Jan;16(1):50-58. doi: 10.6004/jnccn.2017.7024
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, 2018, The Lancet, Volume 391, Issue 10126, P1163-1173, March 24, 2018, DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1
Monteserin 2018	Monteserin L. et al., Bone metastases as initial presentation of hepatocellular carcinoma, 2018, World J Hepatol 2017 October 18; 9(29): 1158-1165, DOI: 10.4254/wjh.v9.i29.1158
Pozostałe publikacje	
Abdel Raman 2018	Abdel Raman O., Impact of baseline characteristics on outcomes of advanced HCC patients treated with sorafenib: a secondary analysis of a phase III study, 2018, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, May;144(5): 901-908, https://doi.org/10.1007/s00432-018-2610-z
AOTM-OT-4351-16/2012	Analiza weryfikacyjna dot. wniosku o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)
ChPL Lenvima	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenvima, data ostatniej aktualizacji: 08.06.2020r.
ChPL Nexavar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar, data ostatniej aktualizacji: 18.11.2019r.
Choo 2016	Choo S. P., et al. Comparison of Hepatocellular Carcinoma in Eastern Versus Western Populations, 2016, Cancer, 2016 Nov 15;122(22):3430-3446. doi: 10.1002/cncr.30237
EASL 2018	EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. 2018, Journal Of Hepatology
ESMO 2020	Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv238–iv255, 2018, doi:10.1093/annonc/mdy308
EPAR Nexavar 2007	Nexavar Scientific Discussion, 2007, Procedure number: EMEA/H/C/690/II/05
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers, Version 3.2020 – June 1, 2020
NICE 2018	Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma, Technology appraisal guidance, 2018, www.nice.org.uk/guidance/ta551 , dostęp 09.06.2020r.
OT.4331.68.2019	Nexavar (sorafenib) - Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle'a rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)
PTOK 2015	Nowotwory układu pokarmowego, Pierwotne nowotwory wątroby, 2015
SH PTG 2016	Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego – rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 3, 65-89

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 28.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR ""malignant neoplasm""[Title/Abstract],,, ""cancer""[Title/Abstract] OR ""carcinoma""[Title/Abstract] OR ""tumor""[Title/Abstract] OR ""malignant neoplasm""[Title/Abstract]"	2 649 387
2	liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract],,, ""liver""[Title/Abstract] OR ""hepatoma""[Title/Abstract] OR ""hepatocellular""[Title/Abstract]"	877 605
3	"sorafenib[Title/Abstract] OR nexavar[Title/Abstract] OR sorafenib*[Title/Abstract] OR ""BAY 43-9006""[Title/Abstract],,, ""sorafenib""[Title/Abstract] OR ""nexavar""[Title/Abstract] OR ""sorafenib*""[Title/Abstract] OR ""BAY 43-9006""[Title/Abstract]"	8 163
4	bone[Title/Abstract] OR spine[Title/Abstract] OR skeletal[Title/Abstract],,, ""bone""[Title/Abstract] OR ""spine""[Title/Abstract] OR ""skeletal""[Title/Abstract]"	942 957
5	control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract],,, ""control""[Title/Abstract] OR ""random*""[Title/Abstract] OR ""blind*""[Title/Abstract] OR ""mask*""[Title/Abstract]"	3 600 660
6	study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract],,, ""study*""[Title/Abstract] OR ""trial*""[Title/Abstract] OR ""trail*""[Title/Abstract] OR ""experiment*""[Title/Abstract]"	9 684 004
7	(control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract] AND (study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR ""Randomized Controlled Trial"" [Publication Type] OR ""Randomized Controlled Trials as Topic""[Mesh] OR ""Controlled Clinical Trial"" [Publication Type],,, (((""control""[Title/Abstract] OR ""random*""[Title/Abstract] OR ""blind*""[Title/Abstract] OR ""mask*""[Title/Abstract] AND ((""study*""[Title/Abstract] OR ""trial*""[Title/Abstract] OR ""trail*""[Title/Abstract] OR ""experiment*""[Title/Abstract]))	2 173 829
8	""Randomized Controlled Trial"" [Publication Type] OR ""Randomized Controlled Trials as Topic""[Mesh] OR ""Controlled Clinical Trial"" [Publication Type],,, ""Randomized Controlled Trial""[Publication Type] OR ""Randomized Controlled Trials as Topic""[MeSH Terms] OR ""Controlled Clinical Trial""[Publication Type]"	724 570
9	"((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract] AND (study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR ""Randomized Controlled Trial"" [Publication Type] OR ""Randomized Controlled Trials as Topic""[Mesh] OR ""Controlled Clinical Trial"" [Publication Type]),,, (((""control""[Title/Abstract] OR ""random*""[Title/Abstract] OR ""blind*""[Title/Abstract] OR ""mask*""[Title/Abstract] AND ((""study*""[Title/Abstract] OR ""trial*""[Title/Abstract] OR ""trail*""[Title/Abstract] OR ""experiment*""[Title/Abstract])) OR ((""Randomized Controlled Trial""[Publication Type] OR ""Randomized Controlled Trials as Topic""[MeSH Terms]) OR ""Controlled Clinical Trial""[Publication Type])"	2 418 187
10	"(""2012/01/01""[Date - Publication] : ""3000""[Date - Publication]),,,2012/1/1:3000/12/31[Date - Publication]"	9 415 573
11	liver or hepatoma or hepatocellular[MeSH Terms],Most Recent,,((((""liver""[MeSH Terms] OR ""liver""[All Fields]) OR ""livers""[All Fields]) OR ""liver s""[All Fields]) OR ((((""carcinoma, hepatocellular""[MeSH Terms] OR ""carcinoma""[All Fields] AND ""hepatocellular""[All Fields])) OR ""hepatocellular carcinoma""[All Fields]) OR ""hepatoma""[All Fields]) OR ""hepatomas""[All Fields]))	1 154 057
12	,"sorafen b or nexavar or sorafenib* or ""BAY 43-9006""[MeSH Terms],Most Recent,, ""sorafenib""[MeSH Terms] OR ""sorafenib""[All Fields] OR ""sorafen b s""[All Fields] OR ""sorafenib""[MeSH Terms] OR ""sorafenib""[All Fields] OR ""nexavar""[All Fields] OR ""sorafenib s""[All Fields] OR ""sorafenib*""[All Fields]"	8 700
13	(liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract]) OR (liver or hepatoma or hepatocellular[MeSH Terms],Most Recent,,((((""liver""[Title/Abstract] OR ""hepatoma""[Title/Abstract]) OR ""hepatocellular""[Title/Abstract] OR ((((""liver""[MeSH Terms] OR ""liver""[All Fields]) OR ""livers""[All Fields]) OR ""liver s""[All Fields]) OR ((((""carcinoma, hepatocellular""[MeSH Terms] OR ""carcinoma""[All Fields] AND ""hepatocellular""[All Fields])) OR ""hepatocellular carcinoma""[All Fields]) OR ""hepatoma""[All Fields]) OR ""hepatomas""[All Fields])))"	1 155 761
14	"(sorafenib or nexavar or sorafen b* or ""BAY 43-9006""[MeSH Terms]) OR (sorafenib[Title/Abstract] OR nexavar[Title/Abstract] OR sorafenib*[Title/Abstract] OR ""BAY 43-9006""[Title/Abstract]),Most Recent,, ""sorafenib""[MeSH Terms] OR ""sorafenib""[All Fields] OR ""sorafenib s""[All Fields] OR	8 724

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	""sorafenib""[MeSH Terms] OR ""sorafenib""[All Fields] OR ""nexavar""[All Fields] OR ""sorafenib s""[All Fields] OR ""sorafenib*"" [All Fields] OR ""sorafenib""[Title/Abstract] OR ""nexavar""[Title/Abstract] OR ""sorafenib""[Title/Abstract] OR ""BAY 43-9006""[Title/Abstract]"	
15	"(((liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract]) OR (liver or hepatoma or hepatocellular[MeSH Terms])) AND ((sorafenib or nexavar or sorafenib* or ""BAY 43-9006""[MeSH Terms]) OR (sorafenib[Title/Abstract] OR nexavar[Title/Abstract] OR sorafenib*[Title/Abstract] OR ""BAY 43-9006""[Title/Abstract])) AND (cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR ""malignant neoplasm""[Title/Abstract]),Most Recent,,((((""liver""[Title/Abstract] OR ""hepatoma""[Title/Abstract] OR ""hepatocellular""[Title/Abstract] OR ((((""liver""[MeSH Terms] OR ""liver""[All Fields]) OR ""livers""[All Fields]) OR ""liver s""[All Fields]) OR ((((""carcinoma, hepatocellular""[MeSH Terms] OR ""carcinoma""[All Fields] AND ""hepatocellular""[All Fields])) OR ""hepatocellular carcinoma""[All Fields]) OR ""hepatoma""[All Fields] OR ""hepatomas""[All Fields]))) AND ((((""sorafenib""[MeSH Terms] OR ""sorafenib s""[All Fields]) OR ""sorafenib""[All Fields]) OR (((""sorafenib""[MeSH Terms] OR ""sorafenib""[All Fields]) OR ""nexavar""[All Fields]) OR ""sorafenib s""[All Fields])) OR ""sorafenib""[All Fields])) OR ((((""sorafenib""[Title/Abstract] OR ""nexavar""[Title/Abstract] OR ""sorafenib""[Title/Abstract] OR ""BAY 43-9006""[Title/Abstract])) AND (((""cancer""[Title/Abstract] OR ""carcinoma""[Title/Abstract] OR ""tumor""[Title/Abstract] OR ""malignant neoplasm""[Title/Abstract])"	4 240
16	bone or spine or skeletal[MeSH Terms],Most Recent,,((((""bone and bones""[MeSH Terms] OR (""bone""[All Fields] AND ""bones""[All Fields])) OR ""bone and bones""[All Fields]) OR ""bone""[All Fields]) OR (((""spine""[MeSH Terms] OR ""spine""[All Fields]) OR ""spines""[All Fields]) OR ""spine s""[All Fields])) "	1 358 334
17	(bone or spine or skeletal[MeSH Terms]) OR (bone[Title/Abstract] OR spine[Title/Abstract] OR skeletal[Title/Abstract]),Most Recent,,((((""bone and bones""[MeSH Terms] OR (""bone""[All Fields] AND ""bones""[All Fields])) OR ""bone and bones""[All Fields]) OR ""bone""[All Fields]) OR (((""spine""[MeSH Terms] OR ""spine""[All Fields]) OR ""spines""[All Fields]) OR ""spine s""[All Fields]))) OR ((""bone""[Title/Abstract] OR ""spine""[Title/Abstract] OR ""skeletal""[Title/Abstract]) OR ""skeletal""[Title/Abstract])"	1 501 156
18	"((bone or spine or skeletal[MeSH Terms]) OR (bone[Title/Abstract] OR spine[Title/Abstract] OR skeletal[Title/Abstract]) AND (((liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract]) OR (liver or hepatoma or hepatocellular[MeSH Terms])) AND ((sorafen b or nexavar or sorafenib* or ""BAY 43-9006""[MeSH Terms]) OR (sorafen b[Title/Abstract] OR nexavar[Title/Abstract] OR sorafen b*[Title/Abstract] OR ""BAY 43-9006""[Title/Abstract])) AND (cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR ""malignant neoplasm""[Title/Abstract]),Most Recent,,((((""bone and bones""[MeSH Terms] OR (""bone""[All Fields] AND ""bones""[All Fields])) OR ""bone and bones""[All Fields]) OR ""bone""[All Fields]) OR (((""spine""[MeSH Terms] OR ""spine""[All Fields]) OR ""spines""[All Fields]) OR ""spine s""[All Fields]))) OR ((""bone""[Title/Abstract] OR ""spine""[Title/Abstract] OR ""skeletal""[Title/Abstract]) AND ((((""liver""[Title/Abstract] OR ""hepatoma""[Title/Abstract] OR ""hepatocellular""[Title/Abstract]) OR ((((""liver""[MeSH Terms] OR ""liver""[All Fields]) OR ""livers""[All Fields]) OR ""liver s""[All Fields]) OR ((((""carcinoma, hepatocellular""[MeSH Terms] OR (""carcinoma""[All Fields] AND ""hepatocellular""[All Fields]) OR ""hepatocellular carcinoma""[All Fields]) OR ""hepatoma""[All Fields] OR ""hepatomas""[All Fields]))) AND ((((""sorafenib""[MeSH Terms] OR ""sorafenib""[All Fields]) OR ""sorafenib s""[All Fields]) OR ((((""sorafenib""[MeSH Terms] OR ""sorafenib""[All Fields]) OR ""nexavar""[All Fields]) OR ""sorafenib s""[All Fields]) OR ""sorafen b""[All Fields])) OR (((""sorafenib""[Title/Abstract] OR ""nexavar""[Title/Abstract] OR ""sorafen b""[Title/Abstract] OR ""BAY 43-9006""[Title/Abstract])) AND (((""cancer""[Title/Abstract] OR ""carcinoma""[Title/Abstract] OR ""tumor""[Title/Abstract] OR ""malignant neoplasm""[Title/Abstract])"	115
19	"((((liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract]) OR (liver or hepatoma or hepatocellular[MeSH Terms])) AND ((sorafen b or nexavar or sorafenib* or ""BAY 43-9006""[MeSH Terms]) OR (sorafenib[Title/Abstract] OR nexavar[Title/Abstract] OR sorafenib*[Title/Abstract] OR ""BAY 43-9006""[Title/Abstract])) AND (cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR ""malignant neoplasm""[Title/Abstract]) AND (((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract]) AND (study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR (""Randomized Controlled Trial"" [Publication Type] OR ""Randomized Controlled Trials as Topic""[Mesh] OR ""Controlled Clinical Trial"" [Publication Type])) AND ((""2012/01/01""[Date - Publication] : ""3000""[Date - Publication]))",Most Recent,,((((""liver""[Title/Abstract] OR ""hepatoma""[Title/Abstract] OR ""hepatocellular""[Title/Abstract] OR ((((""liver""[MeSH Terms] OR ""liver""[All Fields]) OR ""livers""[All Fields]) OR ""liver s""[All Fields]) OR ((((""carcinoma, hepatocellular""[MeSH Terms] OR (""carcinoma""[All Fields] AND ""hepatocellular""[All Fields])) OR ""hepatocellular carcinoma""[All Fields]) OR ""hepatoma""[All Fields] OR ""hepatomas""[All Fields]))) AND ((((""sorafenib""[MeSH Terms] OR ""sorafenib""[All Fields]) OR ""sorafenib s""[All Fields]) OR ""sorafen b""[All Fields])) OR ((((""sorafenib""[Title/Abstract] OR ""nexavar""[Title/Abstract] OR ""sorafen b""[Title/Abstract] OR ""BAY 43-9006""[Title/Abstract])) AND (((""cancer""[Title/Abstract] OR ""carcinoma""[Title/Abstract] OR ""tumor""[Title/Abstract] OR ""malignant neoplasm""[Title/Abstract]) AND ((((""control""[Title/Abstract] OR ""random""[Title/Abstract] OR ""blind""[Title/Abstract] OR ""mask""[Title/Abstract]) AND (((""study""[Title/Abstract] OR ""trial""[Title/Abstract] OR ""trail""[Title/Abstract] OR ""experiment""[Title/Abstract]) OR (""Randomized Controlled Trial""[Publication Type] OR ""Randomized	618

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms]) OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) AND 2012/1/1:3000/12/31[Date - Publication]"	
20	"((((liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract]) OR (liver or hepatoma or hepatocellular[MeSH Terms])) AND ((sorafenib or nexavar or sorafenib* or "BAY 43-9006"[MeSH Terms]) OR (sorafenib[Title/Abstract] OR nexavar[Title/Abstract] OR sorafenib*[Title/Abstract] OR "BAY 43-9006"[Title/Abstract]))) AND (cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR "malignant neoplasm"[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract]) AND (study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])) AND (((2012/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR (((bone or spine or skeletal[MeSH Terms]) OR (bone[Title/Abstract] OR spine[Title/Abstract] OR skeletal[Title/Abstract])) AND (((liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR (liver or hepatoma or hepatocellular[MeSH Terms])) AND ((sorafenib or nexavar or sorafenib* or "BAY 43-9006"[MeSH Terms]) OR (sorafenib[Title/Abstract] OR nexavar[Title/Abstract] OR sorafenib*[Title/Abstract] OR "BAY 43-9006"[Title/Abstract]))) AND (cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR "malignant neoplasm"[Title/Abstract]))),Most Recent,,((((("liver"[Title/Abstract] OR "hepatoma"[Title/Abstract] OR "hepatocellular"[Title/Abstract] OR ("liver" OR "liver"[All Fields]) OR "livers"[All Fields] OR "liver s"[All Fields]) OR (((("carcinoma, hepatocellular"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "hepatocellular"[All Fields])) OR "hepatocellular carcinoma"[All Fields]) OR "hepatoma"[All Fields] OR "hepatomas"[All Fields]))) AND (((("sorafenib"[MeSH Terms] OR "sorafenib"[All Fields]) OR "sorafenib s"[All Fields]) OR ((("sorafenib"[MeSH Terms] OR "sorafenib b"[All Fields]) OR "nexavar"[All Fields]) OR "sorafenib s"[All Fields]) OR "sorafenib"[All Fields])) OR (((("sorafenib"[Title/Abstract] OR "nexavar"[Title/Abstract] OR "sorafenib"[Title/Abstract] OR "BAY 43-9006"[Title/Abstract])) AND (((("cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "malignant neoplasm"[Title/Abstract])) AND (((("control"[Title/Abstract] OR "random"[Title/Abstract] OR "blind"[Title/Abstract] OR "mask"[Title/Abstract] AND ((("study"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "trail"[Title/Abstract] OR "experiment"[Title/Abstract]) OR ((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) AND 2012/1/1:3000/12/31[Date - Publication] OR (((((((("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields])) OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields] OR ((("spine"[MeSH Terms] OR "spine"[All Fields] OR "spines"[All Fields] OR "spine s"[All Fields]))) OR ((("bone"[Title/Abstract] OR "spine"[Title/Abstract] OR "skeletal"[Title/Abstract])) AND (((("liver"[Title/Abstract] OR "hepatoma"[Title/Abstract] OR "hepatocellular"[Title/Abstract] OR (((("liver"[MeSH Terms] OR "liver"[All Fields]) OR "livers"[All Fields] OR "liver s"[All Fields]) OR (((("carcinoma, hepatocellular"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "hepatocellular"[All Fields])) OR "hepatocellular carcinoma"[All Fields] OR "hepatoma"[All Fields] OR "hepatomas"[All Fields]))) AND (((("sorafenib"[MeSH Terms] OR "sorafenib b"[All Fields]) OR "sorafenib s"[All Fields]) OR ((("sorafenib"[MeSH Terms] OR "sorafenib"[All Fields]) OR "nexavar"[All Fields] OR "sorafenib s"[All Fields]) OR "sorafenib"[All Fields])) OR ((("sorafenib"[Title/Abstract] OR "nexavar"[Title/Abstract] OR "sorafenib"[Title/Abstract] OR "BAY 43-9006"[Title/Abstract])) AND (((("cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "malignant neoplasm"[Title/Abstract]))"	720
21	"stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR metast*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract],Most Recent,, "stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR "metast"[Title/Abstract] OR "advanced"[Title/Abstract]"	884 786
22	"((((liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract]) OR (liver or hepatoma or hepatocellular[MeSH Terms])) AND ((sorafenib or nexavar or sorafenib* or "BAY 43-9006"[MeSH Terms]) OR (sorafenib[Title/Abstract] OR nexavar[Title/Abstract] OR sorafenib*[Title/Abstract] OR "BAY 43-9006"[Title/Abstract]))) AND (cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR "malignant neoplasm"[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract]) AND (study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])) AND (((2012/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR (((bone or spine or skeletal[MeSH Terms]) OR (bone[Title/Abstract] OR spine[Title/Abstract] OR skeletal[Title/Abstract])) AND (((liver[Title/Abstract] OR hepatoma[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR (liver or hepatoma or hepatocellular[MeSH Terms])) AND ((sorafenib or nexavar or sorafenib* or "BAY 43-9006"[MeSH Terms]) OR (sorafenib[Title/Abstract] OR nexavar[Title/Abstract] OR sorafenib*[Title/Abstract] OR "BAY 43-9006"[Title/Abstract]))) AND (cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR "malignant neoplasm"[Title/Abstract])) AND ("stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR metast*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract],Most Recent,,((((("liver"[Title/Abstract] OR "hepatoma"[Title/Abstract] OR "hepatocellular"[Title/Abstract] OR ("liver" OR "liver"[All Fields]) OR "livers"[All Fields] OR "liver s"[All Fields]) OR (((("carcinoma, hepatocellular"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "hepatocellular"[All Fields])) OR "hepatocellular carcinoma"[All Fields] OR "hepatoma"[All Fields] OR "hepatomas"[All Fields]))) AND (((("sorafenib"[MeSH Terms] OR "sorafenib b"[All Fields]) OR "sorafenib s"[All Fields]) OR ((("sorafenib"[MeSH Terms] OR "sorafenib"[All Fields]) OR "nexavar"[All Fields] OR "sorafenib s"[All Fields]) OR "sorafenib"[All Fields])) OR ((("sorafenib"[Title/Abstract] OR "nexavar"[Title/Abstract] OR "sorafenib"[Title/Abstract] OR "BAY 43-9006"[Title/Abstract])) AND (((("cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "malignant neoplasm"[Title/Abstract]))"	513

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	<p>""sorafenib""[All Fields]) OR ""sorafenib s""[All Fields]) OR (((""sorafenib""[MeSH Terms] OR ""sorafen b""[All Fields]) OR ""nexavar""[All Fields]) OR ""sorafenib s""[All Fields]) OR ""sorafenib""[All Fields])) OR (((""sorafenib""[Title/Abstract] OR ""nexavar""[Title/Abstract] OR ""sorafenib""[Title/Abstract] OR ""BAY 43-9006""[Title/Abstract])) AND (((""cancer""[Title/Abstract] OR ""carcinoma""[Title/Abstract] OR ""tumor""[Title/Abstract] OR ""malignant neoplasm""[Title/Abstract])) AND ((((""control""[Title/Abstract] OR ""random""[Title/Abstract] OR ""blind""[Title/Abstract] OR ""mask""[Title/Abstract] AND (((""study""[Title/Abstract] OR ""trial""[Title/Abstract] OR ""trail""[Title/Abstract] OR ""experiment""[Title/Abstract])) OR ((""Randomized Controlled Trial""[Publication Type] OR ""Randomized Controlled Trials as Topic""[MeSH Terms] OR ""Controlled Clinical Trial""[Publication Type])) AND 2012/1/1:3000/12/31[Date - Publication]) OR ((((""bone and bones""[MeSH Terms] OR ""bone""[All Fields] AND ""bones""[All Fields]) OR ""bone and bones""[All Fields] OR ""bone""[All Fields] OR ((""spine""[MeSH Terms] OR ""spine""[All Fields] OR ""spines""[All Fields] OR ""spine s""[All Fields])) OR ((""bone""[Title/Abstract] OR ""spine""[Title/Abstract] OR ""skeletal""[Title/Abstract])) AND ((((""liver""[Title/Abstract] OR ""hepatoma""[Title/Abstract] OR ""hepatocellular""[Title/Abstract] OR (((""liver""[MeSH Terms] OR ""liver""[All Fields] OR ""livers""[All Fields] OR ""liver s""[All Fields] OR (((""carcinoma, hepatocellular""[MeSH Terms] OR ""carcinoma""[All Fields] AND ""hepatocellular""[All Fields]) OR ""hepatocellular carcinoma""[All Fields] OR ""hepatoma""[All Fields] OR ""hepatomas""[All Fields])) AND ((((""sorafenib""[MeSH Terms] OR ""sorafen b""[All Fields] OR ""sorafenib s""[All Fields] OR ((""sorafenib""[MeSH Terms] OR ""sorafenib""[All Fields] OR ""nexavar""[All Fields] OR ""sorafenib s""[All Fields]) OR ""sorafenib""[All Fields])) OR (((""sorafen b""[Title/Abstract] OR ""nexavar""[Title/Abstract] OR ""sorafenib""[Title/Abstract] OR ""BAY 43-9006""[Title/Abstract])) AND (((""cancer""[Title/Abstract] OR ""carcinoma""[Title/Abstract] OR ""tumor""[Title/Abstract] OR ""malignant neoplasm""[Title/Abstract])) AND (((""stage 4""[Title/Abstract] OR ""stage IV""[Title/Abstract] OR ""metast""[Title/Abstract] OR ""advanced""[Title/Abstract])"</p>	

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 28.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(cancer or carcinoma or tumor or "malignant neoplasm").ab,kw,ti.	3 353 430
2	(liver or hepatoma or hepatocellular).ab,kw,ti.	968 264
3	(sorafen b or nexavar or sorafenib* or "BAY 43-9006").ab,kw,ti.	15 858
4	(bone or spine or skeletal).ab,kw,ti.	1 107 421
5	1 and 2 and 3 and 4	284
6	1 and 2 and 3	7 959
7	exp randomized controlled trial/	588 690
8	exp controlled clinical trial/	774 084
9	(random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.	5 555 904
10	(trial or study or experiment).ab,kw,ti.	10 062 379
11	9 and 10	3 118 858
12	7 or 8 or 11	3 377 125
13	6 and 12	1 845
14	limit 13 to (human and embase and yr="2012 -Current")	509
15	limit 5 to (human and embase)	80
16	14 or 15	577
17	(stage 4 or "stage IV" or metast* or advanced).ab,kw,ti.	1 215 111
18	16 and 17	397

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 28.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cancer or carcinoma or tumor or "malignant neoplasm"	201 651
#2	liver or hepatoma or hepatocellular	59 458
#3	sorafenib or nexavar or sorafenib* or "BAY 43-9006"	1 721

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	#1 and #2 and #3	980
#5	bone or spine or skeletal	79 274
#6	#4 and #5	67
#7	random* or mask* or blind* or control*	1 631 975
#8	trial or study or experiment`	1 413 718
#9	#7 and #8	1 413 429
#10	#4 and #9 (2012 to 2020)	736
#11	#6 or #10	767
#12	stage 4 or "stage IV" or metast* or advanced	86 858
#13	#11 and #12	565