



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Nexavar (sorafenib)
we wskazaniu:
rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22)

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

Nr: OT.422.100.2020

Data ukończenia: 9 września 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 z późn. zm.) 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, Eisai GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bayer AG, Eisai GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) 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, Eisai GmbH.

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 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AFP	alfa-fetoproteina
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer, klasyfikacja barcelońska oceniająca zaawansowanie HCC
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CTH	chemioterapia
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECOG PS	skala sprawności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group of Performance Status)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FLC	wariant włóknisto-blaszkowy
GGN	górną granicą normy
GGT	γ-glutamylotranspeptydaza
GIST	nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego
HCC	rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja dziesiąta
ITT	populacja <i>intention-to-treat</i> włączona do analizy
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 2020 r., poz. 944)
LEN	lenwatynib
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OPA	Opinia Prezesa Agencji
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SH PTG	Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
SOR	sorafenib
SRK	Stanowisko Rady Konsultacyjnej

TACE	chemoembolizacja przektętnicza
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
ZN	zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	10
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	14
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	15
3.1.4. Wyniki badania REFLECT (Kudo 2018)	17
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	20
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	21
6. Konkurencyjność cenowa	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	26
8. Piśmiennictwo	27
9. Załączniki.....	28
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	28

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

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 przerzutami do nadnerczy.**

W 2012 r. 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 jak i Prezes AOTM uznali za niezasadne rozszerzenie istniejącego PL o tę populację.

W 2020 r. produkt leczniczy Nexavar był oceniany we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22.0) – rozsiew do kości w ramach RDTL i otrzymał wówczas negatywną opinię Rady Przejrzystości i negatywną opinię Prezesa Agencji.

Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych.

Większość tego rodzaju nowotworów (powyżej 80%) powstaje w wątrobie marskiej i jest ostatnim etapem sekwencji zmian patologicznych. Uważa się, że głównym czynnikiem etiologicznym jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C.

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęściej występującym (ok. 90%) pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby. Częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Największa zachorowalność na ten nowotwór obserwowana jest w 6-7. dekadzie życia. W Europie występowanie raka wątroby waha się od ok. 5 na 100 tys. ludności (Europa Zachodnia, Północna i Centralna) do 10,5 na 100 tys. 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.

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

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W ramach prac nad niniejszym raportem otrzymano od MZ opinię Konsultant Wojewódzkiej, dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż dotyczącej zasadności zastosowania ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL. Zdaniem Konsultant, zastosowanie sorafenibu w populacji docelowej niniejszego raportu jest zasadne.

Według stanowiska ekspertów (prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej), przedstawionego w raporcie Nexavar, OT.422.59.2020¹, skutkiem następstw zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono dwie publikacje stanowiące opisy przypadków (Simao 2016, Brochard 2014), w których przedstawiono wyniki pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i przerzutami do nadnerczy przyjmujących sorafenib.

Ponadto, na podstawie wyszukiwania niesystematycznego oraz mając na uwadze raport OT.422.59.2020 Nexavar we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) – rozsiew do kości, do analizy klinicznej

¹ OT.422.59.2020, Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22.0) – rozsiew do kości. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

włączono badania randomizowane REFLECT (Kudo 2018), które dotyczy populacji szerszej niż docelowa, tj. populacji z HCC z przerzutami pozawątrobowymi i/lub zajęciem żyły wrotnej.

Skuteczność

Włączone do analizy opisy przypadków (N=2) wskazały, że pacjenci odpowiadali na leczenie SOR.

W pierwszym przypadku (Simao 2016) pacjent z rozpoznaniem rakiem wątrobowokomórkowym i licznymi przerzutami, w tym do lewego nadnercza otrzymywał SOR w dawce 400 mg dwa razy dziennie. Po 3 mies. raportowano całkowite ustąpienie zmian przerzutowych w płucach, istotne zmniejszenie wielkości i perfuzję pierwotnego guza wątroby; zmniejszenie liczby i wielkości przerzutów wewnątrzwątrobowych oraz znaczne zmniejszenie zmiany w nadnerczu lewym. Po 6 mies. raportowano spadek poziomu AFP i korzystną odpowiedź na leczenie. Po roku leczenia u pacjenta wystąpiła atrofia płata lewego wątroby, obserwowano guz hipodensyjny w segmencie III, stabilne pod względem ilości i wymiarów guzy hipodensyjne wtórne oraz mniejszy w porównaniu z *baseline* guz w lewym nadnerczu. Po 3 latach pacjent pozostawał stabilny klinicznie podczas leczenia SOR. Stężenie AFP pozostawało w normie. Raportowano podwyższony poziom GGT. U pacjenta stwierdzono stabilną, całkowitą odpowiedź na leczenie SOR wg kryteriów mRECIST.

W drugim przypadku (Brochard 2014) pacjent z rozpoznaniem rakiem wątrobowokomórkowym i przerzutem do prawego nadnercza otrzymywał SOR w dawce 400 mg dwa razy dziennie. Po 3. mies. leczenia raportowano spadek stężenia AFP, brak nowych przerzutów oraz brak zmian w odniesieniu do przerzutu już zlokalizowanego. Kontrolę przeprowadzano co 3 miesiące: raportowano ciągły spadek poziomu AFP, wielkość guza w nerce pozostawała bez zmian. Ognisko hipermetaboliczne zanikło po 11 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, nie pojawiły się nowe zmiany. Po około 2 latach (wrzesień 2009 r.) przeprowadzono konwencjonalną trójwymiarową konformalną radioterapię, przerywając terapię SOR (i nie włączając ponownie w związku z występowaniem biegunek). W styczniu 2011 r. pacjent nie otrzymywał żadnego leczenia. W kontrolnym badaniu TK zidentyfikowano przerzut w dolnym płacie płuca, który usunięto chirurgicznie. 5,5 roku od pierwszej diagnozy pacjent był bezobjawowy, wolny od guzów i leczenia.

W badaniu REFLECT (Kudo 2018) wśród pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi (EHS) i/lub zajęciem żyły wrotnej nie raportowano różnic istotnych statystycznie w zakresie OS oraz PFS pomiędzy pacjentami leczonymi SOR i LEN. Mediana OS w tej subpopulacji wyniosła 9,8 mies. wśród pacjentów leczonych SOR i 11,5 mies. w grupie LEN. Mediana PFS wyniosła 3,6 i 7,3 mies. odpowiednio dla SOR i LEN. Różnice istotne statystycznie pomiędzy leczonymi SOR i LEN raportowano w przypadku oceny ORR oraz TTP. Prawdopodobieństwo ORR było istotnie statystycznie o 61% mniejsze w grupie SOR, względem chorych przyjmujących LEN. Ryzyko wystąpienia progresji było istotnie statystycznie o 12% wyższe w grupie SOR niż w grupie LEN. Mediana TTP wyniosła 3,6 i 7,4 mies. odpowiednio dla SOR i LEN.

Bezpieczeństwo

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania SOR raportowanego w ramach opisów przypadków, w publikacji Simao 2016 wskazano, że terapia SOR była dobrze tolerowana, natomiast w publikacji Brochard 2014 w ramach zdarzeń niepożądanych raportowano biegunkę, która ostatecznie doprowadziła do decyzji o przerwaniu tej terapii.

W badaniu REFLECT (Kudo 2018) raportowano 4 zgony związane z leczeniem SOR. Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SOR a LEN w zakresie zgonów związanych z leczeniem oraz ZN ogółem związanych z leczeniem.

U pacjentów leczonych SOR istotnie statystycznie rzadziej występowały: ZN co najmniej 3. stopnia związane z leczeniem (o 14%) oraz ciężkie ZN związane z leczeniem (o 43%) w porównaniu do grupy leczonej LEN.

W ramach poszczególnych ZN w grupie SOR w porównaniu z LEN istotnie statystycznie częściej raportowano: erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, biegunkę oraz łysienie. Natomiast istotnie statystycznie rzadziej w grupie SOR w porównaniu z LEN raportowano: nadciśnienie, zmniejszony apetyt, spadek masy ciała oraz proteinurię.

Zgodnie z aktualnym ChPL (data ostatniej aktualizacji: 18.11.2019 r.) eksploracyjna analiza podgrup w badaniu oceniającym skuteczność SOR względem placebo u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym wskazywała na słabiej wyrażony efekt leczniczy u pacjentów z chorobą przerzutową w momencie włączenia do badania.

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. W raporcie EMA zwrócono uwagę na mniejszą skuteczność SOR 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". W ramach ww. źródeł nie przedstawiono dowodów skuteczności SOR w subpopulacji pacjentów z HCC z rozsiewem wyłącznie do nadnerczy.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Biorąc pod uwagę art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, w którym wskazano, że ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, odnalezione wytyczne kliniczne, przytoczone opinie ekspertów klinicznych oraz status rejestracyjny analizowanych substancji czynnych uznano, że dla sorafenibu technologię alternatywną stanowi lenwatynib.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Nexavar wynosi ████████ PLN brutto. Koszt ten oszacowany na podstawie danych z Obwieszczenia MZ wynosi 43 002,99 PLN brutto.

Koszt 3-miesięcznej terapii lenwatynibem dla pacjenta o masie ciała <60 kg wynosi ████████ PLN brutto oraz ████████ PLN brutto jeżeli masa ciała pacjenta przekracza 60 kg.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Natomiast, koszt ocenianej technologii lekowej, wynikający ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w ramach konkurencyjności cenowej.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14.08.2020 r., znak PLD.4530.1577.2020.1.AK (data wpływu do Agencji: 17.08.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Nexavar (sorafenib), tabletki powlekane á 200 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „leczenie I linii,
- stan po dwóch embolizacjach guzów wątroby – 06.2017, 08. 2017,
- 2018 – obecne meta do nadnerczy, progresja zmian w wątrobie,
- 31.03.2020 – 23.04.2020 – radioterapia fotonami X 6MV na obszar meta w lewym nadnerczu (zmniejszenie zmian),
- od 06.2019 – terapia sorafenibem – pacjent pokrywa koszty leczenia ze środków własnych – odpowiedź na leczenie – zmniejszenie zmian w wątrobie o >50%,
- ze względu na pozawątrobowe zmiany meta pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do programu lekowego NFZ²

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 24.08.2020 r. produkt leczniczy Nexavar jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych B.3. „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, B.5. „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)” oraz B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”.

Produkt leczniczy Nexavar w 2010 r. został zaopiniowany pozytywnie zarówno przez Radę Konsultacyjną jak i Prezesa Agencji w ramach świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), jako świadczenia gwarantowanego. [SRK 50/13/2010, RPA 26/2010]³

W 2012 r. 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 jak i Prezes AOTM [SRP 89/2012, RPA 79/2012]⁴ uznali za niezasadne rozszerzenie istniejącego programu lekowego o tę populację. Jako uzasadnienie wskazano, iż „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”.

W 2020 r. produkt leczniczy Nexavar był oceniany we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22.0) – rozsiew do kości w ramach RDTL i otrzymał wówczas negatywną opinię Rady Przejrzystości i negatywną opinię Prezesa Agencji. [ORP 139/2020, OPA 63/2020]⁵

² przyp. analityka Agencji: programu lekowego stanowiącego załącznik B.5. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)”.

³ <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=276>

⁴ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=204>

⁵ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6780-126-2020-zlc>

2.1. Problem zdrowotny

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

Definicja

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

Większość tego rodzaju nowotworów (powyżej 80%) powstaje w wątrobie marskiej i jest ostatnim etapem sekwencji zmian patologicznych. Uważa się, że głównym czynnikiem etiologicznym jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym: środki chemiczne (afłatoksyny, 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-blaszkowy (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 (*Barcelona Clinic Liver Cancer*).

Tabela 1. Stopnie zaawansowania HCC według BCLC [SH PTG 2016]

Rak wątrobowokomórkowy	
Stadium „0” ECOG = 0, Child-Pugh = A	HCC „0”: bardzo wczesny (pojedynczy guz < 2 cm, rak <i>in situ</i>)
Stadium „A-C” ECOG = 0-2, Child-Pugh = A-B	HCC „A”: wczesny (pojedynczy guz 2-5 cm lub 3 zmiany ≤ 3 cm, ECOG = 0)
	HCC „B”: pośrednie stadium (wielogniskowy, ECOG = 0)
	HCC „C”: zaawansowane stadium (naciek żyły wrotnej, przerzuty pozawątrobowe (N1, M1), ECOG = 1-2)
Stadium „D” ECOG > 2, Child-Pugh = C	HCC „D”: schyłkowe stadium B: guzy powodujące znaczne objawy, ECOG PS 3-4

ECOG – skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*, służy do oceny ogólnej sprawności pacjenta ocenianej od 0 (pełna sprawność) do 5 pkt (zgon);

Child-Pugh – skala Child-Pugh określająca wskaźnik prognostyczny w chorobach prowadzących do marskości oraz kwalifikacji do przeszczepienia wątroby (A – brak wskazań do przeszczepienia, B, C – wskazania do przeszczepienia).

[OT.422.59.2020, SH PTG 2016, KRN]

Epidemiologia

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęściej występującym (ok. 90%) pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby. Częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Największa zachorowalność na ten nowotwór obserwowana jest w 6-7. dekadzie życia. W Europie występowanie raka wątroby waha się od ok. 5 na 100 tys. ludności (Europa Zachodnia, Północna i Centralna) do 10,5 na 100 tys. 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.

Tabela 2. Zachorowania i zgony na raka wątroby (ICD-10: C22) w Polsce w 2017 r. według danych Krajowego Rejestru Nowotworów

rak wątroby (ICD-10: C22)		Liczby bezwzględne	Współczynniki standaryzowane (na 100 000 osób na rok)	
			wg standardowej populacji świata (ASW) ⁶	wg standardowej populacji Europy (ESP-2013) ⁷
zachorowalność	mężczyźni	870	2,8	5,8
	kobiety	585	1,3	2,9
zgony	mężczyźni	1 212	3,6	8,5
	kobiety	927	1,9	4,6

[OT.422.59.2020, SH PTG 2016, KRN 2017]

Rokowanie

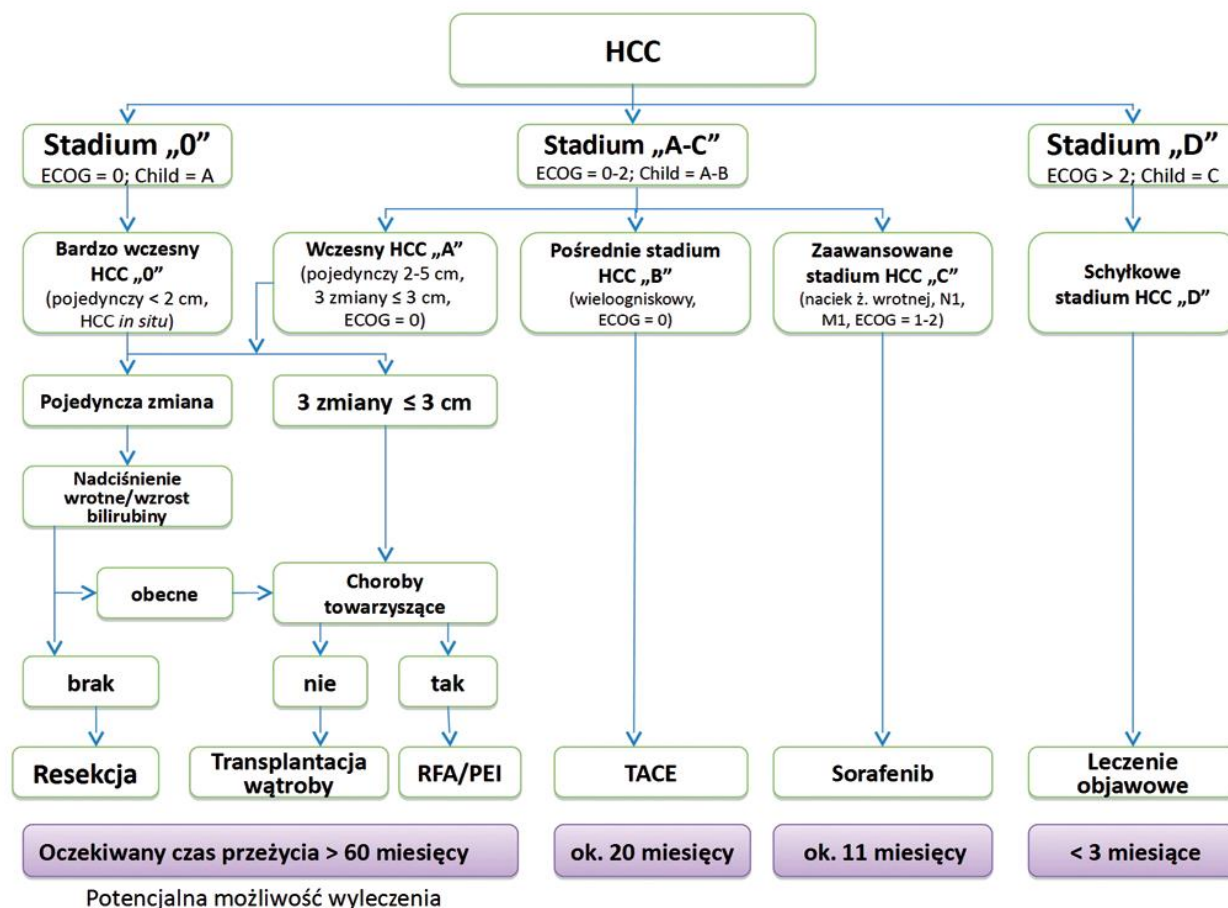
Trzema grupami czynników determinujących rokowanie oraz możliwości leczenia pacjentów z HCC są:

- charakterystyka guza (liczba i wielkość ognisk wątrobowych, makroskopowe i mikroskopowe naciekanie naczyń, ogniska pozawątrobowe);
- ocena czynności wątroby (najczęściej za pomocą skali Child-Pugh, uwzględniającej stężenie bilirubiny, albuminy, protrombiny oraz obecność wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej);
- ocena stanu ogólnej sprawności chorego przy użyciu skali ECOG.

Oczekiwany czas przeżycia pacjentów poddanych poszczególnym terapiom wg polskich wytycznych SH PTG 2016 przedstawiono na poniższej rycinie.

⁶ metoda tradycyjnie stosowana w publikacjach Krajowego Rejestru Nowotworów.

⁷ metoda rekomendowana przez Eurostat.



Ryc. 1. Stopnie zaawansowania HCC według BCLC wraz ze strategią leczenia i oczekiwanym czasem przeżycia [SH PTG 2016].

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

Zgodnie z EASL 2018 oczekiwany czas przeżycia chorych z HCC i marskością wątroby nie odbiega znacząco od wartości podanych na powyższym wykresie (na podstawie wytycznych polskich), poza pacjentami z pośrednim stadium HCC leczonych TACE, w przypadku których wynosi > 2,5 roku. Chorzy w stadium zaawansowanym (naciek żyły wrotnej / przerzuty pozawątrobowe N1, M1) leczeni systemowo przeżywają ≥ 10 mies., a pacjenci w schyłkowym stadium HCC poddani leczeniu objawowemu 3 miesiące.

[OT.422.59.2020, SH PTG 2016, EASL 2018]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W ramach prac nad niniejszym raportem otrzymano od MZ opinię Konsultant Wojewódzkiej, dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż dotyczącej zasadności zastosowania ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL:

„Aprobuję wnioszek na pokrycie kosztów leku sorafenib w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (...) dla pacjenta z rozp.: rak wątrobowokomórkowy HCC z przewlekłym WZW t. B z przerzutami do nadnerczy, wątroby, wnęki wątroby. Stan po dwóch embolizacjach guzów w wątrobie. W trakcie terapii sorafenibem ze środków własnych od czerwca 2019 z dobrą kontrolą choroby.

Chory poza możliwościami włączenia do programu lekowego załącznik B.5. - nie spełnia kryteria programu lekowego z uwagi na rozsiarne zmiany przerzutowe. Na podstawie badania klinicznego III fazy SHARP) z rakiem wątrobowokomórkowym największe korzyści w następstwie zastosowania sorafenibu uzyskano u chorych ze współwystępowaniem zakażenia HCV. W badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy z grupy A wg klasyfikacji

Child-Pugh z dobrym stopniem sprawności. Nie ograniczono chorych tylko do miejscowo zaawansowanych. Chory spełnia te kryteria. Z analizy odpowiedzi na zastosowane dotychczas leczenie sorafenibem ze środków własnych widać korzyść jaką chory odnosi co jest wskazaniem do kontynuacji terapii. Chory w skali wydolności ECOG=0 oraz w skali Childa-Pugha – A.

Akceptuję wniosek na pokrycie kosztów leczenia sorafenibem w ramach RDTL.”

Komentarz analityka Agencji: badanie SHARP dotyczy porównania skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu względem placebo i zostało przeprowadzone w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. w populacji chorych z zaawansowanym HCC. Pacjenci z przerzutami poza wątrobę stanowili 53% grupy przyjmującej sorafenib i 50% grupy otrzymującej placebo. Nie przedstawiano w nim wyników w grupie z przerzutami, w tym przerzutami do nadnerczy. Mając na uwadze powyższe, badanie to nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu Agencji.

Według stanowiska ekspertów (prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej), przedstawionego w raporcie Nexavar, OT.422.59.2020⁸, skutkiem następstw zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Nexavar (sorafenib), tabletki powlekane 200 mg, opakowanie 112 tabl. (w blisterach 4 x 28)
Wnioskowane wskazanie	<p>rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22)</p> <p>Szczegóły dotyczące populacji docelowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>leczenie I linii,</i> • <i>stan po dwóch embolizacjach guzów wątroby – 06.2017, 08. 2017,</i> • <i>2018 – obecne meta do nadnerczy, progresja zmian w wątrobie,</i> • <i>31.03.2020 – 23.04.2020 – radioterapia fotonami X 6MV na obszar meta w lewym nadnerczu (zmniejszenie zmian),</i> • <i>od 06.2019 – terapia sorafenibem – pacjent pokrywa koszty leczenia ze środków własnych – odpowiedź na leczenie – zmniejszenie zmian w wątrobie o >50%,</i> • <i>ze względu na pozawątrobowe zmiany meta pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do programu lekowego NFZ</i>
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> • rak wątrobowokomórkowy; • zaawansowany rak nerkowokomórkowy; • zróżnicowany rak tarczycy.
Wnioskowane dawkowanie	4 x 200 mg
Droga podania	doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wskazanie zarejestrowanie obejmuje wskazanie wnioskowane.

Produkt leczniczy Nexavar w leczeniu HCC zarejestrowano na podstawie wyników dla populacji ogólnej badania SHARP (Llovet 2008), gdzie nie uwzględniono ograniczenia pod względem lokalizacji przerzutów. [EMA 2007]

⁸ OT.422.59.2020, 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.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania sorafenibu u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z przerzutami do nadnerczy wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.08.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	- pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym oraz przerzutami do nadnerczy	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Interwencja (I)	- sorafenib (SOR)	
Komparator (C)	- lenwatyn b (LEN) <i>W przypadku nieodnalezienia badań spełniających powyższe kryterium, dopuszczano możliwość włączania badań z innymi komparatorami lub jednoramiennych.</i>	
Punkty końcowe (O)	- dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, m.in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności, zgodnie z wytycznymi Agencji w następującej kolejności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: prace poglądowe, listy, przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania).

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono dwie publikacje: Simao 2016 oraz Brochard 2014, w których przedstawiono opisy przypadków pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z przerzutami do nadnerczy.

Ponadto, na podstawie wyszukiwania niesystematycznego oraz mając na uwadze raport OT.422.59.2020 Nexavar we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) – rozsiew do kości, w ramach analizy klinicznej skrótowo przedstawione zostaną również wyniki badania randomizowanego REFLECT (Kudo 2018), które dotyczy populacji szerszej niż docelowa, tj. populacji z HCC z przerzutami pozawątrobowymi i/lub zajęciem żyły wrotnej.

Ograniczenia badań i analizy:

- głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych wysokiej jakości odpowiadających populacji docelowej, tj. w populacji chorych z HCC i przerzutami do nadnerczy; w zakresie oceny zastosowania SOR w tej populacji odnaleziono jedynie dowody z najniższego poziomu wiarygodności, tj. opisy przypadków;
- zidentyfikowano badanie randomizowane REFLECT (Kudo 2018) przeprowadzone w populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z HCC); dostępne wyniki dla subpopulacji również obejmowały populację szerszą: zarówno pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi jak i z zajęciem odnogi żyły wrotnej; w publikacji nie sprecyzowano do jakich narządów występowały przerzuty;
- jedynie w publikacji Simao 2016 wskazano, że całkowita odpowiedź na leczenie, jaką obserwowano u pacjenta, spełniała kryteria mRECIST (nie podano szczegółów dot. zastosowanych kryteriów odpowiedzi); w publikacji Brochard 2014 nie przedstawiono definicji odpowiedzi na leczenie;
- w badaniu REFLECT (Kudo 2018) znaczną większość pacjentów stanowiła populacja azjatycka (ogółem 69%; SOR: 68%, LEN: 70%);
- badanie REFLECT oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials). Ryzyko wystąpienia błędów selekcji, utraty oraz raportowania oceniono na niskie. Ryzyko wystąpienia błędu wykonania oceniono jako nieznanne (brak maskowania w badaniu pacjentów i/lub personelu, ale autorzy zaznaczyli, że jest to badanie *open-label*, a obie grupy otrzymywały substancję czynną); ryzyko wystąpienia błędu detekcji oceniono na wysokie z powodu braku maskowania w badaniu osób oceniających wyniki; wysokie ryzyko było związane z wystąpieniem innych błędów – badanie było finansowane przez *Eisai Inc.* (podmiot odpowiedzialny dla sorafenibu);
- pozostałe dowody naukowe (Simao 2016, Brochard 2014) są klasyfikowane na najniższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT – badania opisowe: opisy przypadków (IVD). Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Simao 2016

60-letni pacjent z marskością wątroby (Child-Pugh A), przewlekłą chorobą alkoholową, przewlekłą infekcją HBV i pozytywnym wynikiem anty-HCV oraz bólami w prawym górnym kwadrancie brzucha (maj 2012 r.). Pacjent zgłosił utratę masy ciała (o ponad 10% w ciągu ostatniego roku). W badaniu obwód brzucha powiększony z lekko bolesnym powiększeniem wątroby, bez cech wodobrzusza. Brak obrzęków kończyn dolnych.

W tomografii komputerowej (TK) stwierdzono hipernaczyniową masę zajmującą prawie cały płąt wątroby (segmenty VIII i V), o wymiarach 17 cm x 8 cm, z naciekami i wieloma rozszerzonymi naczyniami wewnątrz oraz rozległymi przerzutami wewnątrzwątrobowymi; masywne przerzuty płucne z niezliczoną ilością guzków we wszystkich płatach; **przerzuty do lewego nadnercza** o wymiarach 12 cm x 8 cm; zakrzepicę żyły głównej dolnej z rozszerzeniem do prawego przedsionka oraz zakrzep w lewej gałęzi żyły wrotnej. Początkowe stężenie AFP⁹ wynosiło 479 µg/l, a biopsja wątroby potwierdziła umiarkowanie zróżnicowanego **raka wątrobowokomórkowego** w marskości wątroby. Pacjent był w zaawansowanym stadium wg BCLC (C) i w bardzo dobrym stanie klinicznym – podano **sorafenib** (400 mg dwa razy dziennie).

Kontrolna TK po 3 miesiącach wykazała całkowite ustąpienie zmian przerzutowych w płucach, istotne zmniejszenie wielkości (5,7 cm x 6 cm) i perfuzję pierwotnego guza wątroby; zmniejszenie liczby i wielkości przerzutów wewnątrzwątrobowych oraz znaczne zmniejszenie zmiany w nadnerczu lewym (3,6 cm x 2,5 cm). Wyraźne było zmniejszenie nacieku guza i jego rozległości. Zaobserwowano nowy zakrzep w lewej żyły wątrobowej.

⁹ wartości referencyjne AFP (<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.2.>): <10 µg/l

Po 6 miesiącach poziom AFP był w normie (3,7 ng/ml). Obserwowano korzystną odpowiedź na leczenie. Terapia sorafenibem była dobrze tolerowana.

Po roku leczenia u pacjenta wystąpiła atrofia płata lewego wątroby, obserwowano guz hipodensyjny w segmencie III (2,4 cm), guzy hipodensyjne wtórne (stabilne pod względem ilości i wymiarów; największy w segmencie V, 1,1 cm) oraz guz w lewym nadnerczu o wymiarach 3,0 cm x 2,1 cm. Zakrzepica żyły wątrobowej lewej utrzymywała się (rozciągając się do żyły głównej dolnej).

Po trzech latach chory pozostawał stabilny klinicznie podczas leczenia sorafenibem. Obserwowano suchość skóry. Ciśnienie tętnicze po podaniu enalaprylu utrzymywało się w normie. Stężenie AFP pozostawało w normie. Raportowano podwyższony poziom GGT (γ -glutamylotranspeptydaza) do około 6xGGN. U pacjenta stwierdzono **stabilną, całkowitą odpowiedź** na leczenie sorafenibem wg kryteriów mRECIST¹⁰. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej było prawidłowe.

Brochard 2014

63-letni pacjent konsultowany w kwietniu 2007 r. w związku z bólem w prawym górnym kwadrancie brzucha. W historii choroby pacjenta: nadciśnienie, nadwaga, nadmierne spożywanie alkoholu (zaprzestane od 7 lat). Stan sprawności wg WHO 0. Badania laboratoryjne wskazały na stan zapalny (podwyższona liczba białych krwinek: 11,95 K/ μ l i podwyższone stężenie CRP: 83 mg/l)¹¹. Pozostałe wyniki badań: AST – 46 IU/l, ALT – 47 IU/l, GGT – 150 IU/l, bilirubina – 9 μ mol/l, PT% – 100%, albumina – 44,8 g/l.

W TK wykazano duży heterogeniczny guz w prawym nadnerczu (o średnicy 8 cm) i mniejszy guz (średnicy 2 cm) w segmencie III wątroby. Zarówno guzy wątroby, jak i nadnerczy były hipodensyjne. Stężenie AFP wynosiło 6 370 μ g/l. Obie zmiany usunięto chirurgicznie. Badanie histopatologiczne potwierdziło diagnozę słabo zróżnicowanego **raka wątrobowokomórkowego** w marskości wątroby **z przerzutami do prawego nadnercza**. Trzy miesiące od leczenia chirurgicznego w obrazie TK nie zidentyfikowano nawrotu choroby, stężenie AFP wynosiło 21 μ g/l.

W listopadzie 2007 r. badania laboratoryjne wykazały stężenie AFP na poziomie 4 894 μ g/l. W badaniu TK nie wykazano nawrotu w wątrobie, natomiast zidentyfikowano 1 cm zmianę we wnętrzu prawej nerki. W badaniu PET zmiana miała charakter hipermetaboliczny. W związku z zidentyfikowaniem drugiej lokalizacji przerzutów, wdrożono terapię **sorafenibem** (w dawce 400 mg dwa razy dziennie).

W ramach zdarzeń niepożądanych raportowano biegunkę. Trzy miesiące od rozpoczęcia leczenia stężenie AFP spadło do poziomu 124 μ g/l. Badanie TK nie wykazało zmian (brak nowych przerzutów, brak zmian w odniesieniu do przerzutu już zlokalizowanego). Kontrolę przeprowadzano co 3 miesiące: raportowano ciągły spadek poziomu AFP (do około 50-60 μ g/l), wielkość guza w nerce pozostawała bez zmian. Ognisko hipermetaboliczne zanikło po 11 miesiącach od rozpoczęcia leczenia i nie pojawiły się nowe zmiany. We wrześniu 2009 r. przeprowadzono konwencjonalną trójwymiarową konformalną radioterapię istniejącej zmiany (przerwywając terapię sorafenibem i nie włączając ponownie w związku z występowaniem biegunek). 3 miesiące później poziom AFP spadł do 3 μ g/l.

W styczniu 2011 r. pacjent nie otrzymywał żadnego leczenia. Poziom AFP wynosił mniej niż 5 μ g/l. W badaniu TK zidentyfikowano nowy guz w prawym dolnym płacie płuca (bez cech hipermetabolizmu w PET). Guz usunięto chirurgicznie i potwierdzono przerzuty HCC. 21 miesięcy później (5,5 roku od pierwszej diagnozy) **pacjent był bezobjawowy, wolny od guzów i leczenia**.

¹⁰ modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – zmodyfikowane kryteria odpowiedzi na leczenie (CR – odpowiedź całkowita) – w badaniu Simao 2016 nie podano szczegółów dot. zastosowanych kryteriów odpowiedzi.

¹¹ wartości referencyjne badań laboratoryjnych (<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1..html>): CRP: 0,08-3,1 mg/l; WBC: 4000–10 000/ μ l; AST i ALT: <40 IU/l; GGT: <35 IU/l - <40 IU/l; bilirubina całkowita: 5,1–20,5 μ mol/l; bilirubina bezpośrednia/sprzężona: 1,7–6,8 μ mol/l; bilirubina pośrednia/niesprzężona: 3,4–13,7 μ mol/l; PT%: 70–130% normy; albumina: 35–50 g/l.

3.1.4. Wyniki badania REFLECT (Kudo 2018)

Tabela 5. Charakterystyka badania REFLECT – wybrane informacje

Badanie	Metodyka	Populacja
REFLECT (Kudo 2018) Źródło finansowania: Eisai Inc.	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte badanie randomizowane III fazy (open-label) zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LEN w porównaniu z SOR w I linii leczenia w populacji chorych z nieoperacyjnym HCC. Hipoteza: <i>non-inferiority</i> Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> SOR: 400 mg / 2 x dzień (w 28-dniowych cyklach); <i>p.o.</i> LEN: 12 mg / dzień (pacjenci o m.c. ≥ 60 kg) lub 8 mg / dzień (pacjenci o m.c. < 60 kg); <i>p.o.</i> Dozwolona modyfikacja dawkowania. Okres obserwacji, mediana: <ul style="list-style-type: none"> SOR: 27,2 mies. (IQR = 22,6; 31,3) LEN: 27,7 mies. (IQR = 23,3; 32,8) Czas trwania leczenia, mediana: <ul style="list-style-type: none"> SOR: 3,7 mies. (IQR = 1,8; 7,4) LEN: 5,7 mies. (IQR = 2,9; 11,1) 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym HCC; minimum 1 mierzalna zmiana wg kryteriów mRECIST. stadium choroby B lub C wg BCLC; status czynnościowy wątroby A wg Child-Pugh; wynik w skali sprawności ECOG: 0 lub 1; Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci wcześniej poddawani systemowemu leczeniu w kierunku HCC; wątroba zajęta w ≥50%, wyraźne zajęcie przewodu żółciowego lub głównej odnogi żyły wrotnej (Vp4) w badaniu obrazowym. Liczba pacjentów N=954: SOR ITT = 476, w tym 295 (62%) pacjentów z EHS (336 pacjentów z EHS i/lub zajęciem Vp4, 71%) LEN ITT = 478, w tym 291 (61%) pacjentów z EHS (329 pacjentów z EHS i/lub zajęciem Vp4, 69%)

IQR – rozstęp ćwiartkowy; LEN – lenwatynib, SOR – sorafenib, *p.o.* – podanie leku doustnie; m.c. – masa ciała; Vp4 – główna odnoga żyły wrotnej, EHS – przerzuty pozawątrowe (ang. *extrahepatic spread*); ITT – populacja *intention-to-treat*.

W badaniu przedstawiono wyniki dot. skuteczności dla subpopulacji pacjentów z przerzutami pozawątrowymi i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej. W publikacji nie sprecyzowano do jakich narządów występowały te przerzuty. Poniżej przedstawiono wyniki SOR i 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.

Analiza skuteczności – subpopulacja chorych z przerzutami pozawątrowymi i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej

Tabela 6. Analiza skuteczności klinicznej z badania REFLECT (Kudo 2018)

Punkt końcowy	SOR, n [N=336]	LEN, n [N=329]	RR (95% CI) ^A	p
przeżycie całkowite (OS)	259	250	1,01 (0,93; 1,1)	0,739
przeżycie wolne od progresji (PFS)	265	246	1,05 (0,97; 1,15)	0,212
obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) [#]	28	71	0,39 (0,26; 0,58)	<0,001
czas do progresji choroby (TTP) [#]	247	216	1,12 (1,01; 1,24)	0,028

^A obliczenia własne analityków Agencji

[#] w związku z brakiem dostępu do materiału dodatkowego do publikacji Kudo 2018 (*Supplementary Appendix*), wyniki dotyczące ORR i TTP pozyskano z raportu OT.422.59.2020 Nexavar

W badaniu REFLECT wśród pacjentów z przerzutami pozawątrowymi (EHS) i/lub zajęciem żyły wrotnej nie raportowano różnic istotnych statystycznie w zakresie OS oraz PFS pomiędzy pacjentami leczonymi SOR i LEN. Mediana OS w tej subpopulacji wyniosła 9,8 mies. wśród pacjentów leczonych SOR i 11,5 mies. w grupie LEN. Mediana PFS wyniosła 3,6 i 7,3 mies. odpowiednio dla SOR i LEN.

Różnice istotne statystycznie pomiędzy leczonymi SOR i LEN raportowano w przypadku oceny ORR oraz TTP. Prawdopodobieństwo ORR wśród pacjentów z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej leczonych SOR było istotnie statystycznie o 61% mniejsze względem chorych przyjmujących LEN. Wśród pacjentów z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej leczonych SOR ryzyko wystąpienia progresji było istotnie statystycznie o 12% wyższe niż w grupie LEN. Mediana TTP wyniosła 3,6 i 7,4 mies. odpowiednio dla SOR i LEN [OT.422.59.2020 Nexavar].

Analiza bezpieczeństwa – populacja ogólna

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

Tabela 7. Analiza bezpieczeństwa z badania REFLECT (Kudo 2018)

Punkt końcowy	SOR [N=475] n (%)	LEN [N=476] n (%)	RR (95% CI) ^A	p
Zgony związane z leczeniem	4 (1)	11 (4)	0,36 (0,12; 1,14) p=0,082	0,082
Zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem związane z leczeniem	452 (95)	447 (94)	1,01 (0,98; 1,04) p=0,397	0,397
ZN ≥ 3. stopnia związane z leczeniem	231 (49)	270 (57)	0,86 (0,76; 0,97)	0,013
Ciężkie ZN związane z leczeniem	48 (10)	84 (18)	0,57 (0,41; 0,8)	<0,001
Najczęściej raportowane poszczególne ZN występujące u co najmniej 25% pacjentów w którejkolwiek z grup				
erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	249 (52)	128 (27)	1,95 (1,64; 2,31)	<0,001
biegunka	220 (46)	184 (39)	1,2 (1,03; 1,39)	0,017
nadciśnienie	144 (30)	201 (42)	0,72 (0,6; 0,85)	<0,001
zmniejszony apetyt	127 (27)	162 (34)	0,79 (0,65; 0,95)	0,015
zmęczenie	119 (25)	141 (30)	0,85 (0,69; 1,04)	0,115
łysienie	119 (25)	14 (3)	8,52 (4,97; 14,6)	<0,001
spadek masy ciała	106 (22)	147 (31)	0,72 (0,58; 0,9)	0,003
proteinuria	54 (11)	117 (25)	0,46 (0,34; 0,62)	<0,001

^A obliczenia własne analityków Agencji

W badaniu REFLECT odnotowano 4 zgony związane z leczeniem sorafenibem. Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SOR a LEN w zakresie zgonów związanych z leczeniem oraz ZN ogółem związanych z leczeniem.

U pacjentów leczonych SOR istotnie statystycznie rzadziej występowały: ZN co najmniej 3. stopnia związane z leczeniem (o 14%) oraz ciężkie ZN związane z leczeniem (o 43%) w porównaniu do grupy leczonej LEN.

W ramach poszczególnych ZN w grupie SOR w porównaniu z LEN istotnie statystycznie częściej raportowano: erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, biegunkę oraz łysienie. Natomiast istotnie statystycznie rzadziej w grupie SOR w porównaniu z LEN raportowano: nadciśnienie, zmniejszony apetyt, spadek masy ciała oraz proteinurię.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL Nexavar

Zgodnie z aktualnym ChPL (data ostatniej aktualizacji: 18.11.2019 r.) eksploracyjna analiza podgrup w badaniu oceniającym skuteczność sorafenibu względem placebo u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym wskazywała na słabiej wyrażony efekt leczniczy u pacjentów z chorobą przerzutową w momencie włączenia do badania.

Bezpieczeństwo

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-stopą (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA) i wysypka.

Do bardzo często (≥1/10) występujących działań niepożądanych produktu Nexavar należą: zakażenia, limfopenia, jadłowstręt, hipofosfatemia, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego

oraz krwotok mózgowy)¹², nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, suchość skóry, wysypka, łysienie, zespół ręka-stopą¹³, rumień, świąd, ból mięśniowy, zmęczenie, ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), gorączka, zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności amylazy i lipazy.

¹² działania niepożądane, które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem

¹³ zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wg MedDRA

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”. [ChPL Nexavar, EMA 2007]

Podobne wnioski przedstawiono w AWA Nexavar (2012 r.), 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. [AOTM-OT-4351-16/2012 Nexavar]

W ramach ww. źródeł nie przedstawiono dowodów skuteczności sorafenibu w subpopulacji pacjentów z HCC z rozsiewem wyłącznie do nadnerczy.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 28.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy z przerzutami do nadnerczy. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://ptok.pl/>),
 - Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (<http://www.ptg-e.org.pl/>),
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (<https://pto.med.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Association for the Study of the Liver (<https://easl.eu/>),
 - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>),
 - European Society for Radiotherapy and Oncology (<https://www.estro.org/>),
 - European Cancer Organisation (<https://www.europeancancer.org/>),
 - European Association for Cancer Research (<https://www.eacr.org/>),
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/>);
- światowe:
 - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (<https://www.isopp.org/>),
 - International Society of Oncology and Biomarkers (<https://www.isobm.org/>).

Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych. W toku wyszukiwania odnaleziono wytyczne polskie (SH PTG 2016, PTOK 2015) oraz europejskie (EASL 2018, ESMO 2018 oraz aktualizacje wytycznych ESMO z 2019 i 2020 r.) dotyczące postępowania w raku wątrobowokomórkowym.

W związku z informacjami z wniosku dołączonego do przedmiotowego zlecenia MZ, w ramach wytycznych opisano wyłącznie zalecenia dotyczące I linii leczenia systemowego. Najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">SH PTG 2016 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku raka wątrobowokomórkowego</u></p> <p><u>Leczenie systemowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib jest metodą systemowego leczenia pierwszej linii chorych z zaawansowanym HCC (BCLC-C¹⁴) i dobrą funkcją wątroby (klasa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Lek jest także zalecany w przypadku progresji nowotworu pierwotnie leczonego metodami lokoregionalnymi. • Nie ma obecnie markerów serologicznych ani molekularnych przewidujących odpowiedź na leczenie sorafenibem. • Chorzy w stadium guza BCLC-D powinni zostać poddani opiece paliatywnej obejmującej leczenie przeciwbólowe oraz opiekę dietetyka i psychologa. Nie należy włączać pacjentów w tym stadium choroby do badań klinicznych. • Tamoksyfen, immunoterapia, statyny, leki przeciwandrogenowe i ziołowe nie są zalecane w leczeniu HCC. <p>Ponadto, w wytycznych wskazano, że 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.</p> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>

¹⁴ Patrz. rozdz. 2.1. niniejszego opracowania, tab. 1. stopnie zaawansowania HCC według BCLC

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2015 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku nowotworów układu pokarmowego, w tym raka wątrobowokomórkowego</u></p> <p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</u></p> <p>Kandydatami do leczenia systemowego są chorzy na HCC, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego lub z progresją po leczeniu miejscowym.</p> <p>Ze względu na ograniczoną skuteczność chemioterapii (CTH) nie jest ona zalecaną metodą leczenia tego nowotworu.</p> <p>Dość powszechnie stosowano doksorubicynę, chociaż takie postępowanie nie było poparte dowodami naukowymi. Częstość odpowiedzi obiektywnych na ten lek wynosi około 10%, ale leczenie nie ma wpływu na czas przeżycia. Wielolekowa CTH (z udziałem pochodnych platyny, fluoropirymidyn, gemcytabiny i antracyklin) nieco zwiększa częstość odpowiedzi kosztem większej toksyczności i nie poprawia rokowania.</p> <p>W zaleceniach wskazano, że jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia, jest sorafenib (800 mg dziennie doustnie w 2 dawkach). Jego skuteczność w porównaniu z placebo u chorych w dobrym stanie sprawności (stopnie 0–1 wg klasyfikacji WHO) i z zachowaną funkcją wątroby (kategoria A wg skali Child-Pugh) wykazano w dwóch próbach z losowym doбором chorych (m.in. wskazano na badanie rejestracyjne - SHARP). Retrospektywne analizy podgrup w obydwu badaniach wykazały, 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.</p> <p>Niewydolność wątroby (kategoria C wg skali Child-Pugh) wyklucza aktywne leczenie systemowe; w takim przypadku jedyną opcją terapeutyczną jest staranne postępowanie objawowe.</p> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku raka wątrobowokomórkowego</u></p> <p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</u></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 choroby (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 lenwatynibu w porównaniu z sorafenibem. Można uznać lenwatynib 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] • Immunoterapia z zastosowaniem schematu atezolizumab+bewacyzumab, niwolumabu (I linia) i pembrolizumabu (II linia) oceniono u pacjentów z nieresekcyjnym HCC. Schemat atezolizumab+bewacyzumab może być rozważany u tych pacjentów jako leczenie I linii [I, A] <p><i>Poziom dowodów: I – przynajmniej jedno duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A – silnie rekomendowane: silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną; B – generalnie rekomendowane: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; C – opcjonalnie rekomendowane: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem (działania niepożądane, koszty, itd.); D – generalnie nie rekomendowane: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych; E – nierekomendowane: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy przedstawili deklaracje o konflikcie interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania (ESMO).</i></p>
<p>EASL 2018 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku raka wątrobowokomórkowego</u></p> <p><u>Leczenie systemowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib jest standardową terapią systemową I linii w HCC. Wskazany dla pacjentów z dobrze zachowaną funkcją wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), 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; rekomendacja: silna). • Wykazano, że lenwatynib 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 Child-Pugh) z dobrym stanem sprawności i zaawansowanym guzem (BCLC-C) bez

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zajęcia żyły wrotnej lub w przypadku chorych, u których doszło do progresji w trakcie leczenia / chorych niekwalifikujących się do terapii lokoregionalnych (poziom dowodów: wysoki; rekomendacja: silna).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma ustalonych biomarkerów klinicznych ani molekularnych przewidujących odpowiedź na leczenie systemowe pierwszej lub drugiej linii (poziom dowodów: umiarkowany). • Chorzy w stadium guza BCLC-D, którzy nie są kandydatami do transplantacji wątroby powinni otrzymać leczenie paliatywne obejmujące leczenie bólu, opiekę dietetyka i psychologa. Pacjentów w tym stadium choroby nie należy włączać do badań klinicznych. (poziom dowodów: niski; rekomendacja: silna). <p><i>Poziom dowodów: wysoki – dane z metaanaliz lub przeglądów systematycznych lub z (wielu) randomizowanych badań wysokiej jakości; umiarkowany – dane z pojedynczego RCT lub z wielu badań nierandomizowanych; niski – niewielkie badania, retrospektywne badania obserwacyjne, rejestry.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: silna – sformułowania związane z oceną rekomendacji: „należy”, „powinno się” lub „EASL rekomenduje”; słaba – sformułowania związane z oceną rekomendacji: „może” lub „EASL sugeruje”.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: komisja etyczna EASL oceniła złożone przez autorów deklaracje o konfliktach interesów i uznała, że nie wystąpiły żadne istotne konflikty interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: wsparcie finansowe od EASL.</i></p>

MCBS - Magnitude Of Clinical Benefit Scale

We wszystkich odnalezionych wytycznych polskich i europejskich w ramach leczenia systemowego HCC w I linii wymieniany jest sorafenib (SH PTG 2016, PTOK 2015, ESMO 2020, EASL 2018). Najnowsze wytyczne europejskie (ESMO 2020, EASL 2018) wskazują również na możliwość zastosowania lenwatynibu (produkt leczniczy Lenvima został zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w 2018 r.). Dodatkowo, wytyczne ESMO 2020 wskazują na możliwość wdrożenia immunoterapii z zastosowaniem terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem.

Opinie ekspertów na podstawie raportu Agencji OT.422.59.2020 „Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22.0) – rozsiew do kości”

Według stanowiska prof. Macieja Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) „chorzy na raka wątrobowo-komórkowego z przerzutami poza wątrobą (...) 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).” Natomiast, dr n. med. Wiesław Bał (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) w ramach terapii opcjonalnych wskazuje jedynie leczenie objawowe.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Wśród wymienionych powyżej substancji, które zgodnie z wytycznymi mogłyby być zastosowane w omawianym problemie decyzyjnym, sorafenib, atezolizumab i bewacyzumab są aktualnie refundowane w Polsce w ramach programów lekowych¹⁵ (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 24.08.2020 r.). Lenwatynib nie jest w Polsce refundowany.

Należy mieć na uwadze, że rejestrację w ocenianym wskazaniu, tj. rak wątrobowokomórkowy posiada sorafenib oraz lenwatynib¹⁶.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Mając na uwadze ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, przytoczone opinie ekspertów klinicznych oraz status rejestracyjny analizowanych substancji czynnych uznano, że dla sorafenibu technologię alternatywną stanowi lenwatynib.

Jego skuteczność i porównanie z technologią ocenianą przedstawiono w rozdz. 3. niniejszego opracowania.

¹⁵ sorafenib w ramach programów lekowych B.3. „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, B.5. „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)” oraz B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”; atezolizumab w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”; bewacyzumab w ramach programów lekowych B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” oraz B.50 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48)”

¹⁶ Produkt Lenvima (lenwatynib) jest wskazany jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu [ChPL Lenvima].

6. Konkurencyjność cenowa

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, 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 RSS, jeżeli został zawarty.

Koszt stosowania leku Nexavar oszacowano na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ oraz zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 24.08.2020 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) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, B.5. „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)” oraz B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”.

Należy zaznaczyć, iż w omawianym problemie decyzyjnym, pacjent nie kwalifikuje się do programu lekowego B.5, ze względu na przerzuty pozawątrobowe.

Zgodnie ze zleceniem MZ, oceniana terapia (okres 3 mies.) obejmuje 3 opakowania leku Nexavar po 112 tabletek (po 200 mg). Sposób dawkowania (4 x 200 mg) według wniosku jest zgodny z dawkowaniem z ChPL Nexavar¹⁷.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Nexavar

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ██████████	██████████ ██████████
według obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020 r.	14 334,33 ^B	43 002,99 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Nexavar wynosi ██████████ PLN brutto. Koszt ten oszacowany na podstawie danych z Obwieszczenia MZ wynosi 43 002,99 PLN brutto.

Należy zwrócić uwagę, że sorafenib występuje jako substancja czynna w innym produkcie leczniczym tj. Sorafenib Teva, który również jest zarejestrowany do stosowania we wnioskowanym wskazaniu w Polsce. Nie odnaleziono jednak danych kosztowych dotyczących powyższego produktu leczniczego, nie był on również podmiotem oceny Agencji (w/w produkt leczniczy nie znajduje się na aktualnie obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia).

Koszty technologii alternatywnej

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest lenwatinib.

Zidentyfikowano dwa zarejestrowane produkty lecznicze zawierające substancje czynną lenwatinib: Kisplyx oraz Lenvima. Produkt Lenvima był przedmiotem oceny Agencji w ramach RDTL we wskazaniach: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy oraz rak oksyfilny tarczycy [BIP AOTMiT: 181/2020, 194/2020]. W związku z powyższym oraz z faktem, że produkt Kisplyx nie posiada rejestracji w ocenianym wskazaniu do oszacowania kosztu terapii lenwatinibem wykorzystano ceny produktu Lenvima.

Dane wykorzystane do szacowania ceny technologii alternatywnej:

- zgodnie z ChPL Lenvima zalecana dawka dobową lenwatinibu 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 60 kg;

¹⁷ „Zalecana dawka Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg)”

- oszacowana średnia cena za opakowanie 30 kapsułek, produktu Lenvima 4 mg: ████████ PLN brutto (████████ PLN netto) – na podstawie zleceń MZ dot. produktu leczniczego Lenvima [BIP AOTMiT: 181/2020, 194/2020];
- oszacowana liczba zużytych opakowań w ciągu 3 miesięcy terapii na podstawie dawkowania zgodnego z ChPL Lenvima: 2 dla pacjenta o masie ciała <60 kg oraz 3 jeżeli masa ciała pacjenta przekracza 60 kg.

Mając powyższe na uwadze, koszt 3-miesięcznej terapii lenwatynibem dla pacjenta o masie ciała <60 kg wynosi ████████ PLN brutto (████████ PLN netto) oraz ████████ PLN brutto (████████ PLN netto) jeżeli masa ciała pacjenta przekracza 60 kg.

Warto jednocześnie mieć na uwadze, iż w związku z tym, że lenwatynib nie podlega refundacji w Polsce w żadnym wskazaniu, mogą wystąpić problemy z jego dostępnością.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków czy dawkowania (zależnego od masy ciała pacjenta w przypadku technologii alternatywnej).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

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

Brochard 2014	Brochard C, et al., Metastatic hepatocellular carcinoma: When surgery and successive palliative treatments lead to remission, Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014 Feb; 38(1): e19-22.
Kudo 2018	Kudo M, et al., Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial, Lancet. 2018 Mar 24; 391(10126): 1163-1173.
Simao 2016	Simao A, et al., Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma with Multiple Metastasis and Vascular Thrombosis: A Case of Complete Response to Sorafenib, Acta Med Port. 2016 Feb; 29(2): 139-142.

Rekomendacje kliniczne

EASL 2018	European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, J Hepatol. 2018 Jul;69(1):182-236.
EASL 2018a	EASL, Clinical Practice Guidelines, Hepatocellular carcinoma – slide deck (https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/ , data dostępu: 04.09.2020 r.)
ESMO 2018	Vogel A, et al., Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4): iv238-iv255.
ESMO update 2019	eUpdate 8 February 2019: New Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations (https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations2 , data dostępu: 04.09.2020 r.)
ESMO update 2020 (styczeń)	eUpdate 14 January 2020: New Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations (https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations , data dostępu: 04.09.2020 r.)
ESMO algorytm update 2020 (czerwiec)	eUpdate 19 June 2020: New Hepatocellular Carcinoma Algorithm (https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-algorithm , data dostępu: 04.09.2020 r.)
ESMO update 2020 (czerwiec)	eUpdate 19 June 2020: New Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations (https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations3 , data dostępu: 04.09.2020 r.)
PTOK 2015	Potemski P, Polkowski W, Bujko K, et al., red. Potemski P, Polkowski W, Nowotwory układu pokarmowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r., aktualizacja na dzień 02.12.2015 r., 162-170.
SH PTG 2016	Krawczyk M, et al., Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego – rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 3, 65-89.

Pozostałe publikacje

AOTM-OT-4351-16/2012 Nexavar	Analiza weryfikacyjna dot. wniosku o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/204-075-2012-zlc
ChPL Nexavar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar (data ostatniej aktualizacji: 18.11.2019 r.)
ChPL Lenvima	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenvima (data ostatniej aktualizacji: 21.07.2020 r.)
EMA 2007	Nexavar Scientific Discussion, 2007, Procedure number: EMEA/H/C/690/II/05
OT.422.59.2020 Nexavar	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozszew do kości. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6780-126-2020-zlc

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 26.08.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#40	Search: (((((((nexavar[Title/Abstract] OR (sorafenib[Title/Abstract]))) OR (bay 43 9006[Title/Abstract])) OR (bay 439006[Title/Abstract])) OR (BAY43-9006[Title/Abstract])) OR (sorafen b[Supplementary Concept])) AND (((((((CANCER[Title/Abstract] OR (tumor[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms"[Mesh])) AND (((LIVER[Title/Abstract] OR (HEPATOCELLULAR[Title/Abstract])) OR (HEPATOMA[Title/Abstract])) OR ("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh])))) AND (((("Adrenal Gland*[Mesh] OR (adrena*)) OR (adrenal gland*)))	40
#39	Search: (("Adrenal Gland*[Mesh] OR (adrena*)) OR (adrenal gland*)	264 623
#38	Search: adrenal gland*	87 580
#37	Search: adrena*	248 603
#36	Search: "Adrenal Gland*[Mesh] Sort by: Most Recent	125 045
#35	Search: (((((((nexavar[Title/Abstract] OR (sorafenib[Title/Abstract])) OR (bay 43 9006[Title/Abstract])) OR (bay 439006[Title/Abstract])) OR (BAY43-9006[Title/Abstract])) OR (sorafen b[Supplementary Concept])) AND (((((((CANCER[Title/Abstract] OR (tumor[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms"[Mesh])) AND (((LIVER[Title/Abstract] OR (HEPATOCELLULAR[Title/Abstract])) OR (HEPATOMA[Title/Abstract])) OR ("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]))	4 456
#34	Search: (((((((CANCER[Title/Abstract] OR (tumor[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms"[Mesh])) AND (((LIVER[Title/Abstract] OR (HEPATOCELLULAR[Title/Abstract])) OR (HEPATOMA[Title/Abstract])) OR ("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]))	270 220
#20	Search: (((((((CANCER[Title/Abstract] OR (tumor[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms"[Mesh])) AND (((LIVER[Title/Abstract] OR (HEPATOCELLULAR[Title/Abstract])) OR (HEPATOMA[Title/Abstract]))	261 083
#19	Search: ((LIVER[Title/Abstract] OR (HEPATOCELLULAR[Title/Abstract])) OR (HEPATOMA[Title/Abstract])	888 594
#18	Search: HEPATOMA[Title/Abstract]	27 504
#17	Search: HEPATOCELLULAR[Title/Abstract]	106 349
#16	Search: LIVER[Title/Abstract]	827 548
#15	Search: "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] Sort by: Most Recent	84 910
#14	Search: (((((((CANCER[Title/Abstract] OR (tumor[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms"[Mesh]))	4 149 726
#13	Search: "Neoplasms"[Mesh] Sort by: Most Recent	3 354 298
#12	Search: neoplasm*[Title/Abstract]	276 006
#11	Search: carcinoma[Title/Abstract]	608 178
#10	Search: tumor[Title/Abstract]	7 5201 161
#9	Search: CANCER[Title/Abstract]	1 735 656
#8	Search: (((((((nexavar[Title/Abstract] OR (sorafenib[Title/Abstract])) OR (bay 43 9006[Title/Abstract])) OR (bay 439006[Title/Abstract])) OR (BAY43-9006[Title/Abstract])) OR (sorafenib[Supplementary Concept]))	8 983
#7	Search: (((((((nexavar[Title/Abstract] OR (sorafenib[Title/Abstract])) OR (bay 43 9006[Title/Abstract])) OR (bay 439006[Title/Abstract])) OR (BAY43-9006[Title/Abstract]))	8 421
#6	Search: BAY43-9006[Title/Abstract]	34
#5	Search: bay 439006[Title/Abstract]	130
#4	Search: bay 43 9006[Title/Abstract]	138
#3	Search: sorafenib[Supplementary Concept]	4 837
#2	Search: sorafenib[Title/Abstract]	8 336
#1	Search: nexavar[Title/Abstract]	164