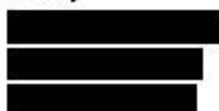




Lewantynib Lenvima[®] w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, maj 2019

Autorzy**Dane kontaktowe**

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

Zamawiający

Ewopharma AG Sp. z o.o.
ul. Leszno 14
01-192 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Ewopharma AG Sp. z o.o.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz skrótów i akronimów | 4 |
| Streszczenie | 6 |
| 1 Cel analizy | 8 |
| 2 Problem zdrowotny | 9 |
| 2.1 Definicja problemu zdrowotnego | 9 |
| 2.2 Etiologia i patogenezą | 9 |
| 2.3 Rozpoznawanie | 10 |
| 2.3.1 Kryteria rozpoznania | 10 |
| 2.3.1 Ocena stadium zaawansowania | 10 |
| 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie | 13 |
| 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą..... | 14 |
| 2.5.1 Epidemiologia | 14 |
| 2.5.2 Liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia w ramach wnioskowanego wskazania | 15 |
| 2.5.3 Obciążenie chorobą | 16 |
| 2.6 Aktualne postępowanie medyczne | 17 |
| 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 18 |
| 2.8 Wybór populacji docelowej..... | 22 |
| 3 Interwencja | 23 |
| 3.1 Charakterystyka interwencji | 23 |
| 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 24 |
| 3.1.2 Zarejestrowane wskazania | 24 |
| 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania | 24 |
| 3.1.4 Mechanizm działania | 26 |
| 3.1.5 Przeciwwskazania..... | 27 |
| 3.1.6 Przedawkowanie | 27 |
| 3.1.7 Działania niepożądane | 27 |
| 3.1.8 Kompetencje personelu..... | 31 |
| 3.2 Status refundacyjny w Polsce | 31 |
| 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla lenwatinibu | 31 |
| 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla lenwatinibu | 32 |
| 3.5 Rekomendacje refundacyjne | 33 |
| 3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMNT | 33 |
| 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 37 |
| 4 Technologie opcjonalne | 41 |
| 4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania..... | 41 |
| 4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce | 42 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4.3 | Charakterystyka wybranych komparatorów..... | 44 |
| 4.3.1 | Zarejestrowane wskazania | 44 |
| 4.3.2 | Dawkowanie i sposób podania | 45 |
| 4.3.3 | Mechanizm działania | 46 |
| 4.3.4 | Przeciwwskazania..... | 46 |
| 4.3.5 | Przedawkowanie | 46 |
| 4.3.6 | Działania niepożądane | 46 |
| 4.3.7 | Kompetencje personelu..... | 49 |
| 5 | Efekty zdrowotne..... | 50 |
| 6 | Rodzaj i jakość dowodów | 52 |
| 7 | Podsumowanie | 53 |
| | Aneks 1. Program lekowy | 54 |
| | Spis rysunków..... | 58 |
| | Spis tabel | 59 |
| | Bibliografia | 60 |

Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|---------------|--|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | analiza problemu decyzyjnego |
| ASR | wskaźniki wystandaryzowane do wieku (ang. <i>age-standardised rates</i>) |
| BCLC | Barcelona-Clinic Liver Cancer |
| BSC | najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristics</i>) |
| DALY | lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>) |
| DFS | przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>) |
| EASL | European Association for the Study of the Liver |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EMA | European Medicines Agency |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FGF | czynniki wzrostu fibroblastów (ang. <i>fibroblast growth factor</i>) |
| HBV | wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>) |
| HCC | rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>) |
| HCV | wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>) |
| HIV | ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| ICD | Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| NAHTA | International Network of Agencies for Health Technology Assessment |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| MR | rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| n.d. | nie dotyczy |
| NAFLD | niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (ang. <i>non-alcoholic fatty liver disease</i>) |
| NASH | niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. <i>non-alcoholic steatohepatitis</i>) |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| ORR | odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>) |
| OS | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) |
| PDGF | Płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. <i>platelet-derived growth factor</i>) |
| PFS | przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>) |
| RCT | badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| RECIST | kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>) |
| TK | tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>) |
| TNM | klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu |

| | |
|-------------|---|
| TTF | czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>) |
| TTP | czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>) |
| TTSP | czas do progresji objawowej (ang. <i>time to symptomatic tumour progression</i>) |
| USG | ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>) |
| VEGF | czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>) |
| YLD | lata życia przeżyte w niepełnosprawności (ang. <i>years lived in disability</i>) |
| YLL | utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>) |

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych lenwatinibu (Lenvima) w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular cancer*, HCC).

Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy jest pierwotnym rakiem wątroby pochodzącym z dobrze zróżnicowanych hepatocytów.

Okolo 90% wszystkich przypadków HCC wiąże się ze znanymi czynnikami ryzyka, z których najważniejszymi są marskość wątroby, przewlekłe zakażenia HBV i HCV, regularne spożywanie alkoholu oraz długotrwała ekspozycja na aflatoksyny i preparaty hormonalne (anaboliki, środki antykoncepcyjne).

Zaawansowany rak wątrobowokomórkowy ma bardzo negatywny wpływ na jakość życia pacjentów ze względu na towarzyszące mu ból, spadek wagi i zmęczenie. Stanowi także istotne obciążenie ekonomiczne w kontekście kosztów bezpośrednich, jak również długich hospitalizacji.

Epidemiologia

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

Metody leczenia

Standardową terapią systemową pierwszego rzutu, wymienianą przez większość wytycznych klinicznych, a także refundowaną w warunkach polskiej opieki zdrowotnej w ramach programu lekowego jest sorafenib.

Pomimo dostępności sorafenibu, niskie współczynniki przeżycia w przypadku pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i brak innych opcji terapeutycznych wskazują na istnienie dużej niezaspokojonej potrzeby w kontekście nowych terapii. Lenwatinib jest pierwszą substancją od 2008 roku, która wykazała inkrementalną korzyść nad sorafenibem w pierwszej linii leczenia raka wątrobowokomórkowego. Ponadto, ma inny profil toksyczności niż sorafenib, co zwiększa szansę pacjentów na znalezienie terapii o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w analizowanym wskazaniu w Polsce finansowany ze środków publicznych jest:

- sorafenib (refundowany w ramach programu lekowego B.5. Leczenie raka wątrobowokomórkowego; ICD-10 C 22.0).

Lenwatinib na chwilę obecną nie jest w Polsce refundowany w żadnym wskazaniu.

Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi lenwatinib (Lenvima);
- (C) komparator, który stanowi sorafenib (Nexavar);
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - przeżycie całkowite,
 - przeżycie wolne od progresji,
 - odpowiedź na leczenie;
 - z zakresu bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane.
- (S) typ badań, tj.:
 - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,
 - badania dotyczące efektywności praktycznej,
 - opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych lenwatinibu (Lenvima) w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular cancer*, HCC).

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular cancer*, HCC) jest pierwotnym rakiem wątroby pochodzącym z dobrze zróżnicowanych hepatocytów. [Szczeklik 2019]

2.2 Etiologia i patogeneza

Około 90% wszystkich przypadków HCC wiąże się ze znanymi czynnikami ryzyka, z których najważniejszymi są:

- marskość wątroby,
- przewlekłe zakażenia HBV i HCV,
- regularne spożywanie alkoholu,
- długotrwała ekspozycja na aflatoksyny i preparaty hormonalne (anaboliki, środki antykoncepcyjne). [Krawczyk 2016; EASL 2018]

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że u 1/3 chorych z marskością wątroby wystąpi HCC, [Chang 2009] z czego u 1–8% w ciągu roku (w zakażeniu HBV i HCV – odpowiednio 2% i 3–8% chorych). [Krawczyk 2016; EASL 2018] Ryzyko rozwoju HCC jest większe u chorych z trombocytopenią i obecnością żylaków przełyku oraz mężczyzn i osób starszych. [Lok 2009] Ryzyko wystąpienia HCC jest również związane z wartością ciśnienia wrotnego oraz zaawansowaniem włóknienia wątroby w pomiarach elastograficznych. [Jung 2011; Masuzaki 2009; Krawczyk 2016; EASL 2018]

Maksymalnie 15% przypadków HCC można przypisać innym czynnikom etiologicznym, które najczęściej prowadzą również do marskości wątroby. Należą do nich:

- alkoholizm [Marrero 2005],
- dziedziczne choroby metaboliczne (np. hemochromatoza [Deugnier 1993] lub niedobór alfa-1-antytrypsyny [Perlmutter 2006] oraz zespół metaboliczny odpowiedzialny za występowanie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. [El-Serag 2001, Trichopoulos 2011; Krawczyk 2016; EASL 2018])

Za czynniki ryzyka HCC uznano:

- otyłość,
- cukrzycę,
- stłuszczenie wątroby. [Marrero 2005, El-Serag 2001]

Nie wyjaśniono jednak dotąd mechanizmu udziału wymienionych stanów w powstawaniu tego raka. Stłuszczenie wątroby wydaje się dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia nowotworu u osób z wirusowymi zapaleniami wątroby. [Marrero 2005]

Dane epidemiologiczne dotyczące zależności między paleniem papierosów a wystąpieniem HCC są sprzeczne, [El-Serag 2001] chociaż niedawne wyniki wskazują na udział nikotynizmu

w patogenezie tego nowotworu. [Trichopoulos 2011] U osób zakażonych wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia HCC w porównaniu do niezakażonych. Wirus HIV wydaje się być dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia HCC u chorych z przewlekłymi wirusowymi zapaleniami wątroby typu B i C. [Marcellin 2008; Krawczyk 2016; EASL 2018]

Ostatnie badania ujawniły zależności między występowaniem polimorfizmu naskórkowego czynnika wzrostowego (ang. *epidermal growth factor*, EGF) a ryzykiem wystąpienia HCC [Tanabe 2008]. Zwiększone ryzyko HCC może być też związane z polimorfizmami genów regulujących odpowiedź immunologiczną [Clifford 2010]. Zwiększona częstość występowania HCC jest też obserwowana u pacjentów z mutacją p.I148M w genie kodującym adiponutrynę (PNPLA3) [Krawczyk 2015]. Poznanie molekularnych podstaw wczesnych etapów rozwoju HCC wymaga dalszych badań. [Krawczyk 2016; EASL 2018]

2.3 Rozpoznawanie

2.3.1 Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania raka wątrobokomórkowego obejmują: [Szczeklik 2019]

- rozpoznanie wstępne: charakterystyczny wynik USG - każda nowa zmiana ogniskowa w wątrobie chorego z marskością jest wysocę podejrzana o HCC;
- rozpoznanie ostateczne:
 - obraz TK lub MR (wyłączna podstawa rozpoznania, gdy ognisko >2 cm),
 - badanie histologiczne (do rozważenia, gdy ognisko 1-2 cm; dodatkowo zgodny obraz MR i TK). [Szczeklik 2019]

2.3.1 Ocena stadium zaawansowania

2.3.1.1 Klasyfikacja TNM

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

- T (*tumor* - guz) określa zasięg guza pierwotnego, jego wielkość i naciekanie sąsiednich struktur;
- N (*nodus* - węzeł) określa stan regionalnych węzłów chłonnych;
- M (*metastasis* - przerzut) określa obecność lub brak przerzutów odległych.

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

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

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

Źródło: PTOK 2013

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

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

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

Źródło: PTOK 2013

2.3.1.2 Ocena Childa-Pugha

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

Tab. 3. Ocena w skali Childa-Pugha.

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

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

Źródło: *Medycyna Praktyczna*

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

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

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

Źródło: *Pugh 1973*

2.3.1.3 Klasyfikacja Barcelońskiej Kliniki Raka Wątroby (BCLC)

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

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

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

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

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

Źródło: Llovet 1999

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

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

- postępujące wyniszczenie;
- ból brzucha;
- uczucie pełności w nadbrzuszu;
- brak apetytu;
- powiększenie obwodu brzucha związane z wystąpieniem wodobrzusza;
- obrzęki kończyn dolnych;
- żółtaczka;
- gorączka;
- krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. [Szczeklik 2019]

Nagłe pojawienie się u chorego z marskością nieobserwowanego dotąd objawu może nasuwać podejrzenie HCC. Występowanie jednego lub jednocześnie kilku wyżej wymienionych objawów świadczy przeważnie o znacznym zaawansowaniu choroby. [Szczeklik 2019]

HCC niekiedy ujawnia się krwotokiem do jamy otrzewnej lub do wnętrza guza (u 5-15% chorych). Nagły, silny ból brzucha jest wynikiem krwawienia do guza i nagłego napięcia torebki Glissona wskutek powiększania się wątroby. [Szczeklik 2019]

Niedrożność żyły wrotnej lub jej zakrzepica (zdarza się u 10-20% chorych z guzem ≥ 2 cm, do 50% chorych z guzem >5 cm) manifestuje się gwałtownym narastaniem wodobrzusza i krwotokami z żyłaków przełyku, a także powoduje pojawienie się nowych ognisk HCC w mięszu wątroby. Rzadziej (2-3% chorych) obserwuje się naciekanie żył wątrobowych i wrastanie czopu nowotworowego do żyły głównej dolnej, a nawet do prawego przedsionka serca. Sporadycznie (1-2% przypadków) HCC daje objawy związane z uciskiem lub naciekaniem przewodów żółciowych, a nawet może doprowadzić do zamknięcia światła dróg żółciowych. [Szczeklik 2019]

Przerzuty odległe stwierdza się najczęściej w płucach i węzłach chłonnych, rzadziej w kościach, mózgu, nerkach, nadnerczach, śledzionie, otrzewnej, opłucnej i trzustce. [Szczeklik 2019]

Rokowanie u pacjentów z zaawansowanym HCC jest złe, w przypadku większości pacjentów wynosi krócej niż 12 miesięcy. Pierwotny rak wątroby jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. [Globocan 2018] Przeżycie zmniejsza się wraz z postępem choroby, atylko 3,1% pacjentów z odległymi przerzutami przeżywa po 5 latach. [SEER 2016] Mimo leczenia sorafenibem całkowity czas przeżycia uHCC ponad 12 miesięcy. [Altekruse 2009, Gandhi 2014]

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.5.1 Epidemiologia

HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest około 3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 na rok). W różnych krajach świata występuje z różną częstością, np. w Azji Południowo-Wschodniej ok. 30/100 000 mężczyzn i ok. 13/100 000 kobiet, a w Europie, Ameryce i Australii - 2-5/100 000. [Szczeklik 2019]

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

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

| Rok | Grupa wiekowa | Zapadalność (ASR) | Liczba nowych chorych rocznie | Źródło |
|---------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------|
| Populacja mężczyzn | | | | |
| 2018* | wszystkie grupy wiekowe | 7,90/100 000 | 1541 | Globocan 2018 |
| 2018* | 20+ | 7,60/100 000 | 1530 | Globocan 2018 |
| 2015 | wszystkie grupy wiekowe | 4,09/100 000 | 876 | KRN |
| 2015 | 20+ | 5,70/100 000 | 870 | KRN |
| Populacja kobiet | | | | |
| 2018* | wszystkie grupy wiekowe | 2,10/100 000 | 1028 | Globocan 2018 |
| 2018* | 20+ | 3,30/100 000 | 1022 | Globocan 2018 |
| 2015 | wszystkie grupy wiekowe | 2,16/100 000 | 642 | KRN |
| 2015 | 20+ | 2,94/100 000 | 634 | KRN |

| Rok | Grupa wiekowa | Zapadalność (ASR) | Liczba nowych chorych rocznie | Źródło |
|---------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------|
| Ogółem | | | | |
| 2018* | wszystkie grupy wiekowe | 3,20/100 000 | 2569 | Globocan 2018 |
| 2018* | 20+ | 5,20/100 000 | 2552 | Globocan 2018 |
| 2015 | wszystkie grupy wiekowe | 2,99/100 000 | 1518 | KRN |
| 2015 | 20+ | 4,14/100 000 | 1504 | KRN |

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

Ze względu na fakt, iż są to estymacje, należy je traktować z ostrożnością.

Źródło: Globocan 2018, KRN

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

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

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

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

Ze względu na fakt, iż są to estymacje, należy je traktować z ostrożnością.

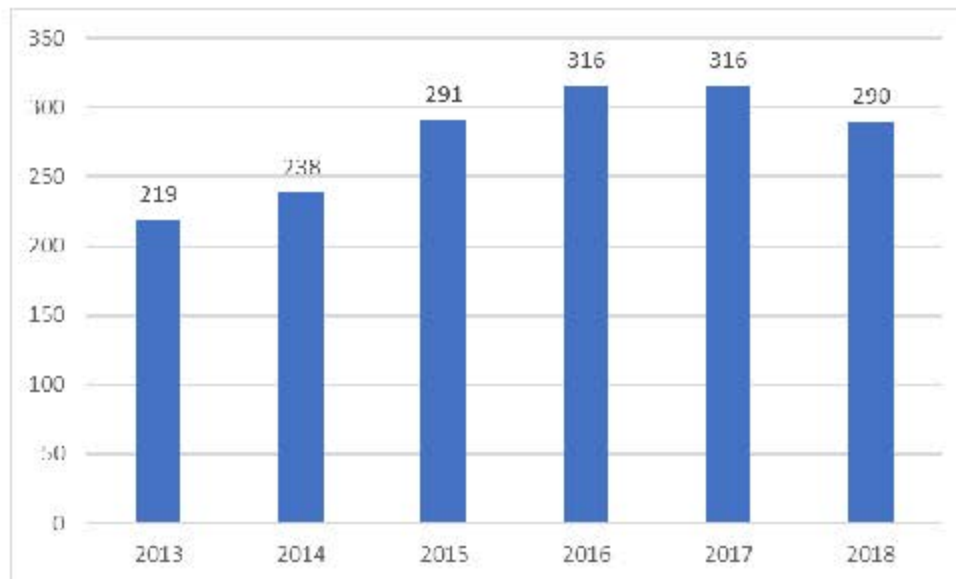
Źródło: Globocan 2018

2.5.2 Liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia w ramach wnioskowanego wskazania

Wnioskowane wskazanie to leczenie raka wątrobowokomórkowego u dorosłych uprzednio nieleczonych sorafenibem.

W Polsce leczenie raka wątrobowokomórkowego u dorosłych w pierwszej linii jest realizowane w ramach programu lekowego B.5 (leczenie raka wątrobowokomórkowego) przy zastosowaniu substancji czynnej - sorafenib. Według danych NFZ, w 2018 roku w ramach programu lekowego B.5 leczonych było 290 pacjentów - patrz Rys. 1. [NFZ IV.2018, NFZ IV.2017, NFZ IV.2016] Ponieważ zapadalność na nowotwory wątroby wg KRN jest stosunkowo stabilna, można wnioskować, że w kolejnych latach liczba pacjentów leczonych sorafenibem nie ulegnie znaczącej fluktuacji.

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



2.5.3 Obciążenie chorobą

Zaawansowany rak wątrobowokomórkowy ma bardzo negatywny wpływ na jakość życia pacjentów ze względu na towarzyszące mu ból, spadek wagi i zmęczenie. Stanowi także istotne obciążenie ekonomiczne w kontekście kosztów bezpośrednich, jak również długich hospitalizacji.

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

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

W 2017 roku rak wątroby zajmował drugie miejsce pod względem utraconej liczby lat życia (wzrost o jedno miejsce względem 2006 roku), [GBD 2018] osiągając globalną liczbę utraconych lat życia wynoszącą 20 536 208,70. Liczba lat przeżytych z niepełnosprawnością z powodu raka wątroby wyniosła 229 472,55, natomiast współczynnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością wyniósł 271,79/100 000. [GBD 2018]

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

W poniższej tabeli przedstawiono wartości poszczególnych miar obciążenia rakiem wątroby dla Polski. Dane dotyczą 2017 roku. Ze względu na duże zróżnicowanie pomiędzy płciami, przedstawiono rozdzielne dane dla obu płci, a także dane dla obu płci traktowanych łącznie, jako jedna populacja (Tab. 8). Dodatkowo, dane przedstawiono na wykresie, aby zobrazować wzrost analizowanych współczynników na przestrzeni ostatnich lat i wskazać na rosnącą skalę problemu (Rys. 2).

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

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

Źródło: GBD 2018

Rys. 2. Wartości obciążenia chorobą z powodu raka wątroby w Polsce - dane z lat 1990-2017 rok.



Źródło: GBD 2018

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Standardową terapią systemową pierwszego rzutu, wymienianą przez większość wytycznych klinicznych, a także refundowaną w warunkach polskiej opieki zdrowotnej w ramach programu lekowego jest sorafenib. [ESMO 2018]

Pomimo dostępności sorafenibu, niskie współczynniki przeżycia w przypadku pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i brak innych opcji terapeutycznych wskazują na istnienie dużej niezaspokojonej potrzeby w kontekście nowych terapii. Lenwatinib jest pierwszą substancją od 2008 roku, która wykazała inkrementalną korzyść nad sorafenibem w pierwszej linii leczenia raka wątrobowokomórkowego. Ponadto, ma inny profil toksyczności niż sorafenib, co zwiększa szansę pacjentów na znalezienie terapii o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie dokumentów o charakterze wytycznych, rekomendacji lub zaleceń, dotyczących postępowania w raku wątrobowokomórkowym (HCC), w których odnoszono się do leczenia farmakologicznego 1. linii. W tym celu przeszukiwano strony organizacji zajmujących się szeroko pojętą tematyką ochrony zdrowia, takich jak WHO czy NICE, a także organizacji zajmujących się stricte tematyką gastroenterologii, hepatologii lub onkologii. Dodatkowo przeszukano strony najważniejszych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA. Szukano także opinii i konsensusów eksperckich.

W toku przeszukiwania ograniczono się do prac w językach angielskim i polskim. Przyjęto datę odcięcia na 2014 rok, ze względu na fakt, że wytyczne starsze, a w szczególności opublikowane wcześniej niż 5 lat temu z dużym prawdopodobieństwem mogą być nieaktualne. W przypadku zidentyfikowania wytycznych jednej organizacji z różnych lat, uwzględniano wyłącznie najnowsze wytyczne. Odrzucano wytyczne wtórne w stosunku do innych opracowań, recenzje, opinie lub komentarze. Odrzucono również wytyczne chińskie, ze względu na zbyt dużą specyficzność względem populacji chińskiej i warunków chińskiej opieki zdrowotnej. Gdy zidentyfikowano informację o prowadzonych aktualnie pracach nad najnowszą wersją wytycznych, podawano taką informację wraz z prognozowaną datą publikacji.

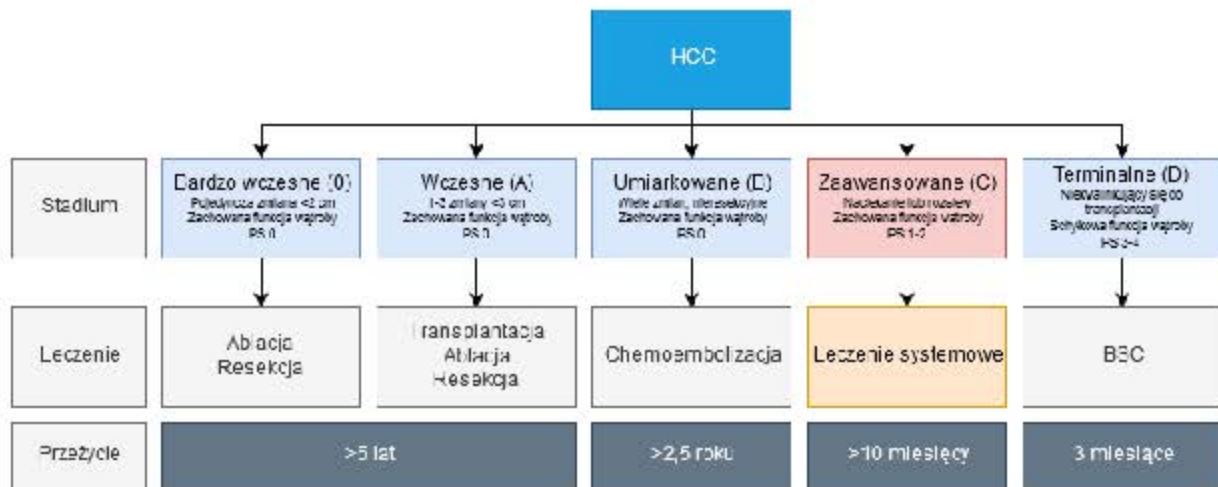
Przy interpretacji zapisów wytycznych należy mieć na uwadze, iż lenwatynib został zarejestrowany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w 2018 roku, w tym samym roku zostało również opublikowane główne badanie kliniczne, REFLECT. Z tego względu wcześniejsze wytyczne kliniczne mogą nie zawierać informacji na temat lenwatynibu lub informacje te mogą nie być w pełni poparte dowodami dostępnymi na chwilę obecną.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.03.2020. Zidentyfikowano następujące źródła wytycznych praktyki klinicznej z zakresu postępowania w raku wątrobowokomórkowym:

- *European Association for the Study of the Liver (EASL)* z 2018 roku [EASL 2018];
- *European Society For Medical Oncology (ESMO)* z 2018 roku [ESMO 2018] (aktualizacja 2020);
- *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* z 2018 roku [AASLD 2018];
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2018 roku [NCCN 2018];
- *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* z 2017 roku [APASL 2017];
- *Alberta Health Services (AHS)* z 2020 roku [AHS 2020];
- Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SHPTG) z 2016 roku [SHPTG 2016];
- *Australian Government/Cancer Australia* z 2016 roku [AG/CA 2016].

W najnowszych wytycznych klinicznych (EASL, ESMO, AASLD, NCCN, APASL) pojawia się schemat postępowania w HCC w zależności od stadium wg klasyfikacji barcelońskiej.

Rys. 3. Schemat terapii w zależności od stadium choroby wg wytycznych klinicznych.



W ramach niniejszej analizy przedmiotem zainteresowania jest wyłącznie zaawansowana postać choroby z zachowaną funkcją wątroby i stanem sprawności wg ECOG równym 1-2 (ścieżka wyróżniona na diagramie odcieniem czerwonym) i wyłącznie postępowanie w tej postaci choroby analizowano w obrębie zidentyfikowanych dokumentów wytycznych.

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 8 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli poniżej (Tab. 9).

Tab. 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| EASL 2018 (Europa) | <p>Sorafenib jest standardową terapią ogólnoustrojową pierwszego rzutu w HCC. Jest wskazany dla pacjentów z dobrze zachowaną funkcją wątroby (Child-Pugh A) i zaawansowanymi guzami (BCLC-C) lub guzami wcześniejszego stadium postępującymi po terapii loko-regionalnej lub u pacjentów niekwalifikujących się do terapii loko-regionalnych (jakość dowodów wysoka; zalecenie silne).</p> <p>Wykazano, że lenwatinib nie jest gorszy od sorafenibu i jest zalecany również w leczeniu pierwszego rzutu HCC. Jest wskazany dla pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby (klasa Child-Pugh A), dobrym stanem sprawności i zaawansowanymi nowotworami - BCLC-C bez inwazji żyły głównej - lub w przypadku pacjentów z progresją po terapii loko-regionalnej lub niekwalifikujących się do terapii loko-regionalnych (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne).</p> <p>Nie ma biomarkerów klinicznych ani molekularnych ustalonych w celu przewidywania odpowiedzi na leczenie systemowe pierwszego lub drugiego rzutu (jakość dowodów umiarkowana).</p> <p>Pacjenci w stadium BCLC D, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia wątroby, powinni otrzymywać leczenie paliatywne, w tym leczenie bólu, żywienie i wsparcie psychologiczne. Zasadniczo nie należy ich brać pod uwagę w badaniach klinicznych (jakość dowodów niska, zalecenie silne).</p> <p><i>Jakość dowodów:</i> wysoka - dane pochodzące z metaanaliz lub przeglądów systematycznych lub z (wielu) randomizowanych badań o wysokiej jakości - dalsze badania raczej nie zmienią naszego zaufania do oszacowania korzyści i ryzyka umiarkowana - dane pochodzące z pojedynczych RCT lub licznych badań niERandomizowanych - dalsze badania (o ile zostaną przeprowadzone) mogą mieć pewien wpływ na naszą pewność co do oszacowania korzyści i ryzyka i mogą zmienić oszacowanie niska - małe badania, retrospektywne badania obserwacyjne, rejestry - jakikolwiek oszacowanie efektów jest obarczone niepewnością.</p> <p><i>Sila zalecenia:</i> silne - słownictwo związane z siłą zalecenia: „należy”, „powinno się”, „EASL rekomenduje” słabe - słownictwo związane z siłą zalecenia: „można”, „EASL sugeruje”</p> |
| ESMO 2018 (Europa) | Zalecenia w przypadku zaawansowanego HCC |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <p>Nie wykazano, żeby chemioterapia poprawiała przeżywalność w badaniach z randomizacją i nie jest zalecana jako standard leczenia [II, C]</p> <p>Sorafenib to standard opieki nad pacjentami z zaawansowanym HCC i chorym w stopniu pośrednim (BCLC B), którzy nie kwalifikują się do terapii lokoregionalnych lub mają progresję pomimo terapii lokoregionalnych. Jest zalecany u pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby i ECOG PS 0-2 [I, A]</p> <p>Lenwatinib wykazał nie mniejszą skuteczność w porównaniu z sorafenibem i można go uznać za leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym HCC bez inwazji żyły wrotnej, inwazji kanałów żółciowych i ≥50% zajęcia guzem całkowitej objętości wątroby, do czasu rejestracji EMA [I, A]</p> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <p><i>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych</i></p> <p><i>II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii lub na metaanalizie badań z heterogenicznymi grupami chorych</i></p> <p><i>III - prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <p><i>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>C - wystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad, opcjonalne</i></p> <p><i>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, na ogół nie są zalecane</i></p> <p><i>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, nigdy nie zalecane</i></p> |
| AASLD 2018 (Stany Zjednoczone) | <p>Sorafenib jest lekiem pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym HCC.</p> <p>TaRe oparte na mikrosferach można uznać za opcję dla pacjentów z zaawansowanym HCC (jakość dowodów niska; zalecenie silne).</p> <p>Zalecane jest stosowanie terapii ogólnoustrojowej u pacjentów z m arskością wątroby Child-Pugh typu A lub u dobrze wyselekcjonowanych pacjentów z m arskością wątroby typu B wg Child-Pugh oraz zaawansowanym HCC z inwazją makronaczyniową i / lub chorobą przerzutową (jakość dowodów: umiarkowana; zalecenie silne).</p> <p>W zakresie lenwatinibu, w dokumencie pojawia się informacja, iż lenwatinib nie jest na chwilę publikacji rekomendacji zatwierdzony do leczenia HCC, ale oczekuje się, że stanie się kolejną opcją dla pacjentów w pierwszej linii w przyszłości - jest także wymieniony jako pierwsza linia leczenia na równi z sorafenibem na zamieszczonym w dokumencie schemacie leczenia - w stadium choroby C wg kryteriów barcelońskich.</p> <p><i>Jakość dowodów i siła zaleceń oceniane w skali GRADE.</i></p> |
| NCCN 2020 (Stany Zjednoczone) | <p>W przypadku nieoperacyjnego HCC preferowaną terapią jest terapia lokoregionalna: ablacja, terapie ukierunkowane na tętnice, radiacja. Inne opcje terapeutyczne obejmują badania kliniczne, najlepsze leczenie wspomagające lub terapię systemową.</p> <p>W ramach terapii systemowej preferowane leczenie to sorafenib (Child-Pugh klasa A [kategoria 1] lub B7) oraz lenwatinib (tylko klasa A wg Child-Pugh) [kategoria 1] i atezolizumab w połączeniu z bewacyzumabem (tylko klasa A wg Child-Pugh) [kategoria 1]. Inne użyteczne leczenie w niektórych sytuacjach to nivolumab [kategoria 2B] i schemat FOLFOX [kategoria 2B].</p> <p><i>Kategoria:</i></p> <p><i>1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN</i></p> <p><i>2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN</i></p> <p><i>2B - rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCCN</i></p> <p><i>3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi różnicami opinii</i></p> |
| APASL 2017 (Azja Pacyficzna) | <p>Sorafenib jest zalecany w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów w zaawansowanym stadium (inwazja makronaczyniowa lub przerzuty pozawątrobowe), którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego i mają czynność wątroby klasy A w skali Childa-Pugha (A1). Sorafenib można stosować ostrożnie u pacjentów z funkcją wątroby klasy B w skali Childa-Pugha (B1).</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <p>Oprócz sorafenibu i regorafenibu dokładnie zbadano różne molekularne czynniki celowane, w tym sunitynib, briwanib, linafanib, ramukiurab (inhibitory angiogenezy), erlotynib (inhibitor EGFR) i ewerolimus (inhibitor mTOR). Jednak żaden z nich nie wykazał korzyści w zakresie przetrwania zarówno w pierwszej linii, jak i drugiej linii w RCT III fazy.</p> <p>Wskazano, iż niedługo po publikacji wytycznych będą dostępne wyniki dużych, randomizowanych badań III fazy dotyczących lenwatinibu (pierwsza linia) i kabozantinibu (druga linia).</p> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <p><i>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych</i></p> <p><i>II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii lub na metaanalizie badań z heterogenicznymi grupami chorych</i></p> <p><i>III - prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <p><i>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>C - wystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad, opcjonalne</i></p> <p><i>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, na ogół nie są zalecane</i></p> <p><i>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, nigdy niezalecane</i></p> |
| AHS 2020 (Kanada) | <p>Zalecenia w przypadku zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</p> <p>Wymagania w stosunku do stanu pacjenta: dobry stan sprawności (ECOG 0, 1 lub 2); dobrze skompensowana czynność wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha).</p> <p>Wymogi dotyczące nowotworu: choroba nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego lub miejscowego.</p> <p>Cele: utrzymanie lub poprawa jakości życia pacjenta (kontrola lub opóźnienie wystąpienia objawów związanych z nowotworem); w miarę możliwości - przedłużenie życia.</p> <p>Zalecenia: leczenie pierwszego rzutu: sorafenib, lenwatinib lub uczestnictwo w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne; leczenie drugiego rzutu: regorafenib (w przypadku wcześniejjszej tolerancji sorafenibu), kabozantinib lub uczestnictwo w badaniu klinicznym, jeśli dostępne.</p> |
| SHPTG 2016 (Polska) | <p>Przedstawione zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia HCC są oparte na rekomendacjach panelu ekspertów European Association for the Study of the Liver (EASL) i European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) z 2012 roku, a więc przed datą rejestracji lenwatinibu (2015 r.)</p> <p>Sorafenib jest metodą systemowego leczenia pierwszej linii chorych z zaawansowanym HCC (BCLC-C) i dobrą funkcją wątroby (klasa A według klasyfikacji Childa-Pugha). Lek jest także zalecany w przypadku progresji nowotworu pierwotnie leczonego metodami loko regionalnymi. Nie ma obecnie markerów serologicznych ani molekularnych przewidujących odpowiedź na leczenie sorafenibem.</p> <p>Chorzy w stadium guza BCLC-D powinni zostać poddani opiece paliatywnej obejmującej leczenie przeciwbólowe oraz opiekę dietetyka i psychologa. Nie należy włączać pacjentów w tym stadium choroby do badań klinicznych.</p> <p>Radioterapia może być stosowana u chorych z przerzutami raka w kościach (leczenie paliatywne zmniejszające nasilenie bólu).</p> <p>Tamoksyfen, immunoterapia, statyny, leki przeciwoandrogenowe i ziołowe nie są zalecane w leczeniu HCC.</p> |
| AG/CA 2016 (Australia) | <p>Leczenie choroby nawracającej będzie zależać od lokalizacji, zakresu nawracającej lub przerzutowej choroby, stanu sprawności, wcześniejjszego leczenia i preferencji pacjenta. Leczenie może obejmować chirurgię, transplantację, miejscową terapię ablacyjną, radioterapię i/lub terapię lekową. Leczenie może również obejmować udział w badaniu klinicznym. Omówienie leczenia może obejmować planowanie zaawansowanej opieki i skierowanie do innych pracowników służby zdrowia.</p> <p>Wytyczne nie wymieniają poszczególnych preparatów terapii systemowej.</p> |

Podsumowując, wytyczne kliniczne w pierwszej linii leczenia systemowego (w przypadku zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego ze stanem sprawności 1-2 wg ECOG) zalecają zastosowanie sorafenibu. Wśród najnowszych wytycznych [AHS 2020] jako leczenie

pierwszego rzutu obok sorafenibu wymieniony jest również lenwatinib. Wytyczne wskazują też na porównywalną skuteczność lenwatinibu, który potencjalnie może być stosowany zamiennie z sorafenibem, jednak w czasie publikacji wytycznych, dane kliniczne nie były jeszcze kompletne, a proces rejestracji był w toku.

2.8 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, [ChPL Lenvima] produkt Lenvima jest wskazany jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego jest tożsame z wskazaniem rejestracyjnym.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu lenwatinibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego do obrotu została wydana 28.06.2019.

Lenwatinib w leczeniu raka wątrobowokomórkowego został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 16.08.2018.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lenwatinibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 10 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Lenvima].

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Lenvima 4 mg Kapsułka twarda 30 kapsułek Lenvima 10 mg Kapsułka twarda 30 kapsułek |
| Kod ATC | L01XE29 |
| Substancja czynna | Lenwatinib |
| Wnioskowane wskazanie | Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu. |
| Dawkowanie | Zalecana dawka dobową lenwatinibu 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 u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg. Zmiany dawki oparte są tylko na zaobserwowanej toksyczności, nie zaś zmianach masy ciała podczas leczenia. Dawkę dobową należy modyfikować zgodnie z potrzebami według planu dawkowania/kontroli toksyczności. |
| Droga podania | Podanie doustne. |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Lenwatinib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> ; VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) oraz VEGFR3 (FLT4), oprócz innych kinaz tyrozynowych uczestniczących w szlakach proangiogennych i onkogennych, w tym receptory dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. <i>fibroblast growth factor</i> ; FGF) FGFR1, 2, 3 oraz 4, czy receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. <i>platelet derived growth factor</i> ; PDGF) PDGFR α , KIT oraz RET. Ponadto lenwatinib wykazał selektywne, bezpośrednie działanie antyproliferacyjne w liniach komórek wątrobowych zależnych od aktywacji sygnalizowania FGFR, co wiąże się z hamowaniem sygnalizowania FGFR przez lenwatinib. |

| | |
|--|--|
| | <p>Chociaż nie prowadzono badań z wykorzystaniem lenwatinibu, postuluje się, że mechanizm działania w leczeniu nadciśnienia opiera się na hamowaniu VEGFR2 w komórkach śródbłonka naczyń. Podobnie, chociaż nie przeprowadzono bezpośrednich badań, postuluje się, że mechanizm działania w przypadku proteinurii opiera się na zmniejszeniu poziomu VEGFR1 i VEGFR2 w podocytach kłębuszkowych.</p> <p>Mechanizm działania w przypadku niedoczynności tarczycy nie został w pełni wyjaśniony.</p> |
|--|--|

Źródło: ChPL Lenvima

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 11. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | EMA: 28.05.2015 (akceptacja w HCC: 23.08.2018). FDA: 16.08.2018. |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <ul style="list-style-type: none"> • W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. • Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu. |
| Status leku sierocego | Nie. |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Standardowe. |

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Rak tarczycy

Produkt Lenvima jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Rak wątrobowokomórkowy

Produkt Lenvima jest wskazany jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

W przypadku pominięcia dawki przez pacjenta i braku możliwości przyjęcia jej w ciągu 12 godzin, dawkę należy pominąć i przyjąć kolejną w normalnym czasie podania.

Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyść kliniczną lub do momentu, kiedy wystąpią objawy toksyczności na nieakceptowalnym poziomie.

Przed przerwaniem podawania lenwatynibu lub zmniejszeniem dawki należy rozpocząć działania mające na celu kontrolę nudności, wymiotów i biegunki (tj. leczenie lub terapię). Należy leczyć objawy działania toksycznego na układ pokarmowy w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zaburzenia czynności lub niewydolności nerek (patrz punkt 4.4: Niewydolność nerek oraz zaburzenie czynności nerek).

3.1.3.1 Dawkowanie w raku wątrobowokomórkowym

Zalecana dawka dobową lenwatynibu 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 u pacjentów o masie ciała \geq 60 kg. Zmiany dawki oparte są tylko na zaobserwowanej toksyczności, nie zaś zmianach masy ciała podczas leczenia. Dawkę dobową należy modyfikować zgodnie z potrzebami według planu dawkowania/kontroli toksyczności.

3.1.3.2 Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku \geq 75, rasy białej lub płci męskiej, lub z cięższym zaburzeniem czynności wątroby (6 w porównaniu do 5, Child-Pugh A) wydają się wykazywać zmniejszoną tolerancję na lenwatynib.

U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, poza pacjentami z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, leczenie należy rozpocząć w zalecanej dawce 8 mg (dwie kapsułki 4 mg) w przypadku masy ciała < 60 kg oraz 12 mg (trzy kapsułki 4 mg) w przypadku masy ciała \geq 60 kg; następnie dawka powinna zostać dostosowana, w zależności od indywidualnej tolerancji.

Pacjenci z nadciśnieniem

Cisnienie krwi powinno zostać dokładnie sprawdzone przed leczeniem lenwatynibem i powinno być regularnie monitorowane w czasie leczenia.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

W populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym włączonym do badania klinicznego, u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh A) nie wymagane było żadne dostosowanie dawki na podstawie o czynność wątroby. Dostępne bardzo ograniczone dane są niewystarczające, by umożliwić zalecenie dawki dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh B). Zaleca się ściśle monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa takich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Lenwatynibu nie badano u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh C) i nie jest on zalecany do stosowania u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od czynności nerek. Dostępne dane nie są wystarczające do podania zalecanej dawki dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od wieku. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Dzieci i młodzież

Lenwatinibu nie należy stosować u dzieci w wieku do 2 lat, ze względu na problemy z bezpieczeństwem w badaniach na zwierzętach. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lenwatinibu u dzieci w wieku od 2 do < 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Rasa

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od rasy. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z grup etnicznych innych niż kaukaska i azjatycka.

3.1.3.3 Sposób podawania

Lenwatinib przeznaczony jest do podawania doustnego. Kapsułki powinny być przyjmowane mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w czasie posiłku lub poza posiłkami. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Opiekun nie powinien otwierać kapsułki, aby uniknąć powtarzającej się ekspozycji na zawartość kapsułek.

Alternatywnie, kapsułki lenwatinibu (bez przełamywania lub rozkruszania) można dodać do łyżki wody lub soku jabłkowego w małej szklance, aby powstała zawiesina. Kapsułki należy pozostawić w płynie na co najmniej 10 minut i mieszać przez co najmniej 3 minuty, do momentu rozpuszczenia otoczki kapsułki. Zawiesinę należy wypić. Po wypiciu należy dodać tę samą ilość wody lub soku jabłkowego (jedną łyżkę) do szklanki i kilka razy zamieszać. Wypić resztkę płynu.

3.1.4 Mechanizm działania

3.1.4.1 Informacje ogólne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, **kod ATC:** L01XE29

Lenwatinib jest inhibitorem kinaz, który wykazuje głównie działanie antyangiogenne w warunkach *in vitro* i *in vivo*. W badaniach na modelach *in vitro* obserwowano również bezpośrednie hamowanie wzrostu guza.

3.1.4.2 Szczegółowy opis mechanizmu działania

Lenwatinib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*; VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) oraz VEGFR3 (FLT4), oprócz innych kinaz tyrozynowych uczestniczących w szlakach proangiogennych i onkogennych, w tym receptory dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*; FGF) FGFR1, 2, 3 oraz 4, czy receptory p.ytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet derived growth factor*; PDGF) PDGFR α , KIT oraz RET.

Ponadto lenwatinib wykazał selektywne, bezpośrednie działanie antyproliferacyjne w liniach komórek wątrobowych zależnych od aktywacji sygnalizowania FGFR, co wiąże się z hamowaniem sygnalizowania FGFR przez lenwatinib.

Chociaż nie prowadzono badań z wykorzystaniem lenwatinibu, postuluje się, że mechanizm działania w leczeniu nadciśnienia opiera się na hamowaniu VEGFR2 w komórkach śródbłonka naczyń. Podobnie, chociaż nie przeprowadzono bezpośrednich badań, postuluje się, że mechanizm działania w przypadku proteinurii opiera się na zmniejszeniu poziomu VEGFR1 i VEGFR2 w podocytach kłębuszkowych.

Mechanizm działania w przypadku niedoczynności tarczycy nie został w pełni wyjaśniony.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Kamienie piersią.

3.1.6 Przedawkowanie

3.1.6.1 Doświadczenie w zakresie przedawkowania

Najwyższe dawki dobowe, które były badane w warunkach klinicznych to 32 mg oraz 40 mg. W czasie badań klinicznych wystąpiły przypadkowe błędy medyczne, na skutek których podano pacjentom pojedyncze dawki 40 do 48 mg. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku w takich dawkach były: nadciśnienie, nudności, biegunka, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, proteinuria, ból głowy oraz zaostrzenie zespołu erytrodyzestezji dłoniowo - podeszwowej. Zgłaszano również przypadki przedawkowania lenwatinibu, kiedy podano pojedynczą dawkę 6 do 10 razy wyższą niż zalecana dawka dobową. W tych przypadkach wystąpiły działania niepożądane spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla lenwatinibu (tj. niewydolność nerek i serca) lub nie wystąpiły żadne działania niepożądane.

3.1.6.2 Objawy i zalecane postępowanie

Nie istnieje specyficzne antidotum do zastosowania przy przedawkowaniu lenwatinibu. W przypadku podejrzenia przedawkowania, podawanie lenwatinibu powinno zostać wstrzymane i należy rozpocząć odpowiednie leczenie wspomagające, jeżeli jest to konieczne.

3.1.7 Działania niepożądane

3.1.7.1 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa lenwatinibu opiera się na danych pochodzących od 452 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i 496 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, co umożliwia opisanie jedynie częstych reakcji niepożądanych na lek, zarówno w przypadku pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, jak z rakiem wątrobowokomórkowym. Działania niepożądane przedstawione w tym punkcie oparte są na danych bezpieczeństwa pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy oraz z rakiem wątrobowokomórkowym.

3.1.7.2 Rak wątrobowokomórkowy

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 30\%$ pacjentów) było nadciśnienie (44,0%), biegunka (38,1%), zmniejszony apetyt (34,9%), zmęczenie (30,6%) i zmniejszenie masy ciała (30,4%).

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi było niewydolność wątroby (2,8%), encefalopatia wątrobowa (4,6%), krwawienie z żyłaków przełyku (1,4%), krwotok śródmózgowy (0,6%), tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (2,0%), w tym zawał mięśnia sercowego (0,8%), zawał mózgu (0,4%) i zdarzenie mózgowo-naczyniowe (0,4%) oraz niewydolność/zaburzenie nerek (1,4%). U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym częściej występowało zmniejszenie liczby neutrofilii (8,7% pacjentów leczonych lenwatinibem w porównaniu do innych typów guzów innych niż rak wątrobowokomórkowy (1,4%)), co nie miało związku z infekcją, sepsą lub bakteryjnym zapaleniem otrzewnej.

U 496 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym podjęto działania w postaci modyfikacji dawki (przerwanie lub zmniejszenie) oraz przerwania leczenia - odpowiednio u 62,3% i 20,2% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do modyfikacji dawki (u $\geq 5\%$ pacjentów) to zmniejszony apetyt, biegunka, proteinuria, nadciśnienie, zmęczenie, PPE i zmniejszenie liczby płytek. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania leczenia lenwatinibem to encefalopatia wątrobowa, zmęczenie, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, proteinuria i niewydolność wątroby.

3.1.7.3 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podobne działania niepożądane zaobserwowano w badaniach klinicznych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i z rakiem wątrobowokomórkowym.

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i z rakiem wątrobowokomórkowym oraz zgłoszone podczas stosowania lenwatinibu po wprowadzeniu do obrotu. Kategorie częstości występowania dla działań niepożądanych stanowią najbardziej konserwatywny szacunek częstości występowania na podstawie tych dwóch osobnych populacji.

Częstość występowania została zdefiniowana w następujący sposób:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W każdej z kategorii częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 12. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lenwatinibem.

| Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA) | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Częstość nieznaną |
|--|---|--|--|-------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia układu moczowego | | Ropień krocza | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Trombocytopenia ^a Leukopenia Neutropenia | Limfopenia ^a | Zawał śledziony | |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Niedoczynność tarczycy | Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego [†] | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hipokalcemia [†] Hipokaliemia Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu | Odwodnienie Hipomagnezemia ^b Hipercholesterolemia ^b | | |
| Zaburzenia psychiczne | Bezserność | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku | Epizod mózgowo-naczyniowy | Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii Osłabienie lub niesprawność pojedynczej kończyny Przemijający napad niedokrwieny | |
| Zaburzenia serca | | Zawał mięśnia sercowego ^{c,†} Niewydolność serca Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG Zmniejszenie frakcji wyrzutowej | | |
| Zaburzenia naczyniowe | Krwotok ^{a,†,†} Nadciśnienie ^{a,†} Niedociśnienie | | Rozwarstwienie aorty | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Dysfonia | Zatorowość płucna [†] | Odma opłucnowa | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha [†] Wymioty Nudności Zapalenie w obrębie jamy ustnej ^a Ból w obrębie jamy ustnej [†] Zaparcie Niestrawność Suchość w ustach | Przetoka w odbycie Wzdęcia Zwiększona aktywność lipazy Zwiększona aktywność amylazy | Zapalenie trzustki | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi ^{†,†} Niedobór albumin we krwi [†] Zwiększona aktywność aminotransferazy aspraginianowej [†] | Niewydolność wątroby ^{†,†} Encefalopatia wątrobowa ^{†,†} Zwiększona aktywność alkalicznej fosfatazy we krwi | Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby ^m | |

| Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA) | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Częstość nieznana |
|---|--|---|---------------------------------|----------------------------------|
| | Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [†] | Nieprawidłowa czynność wątroby Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi [‡] Zapalenie pęcherzyka żółciowego | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Zespół erytrodyzestezji dłońowo - podeszwowej Wysypka Łysienie | Hiperkeratoza | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból pleców Ból stawów Ból mięśni Ból w obrębie kończyn Ból mięśniowo-szkieletowy | | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Proteinuria [‡] | Przypadki niewydolności nerek ^{‡†} Zaburzenie czynności nerek Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone stężenie mocznika we krwi | Zespół nerczycowy | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie Astenia Obrzęk obwodowy | Złe samopoczucie | Zaburzenia gojenia [§] | Przetoka poza układem pokarmowym |

[†] Stwierdzone podczas stosowania lenwatinibu po wprowadzeniu do obrotu.

[‡] Włączając przypadki śmiertelne.

^{‡†} W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

Następujące objawy zostały przedstawione pod wspólną nazwą:

[‡] Trombocytopenia obejmuje trombocytopenię oraz zmniejszenie liczby płytek krwi. Neutropenia obejmuje neutropenię oraz zmniejszenie liczby neutrofilów. Leukopenia obejmuje leukopenię oraz zmniejszenie liczby białych komórek krwi. Limfopenia obejmuje limfopenię oraz zmniejszenie liczby limfocytów.

[‡] Hipomagnezemia obejmuje hipomagnezmię oraz obniżone stężenie magnezu we krwi. Hipercholesterolemia obejmuje hipercholesterolemię oraz zwiększone stężenie cholesterolu we krwi.

[§] Zawał mięśnia sercowego obejmuje zawał mięśnia sercowego oraz ostry zawał mięśnia sercowego.

[§] Obejmuje wszystkie rodzaje krwotoków.

Krwotoki, które wystąpiły u 5 lub więcej pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy to: krwawienie z nosa, krwiotłucie, krwimocz, urazy, krwawe stolce, krwawienie z dziąseł, wybroczyny, krwotok płucny, krwotok z odbytnicy, krew w moczu, krwiaki, krwotok z pochwy.

Krwotoki, które wystąpiły u 5 lub więcej pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym to: krwawienie z nosa, krwimocz, krwawienie z dziąseł, krwiotłucie, krwawienie z żyłaków przełyku, krwotok z guzków krwawniczych, krwawienie z jamy ustnej, krwotok z odbytnicy, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

[§] Nadciśnienie obejmuje: nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, nadciśnienie ortostaticzne, podniesione ciśnienie krwi.

[§] Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha obejmują: dyskomfort w obrębie brzucha, bóle w obrębie brzucha, bóle w obrębie podbrzusza, bóle w obrębie górnej części brzucha, tkiwość brzucha, dyskomfort w obrębie nadbrzusza, bóle w obrębie układu pokarmowego.

[§] Zapalenie w obrębie jamy ustnej obejmuje: afty, owrzodzenie aftowe, nadżerkę dziąseł, owrzodzenie dziąseł, zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, owrzodzenie ust, zapalenie błony śluzowej.

[§] Ból w obrębie jamy ustnej obejmuje: ból w obrębie jamy ustnej, zespół piekących ust (glossodynia), ból dziąseł, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból w obrębie jamy ustnej i gardła i dyskomfort języka.

[§] Zapalenie trzustki obejmuje: zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.

| Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA) | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Częstość nieznana |
|---|---------------|--------|----------------|-------------------|
|---|---------------|--------|----------------|-------------------|

¹ Hiperbilirubinemia obejmuje: hiperbilirubinemię, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, żółtaczkę i zwiększenie stężenia bilirubiny związanej. Hipoalbuminemia obejmuje: niedobór albumin we krwi i zmniejszenie stężenia albumin we krwi.

² Niewydolność wątroby obejmuje: niewydolność wątroby, ostrą niewydolność wątroby i przewlekłą niewydolność wątroby.

³ Encefalopatia wątrobowa obejmuje: encefalopatię wątrobową, śpiączkę wątrobową, encefalopatię metaboliczną i encefalopatię.

⁴ Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby obejmuje: indukowane lekami uszkodzenie wątroby, stłuszczenie wątroby, cholestazyjne uszkodzenie wątroby.

⁵ Przypadki niewydolności nerek obejmują: ostrą niewydolność przednerkową, niewydolność nerek, ostrą niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, martwicę w obrębie kanalików nerkowych.

⁶ Do przetok poza układem pokarmowym zalicza się przetoki występujące poza żołądkiem i jelitami, takie jak przetoki w obrębie tchawicy, przetoki między tchawicą a przełykiem, przetoki w obrębie przełyku, przetoki w obrębie żeńskich narządów rozrodczych oraz przetoki podskórne.

3.1.8 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Lenvima powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez pracownika opieki zdrowotnej doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą nowotworową.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r., lenwatynib nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla lenwatynibu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

W związku z powyższym, lenwatynib kwalifikuje się do poziomu refundacji poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 13. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 13. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

| | |
|--|---------------------|
| | |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Program lekowy |
| Poziom odpłatności | Bezpłatny |
| Grupa limitowa | Nowa grupa limitowa |
| | |

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla lenwatynibu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania lenwatynibu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych, uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym w ramach programu lekowego.

1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do lenwatynibu - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.
2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do lenwatynibu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

Lenwatynib jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W Analizie klinicznej [AEK Lenvima] wykazano, że stosowanie lenwatynibu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanego sorafenibu - spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy

limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania lenwatinibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego ani żadnego innego wskazania. W związku z tym w Tab. 18 zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące zastosowania jakiegokolwiek w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.

Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii raka wątrobowokomórkowego.

| Nr i data wydania | Wskazanie | Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|--|---|---|
| Kabozantynib | | | |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 46/2020 z dnia 2 marca 2020 roku | Ratunkowy dostęp do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) | <p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 40 mg, •Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg, <p>we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22), pod warunkami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.nieskuteczności stosowania sorafenibu, 2.funkcji wątroby klasy A w skali Child-Pugh, 3.dobrego stanu funkcjonalnego (0-1 w skali ECOG). <p>Uzasadnienie:</p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Uważa się, że czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym takie jak środki chemiczne i palenie tytoniu. Inne czynniki ryzyka rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne i cukrzyca.HCC jest najczęstszym</p> | <p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes AOTMiT opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne uważa, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne w ocenianym wskazaniu, u pacjentów u których nastąpiło niepowodzenie leczenia sorafenibem.</p> |

| Nr i data wydania | Wskazanie | Uchwała/Stanowisko/Opinia RKR/PP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT |
|--|---|---|---|
| | | <p> pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest ~3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 mężczyzn/rok).</p> | |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku</p> <p>Rekomendacja nr 9/2020 z dnia 31 stycznia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> | <p>Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)''</p> | <p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003947, •Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., kod EAN: 03582186003954, •Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., kod EAN: 03582186003961, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)'' w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem (...) dodatkowy mechanizm, wiążący finansowanie leku z efektami - tj. zwrot płatnikowi kosztów leczenia w przypadku nie osiągnięcia przez pacjenta mediany OS stwierdzonej w badaniu CELESTIAL (11,3miesiąca). Rada uważa, że program lekowy powinien mieć swojego koordynatora, odpowiedzialnego za okresowe naukowe podsumowanie wyników i ich publikację.</p> <p>Uzasadnienie:</p> | <p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Cabometyx (kabozantynib), 20 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003947; •Cabometyx (kabozantynib), 40 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003954; •Cabometyx (kabozantynib), 60 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003961 <p>we wskazaniu: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C 22.0)'' pod warunkiem (...).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne uważa, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem (...). W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną (CELESTIAL), które charakteryzuje się wysoką jakością. Należy jednak mieć na uwadze, że jest to jedyne odnalezione badanie odnoszące się do zastosowania wnioskowanej technologii lekowej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, co związane jest najprawdopodobniej z niedawną rejestracją kabozantynibu w powyższym wskazaniu. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival), wskazują, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej kabozantynib+ BSC (mediana OS=10,2 miesiąca), w porównaniu do grupy stosującej placebo+ BSC (mediana OS=8 miesięcy) jest niższe o 24%.</p> |

| Nr i data wydania | Wskazanie | Uchwała/Stanowisko/Opinia RKR/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|---|--|--|
| | | <p>Wniosek dotyczy refundacji produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C 22.0)”. Warunkiem do zakwalifikowania do programu lekowego jest uprzednie nieskuteczne leczenie sorafenibem lub jego nietolerancja, pod warunkiem ustąpienia niepożądanych działań związanych z poprzednim leczeniem. Wnioskowane wskazanie do programu lekowego jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem dostosowania kabozantynibu. Wytyczne ESMO, NCCN, AHS rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii.</p> | |
| <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 387/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku</p> <p>Opinia nr 12/2017z dnia 29 listopada 2017r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> | <p>Ratunkowy dostęp do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy</p> | <p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C20.0).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Rak wątrobowokomórkowy (HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Dodatkowymi czynnikami mogą być inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym, takie jak środki chemiczne i palenie tytoniu, a czynnikami ryzyka rozwoju HCC są: marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne i cukrzyca. HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań). Dostępne jest wyłącznie jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy (RESORCE) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo regorafenibu w populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, u których wystąpiła progresja choroby mimo leczenia sorafenibem. Korzyść bezwzględna (w odniesieniu do mediany czasu przeżycia całkowitego-OS) z leczenia regorafenibem wynosi 2,8 miesiąca. Analiza podgrup</p> | <p>Opinia:</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga, regorafenib, tabletki powlekane 40 mg we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych leku. Dostępne dowody nie są wystarczające aby jednoznacznie stwierdzić skuteczność wnioskowanej technologii względem komparatorów. W ramach analizy klinicznej odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące regorafenib z placebo. Wyniki analizy wskazują na wyższe prawdopodobieństwo zyskania dłuższego czasu przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie technologii ocenianej. Uzyskana korzyść bezwzględna w zakresie przeżycia całkowitego wynosiła 2,8 miesiąca, przy jednoczesnym braku różnic</p> |

| Nr i data wydania | Wskazanie | Uchwała/Stanowisko/Opinia RKR/PP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT |
|--|---|--|---|
| | | <p>wskazuje na korzyść ze stosowania regorafenibu, ale w niektórych podgrupach wynik nie był istotny statystycznie (np. dla grupy wiekowej ≥ 65 lat, w przypadku kobiet, stanu sprawności ECOG 1, kategorii A6 wg klasyfikacji Child-Pugh, braku choroby pozawątrobowej, braku choroby pozawątrobowej i/lub makroskopowej inwazji naczyń, występowania marskości wątroby z powodu zapalenia wątroby typu C oraz używania alkoholu).</p> | <p>istotnych statystycznie w zakresie oceny jakości życia przez pacjentów. Jednak odsetek pacjentów w grupie regorafenibu, u których stwierdzono wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie był niski i wynosił 11%, zaś w grupie placebo odsetek ten wyniósł 4%. Ponadto, wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na wyższą liczbę zgonów (również tych związanych z leczeniem) w grupie regorafenibu. Europejska Agencja Leków w dokumencie EPAR zwróciła uwagę na działania niepożądane regorafenibu, w związku z którym i za istotne uznano opracowanie metod identyfikacji podgrup pacjentów, u których istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie produktem Stivarga.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2012 z dnia 15 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 79/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 października 2012 r.</p> | <p>Leczenie raka wątrobowokomórkowego</p> | <p>Stanowisko:</p> <p>Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu przedmiotowego programu „Leczenie raka wątrobowokomórkowego”. Rada uważa jednocześnie za zasadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach istniejącego programu lekowego, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Rada zwraca uwagę, że główną zmianą projektu programu lekowego, w stosunku do programu aktualnie obowiązującego, jest rozszerzenie populacji chorych, którzy mogą kwalifikować się do przedmiotowego leczenia o podgrupę z przerzutami poza wątrobę oraz chorych z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego ustalonym zgodnie z tzw. kryteriami barcelońskimi (a nie, jak obecnie, w oparciu o histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka). Wyniki analizy podgrup badania SHARP (Uovet 2008) wykazują jednak, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozszewem poza wątrobę (rozszew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż gdy brak jest rozszewu poza wątrobę. W podgrupie chorych z rozszewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czas przeżycia. Nie</p> | <p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) tabl.powl., 200mg 112 tabl., kod EAN5909990588169 w ramach proponowanego, uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10C22.0), uważając za zasadne finansowanie produktu na dotychczasowych zasadach, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w leczeniu populacji pacjentów chorych na raka wątrobowokomórkowego w ramach modyfikowanego programu lekowego, rozpoznanego na podstawie Klasyfikacji barcelońskiej oraz chorych z przerzutami poza wątrobę. Wyniki analizy podgrup w przedstawionym przez Wnioskodawcę badaniu SHARP (Uovet 2008) wykazały, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozszewem poza wątrobę (rozszew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż w przypadku zmian nowotworowych ograniczonych do wątroby. W podgrupie chorych z rozszewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czas przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie. Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa, iż nie</p> |

| Nr i data wydania | Wskazanie | Uchwała/Stanowisko/Opinia RKR/PP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT |
|-------------------|-----------|--|--|
| | | wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie. Rada uważa także, że nie jest zasadne włączenie do programu chorych, u których rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego ustalono zgodnie z kryteriami barcelońskimi (a nie w oparciu o histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka). Do badania SHARP (Uvet 2008) kwalifikowano bowiem wyłącznie chorych, u których rozpoznanie potwierdzono wynikiem badania histopatologicznego, nie jest więc możliwe wiarygodne oszacowanie efektu działania sorafenibu u chorych, u których brak jest rozpoznania histopatologicznego. | jest zasadne włączenie do programu chorych, u których rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego ustalono zgodnie z kryteriami barcelońskimi (w przeciwieństwie do histologicznego lub cytologicznego rozpoznania raka). Do badania SHARP (Uvet2008) kwalifikowano bowiem wyłącznie chorych, u których rozpoznanie potwierdzono wynikiem badania histopatologicznego, nie jest więc możliwe wiarygodne oszacowanie efektu działania sorafenibu u chorych, u których dokonano rozpoznania na innej drodze niż histopatologiczna. |

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla lenwatynibu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 18.05.2020):

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

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla lenwatynibu.

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|---------------------|-----------------------------------|---|
| NICE, grudzień 2018 | Nieleczony rak wątrobowokomórkowy | Rekomendacja pozytywna warunkowa. Lenwatynib jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w przypadku nieleczonego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych, tylko jeśli: |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|----------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> pacjenci mają zaburzenie czynności wątroby klasy A wg Childa-Pugha oraz status sprawności 0 lub 1 według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), podmiot odpowiedzialny zapewni lek zgodnie z ustaleniami handlowymi (umowa podziału ryzyka - lek ma być dostępny dla NHS ze zniżką, wysokość zniżki jest chroniona tajemnicą). <p>Uzasadnienie</p> <p>Zaawansowany nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy jest standardowo leczony sorafenibem, ale niektóre osoby nie tolerują go z powodu działań niepożądanych. Dowody z badań klinicznych wskazują, że lenwatinib spowalnia postęp choroby i powoduje znacznie większe zmniejszenie guza niż sorafenib. Dowody wskazują również, że osoby przyjmujące lenwatinib żyją mniej więcej tak długo, jak osoby przyjmujące sorafenib. Lenwatinib ma inne skutki uboczne niż sorafenib, co przyniosłoby korzyści pacjentom. Przy najbardziej prawdopodobnych założeniach, w tym w ustaleniach handlowych, szacunki efektywności kosztowej dla lenwatinibu w porównaniu z sorafenibem mieszczą się w zakresie, który normalnie uważa za NICE. Dlatego lenwatinib jest zalecany w przypadku nieleczzonego, zaawansowanego, nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego u osób dorosłych z zaburzeniem czynności wątroby w skali Child-Pugh i statusem sprawności ECOG równym 0 lub 1.</p> |
| SMC, kwiecień 2019 | Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo | <p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli leczeni z powodu zaawansowanej choroby, lenwatinib nie był gorszy od innego inhibitora multikinazy pod względem całkowitego przeżycia. Rekomendacja obejmuje wariant ze schematem podziału ryzyka.</p> |
| AWMSG, sierpień 2018 | Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo | <p>Brak rekomendacji.</p> <p>Rekomendacja odnosi się do stanowiska NICE, jednak ostatnia aktualizacja była przeprowadzona przed opublikowaniem przez NICE raportu i z tego względu jest niekonkluzywna.</p> |
| NCPE, sierpień 2018 | Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo | <p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Rekomendacja wydana wskutek przyspieszonej oceny. Wskazano, iż zalecana jest pełna HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej lenwatinibu w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.</p> |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|----------------------|---|---|
| HAS, marzec 2020 | Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo | <p>Rekomendacja negatywna.</p> <p>Biorąc pod uwagę dostępne leczenie, korzyść kliniczna preparatu Lenvima jest niewystarczająca, aby uzasadnić jego refundację ze środków publicznych w ramach przedłużenia wskazania do MA.</p> |
| G-BA, marzec 2019 | Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo | <p>Rekomendacja pozytywna.</p> |
| IQWiG, wrzesień 2018 | Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo | <p>Analiza przeprowadzona na zlecenie G-BA. Ostateczną decyzję podejmuje G-BA (patrz: stanowisko powyżej).</p> |
| CADTH, sierpień 2019 | Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo | <p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Lenwatynib jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w przypadku nieleczzonego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • koszt leczenia lenwatynibem nie przekroczy kosztu leczenia sorafenibem. <p>Uzasadnienie</p> <p>Leczenie powinno objąć pacjentów, którzy mają zaburzenie czynności wątroby klasy A wg Childa-Pugha oraz status sprawności 0 lub 1 według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) i którzy w przeciwnym razie spełnialiby kryteria kwalifikacji do badania REFLECT. Leczenie powinno być kontynuowane do czasu potwierdzonej progresji choroby albo nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>W tej populacji stwierdzono, iż zastosowanie lenwatynibu może przynieść korzyści kliniczne. Wnioskowanie oparto na niegorszych wynikach w porównaniu z sorafenibem pod względem przeżycia całkowitego, innym profilu toksyczności w porównaniu z sorafenibem oraz braku negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów. Wprowadzenie lenwatynibu byłoby zgodne z dążeniem pacjentów do posiadania opcji terapeutycznej, która oferuje inny i potencjalnie łatwiejszy do opanowania profil toksyczności niż sorafenib, jak również ułatwiony sposób podawania. Biorąc pod uwagę zbliżoną efektywność kliniczną lenwatynibu i sorafenibu uznano, że koszt wnioskowanego leku nie powinien przekroczyć kosztu sorafenibu.</p> |

Podsumowując, w przypadku przeważającej większości organizacji, które wydały rekomendację dotyczącą zastosowania lenwatinibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, miała ona charakter pozytywny. W dwóch przypadkach (NICE i CADTH) rekomendacja opatrzona była dodatkowymi warunkami. W przypadku NICE zalecono ograniczenie populacji do pacjentów, którzy mają zaburzenie czynności wątroby klasy A wg Childa-Pugha oraz status sprawności 0 lub 1 według ECOG, a także uwzględnienie schematu podziału ryzyka, natomiast w przypadku CADTH warunkiem było nieprzekroczenie ceny sorafenibu.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

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

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. [Obwieszczenie MZ], obecnie leczenie pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym odbywa się w ramach programu lekowego:

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

W ramach powyższego programu lekowego stosowana jest wyłącznie jedna substancja czynna - sorafenib. Kryterium uniemożliwiającym włączenie do programu jest przebyta chemioterapia lub innego rodzaju farmakologiczne leczenie z powodu raka wątrobowokomórkowego, co w praktyce oznacza, że program dotyczy wyłącznie pierwszej linii leczenia.

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

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

Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów.

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy |
|------------|--|
| Sorafenib | Zgodnie z zapisami wytycznych klinicznych, w pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego stosuje się sorafenib. Jest to także substancja refundowana obecnie w warunkach polskich w analizowanym wskazaniu. |

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

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

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce jest:

- sorafenib (refundowany w ramach programu lekowego B.5. Leczenie raka wątrobowokomórkowego; ICD-10 C 22.0).

Określenie sposobu i poziomu finansowania sorafenibu.

Sorafenib jest objęty refundacją w ramach programu lekowego – B.5. Leczenie raka wątrobowokomórkowego w grupie limitowej 1078.0, Sorafenib z poziomem odpłatności bezpłatny. W Tab. 17 zestawiono sposób i poziom finansowania sorafenibu. [Obwieszczenie MZ]

Tab. 17. Sposób i poziom finansowania sorafenibu ze środków publicznych (NFZ).

| Substancja czynna | Nazwa postaci i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|------------------------------|----------------------|---|---|-----------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Sorafenibum | Nexavar, tabl. powł., 200 mg | 112 szt. | 05909990588169 | <1> 2018-07-01 <2> 2017-11-01 <3> 2019-07-01 | <2> 5 lat <1><3> 3 lata | 1078,0, Sorafenib | 13651,74 | 14334,33 | 14334,33 | <1>B.3.;<2>B.5.;<3>B.10. | bezpłatny | 0 |

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sorafenibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 18 podsumowano charakterystykę sorafenibu, będącego komparatorem w analizie [ChPL Nexavar].

Tab. 18. Charakterystyka komparatorów – sorafenib.

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Nexavar, tabletki powlekane, 200 mg, 112 szt. - EAN: 05909990588169 |
| Kod ATC | L01XE05 |
| Substancja czynna | Sorafenib |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie raka wątrobowokomórkowego. |
| 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. |
| Droga podania | Podanie doustne. |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/ czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi. |

Źródło: ChPL Nexavar

4.3.1 Zarejestrowane wskazania

Rak wątrobowokomórkowy

Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.

Rak nerkowokomórkowy

Nexavar jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.

Zróżnicowany rak tarczycy

Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

4.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie produktem Nexavar powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

4.3.2.1 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.

4.3.2.2 Dostosowanie dawkowania

Postępowanie w przypadku podejrzewania wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafenibu. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do dwóch tabletek po 200 mg sorafenibu raz na dobę. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia zróżnicowanego raka tarczycy (DTC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do 600 mg sorafenibu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg i jedna tabletką 200 mg w odstępie dwunastu godzin). Jeśli niezbędna jest dodatkowa redukcja, dawkę można zmniejszyć do 400 mg sorafenibu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg w odstępie dwunastu godzin), a jeśli konieczna będzie dalsza redukcja, dawkę można zmniejszyć do jednej tabletki 200mg raz na dobę. Po wystąpieniu poprawy działań niepożądanych innych niż hematologiczne możliwe jest zwiększenie dawki produktu Nexavar.

4.3.2.3 Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nexavar u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).

Niewydolność nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u chorych wymagających dializowania. Zaleca się monitorowanie bilansu płynów ustrojowych organizmu i elektrolitów u pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).

4.3.2.4 Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się, aby tabletki Nexavar przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki Nexavar należy podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

4.3.3 Mechanizm działania

4.3.3.1 Informacje ogólne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, **kod ATC:** L01XE05.

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który *in vitro* i *in vivo* wykazuje działanie zarówno przeciwproliferacyjne, jak i przeciwangiogenne.

4.3.3.2 Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza *in vitro*. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-B). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-B są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

4.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.5 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania sorafenibu. Najwyższa dawka sorafenibu oceniana klinicznie wynosiła 800mg dwa razy na dobę. Zdarzenia niepożądane obserwowane po tej dawce obejmowały głównie biegunkę i zmiany skórne. W przypadku podejrzenia przedawkowania sorafenib należy odstawić i w razie potrzeby wdrożyć postępowanie objawowe.

4.3.6 Działania niepożądane

4.3.6.1 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

4.3.6.2 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, opisywane w licznych badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, zestawiono poniżej w tabeli poniżej, według klasyfikacji układów i narządów (wg MedDRA), zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 19. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sorafenibem.

| Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA) | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
|---|-------------------------------|--|---|------------------------|----------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | zakażenie | zapalenie mieszków włosowych | | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | limfopenia | leukopenia neutropenia niedokrwistość małopłytkowość | | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje skórne i pokrzywka) reakcja anafilaktyczna | obrzęk naczynioruchowy | |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | niedoczynność tarczycy | nadczynność tarczycy | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | jadłowstręt hipofosfatemia | hipokalcemia hipokaliemia hiponatremia hipoglikemia | odwodnienie | | |
| Zaburzenia psychiczne | | depresja | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | obwodowa neuropatia czuciowa zaburzenia smaku | odwracalna tylna leukoencefalopatia ^o | | encefalopatia ^o |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | szumy uszne | | | |
| Zaburzenia serca | | zastoinowa niewydolność serca niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał | | wydłużenie odcinka QT | |

| | | | | | |
|---|--|---|---|---|--|
| Zaburzenia naczyniowe | krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego), układu oddechowego oraz krwotok mózgowy) nadciśnienie tętnicze | nagłe zaczerwienienie | przełom nadciśnieniowy | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia | | wyciek z nosa dysfonia | zdarzenia przypominające śródmiąższowe choroby płuc (zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane napromienianiem, ostra niewydolność oddechowa, itp.) | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | biegunka nudności wymioty zaparcie | zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka) dyspepsja dysfagia choroba refluksowa przełyku | zapalenie trzustki zapalenie błony śluzowej żołądka perforacja przewodu pokarmowego | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | hiperbilirubinemia i żółtaczką zapalenie pęcherzyka żółciowego zapalenie dróg żółciowych | zapalenie wątroby wywołane lekiem | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | suchość skóry wysypka łysienie zespół ręką-stopą** rumień świąd | rogowiak kolczystokomórkowy/rak płaskokomórkowy skóry złuszczone zapalenie skóry trądzik łuszczenie się skóry hiperkeratoza | wyprysk rumień wielopostaciowy | zapalenie skóry wywołane wcześniej jaszczym napromienianiem zespół Stevensa-Johnsona leukocytki astyczne zapalenie naczyń krwionośnych toksyczna nekroliza naskórka | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | ból mięśniowy | ból stawów skurcze mięśni | | rabdomioliza | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | niewydolność nerek białkomocz | | zespół nerczycowy | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | zaburzenia erekcji | ginekomastia | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | zmęczenie ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy) gorączka | astenia zespół grypopodobny zapalenie błon śluzowych | | | |

| | | | | | |
|-----------------------|--|---|---|--|--|
| Badania diagnostyczne | zmniejszenie masy ciała wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy | przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz | przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi nieprawidłowe wartości INR nieprawidłowy poziom protrombiny | | |
|-----------------------|--|---|---|--|--|

[†] Działanie pożąpane, które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Te działania są niezbyt częste lub występują jeszcze rzadziej niż rzadko.

^{**} Zespół ręka-stopą odpowiada zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszawowej wg MedDRA.

[‡] Przypadki zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

4.3.7 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Nexavar powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

5 Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane.

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

^{*} Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

6 Rodzaj i jakość dowodów

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

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenwatynibu (Lenvima) w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego w porównaniu do sorafenibu, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|-----------------------------|---|
| Populacja (P) | Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu. |
| Interwencja (I) | Lenwatynib (Lenvima) w dawce: <ul style="list-style-type: none">• 8 mg (dwie kapsułki po 4 mg) raz na dobę u pacjentów o masie ciała <60 kg;• 12 mg (trzy kapsułki po 4 mg) raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg. |
| Komparator (C) | Sorafenib (Nexavar) w dawce: <ul style="list-style-type: none">• 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). |
| Efekty zdrowotne (O) | Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite,• przeżycie wolne od progresji,• odpowiedź na leczenie. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane. |
| Typ badań (S) | <ul style="list-style-type: none">• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,• badania dotyczące efektywności praktycznej,• opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy. |

Aneks 1. Program lekowy

LECZENIE RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (ICD-10 C 22.0)

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego. W przypadku pacjentów z marskością wątroby w wywiadzie ze zmianami o średnicy >1 cm możliwe jest odstępianie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w tomografii komputerowej (TC) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), z obrazowaniem w trzech fazach: tętniczej, żyłnej wrotnej i równowagi, ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wyłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub równowagi (zmiana hipodensyjna); 2) brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność; 3) stan sprawności 0-1 według WHO; | <p>Dawkowanie leku w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> | <p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia lemnwatynibem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie raka wątrobowokomórkowego histologiczne lub cytologiczne lub radiologiczne przy pomocy kontrastowej trójfazowej dynamicznej CT lub MRI (u pacjentów z marskością wątroby); 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, bilirubiny, albumin, AFP; aktywności AspAT, AlAT i fosfatazy alkalicznej w surowicy; 4) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego; 5) Tomografia Komputerowa jamy brzusznej, miednicy mniejszej i klatki piersiowej; 6) EKG; |

| | | |
|--|--|--|
| <p>4) czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh;</p> <p>5) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>6) wskaźniki morfologii krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,5 g/dl, liczba granulocytów większa lub równa $1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek większa lub równa $75 \times 10^9/l$; <p>7) wskaźniki czynności nerek - GFR > 30 ml/min wg Cockroft-Gault</p> <p>8) wskaźniki czynności wątroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 3 mg/dl, aktywność AspAT i AlAT mniejsze lub równe 5-krotności górnej granicy normy, stężenie albumin większe lub równe 2,8 g/dl, INR mniejsze lub równe 2,3 lub czas protrombinowy przedłużony o maksymalnie 6 sekund powyżej górnej granicy normy; <p>9) niestosowanie w przeszłości farmakologicznego leczenia przeciwnowotworowego z powodu raka wątrobowokomórkowego;</p> <p>10) u kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży na podstawie testu ciążowego.</p> | | <p>7) próba ciążowa (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>8) pomiar ciśnienia tętniczego.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczęcia kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny, bilirubiny, aktywności AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej w surowicy, pomiar ciśnienia tętniczego, inne - w razie wskazań klinicznych; nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): <ol style="list-style-type: none"> oznaczenie poziomu AFP w surowicy, oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy mniejszej tomografia komputerowa klatki piersiowej w przypadku stwierdzenia |
|--|--|--|

| | | |
|---|--|--|
| <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak udokumentowanego rozpoznania raka wątrobowokomórkowego zgodnie z kryteriami włączenia; 2) przebyta chemioterapia lub innego rodzaju farmakologiczne leczenie z powodu raka wątrobowokomórkowego; 3) możliwość zastosowania leczenia miejscowego raka wątrobowokomórkowego; 4) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 5) zajęcie przez nowotwór głównej gałęzi żyły wrotnej (Vp4) 6) stan sprawności 2-4 według WHO; 7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 8) stan po transplantacji wątroby 9) Stosowanie leków przeciwzakrzepowych wymagających monitorowania INR (możliwe stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej) 10) ciąża lub karmienie piersią; 11) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji (u mężczyzn lub u kobiet w okresie prokreacyjnym). | | <p>zmian mierzalnych w obrębie klatki piersiowej</p> <ol style="list-style-type: none"> e) EKG, f) inne badania - w razie wskazań klinicznych; <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |
|---|--|--|

| | | |
|--|--|--|
| <p>3. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lenwatinib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku; 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, w tym istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej; 4) rezygnacja świadczeniobiorcy. | | |
|--|--|--|

Spis rysunków

| | |
|--|----|
| Rys. 1. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.5. | 16 |
| Rys. 2. Wartości obciążenia chorobą z powodu raka wątroby w Polsce - dane z lat 1990-2017 rok..... | 17 |
| Rys. 3. Schemat terapii w zależności od stadium choroby wg wytycznych klinicznych. | 19 |

Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku wątrobowokomórkowym według UICC (7. edycja z 2010 roku). | 11 |
| Tab. 2. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku wątroby. | 11 |
| Tab. 3. Ocena w skali Childa-Pugha. | 12 |
| Tab. 4. Interpretacja wyniku w skali Childa-Pugha. | 12 |
| Tab. 5. Klasyfikacja Barcelońskiej Kliniki Raka Wątroby (BCLC). | 13 |
| Tab. 6. Zapadalność na nowotwory złośliwe wątroby (ICD-10: C.22) w Polsce..... | 14 |
| Tab. 7. Chorobowość nowotworów złośliwych wątroby (ICD-10: C.22) w Polsce..... | 15 |
| Tab. 8. Wartości obciążenia chorobą z powodu raka wątroby w Polsce - dane za 2017 rok. | 17 |
| Tab. 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. | 19 |
| Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. | 23 |
| Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. | 24 |
| Tab. 12. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lenwatinibem. | 29 |
| Tab. 13. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. | 32 |
| Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii raka wątrobowokomórkowego..... | 33 |
| Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla lenwatinibu. | 37 |
| Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów. | 41 |
| Tab. 17. Sposób i poziom finansowania sorafenibu ze środków publicznych (NFZ). | 43 |
| Tab. 18. Charakterystyka komparatorów – sorafenib. | 44 |
| Tab. 19. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sorafenibem. | 47 |
| Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. | 53 |

Bibliografia

- AASLD 2018** Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358-380.
- AG/CA 2016** Australian Government/Cancer Australia; Cancer Council. Optimal cancer care pathway for people with hepatocellular carcinoma. 2016.
- AHS 2020** Alberta Health Services. Clinical Practice Guideline GI-007 -Version 8. Hepatocellular Carcinoma. Effective Date: February, 2020.
- Altekruse 2009** Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *Journal of Clinical Oncology* 27, no. 9 (2009): 1485-1491.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- APASL 2017** Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, Tateishi R, Han KH, Chawla YK, Shiina S, Jafri W, Payawal DA, Ohki T, Ogasawara S, Chen PJ, Lesmana CRA, Lesmana LA, Gani RA, Obi S, Dokmeci AK, Sarin SK. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017 Jul;11(4):317-370.
- Bosetti 2008** Bosetti C., Levi F., Boffetta P., Lucchini F., Negri E., La V.C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology* 2008; 48: 137–145.
- Chang 2009** Chang M.H., You S.L., Chen C.J. i wsp. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J. Natl. Cancer Inst*. 2009; 101: 1348–1355.
- Chen 2006** Chen C.J., Yang H.I., Su J. i wsp. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73.
- Child 1964** CG. Child, JG. Turcotte. Surgery and portal hypertension.. „Major Probl Clin Surg”. 1, s. 1-85, 1964.
- ChPL Lenvima** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenvima [dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_pl.pdf; dostęp: 2020.05.18].
- ChPL Nexavar** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar [dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pl.pdf; dostęp: 2020.05.18].
- Clifford 2010** Clifford R.J., Zhang J., Meerzaman D.M. i wsp. Genetic variations at loci involved in the immune response are risk factors for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 2034–2043.
- Deugnier 1993** Deugnier Y.M., Guyader D., Crantock L. i wsp. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993; 104: 228–234.
- EASL 2018** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 69, 182-236 (2018).
- EASL-EASD-EASO 2016** European Association for the Study of the L., European Association for the Study of, D. & European Association for the Study of, O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64, 1388-402 (2016).

- El-Serag 1999** El-Serag H.B., Mason A.C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 745-750.
- El-Serag 2001** El-Serag H.B., Richardson P.A., Everhart J.E. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 2462-2467.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
- ESMO 2018** Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv238-iv255.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- GBD 2018** Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):524-548.
- Ghandi 2014** Gandhi S, Khubchandani S, Iyer R. Quality of life and hepatocellular carcinoma. *Journal of gastrointestinal oncology.* 2014 Jul 20;5(4):296-317.
- Globocan 2018** World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. Raport Globocan 2018. [Dostęp online: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>; dostep: 2020.05.18].
- Hsu 1991** Hsu I.C., Metcalf R.A., Sun T., Welsh J.A., Wang N.J., Harris C.C. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991; 350: 427-428.
- Iloeje 2006** Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Chen C.J. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-686.
- Ioannou 2007** Ioannou G.N., Splan M.F., Weiss N.S., McDonald G.B., Beretta L., Lee S.P. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 938-945.
- Jemal 2008** Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J. Clin.* 2008; 58: 71-96.
- Jung 2011** Jung K.S., Kim S.U., Ahn S.H. i wsp. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011; 53: 885-894.
- Krawczyk 2015** Krawczyk M., Stokes C.S., Romeo S., Lammert F. HCC and liver disease risks in homozygous PNPLA3 p.I148M carriers approach monogenic inheritance. *J. Hepatol.* 2015; 62: 980-981.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. [Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/>, dostep: 2020.05.18].
- Krzakowski 2009** Krzakowski M., Zieniewicz A., Habior A. i wsp. Rak wątrobowokomórkowy – rozpoznanie i leczenie. *Medycyna Praktyczna – Onkologia* 2009; 6: 73-78.
- Llovet 1999** Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38.
- Lok 2004** Lok A.S. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 supl. 1): S303-S309.

| | |
|-------------------------------|--|
| Lok 2009 | Lok A.S., Seeff L.B., Morgan T.R. i wsp. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. <i>Gastroenterology</i> 2009; 136: 138-148. |
| Marcellin 2008 | Marcellin P., Pequignot F., Delarocque-Astagneau E. i wsp. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. <i>J. Hepatol.</i> 2008; 48: 200-207. |
| Marreno 2005 | Marrero J.A., Fontana R.J., Fu S., Conjeevaram H.S., Su G.L., Lok A.S. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. <i>J. Hepatol.</i> 2005; 42: 218-224. |
| Masuzaki 2009 | Masuzaki R., Tateishi R., Yoshida H. i wsp. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. <i>Hepatology</i> 2009; 49: 1954-1961. |
| Medycyna Praktyczna | Medycyna Praktyczna Interna. Klasyfikacja Childa (zmodyfikowana przez Pugh'a) niewydolności wątroby. [Dostęp online: https://www.mp.pl/interna/table/B16.7.12-1 , dostęp: 2020.05.18]. |
| NCCN 2020 | National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hepatobiliary Cancer. Version 4.2020. |
| NFZ IV.2016 | http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html |
| NFZ IV.2017 | http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html |
| NFZ IV.2018 | http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. [dostęp online: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r ; dostęp: 2020.05.18]. |
| Parkin 2005 | Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. <i>CA Cancer J. Clin.</i> 2005; 55: 74-108. |
| Perlmutter 2006 | Perlmutter D.H. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. <i>Pediatr. Res.</i> 2006; 60: 233-238. |
| Polio 1985 | Polio J., Enriquez R.E., Chow A., Wood W.M., Atterbury C.E. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. <i>J. Clin. Gastroenterol.</i> 1989; 11: 220-224. |
| PTOK 2013 | Potemski P, Polkowski W (red.), Nowotwory pokarmowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. [aktualizacja na dzień 02.12.2015] |
| Pugh 1973 | RN. Pugh, IM. Murray-Lyon, JL. Dawson, MC. Pietroni i inni. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. „ <i>Br J Surg</i> ”. 60 (8), s. 646-9, sierpień 1973. |
| Raimondi 2009 | Raimondi S., Bruno S., Mondelli M.U., Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. <i>J. Hepatol.</i> 2009; 50: 1142-1154. |
| Rozporządzenie MZ 2012 | Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. |

- Rozporządzenie PE i Rady 2014** [Dostęp online: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN>, dostęp: 2020.05.18].
- SEER 2016** Cancer Stat Facts: Liver and Intrahepatic Bile Duct Cancer [Dostęp online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>, dostęp: 30.09.2019]..
- SHPTG 2016** Marcin Krawczyk, Michał P. Wasilewicz, Marek Hartleb, Maciej Krzakowski, Piotr Milkiewicz, Andrzej Habior, Bogna Górnicka, Lech Cierpka, Robert Król, Halina Cichoż-Lach, Joanna Raszeja-Wyszomirska oraz członkowie Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego – rekomendacje.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Red. Piotr Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Tanabe 2008** Tanabe K.K., Lemoine A., Finkelstein D.M. i wsp. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA* 2008; 299: 53-60.
- Tanaka 2008** Tanaka H., Imai Y., Hiramatsu N. i wsp. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148: 820-826.
- Trichopoulos 2011** Trichopoulos D., Bamia C., Lagiou P. i wsp. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 1686-1695.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- WHO DALY** World Health Organisation. Global Health Observatory Data. Disability-adjusted life years (DALYs). [dostęp online: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/daly_rates/text/en/, dostęp: 2020.05.18].
- Yang 2002** Yang H.I., Lu S.N., Liaw Y.F. i wsp. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 168-174.