



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Stivarga (regorafenib)
we wskazaniu: **rak wątrobowokomórkowy**
(ICD10: C22.0)

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

Nr: OT.412.6.2021

Data ukończenia: 17.02.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer AG.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (Adverse Events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCLC	Klasyfikacja Barcelona Clinic Liver Cancer
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (Confidence Interval)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (Complete Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group – 5-punktowa skala służąca do oceny stanu sprawności, przy czym wyższy wyn k oznacza większą niepełnosprawność
EHS	Przerzuty pozawątrobowe
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HBV	Wirusowe zapalenie wątroby typu B
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (ang. Hepatocellular carcinoma)
HCV	Wirusowe zapalenie wątroby typu C
HFS	Zespół dłoniowo-podeszwowy (inaczej zespół ręka-stopa)
HR	Hazard względny (Hazard Ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (Health Technology Assessment)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
MVI	inwazja m kronaczyniowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NMA	Metaanaliza sieciowa
ORR	Ogólna/Obiektywna odpowiedź na leczenie (Overall/Objective response rate)
OS	Przeżycie całkowite
PFS	Czas przeżycia bez progresji choroby
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (Randomized Clinical Trial)
SD	Odchylenie standardowe (Standard Deviation)
TACE	Przecewnikowa chemoembolizacja tętnicza (Transcatheter Arterial Chemoembolisation)
TARE	Radioembolizacja tętnicza (Transarterial Radioembolization)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	16
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	17
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	23
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	23

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.01.2021 r., znak PLD.4530.3503.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 25.01.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Zlecenie wystawione w związku z upływem trzech lat od wydania opinii nr 12/2017 z dnia 29 listopada 2017 r.

Najważniejsze informacje z opinii Konsultanta i opisu stanu klinicznego pacjenta:

- w opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. Tomasza Byrskiego: „wniosek jest merytorycznie uzasadniony”.
- *Wnioskowany pacjent leczony z powodu marskości wątroby od 4 lat.*
- *W grudniu 2019 r. zdiagnozowano HCC.*
- *08.01.2020 r. TACE - chemoembolizacja guza. Kontrolne badanie wykazało progresję zmiany (zmiana ogniskowa 2,2 cm).*
- *Pacjent od 23.04.2020 r. leczony sorafenibem w ramach programu lekowego. Kontrolne badanie obrazowe wykonane po 3 cyklach leczenia wskazywały na częściową odpowiedź. Leczenie kontynuowano. Kolejne kontrolne badanie obrazowe wskazują na progresję choroby, zanotowano znaczący wzrost AFP.*

Problem zdrowotny

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 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).

5-letnia przeżywalność po resekcji wątroby wynosi ~25%, a po przeszczepie ~80% (przy zachowaniu kryteriów mediolańskich – obecność jednej zmiany do 5 cm lub 3 zmian do 3 cm).

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączano 1 przegląd systematyczny wraz z metaanalizą sieciową (Delos Santos 2020) gdzie porównywano metody leczenia drugiej linii (regorafenib i kabozantynib) oraz ich skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z zaawansowanym HCC po niepowodzeniu sorafenibu.

Do przeglądu włączono dwa badania RCT (1280 pacjentów łącznie) i porównano je wykorzystując NMA – uwzględniono badania RESORCE (regorafenib vs. placebo) i CELESTIAL (kabozantynib vs. placebo). Spośród wszystkich 1280 pacjentów łącznie z obu badań 379 otrzymało regorafenib, 470 kabozantynib, a 431 placebo.

Skuteczność

W obu badaniach uzyskano lepsze wyniki wśród pacjentów leczonych badanymi interwencjami w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo; HR dla kabozantynibu wyniósł 0,76 (95% CI: 0,63 do 0,92), a dla regorafenibu 0,63 (95% CI: 0,50 do 0,79). Dla PFS HR dla kabozantynibu wyniósł 0,44 (95% CI: 0,36 do 0,52), a dla regorafenibu 0,43 (95% CI: 0,35 do 0,52). W ocenie odpowiedzi radiologicznej leczenie kabozantynibem skutkowało wyższym ORR niż placebo (RD: 3,6%; 95% CI: 1,7% do 5,6%), podobnie jak regorafenibem (RD: 6,6%; 95% CI: 2,3% do 10,8 %). Porównanie pośrednie (NMA) kabozantynibu i regorafenibu wykazało, iż oba leki miały podobne wyniki OS (HR: 1,21; 95% CI: 0,90 do 1,62). Skuteczność kabozantynibu i regorafenibu była

również podobna w odniesieniu do PFS (HR: 1,02; 95% CI: 0,78 do 1,34) i ORR (RD: -3,0% 95% CI: -7,6% do +1,7%).

Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich 1280 pacjentów. Porównywanymi AE stopnia 3/4 były: HFS, nadciśnienie, AST, zmęczenie, biegunka, anoreksja i anemia. Analiza NMA kabozantynibu i regorafenibu wykazała podobną częstość występowania nadciśnienia, podwyższonego poziomu AST, zmęczenia i anemii.

Stosowanie kabozantynibu w porównaniu z regorafenibem ma nieco większe ryzyko wystąpienia HFS stopnia 3/4 (RD: 5%; 95% CI: 0,1% do 9,8%), a także większe ryzyko biegunki (RD: 4,8%; 95% CI: 1,1% do 8,5%) i anoreksji (RD: 4,4%; 95% CI: 0,8% do 8,0%).

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

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

Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nierefundowanym komparatorem będzie **kabozantynib** (Cabometyx).

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli leczenia (12 tygodni) jednego pacjenta produktem Stivarga wynosi ████████ PLN (brutto).

Wyliczony na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ koszt analogicznego czasu leczenia produktem Cabometyx wynosi około 83 tys. PLN (brutto).

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

Na podstawie przyjętych założeń (opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej otrzymanej w ramach prac nad opracowaniem OT.422.11.2017) koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u **50 pacjentów** przez okres 12 tygodni (3 cykle leczenia) wyniesie: ████████ PLN.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.01.2021 r., znak PLD.4530.3503.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 25.01.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Zlecenie wystawione w związku z upływem trzech lat od wydania opinii nr 12/2017 z dnia 29 listopada 2017 r.

Do zlecenia MZ załączono opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. Tomasza Byrskiego: „w związku z otrzymanym pismem odnośnie wydania opinii dotyczącej możliwości kontynuacji leczenia preparatem Stivarga stwierdzam, że wniosek jest merytorycznie uzasadniony”. Ponadto prof. Byrski załączył opis i wyniki badania RESORCE, dotyczącego porównania regorafenibu z placebo u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym.

Załączono także opis stanu klinicznego pacjenta:

„Wnioskowany pacjent leczony z powodu marskości wątroby od 4 lat w SPWSZ w Szczecinie. Pozostawał pod stałą opieką hepatologów. W grudniu 2019 przeprowadzono szeroką diagnostykę i w badaniu TK j. brzusznej opisano zmianę odpowiadającą HCC. 8.01.2020 TACE - chemoembolizacja guza. Kontrolne badanie TK jamy brzusznej wykazało progresję zmiany (zmiana ogniskowa 2,2 cm). Pacjent został zakwalifikowany do programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego sorafenibem”. Od 23.04.2020 był leczony sorafenibem. Kontrolne badanie obrazowe wykonane po 3 cyklach leczenia wskazywały na częściową odpowiedź. Leczenie kontynuowano. Kolejne kontrolne badanie obrazowe wskazują na progresję choroby, zanotowano znaczący wzrost AFP.

W Polsce obecnie lek nie jest objęty refundacją. Przy progresji choroby brak możliwości zastosowania leków z dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych”.

W 2017 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP 166/2017¹). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne.

Regorafenib (produkt Stivarga) nie jest aktualnie refundowany w analizowanym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

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: środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne, alkohol) i palenie tytoniu. Inne czynniki ryzyka rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne (niedobór α 1-antytrypsyny, hemochromatoza, porfiria późna skórna) i cukrzyca.

W marskiej wątrobie HCC rozwija się etapowo – od guzków regeneracyjnych i hiperplastycznych (o średnicy ~ 1 mm), poprzez guzki dysplastyczne (3-15 mm) do zmian nowotworowych (przy średnicy guza <1 cm ryzyko, że doszło do rozwoju HCC, wynosi 10-50%). HCC cechuje szczególna skłonność do tworzenia ognisk satelitarnych.

Klasyczna postać HCC w nieuszkodzonej wątrobie występuje rzadko; większość przypadków bez marskości wątroby to tzw. wariant włóknisto-blaszkowy HCC (ang. fibrolamellar carcinoma), rozwijający się głównie u młodych ludzi (w wieku 20-30 lat), bez związku z zakażeniem wirusami hepatotropowymi; nie towarzyszy mu zwiększone stężenie AFP w surowicy. Ta postać stanowi 1-9% wszystkich HCC.

¹ Stivarga, regorafenib, tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5229-166-2017-zlc>

Źródło: Szczeklik 2017

Etiologia i patogenez

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).

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że u 1/3 chorych z marskością wątroby wystąpi HCC, z czego u 1–8% w ciągu roku (w zakażeniu HBV i HCV — odpowiednio 2% i 3–8% chorych). Ryzyko rozwoju HCC jest większe u chorych z trombocytopenią i obecnością żyłaków przełyku oraz mężczyzn i osób starszych. Ryzyko wystąpienia HCC jest również związane z wartością ciśnienia wrotnego oraz zaawansowaniem włóknienia wątroby w pomiarach elastograficznych. Maksymalnie 15% przypadków HCC można przypisać innym czynnikom etiologicznym, które najczęściej prowadzą również do marskości wątroby. Należą do nich:

- alkoholizm,
- dziedziczne choroby metaboliczne (np. hemochromatoza lub niedobór alfa-1-antytrypsyny oraz zespół metaboliczny odpowiedzialny za występowanie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby).

Za czynniki ryzyka HCC uznano:

- otyłość,
- cukrzycę,
- stłuszczenie wątroby.

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.

Źródło: Krawczyk 2015; EASL 2018

Ocena stadium zaawansowania

Zaawansowanie HCC mierzone jest przy pomocy klasyfikacji barcelońskiej (tabela poniżej).

Tabela 1. Klasyfikacja Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) chorych na raka wątrobowokomórkowego (HCC) wraz z ocenianymi parametrami [Krzakowski 2009]

Stopień	Oceniane parametry
0- Bardzo wczesny	
A- Wczesny	Naciekanie żyły wrotnej, przerzuty, patomorfologia, klasyfikacja według Okuda*
B- Średnio zaawansowany	Klasyfikacja Child-Pugh, nadciśnienie wrotne, stężenie bilirubiny
C- zaawansowany	Stopień sprawności (0–5) według skali WHO
D- końcowy	

*nowotwór zajmuje < lub > niż 50% mięszu wątroby; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

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.

Źródło: Krzakowski 2009, Child 1964; Pugh 1973

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 ok 3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 mężczyzn/rok). W różnych krajach świata występuje z różną częstością, np. w Azji Południowo-Wschodniej ~30/1000 000 mężczyzn i ~13/1000 000 kobiet, a w Europie, Ameryce i Australii – 2-5/1000 000 u obu płci.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu 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.

Tabela 2. Chorobowość nowotworów złośliwych wątroby (ICD-10: C22) w Polsce

	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: Szczeklik 2017, Globocan 2018

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. Objawy zaawansowanego raka obejmują:

- postępujące wyniszczenie;
- ból brzucha;
- uczucie pełności w nadbrzuszu;
- brak apetytu;
- powiększenie obwodu brzucha związane z wystąpieniem wodobrzusza;
- obrzęki kończyn dolnych;
- żółtaczką;
- gorączką;
- krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Nagle 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.

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.

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.

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

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. Przeżycie zmniejsza się wraz z postępem choroby, a tylko 3,1% pacjentów z odległymi przerzutami przeżywa więcej niż 5 lat.

Źródło: Szczeklik 2016, Globocan 2018

Leczenie i cele leczenia

Podstawową metodą leczenia raka wątrobowokomórkowego jest chirurgia. We wczesnych stadiach choroby możliwa jest resekcja, jednakże w przypadku marskiej wątroby niezbędna jest wiarygodna ocena czy pozostawiony miąższ będzie adekwatny do podjęcia swojej funkcji. U pacjentów spełniających tzw. kryteria mediolańskie rozważa się transplantację narządu, co stanowi radykalną metodę leczenia zarówno nowotworu, jak i marskości. W przypadku chorych u których istnieją przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego lub u chorych oczekujących na przeszczep czy resekcję (tzw. leczenie pomostowe) zastosowanie znajdują metody miejscowej ablacji: termicznej prądem wysokiej częstotliwości (radiofrekwency ablation), laserowej, krioablacji czy chemoembolizacji tętniczej (TACE, transarterial chemoembolization).

Radioterapia w leczeniu raka wątrobowokomórkowego RCC ma ograniczone zastosowanie z uwagi na możliwość wystąpienia zespołu RILD (Radiation Induced Liver Disease), czyli indukowaną przez radioterapię postać

podostrego uszkodzenia wątroby. Rozwój technik zwiększających precyzję podania dawki terapeutycznej pozwala jednak na ochronę tkanek zdrowych i ograniczenie działań niepożądanych. Radioterapię można rozważyć również w przypadku leczenia przerzutów raka wątrobowokomórkowego do innych narządów.

Do leczenia systemowego w przypadku raka wątroby kwalifikowani są głównie chorzy, u których nie jest możliwe leczenie miejscowe lub pacjenci mający progresję po leczeniu miejscowym. Schematy klasycznej chemioterapii (doksorubicyna, pochodne platyny, fluoropirymidyn, GCB, antracykliny) nie poprawiają istotnie rokowania i wiążą się z toksycznością.

Lekiem celowanym o udowodnionej skuteczności, akceptowalnej toksyczności oraz rekomendowanym w pierwszym rzucie leczenia raka wątrobowokomórkowego jest sorafenib – inhibitor kinaz o działaniu przeciwaproliferacyjnym i przeciwangiogennym.

Źródło: Hartke 2017, Szczeklik 2017

Rokowanie

5-letnia przeżywalność po resekcji wątroby wynosi ~25%, a po przeszczepie ~80% (przy zachowaniu kryteriów mediolańskich – obecność jednej zmiany do 5 cm lub 3 zmian do 3 cm). Według Prof. M. Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „Rokowanie chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego z niepowodzeniem leczenia sorafenibem poddawanych jedynie objawowemu postępowaniu jest złe (przeżycie – około 7-8 miesięcy)”.

Źródło: OT.422.11.2017

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższych tabelach przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję w ramach prac nad opracowaniem OT.422.11.2017 (Stivarga we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy).

Przedstawiona opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	Tak*
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	Tak*

*Uzasadnienie: Leczenie regorafenibem może u niewielkiej części chorych (około 10-15%) spowodować wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i poprawić jakość życia.

Tabela 4. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		x

	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

2.3. Oceniana technologia

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Stivarga]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Stivarga, tabletki powlekane á 40 mg	
Wnioskowane wskazanie	rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0)	
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt leczniczy Stivarga jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC), uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub anty-EGFR; z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors, GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem; z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma, HCC), którzy wcześniej byli leczeni sorafenbem. 	
Wnioskowane dawkowanie	Zlecenie MZ	4x40 mg / dobę
	ChPL Stivarga	Zalecana dawka regorafenibu to 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku. Ten 4-tygodniowy okres jest nazywany cyklem leczenia.
Droga podania	podanie doustne	
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle leczenia	

Źródło: Zlecenie MZ, ChPL Stivarga (data ostatniej aktualizacji: 15.10.2019 r.)

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania regorafenibu we wnioskowanym wskazanej populacji pacjentów wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.01.2021 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, leczeni wcześniej sorafenibem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Regorafen b	
Komparator (C)	Dowolny	
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączano 1 przegląd systematyczny wraz z metaanaliza sieciową (NMA):

- **Delos Santos 2020** – porównujący metody leczenia drugiej linii oraz ich skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z zaawansowanym HCC po niepowodzeniu sorafenibu.

Tabela 7. Skrócona charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Delos Santos 2020</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Badanie: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa (NMA)</p> <p>Cel badania: identyfikacja metod leczenia drugiej linii oraz porównanie ich skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z zaawansowanym HCC po niepowodzeniu sorafenibu</p> <p>Interwencja/komparator: terapie stosowane w II linii leczenia HCC</p> <p>Zakres wyszukiwania: Medline, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz American Society of Clinical Oncology (ASCO) od 2007 do lutego 2018.</p>	<p>Kryteria włączenia do NMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne III fazy, do których włączano pacjentów z zaawansowanym HCC, u których nie powiodło się leczenie sorafenibem, oraz w których badano terapię systemową drugiej linii • randomizowane badania kontrolowane, w których analizowano korzyści dotyczące przeżycia całkowitego (OS) lub przeżycia wolnego od progresji (PFS) 	<p>Analizowane punkty końcowe: Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), <p>W odniesieniu do porównań subpopulacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS i PFS (Azjaci vs. inne regiony) • występowanie przerzutów pozawątrobowych z inwazją makronaczyń vs. bez,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Do NMA włączono 2 badania: CELESTIAL (kabozantynib vs. placebo) i RESORCE (regorafen b vs. placebo)		<ul style="list-style-type: none"> przyczyna choroby: zapalenie wątroby typu B (HBV) vs. zapalenie wątroby typu C (HCV). Bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none"> AE stopnia 3/4 – zespół dłoniowo-podeszwy, nadciśnienie, podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST), zmęczenie, biegunka, anoreksja i anemia.

Ograniczenia badań i analizy

- Brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących regorafenib z kabozantynibem w II linii leczenia u pacjentów z HCC po nieskutecznym leczeniu sorafenibem.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Delos Santos 2020

Metodyka badania

Przeprowadzono systematyczny przegląd randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) w celu zidentyfikowania badań RCT III fazy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pacjentów z zaawansowanym HCC po niepowodzeniu leczenia sorafenibem. Zidentyfikowano dwa badania RCT (1280 pacjentów łącznie) i porównano je wykorzystując NMA - RESORCE (regorafenib vs. placebo) i badanie CELESTIAL (kabozantynib vs. placebo).

Badanie RESORCE porównywało regorafenib z placebo jako terapię drugiego rzutu u pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu sorafenibem. W badaniu CELESTIAL porównano kabozantynib z placebo jako terapię drugiego rzutu u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej sorafenib. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w obu badaniach była podobna. Jedną różnicę stanowił fakt, iż w badaniu RESORCE pacjenci mieli progresję choroby podczas terapii sorafenibem, podczas gdy pacjenci w badaniu CELESTIAL mogli przerwać stosowanie sorafenibu z powodu toksyczności zanim nastąpiła progresja choroby. Ponadto, niewielka liczba pacjentów w badaniu CELESTIAL miała wcześniej więcej niż 1 terapię systemową przed przystąpieniem do badania. Ramiona placebo w obu badaniach miały podobną medianę OS (7,8 miesiący w badaniu RESORCE w porównaniu z 8,0 w CELESTIAL) i PFS (1,5 miesiąca w RESORCE vs. 1,9 miesiąca w CELESTIAL). Badania były podobne pod względem wyboru głównego punktu końcowego i projektu badania (podwójnie ślepa próba i kontrola placebo).

W badaniu RESORCE pacjenci otrzymywali najlepszą opiekę wspomagającą plus regorafenib doustnie w dawce 160 mg lub placebo raz dziennie przez 1-3 tygodnie każdego 4-tygodniowego cyklu. W badaniu CELESTIAL pacjenci otrzymywali kabozantynib doustnie w dawce 60 mg raz na dobę lub placebo do momentu wystąpienia toksyczności lub braku korzyści klinicznych. Spośród wszystkich 1280 pacjentów łącznie z obu badań 379 otrzymywało regorafenib, 470 kabozantynib, a 431 placebo.

Wyniki

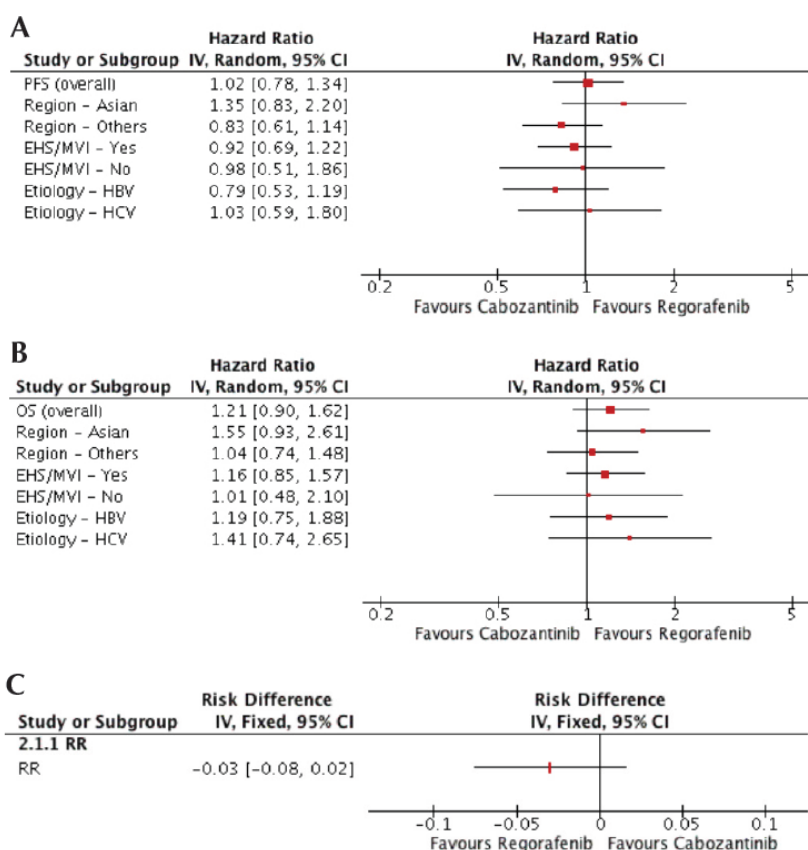
W obu badaniach uzyskano lepsze wyniki dla OS wśród pacjentów leczonych badanymi interwencjami (regorafenib i kabozantynib) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo - HR dla kabozantynibu wyniósł 0,76 (95% CI: 0,63 do 0,92), a dla regorafenibu 0,63 (95% CI: 0,50 do 0,79). Dla PFS HR dla kabozantynibu wyniósł 0,44 (95% CI: 0,36 do 0,52), a dla regorafenibu 0,43 (95% CI: 0,35 do 0,52) w porównaniu do placebo. W ocenie odpowiedzi radiologicznej leczenie kabozantynibem skutkowało wyższym ORR niż placebo (RD: 3,6%; 95% CI: 1,7% do 5,6%), podobnie jak regorafenibem (RD: 6,6%; 95% CI: 2,3% do 10,8 %).

Wykonane przez autorów publikacji porównanie pośrednie (NMA) kabozantynibu i regorafenibu wykazało, iż oba leki miały podobne wyniki OS (HR: 1,21; 95% CI: 0,90 do 1,62). Skuteczność kabozantynibu i regorafenibu była również podobna w odniesieniu do PFS (HR: 1,02; 95% CI: 0,78 do 1,34) i ORR (RD: -3,0%; 95% CI: -7,6% do +1,7%). Analizy podgrup wyników OS i PFS w odniesieniu do rodzaju regionu pochodzenia (Azja vs inne regiony), przerzutów poza wątrobę/inwazji mikronaczyniowej i przyczyn HCC były zgodne z ogólnymi wynikami.

Tabela 8. Dane demograficzne pacjentów i ich charakterystyka wyjściowa

Variable	CELESTIAL trial	RESORCE trial
Comparators	Cabozantinib vs. placebo	Regorafenib vs. placebo
Primary outcome	Overall survival	Overall survival
Participants (n)	707	573
Median age (years)	64	63
Sex (%)		
Men	81	88
Women	19	12
Region (%)		
Asia	25	38
Others	75	62
Cause (%)		
HBV	38	38
HCV	24	21
Other	38	41
EHS or MVI, or both (%)		
Yes	85	81
No	15	19

HBV - wirusowe zapalenie wątroby typu B; **HCV** - wirusowe zapalenie wątroby typu C; **EHS** - przerzuty poza wątrobowe; **MVI** - inwazja mikronaczyniowa



Rysunek 1. (A) PFS i (B) OS - analizy wyników badania w podgrupach. (C) Risk difference response rates dla kabozantynibu i regorafenibu

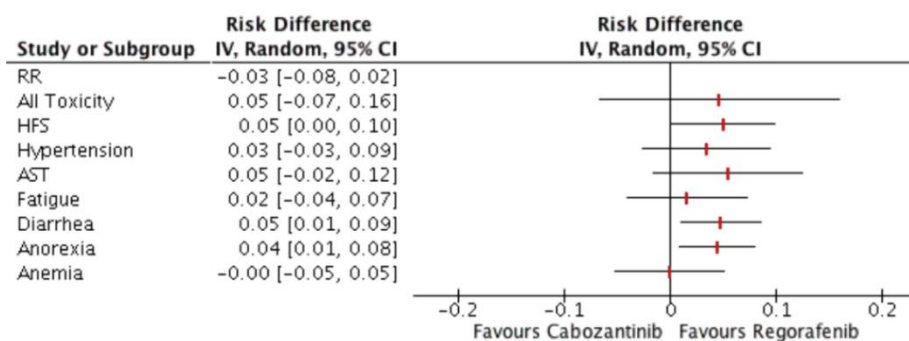
CI – przedział ufności; **EHS** – przerzuty pozawątrobowe; **MVI** – inwazja mikronaczyniowa; **HBV** – wirusowe zapalenie wątroby typu B; **HCV** – wirusowe zapalenie wątroby typu C.

Bezpieczeństwo

W badaniu RESORCE najczęściej występującymi AE regorafenibu były nadciśnienie, HFS, zmęczenie i biegunka. W badaniu CELESTIAL najczęstszymi AE 3/4 stopnia dla kabozantynibu były zespół dłoniowo-podeszwowy (HFS), nadciśnienie, zwiększony poziom AST, zmęczenie, biegunka, osłabienie i zmniejszony apetyt.

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich 1280 pacjentów. Porównywanymi AE stopnia 3/4 były: HFS, nadciśnienie, AST, zmęczenie, biegunka, anoreksja i anemia. Analiza NMA kabozantynibu i regorafenibu wykazała podobną częstość występowania nadciśnienia, podwyższonego poziomu AST, zmęczenia i anemii.

Zgodnie z wykonanym przez autorów publikacji porównaniem pośrednim (NMA) stosowanie kabozantynibu w porównaniu z regorafenibem wykazywało nieco większe ryzyko wystąpienia HFS stopnia 3/4 (RD: 5%; 95% CI: 0,1% do 9,8%), a także większe ryzyko biegunki (RD: 4,8%; 95% CI: 1,1% do 8,5%) i anoreksji (RD: 4,4%; 95% CI: 0,8% do 8,0%).



Rysunek 2. Analiza bezpieczeństwa

Wnioski autorów badania

Porównanie pośrednie kabozantynibu z regorafenibem wykazało podobną skuteczność w odniesieniu do przeżycia całkowitego u pacjentów z HCC po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu sorafenibem. Nieco większą toksyczność obserwowano w przypadku kabozantynibu. Niezbędne są jednak bezpośrednie porównania między terapiami drugiej linii aby w przyszłości podejmować najkorzystniejsze decyzje dotyczące leczenia pacjentów z zaawansowanym HCC.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL Stivarga

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga opiera się na danych pochodzących od ponad 4 800 leczonych pacjentów w badaniach klinicznych, w tym danych z kontrolowanych placebo badań fazy III dla 636 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC), 132 pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) i 374 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Profil bezpieczeństwa regorafenibu w tych badaniach był zgodny z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa z badania fazy III B prowadzonego u 2872 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których choroba rozwinęła się po leczeniu terapią standardową.

Najpoważniejsze działania niepożądane leku u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i zakażenia.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ból, zespół ręka-stop, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Stivarga regorafenib „*jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów:*

- *z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC), uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub anty-EGFR;*
- *z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors, GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem;*
- *z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma, HCC), którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem.”*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Dnia 27.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
 - Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SHPTG)
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO)
 - European Association for the Study of the Liver (EASL).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2018, aktualizacja: 2019, 2020 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia w przypadku zaawansowanego HCC.</u></p> <p>Nie wykazano, żeby chemioterapia poprawiała przeżywalność w badaniach z randomizacją i nie jest zalecana jako standard leczenia [I, C].</p> <p>Sorafen b to standard opieki nad pacjentami z zaawansowanym HCC i chorymi w stopniu pośrednim (BCLC B), którzy nie kwalifikują się do terapii loko-regionalnych lub mają progresję pomimo terapii loko-regionalnych. Jest zalecany u pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby i ECOG PS 0-2 [I, A].</p> <p>Lenwatynib wykazał nie mniejszą skuteczność w porównaniu z sorafenibem i można go uznać za leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym HCC bez inwazji żyły wrotnej, inwazji kanałów żółciowych i ≥50% zajęcia guzem całkowitej objętości wątroby, do czasu rejestracji EMA [I, A].</p> <p><u>Regorafenib</u> jest standardem opieki dla pacjentów z zaawansowanym HCC, którzy tolerowali sorafenib, ale u których postępowała choroba. Jest zalecany u pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby i ECOG PS 0-1 [I, A].</p> <p>Kabozantynib można rozważyć u pacjentów z postępującą chorobą po jednej lub dwóch terapiach ogólnoustrojowych z dobrze zachowaną czynnością wątroby i ECOG PS 0-1. Został zarejestrowany przez EMA pod koniec 2018 r. [I, A].</p> <p>Ramucyrumab można rozważyć u pacjentów w drugiej linii leczenia z początkowym AFP ≥ 400 ng / ml, dobrze zachowaną czynnością wątroby i ECOG PS 0-1, nie zatwierdzony dotychczas przez EMA [I, A].</p> <p>Immunoterapię niwolumabem i pembrolizumabem można rozważyć u pacjentów, którzy nie tolerują inhibitorów kinazy tyrozynowej lub którzy mieli progresję po takim leczeniu, do czasu rejestracji EMA [III, B]. Aby uzyskać ostateczne zalecenie, należy poczekać na wyniki randomizowanych prób.</p> <p><i>Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane</i></p>
<p>EASL 2018 (Europa)</p>	<p><u>Terapie ogólnoustrojowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ I linia terapii <ul style="list-style-type: none"> • Sorafen b 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). • Lenwatynib wykazał nie gorszą skuteczność od sorafenibu i jest również zalecany w leczeniu pierwszego rzutu HCC. Jest wskazany u pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby (Child-Pugh A), dobrym stanem sprawności i zaawansowanymi nowotworami - BCLC-C bez inwazji żyły wrotnej głównej - lub pacjentów z guzami wcześniejszego stadium postępującymi po terapii loko-regionalnej (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne). ➢ II linia terapii <ul style="list-style-type: none"> • <u>Regorafenib</u> jest zalecany jako leczenie drugiego rzutu dla pacjentów tolerujących sorafenib, lecz u których nastąpiła progresja w czasie stosowania sorafen bu oraz z dobrze zachowaną czynnością wątroby (Child-Pugh A) i dobrym stanem funkcjonalnym (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> W ostatnim czasie wykazano korzyści w porównaniu z placebo w zakresie przeżywalności po zastosowaniu kabozantynibu u pacjentów z HCC. W oparciu o niekontrolowane, ale obiecujące dane, terapia immunologiczna za pomocą niwolumabu została zatwierdzona przez FDA w leczeniu drugiego rzutu. Obecnie dane nie są wystarczająco dojrzałe, aby wydać jasne zalecenie (jakość dowodów umiarkowana, zalecenie słabe). <p>Nie zaleca się leczenia, w przypadku którego nie udało się osiągnąć punktów końcowych w badaniach z randomizacją. Konieczne są dalsze badania kliniczne, aby potwierdzić tezy <i>non-inferiority</i> lub wszelkie trendy większej skuteczności zidentyfikowane w analizach podgrup (jakość dowodów wysoka). Radioembolizacja TARE (transarterial radioembolization), w połączeniu z systemową terapią jest badana. 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: 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 oszacowania niska - małe badania, retrospektywne badania obserwacyjne, rejestry - jakiegokolwiek oszacowanie efektów jest obarczone niepewnością. Siła zalecenia: silne - słownictwo związane z siłą zalecenia: „należy”, „powinno się”, „EASL rekomenduje” słabe - słownictwo związane z siłą zalecenia: „można”, „EASL sugeruje”.</i></p>
<p>SHPTG 2016 (Polska)</p>	<p><u>Leczenie systemowe i paliatywne</u></p> <p>➤ Sorafen b jest metodą systemowego leczenia pierwszej linii chorych z zaawansowanym HCC (BCLC-C) i dobrą funkcją wątroby (Child-Pugh A). Lek jest także zalecany w przypadku progresji nowotworu pierwotnie leczonego metodami loko-regionalnymi.</p> <p>Nie ma obecnie markerów serologicznych ani molekularnych przewidujących odpowiedź na leczenie sorafenibem.</p> <p>Nie ma obecnie leczenia drugiej linii u chorych, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerują sorafenibu.</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 przeciwandrogenowe i ziołowe nie są zalecane w leczeniu HCC.</p>
<p>PTOK 2013, aktualizacja: 2015 (Polska)</p>	<p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</u></p> <p>Jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia, jest sorafen b (800 mg dziennie doustnie w 2 dawkach). Jego skuteczność w porównaniu z placebo u chorych w dobrym stanie sprawności (stopnie 0–1 wg klasyfikacji WHO) i z zachowaną funkcją wątroby (Child-Pugh A) wykazano w dwóch próbach z losowym doborem chorych.</p> <p>Niewydolność wątroby (Child-Pugh C) wyklucza aktywne leczenie systemowe; w takim przypadku jedyną opcją terapeutyczną jest staranne postępowanie objawowe.</p> <p>Nie ustalono zalecanego sposobu prowadzenia obserwacji po leczeniu radykalnym. Badania dodatkowe wykonuje się w zależności od występujących objawów klinicznych.</p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, **SHPTG** – Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, **EASL** – European Association for the Study of the Liver, **ESMO** – European Society For Medical Oncology, **TARE** – radioembolizacja tętnicza, **BCLC** – klasyfikacja barcelońska (Barcelona Clinic Liver Cancer).

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Wybór komparatorów został dokonany na podstawie wytycznych klinicznych przedstawionych powyżej.

Polskie wytyczne SHPTG (z 2016 r.) wskazują, że „nie ma obecnie leczenia drugiej linii u chorych, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerują sorafenibu”. Europejskie wytyczne (ESMO 2020 i EASL 2018) natomiast jako leczenie drugiej linii wymieniają: kabozantynib, ramucyrumab i niwolumab.

U pacjenta objętego zleceniem MZ nie podano informacji dotyczących stężenia alfa fetoproteiny (AFP) w surowicy, natomiast zgodnie z wytycznymi klinicznymi (oraz ChPL produktu Cyramza) ramucyrumab „jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym leczonych przednio sorafenibem, u których stężenie AFP w surowicy wynosi ≥ 400 ng/ml”, w związku z czym nie wiadomo czy pacjent będzie mógł przyjąć lek, co powoduje wykluczenie ramucyrumabu z puli potencjalnych komparatorów. Zgodnie z wytycznymi europejskimi odnośnie niwolumabu „obecnie dane nie są wystarczająco dojrzałe, aby wydać jasne zalecenie (jakość dowodów umiarkowana, zalecenie słabe)”. Wskazania rejestracyjne leków Opdivo (niwolumab) nie obejmują aktualnie leczenia raka

wątrobowokomórkowego, zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA)².

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

Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nierefundowanym komparatorem będzie **kabozantynib** (Cabometyx).

² Opdivo <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo> data ostatniej aktualizacji ChPL: 14.12.2020 r.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Stivarga

Produkt	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 cykli* terapii [PLN]
Stivarga (regorafenib) tabl. pow., 40 mg, 84 tabl.	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████ (netto)** ██████ (brutto) ^A	██████ (netto)** ██████ (brutto) ^A
Cabometyx (kabozantynib) ³ tabl. pow., 60 mg, 30 szt.	Obwieszenie MZ z dnia 21 grudnia 2020 r.	29 665,44 (brutto) ^B	83 063,23 [^] (brutto) ^B

* we wniosku „planowany okres terapii” wynosi „3 cykle”; zgodnie z ChPL Stivarga „zalecana dawka regorafenibu to 160 mg przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku. Ten 4-tygodniowy okres jest nazywany cyklem leczenia.” - tj. **wnioskowany okres leczenia wynosi 12 tygodni.**

** wartość z wniosku załączonego do zlecenia MZ

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

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

[^] uwzględniając: okres leczenia zgodny z wnioskiem (tj. 12 tygodni) i dawkowanie zgodne z ChPL Cabometyx (60 mg raz na dobę)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli leczenia (12 tygodni) jednego pacjenta produktem Stivarga wynosi ██████ PLN (brutto).

Wyliczony na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ koszt leczenia produktem Cabometyx wynosi ok. 83 tys. PLN (brutto).

³ Uwzględniona postać: Cabometyx, tabl. pow., 60 mg, 30 szt., EAN: 03582186003961.

Dawkowanie zgodnie z ChPL Cabometyx: „Zalecana dawka produktu Cabometyx w RCC i HCC wynosi 60 mg raz na dobę.”

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

Wg opinii, ankietowanego przez Agencję w ramach prac nad opracowaniem OT.422.11.2017 (Stivarga we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy), eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, populacja docelowa mogłaby liczyć **50** pacjentów.

Tabela 11. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3 cykli brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 50 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 50 pacjentów przez okres 12 tygodni (3 cykle leczenia) wyniesie: ██████████ PLN.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

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

8. Piśmiennictwo

Badania	
Delos Santos 2020	S Delos Santos, S Udayakumar, A Nguyen, YJ Ko, S Berry M Doherty, KKW Chan. A systematic review and network meta-analysis of second-line therapy in hepatocellular carcinoma. <i>Curr Oncol.</i> 2020 Dec;27(6):300-306. doi: 10.3747/co.27.6583. Epub 2020 Dec 1
Problem zdrowotny	
Hartke 2017	Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. <i>Semin Diagn Pathol.</i> 2017 Mar;34(2):153-159
Globocan 2018	World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. Raport Globocan 2018. [Dostęp online: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table ; dostęp: 2021.01.14].
Child 1964	CG. Child, JG. Turcotte. Surgery and portal hypertension.. „Major Probl Clin Surg”. 1, s. 1–85, 1964.
EASL 2018	European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Hepatology</i> 69, 182-236 (2018).
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. <i>J. Hepatol.</i> 2015; 62: 980–981.
Krzakowski 2009	Krzakowski M., Zieniewicz A., Habiór A. i wsp. Rak wątrobowokomórkowy — rozpoznanie i leczenie. <i>Medycyna Praktyczna — Onkologia</i> 2009; 6: 73–78.
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika 2016. Red. Piotr Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
Szczeklik 2017	Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2017.
Rekomendacje kliniczne	
EASL 2018	European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Hepatology</i> 69, 182-236 (2018).
ESMO 2018/2019/2020	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. <i>Ann Oncol.</i> 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv238-iv255.
SHPTG 2016	Marcin Krawczyk, Michał P. Wasilewicz, Marek Hartleb, Maciej Krzakowski, Piotr Milkiewicz, Andrzej Habiór, Bogna Górnicka, Lech Cierpka, Robert Król, Halina Cichoż-Lach, Joanna Raszeja-Wyszomirska oraz członkowie Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego — rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. <i>Gastroenterologia Kliniczna</i> 2015, tom 7, nr 3, 65–89
PTOK 2013/2015	Potemski P, Po kowski W (red.), Nowotwory pokarmowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. [aktualizacja na dzień 02.12.2015].
Pozostałe publikacje	
ChPL Stivarga	ChPL Stivarga (data ostatniej aktualizacji: 15.10.2019 r.) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stivarga

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 28.01.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	(cancer[Title/Abstract] OR (carcinoma[Title/Abstract] OR neo-plasm [Title/Abstract]) AND (hepatic [Title/Abstract] OR liver [Title/Abstract]))	144 086
2.	hepatocarcinoma [Title/Abstract] OR hepatocellular carcinoma [Title/Abstract] OR HCC [Title/Abstract]	100 247
3.	Carcinoma, Hepatocellular [MeSH Terms]	86 976
4.	#1 OR #2 OR #3	209 739
5.	Stivarga [Title/Abstract] OR regorafen b [Title/Abstract]	1 228
6.	"bay 73 4506" OR "bay 73-4506" OR "bay 734506" OR "bay73 4506" OR "bay73-4506" OR "bay734506"	23
7.	#5 OR #6	1 230
8.	#4 AND #7	424