



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wnioski o objęcie refundacją
leków Cabometyx (kabozantynib)
w ramach programu lekowego „Leczenie raka
wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji
czynnej kabozantynibu (ICD-10: C 22.0)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.65.2019

Data ukończenia: 17.01.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Ipsen Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen Poland Sp. z o.o. 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ipsen Poland Sp. z o.o.

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 2018 r., poz.1330 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: osoba fizyczna.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
b.d.	brak danych
BCLC	klasyfikacja Barcelona Clinic Liver Cancer
BIA	Analiza wpływu na budżet
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DIC	<i>Deviance Information Criterion</i>
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group – 5-punktowa skala służąca do oceny stanu sprawności, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
ESMO	European society for medical oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCC	rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik k kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	Nie dotyczy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Ogólna/Obiektywna odpowiedź na leczenie (Overall/Objective response rate)

OS	Przeżycie całkowite
PD	Progresja choroby (Progression disease)
PFS	Czas przeżycia bez progresji choroby
PKB	Produkt krajowy brutto
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	Jakość życia (Quality of life)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RECIST	Kryteria oceny onkologicznych pacjentów
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
SD	Odchylenie standardowe (Standard Deviation)
TACE	przezcewnkowa chemoembolizacja tętnicza (Transcatheter Arterial Chemoembolisation)
TARE	radioembolizacja tętnicza (Transarterial Radioembolization)
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia (ang. <i>treatmentemergent adverse events</i>)
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
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	14
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	22
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	23
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	23
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	30
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	30

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	30
4.3.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	50
5.4.	Komentarz Agencji	50
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	61
6.4.	Komentarz Agencji	61
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	62
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	63
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	64
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	66
11.	Kluczowe informacje i wnioski	67
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	70
14.	Źródła.....	71
15.	Załączniki.....	73

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	13.11.2019 PLR.4600.642.2019.MO; PLR.4600.640.2019.MO; PLR.4600.641.2019.MO
---	---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze **Cabometryx (kabozantynib)**:
 - tabletki powlekane, 20 mg, 30, tabl., kod EAN: 3582186003947,
 - tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod EAN: 03582186003954;
 - tabletki powlekane, 60 mg, 30, tabl, kod EAN: 03582186003961,
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „*Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)*”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Cabometryx (kabozantynib), 20 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003947 – XXXXXXXXXX
 - Cabometryx (kabozantynib), 40 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003954 – XXXXXXXXXX
 - Cabometryx (kabozantynib), 60 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003961 – XXXXXXXXXX
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma S.A.S
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Francja

Wnioskodawca

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.11.2019 r., znak PLR.4600.642.2019.MO; PLR.4600.640.2019.MO; PLR.4600.641.2019.MO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Cabometyx (kabozantynib)** w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.11.2019 r., znak OT.4331.65.2019.KLa_KSM.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.12.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Jako załączniki do wniosku refundacyjnego złożone zostały następujące analizy:

- Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa, marzec 2019 r.;
- Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa, marzec 2019 r.;
- Kabozantynib (Cabometyx) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa, marzec 2019 r.;
- Kabozantynib (Cabometyx) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa, marzec 2019 r.;
- Kabozantynib (Cabometyx) w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego - aneks. Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa, grudzień 2019 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cabometyx, tabletki powlekane 60 mg, 40 mg, 20 mg, 30 sztuk EAN (3582186003961 – 60 mg; 3582186003954 – 40 mg; 3582186003947 – 20 mg).
Kod ATC	ATC L01XE26
Substancja czynna	Kabozantynib
Wnioskowane wskazanie	Rak wątrobowokomórkowy (HCC) Produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Cabometyx wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
Droga podania	Podawanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem prze-rzutów nowotworu.

Źródło: ChPL Cabometyx

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 09.09.2016 r. (EMA) Data rozszerzenia zarejestrowanych wskazań o wskazanie zgodne z ocenianym: 12.11.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u> Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC): - u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka - u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). <u>Rak wątrobowokomórkowy (HCC)</u> Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Cabometyx

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Kabozantynib (produkt leczniczy Cabometyx) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu **rak nerki**:

- III linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP 262, 263 i 264/2019)
- III i kolejnej linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP 243/2019)
- I linia leczenia w ramach programu lekowego (BIP 172/2019)
- u pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego w ramach programu lekowego (BIP 49, 50 i 51/2017).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Cabometyx 20 mg, kod EAN: 3582186003947 – [REDACTED] Cabometyx 40 mg, kod EAN: 3582186003954 – [REDACTED] Cabometyx 60 mg, kod EAN: 3582186003961 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	LECZENIE RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO PRZY ZASTOSOWANIU SUBSTANCJI CZYNNEJ KABOZANTYNIBU (ICD-10 C 22.0)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<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: tętnicznej, żyłnej wrotnej i równowagi, ze wzmocnieniem w fazie tętnicznej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub równowagi (zmiana hipodensyjna); 2) brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność; 3) uprzednie nieskuteczne leczenie sorafenibem lub jego nietolerancja, pod warunkiem ustąpienia niepożądanych działań po zastosowaniu poprzedniego leczenia; 4) stan sprawności 0-1 według WHO; 5) czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh; 6) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1; 7) wskaźniki morfologii krwi: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,5 g/dl, b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1000/mm³ ($\geq 1.0 \times 10^9/L$), c) liczba płytek większa lub równa 60 x 10^{9/l}; 8) wskaźniki czynności nerek - stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5-krotności górnej granicy normy; 9) wskaźniki czynności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny całkowitej mniejsze lub równe 3 mg/dL, b) aktywność AspAT i AlAT mniejsze lub równe 5-krotności górnej granicy normy,

	<p>C) stężenie albumin większe lub równe 3,0 g/dl, 10) u kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży na podstawie testu ciążyowego. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) brak udokumentowanego rozpoznania raka wątrobowokomórkowego zgodnie z kryteriami włączenia; 2) możliwość zastosowania leczenia miejscowego raka wątrobowokomórkowego; 3) brak wcześniejszego leczenia sorafenem; 4) brak udokumentowanej nieskuteczności lub nietolerancji sorafenibu; 5) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 6) stan sprawności 2-4 według WHO; 7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 8) obecność istotnych schorzeń współistniejących mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii; 9) uszkodzenie szpiku kostnego, nerek lub wątroby (brak spełnienia laboratoryjnych kryteriów włączenia do programu); 10) ciąża lub karmienie piersią; 11) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji (u mężczyzn lub u kobiet w okresie prokreacyjnym).
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.
Kryteria wyłączenia z programu:	<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na kabozantynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) obiektywna progresja choroby w trakcie stosowania leku; 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, w tym istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej; 4) istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy; 5) rezygnacja świadczeniobiorcy.
Dawkowanie	Dawkowanie kabozantynibu oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) - zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji	<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) badanie ogólne moczu 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny, wapnia, białka, glukozy, albumin, AFP w surowicy; 5) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego; 6) tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej (w celu oceny przerzutów pozawątrobowych); 7) RTG klatki piersiowej; 8) EKG; 9) próba ciążyowa (u kobiet w wieku rozrodczym); 10) pomiar ciśnienia tętniczego. 11) Inne badania – w razie wskazań klinicznych <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny, bilirubiny oraz aktywności AspAT, AlAT w surowicy, c) pomiar ciśnienia tętniczego, d) inne - w razie wskazań klinicznych; 2) nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane): <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie stężenia AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, c) tomografia komputerowa jamy brzusznej, d) tomografia komputerowa w innej lokalizacji – w zależności od umiejscowienia zmian przerzutowych e) RTG klatki piersiowej- niekonieczne w przypadku wykonania tomografii komputerowej klatki piersiowej f) inne badania – w razie wskazań klinicznych; 3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych:

	<ul style="list-style-type: none"> a) oznaczenie stężenia AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego c) tomografia komputerowa jamy brzusznej, d) RTG klatki piersiowej, e) EKG.
--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz [REDACTED].

3.2. 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-błaskowy HCC (ang. fibrolamellar carcinoma – FLC), 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.

Ocena stadium zaawansowania

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

Tabela 5. 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% miąższu wątroby; **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia.

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 ~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.

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: KRN, Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane z bazy NFZ

Poniżej przedstawiono dane z bazy NFZ dotyczące ilości pacjentów w aktualnie finansowanym programie lekowym „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” w ramach, którego pacjenci otrzymują sorafenib.

Tabela 6. Dane z bazy NFZ dotyczące programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”

„Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”	2014	2015	2016	2017	2018	2019*
Liczba pacjentów w programie lekowym	215	256	314	317	294	216*

* dane z pierwszej połowy 2019 r. (styczeń-czerwiec)

Dane ekspertów

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinie od 2 ekspertów: dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) i prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej).

Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródła
dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej				
„Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantyn bu (ICD-10: C22.0)”	14000	14000	2000	<i>Onkologia kliniczna pod redakcją M. Krzakowskiego, Rozpoznanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego- rekomendacje Hepatologiczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii-Rawczyk, Michał P. Wasilewicz, Zalecenie postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych- PTOK, PUO. Niezależnie- szacunek własny</i>
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej				
„Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej	<i>Chorobowość powinna być określona przez</i>	<i>1400 przypadków rocznie (mężczyźni-900, kobiety-500)</i>	<i>Liczba chorych mogących kwalifikować się do leczenia w drugiej</i>	<i>Oszacowania własne.</i>

kabozantyn bu (ICD-10: C22.0)"	Krajowy Rejestr Nowotworów		linii w zaawansowanym raku wątrobowo-komórkowym wynosi około 130 rocznie	
--------------------------------	----------------------------	--	--	--

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.01.2020 r. Zidentyfikowano następujące źródła wytycznych praktyki klinicznej z zakresu postępowania w raku wątrobowokomórkowym:

- 1) European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2018 roku [EASL 2018];
- 2) European Society For Medical Oncology (ESMO) z 2018 roku [ESMO 2018] (aktualizacja z 2019 i 2020);
- 3) American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) z 2018 roku [AASLD 2018];
- 4) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2019 roku [NCCN 2019];
- 5) Asian Pacific Association for the Study of the Liver z 2017 roku [APASL 2017];
- 6) Alberta Health Services (AHS) z 2019 roku [AHS 2019];
- 7) Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SHPTG) z 2016 roku [SHPTG 2016];
- 8) Australian Government/Cancer Australia z 2016 roku [AG/CA 2016];
- 9) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku (aktualizacja z 2015 roku) [PTOK 2013].

Wytyczne ESMO, NCCN, AHS rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii. Wytyczne EASL podkreślają, iż w ostatnim czasie wykazano korzyści w zakresie przeżywalności u pacjentów stosujących kabozantynib w porównaniu z placebo, jednak w czasie pisania zaleceń nie było dostatecznie dojrzałych dowodów, aby zawrzeć lek w zasadniczej części zaleceń. Wytyczne AASLD nadmieniają, że badanie kliniczne dot. skuteczności kabozantynibu zostało zakończone, ale nie został on jeszcze zatwierdzony jako lek drugiego rzutu w leczeniu HCC. Natomiast wytyczne APASL zaznaczają, że wyniki dużych randomizowanych badań fazy III dla lenwatynibu (pierwsza linia) i kabozantynibu (druga linia) będą wkrótce dostępne.

Polskie wytyczne wskazują na brak opcji terapeutycznych w przypadku pacjentów po uprzednim leczeniu sorafenibem, co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną. Należy mieć na uwadze, iż polskie zalecenia zostały wydane przed zarejestrowaniem kabozantynibu (listopad 2018 r.) w analizowanym wskazaniu.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2018, up-date 2019, up-date 2020 (Europa)	<p>Zalecenia w przypadku zaawansowanego HCC.</p> <p>Nie wykazano, żeby chemioterapia poprawiała przeżywalność w badaniach z randomizacją i nie jest zalecana jako standard leczenia [II, C].</p> <p>Sorafenib to standard opieki nad pacjentami z zaawansowanym HCC i chorymi w stopniu pośrednim (BCLC B), którzy nie kwalifikują się do terapii 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 $\geq 50\%$ zajęcia guzem całkowitej objętości wątroby, do czasu rejestracji EMA [I, A].</p> <p>Regorafen b jest standardem opieki dla pacjentów z zaawansowanym HCC, którzy tolerowali sorafen b, 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]. 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>
NCCN 2019 (USA)	<p>➤ I linia leczenia W ramach terapii systemowej preferowane leczenie to: -sorafen b (Child-Pugh klasa A [kategoria 1] lub B7) -lenwatynib (tylko klasa A wg Child-Pugh). Inne rekomendowane leczenie to chemioterapia systemowa [kategoria 2B].</p> <p>➤ Kolejne linie leczenia Leczenie kolejnej linii w przypadku progresji choroby obejmuje: -regorafenib (Child-Pugh klasa A) [kategoria 1] -kabozantynib (Child-Pugh klasa A) [kategoria 1] -ramucyrumab (AFP ≥ 400 ng/ml) [kategoria 1] -niwolumab (Child-Pugh klasa A lub B7) -sorafen b (Child-Pugh klasa A lub B7) (po leczeniu lenwatyn bem w I linii) -pembrolizumab (Child-Pugh klasa A) [kategoria 2B]</p> <p>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej Kategoria: 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCC 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN 2B – rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCCN 3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii</p>
AHS 2019 (Kanada)	<p>Leczenie zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</p> <p><u>Leczenie systemowe</u></p> <p>➤ Leczenie I rzutu: sorafenib, lenwatynib lub udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne</p> <p>➤ Leczenie II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regorafen b w dawce 160 mg na dobę po raz dziennie w tygodniach 1-3 każdego 4-tygodniowego cyklu. Wykazano, że regorafenib przewyższa placebo pod względem przeżycia, przeżycia bez progresji i obiektywnej odpowiedzi u pacjentów z HCC, u których nastąpiła wcześniej progresja, a którzy tolerowali sorafenib. Regorafenib nie jest jeszcze finansowany ze środków publicznych. • Kabozantynib w dawce 60 mg na dobę. Wykazano, że kabozantynib przewyższa placebo pod względem przeżycia, przeżycia wolnego od progresji i obiektywnej odpowiedzi u pacjentów z HCC Child Pugh A, którzy wcześniej otrzymywali sorafenib. Kabozantynib nie jest jeszcze finansowany ze środków publicznych. • Ramucyrumab 8mg/kg iv przez 1 godz. co 14 dni. Ramucyrumab nie jest jeszcze finansowany ze środków publicznych. • Stereotaktyczna radioterapia ciała (SBRT). Obecnie znajduje się w fazie eksperymentalnej.
EASL 2018 (Europa)	<p><u>Terapie ogólnoustrojowe</u></p> <p>➤ I linia terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • Lenwatynib wykazał nie gorszą skuteczność od sorafen bu i jest również zalecany w leczeniu pierwszego rzutu HCC. Jest wskazany u pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby (klasa A wg Childa-Pugha), 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). <p>➤ II linia terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regorafen b jest zalecany jako leczenie drugiego rzutu dla pacjentów tolerujących sorafenib, lecz u których nastąpiła progresja w czasie stosowania sorafenibu oraz z dobrze zachowaną czynnością wątroby (Child-Pugh A) i dobrym stanem funkcjonalnym (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne). • W ostatnim czasie wykazano korzyści w 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</p>

	<p>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>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 obciążone niepewnością. Siła zalecenia: silne – słownictwo związane z siłą zalecenia: „należy”, „powinno się”, „EASL rekomenduje” słabe – słownictwo związane z siłą zalecenia: „można”, „EASL sugeruje”</p>
AASLD 2018 (USA)	<p>Rekomendacje nadmienają, że badanie kliniczne dot. skuteczności kabozantynibu zostało zakończone, ale nie został on jeszcze zatwierdzony jako lek drugiego rzutu w leczeniu HCC.</p> <p><u>Terapia systemowa</u></p> <p>➤ I linia leczenia</p> <p>Pacjenci ze stopniem zaawansowania HCC BCLC w stadium B po leczeniu TACE powinni być rozważeni do leczenia systemowego sorafenibem lub lenwatynibem.</p> <p>Sorafenib jest lekiem pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym HCC Bieżące dane nie wykazują korzyści z leczenia TARE w porównaniu z sorafenibem u pacjentów z zaawansowanym HCC. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia, czy terapia TARE oparta na m krosferach może być rozważana jako opcja dla pacjentów z zaawansowanym HCC.</p> <p>➤ II linia leczenia</p> <p>Po leczeniu radiologicznym i następującej progresji sorafenib, regorafenib i niwolumab należy rozważyć jako opcje drugiego rzutu.</p> <p>Brak jest konkretnych danych na poparcie stosowania regorafenibu lub niwolumabu w przypadku progresji po zastosowaniu lenwatynibu, ale można rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych o podobnych mechanizmach działania.</p>
APASL 2017 (Azja Pacyficzna)	<p>Rekomendacje nadmienają, że wyniki dużych randomizowanych badań fazy III dla lenwatynibu (pierwsza linia) i kabozantynibu (druga linia) będą wkrótce dostępne.</p> <p><u>Leczenie systemowe</u></p> <p>➤ Sorafenib jest zalecany w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów w zaawansowanym stadium (inwazja makronaczyniowa lub przerzuty pozawątrobowe), którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego i mają czynność wątroby klasy A w skali Childa-Pugha (A1). Sorafenib można stosować ostrożnie u pacjentów z funkcją wątroby klasy B w skali Childa-Pugha (B2).</p> <p>➤ Regorafenib, nowy inhibitor wielobazowy, ma silniejsze działanie hamujące wobec wielu szlaków angiogennych (VEGFR, PDGFR, TIE2 i FGFR) i szlaków onkogennych (RET, KIT, c-RAF/RAF-1 i BRAF) niż sorafenib. Regorafenib podawany w dawce 160 mg raz na dobę przez 3 tygodnie w każdym cyklu 4-tygodniowym badano pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia II rzutu w podwójnie ślepej próbie z randomizacją III fazy.</p> <p>Oprócz sorafenibu i regorafenibu dokładnie zbadano różne molekularne czynniki celowane, w tym sunitynib, briwanib, linifanib, ramucyrumab (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>
SHPTG 2016 (Polska)	<p><u>Leczenie systemowe i paliatywne</u></p> <p>➤ Sorafenib jest metodą systemowego leczenia pierwszej linii chorych z zaawansowanym HCC (BCLC -C) i dobrą funkcją wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha). Lek jest także zalecany w przypadku progresji nowotworu pierwotnie leczonego metodami 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>
PTOK 2013, up-date 2015 (Polska)	<p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</u></p> <p>Jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia, jest sorafenib (800 mg dziennie doustnie w 2 dawkach). Jego skuteczność w porównaniu z placebo u chorych w dobrym stanie sprawności (stopnie 0–1 wg klasyfikacji WHO) i z zachowaną funkcją wątroby (kategoria A wg skali Childa-Pugha) wykazano w dwóch próbach z losowym doborem chorych.</p> <p>Niewydolność wątroby (kategoria C wg skali Childa-Pugha) 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>

BCLC – klasyfikacja Barcelona Clinic Liver Cancer, **TACE** – przezcewnkowa chemoembolizacja tętnicza, **TARE** – radioembolizacja tętnicza

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Dane ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie od ekspertów. Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Technologie opcjonalne na podstawie opinii ekspertów

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		
<u>W I rzucie</u> Sorafen b Lenwatynib	Ok.80% 0%	0% 0%
<u>W II rzucie</u> Cabometyx Regorafenib Ramucyrumab Dokсорubicyna BSC	0% 0% 0% 10% 80%	80% 0% 0% 10% 20%
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		
-	-	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Obwieszczenie MZ

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych 1 stycznia 2020 r. aktualnie w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) finansowane ze środków publicznych w Polsce finansowane są następujące substancje: sorafenib w ramach programu lekowego.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Komparatory uwzględnione przez wnioskodawcę		
Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC)	Obecnie jest to jedyna dostępna w Polsce opcja terapeutyczna u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, u których leczenie sorafenbem okazało się nieskuteczne lub nietolerowane.	Wybór zasadny. Aktualnie w Polsce, pacjenci uprzednio leczeni sorafenbem nie mają dostępnej żadnej refundowanej aktywnej terapii. W tej grupie pacjentów, zgodnie z wytycznymi klinicznymi stosuje się najlepsze leczenie wspomagające.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, uprzednio leczeni sorafenibem.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni inną substancją niż sorafenib.	Bez uwag
Interwencja	Kabozantynib (Cabometyx) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (tj. 60 mg raz na dobę).	Kabozantyn b podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Bez uwag
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC).	Inne leczenie niż najlepsze leczenie wspomagające.	Bez uwag
Punkty końcowe	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. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Bez uwag
Typ badań (metodyka)	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.	Bez uwag
Inne	Badania pierwotne, obejmujące randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych, a także jakiegokolwiek opracowania adresujące temat efektywności praktycznej leku.	-	Bez uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeszukał (data ostatniego przeszukania: 11.12.2018 r.) następujące bazy danych pod kątem badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W przypadku odnalezienia bardziej aktualnych danych niż te przedstawione przez wnioskodawcę w poniżej AWA zamieszczano najnowsze dane.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku wyszukiwania w analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 1 badanie RCT – CELESTIAL (opisane w 3 pracach: pełen tekst Abou-Alfa 2008; abstrakty konferencyjne: Strasser 2018, Merle 2018).

Badanie CELESTIAL to badanie III fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, z podwójnie ślepą próbą, równoległe. Interwencję stanowił kabozantynib w dawce 60 mg/dobę. Komparatorem było placebo (w obu grupach stosowano dodatkowo najlepsze leczenie wspomagające [BSC]). Czas obserwacji liczony do ostatniego raportowanego w publikacji punktu odcięcia wynosił 38 miesięcy. Hipoteza założona w badaniu to superiority – miało ono na celu wykazanie wyższości kabozantynibu nad placebo pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego.

Do badania włączano pacjentów z diagnozą raka wątrobowokomórkowego, opornego na leczenie, z funkcją wątroby klasy A w skali Childa-Pugha oraz stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 lub 1. Pacjenci włączeni do badania otrzymywali wcześniej leczenie sorafenibem i mieli progresję choroby po co najmniej jednokrotnym ogólnoustrojowym leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Ogółem, do analizy ITT włączono 707 pacjentów, z czego 470 do grupy kabozantynibu i 237 do grupy placebo.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie całkowite. Pozostałe punkty końcowe obejmowały przeżycie wolne od progresji, odsetek obiektywnych odpowiedzi, zdarzenia niepożądane. jedną dawkę leku (mITT). W badaniu testowano hipotezę wyższej skuteczności (superiority) terapii pembrolizumabem nad chemioterapią.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę głównego badania analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 12. Charakterystyka głównego badania analizy (CELESTIAL)

Badanie	CELESTIAL Sponsor: Exelixis.
Metodyka badania	Badanie III razy, prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo. Testowana hipoteza: superiority
Porównywane interwencje	Kabozantynib 60 mg raz dziennie (+BSC) vs Placebo (+BSC)
Okres obserwacji	Od września 2013 r. do września 2017 r.; data ostatniego odcięcia danych: 1 czerwca 2017 (38 miesięcy).
Populacja	Dorośli pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego, z klasą czynności wątroby A wg Childa-Pugha, wcześniej leczeni sorafenibem, nieskutecznie leczeni co najmniej jedną (maksymalnie 2) terapią ogólnoustrojową.
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci byli w wieku 18 lat lub starsi, patologiczna diagnoza raka wątrobowokomórkowego, który nie był podatny na leczenie, funkcja wątroby klasy A w skali Childa-Pugha (wynik 5 do 6 punktów na 15 możliwych, przy czym wyższe wyniki wskazują na bardziej zaawansowaną chorobę wątroby, wynik to suma pięciu miar klinicznych czynności wątroby: bilirubiny całkowitej, albuminy w surowicy, czasu protrombinowego, wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej), pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie sorafenibem i mieli progresję choroby po co najmniej jednokrotnym ogólnoustrojowym leczeniu raka wątrobowokomórkowego, ale mogli oni otrzymać nawet dwie wcześniejsze terapie ogólnoustrojowe, wynik w skali ECOG wynoszący 0 lub 1 (w 5-punktowej skali, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność), prawidłowe wyniki parametrów hematologicznych, prawidłowa czynność nerek.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci nie mogli mieć wcześniejszego leczenia kabozantynibem, pacjenci nie mogli mieć niekontrolowanej klinicznie istotnej choroby.
Najważniejsze oceniane punkty końcowe	<u>I-rzędowy PK</u> : OS, <u>II-rzędowy PK</u> : PFS, obiektywny wskaźnik odpowiedzi, odpowiedź całkowita, częściowa odpowiedź Ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane.

PK – punkt końcowy

Tabela 13. Punkty końcowe uwzględnione w badaniu

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność — pierwszorzędowy punkt końcowy	
Przeżycie całkowite	Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>) zostało zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki badanego leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny. Przeżycie całkowite stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu CELESTIAL.
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe	
Przeżycie wolne od progresji choroby	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression Free Survival</i>) jest definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leczenia do pierwszej radiograficznej dokumentacji obiektywnej progresji choroby lub do zgonu w trakcie trwania badania z powodu jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi wcześniej.
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR, ang. <i>Objective Response Rate</i>) jest zdefiniowany jako liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą poprzez uzyskanie potwierdzonej odpowiedzi całkowitej lub potwierdzonej odpowiedzi częściowej według RECIST v1.1, w stosunku do całej populacji pacjentów. Potwierdzone odpowiedzi to te, które utrzymywały się na powtarzanym obrazowaniu co najmniej 4 tygodnie po pierwotnej dokumentacji odpowiedzi.
Odpowiedź całkowita	Odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>Complete Response</i>) została zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Dla zmian mierzalnych: ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Dla zmian niemierzalnych: ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm.








	Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych.
Częściowa odpowiedź	Odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>Partial Response</i>) została zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 jako zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w stosunku do badania wyjściowego.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analizę oparto na jednym badaniu klinicznym (badanie CELESTIAL) zidentyfikowanym w przeglądzie systematycznym. Badanie CELESTIAL cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego.

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego na podstawie Cochrane Handbook


Ryzyko błędu systematycznego	Badanie CELESTIAL	Wyjaśnienie
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie 	Randomizacja została przeprowadzona w centralnej lokalizacji poprzez interaktywny system odpowiedzi z użyciem permutowanych bloków, stratyfikowany według czynnika etiologicznego (wirus zapalenia wątroby typu B [HBV]; wirus zapalenia wątroby typu C [HCV]), region geograficzny (Azja lub inne) oraz dowody na pozawątrobowe rozprzestrzenianie się choroby, inwazję makronaczyniową lub jedno i drugie.
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie 	
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie 	Badanie opisane jak podwójnie zaślepienie.
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niemożliwe do określenia 	
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie 	Różnica pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów utraconych z obserwacji wynosi 8%, a przyczyny nieukończenia badania są zbliżone w obu grupach.
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie 	
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niemożliwe do określenia 	

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematyczny wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy:

1. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie pierwotne, nie zidentyfikowano natomiast żadnych opracowań wtórnych ani doniesień z zakresu efektywności praktycznej kabozantynibu. Ograniczone dane wynikają z faktu niedawnej rejestracji leku w analizowanym wskazaniu i tego, iż badania kliniczne są wciąż w toku (wyniki z 2. analizy pośredniej). Zaletą analizy, mimo niewielkiej ilości danych jest fakt, iż badanie CELESTIAL jest badaniem wiarygodnym i dobrze zaprojektowanym: jest to badanie fazy III, międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą. W badaniu oceniano istotne punkty końcowe dla wykazania korzyści leczenia HCC: OS wg kryteriów RECIST 1.1 (pierwszorzędowy punkt końcowy), PFS i ORR (drugorzędowe punkty końcowe), a także bezpieczeństwo. Skuteczność oceniano w populacji ITT. Badana populacja reprezentowała pacjentów z największą niezaspokojoną potrzebą w zaawansowanym HCC, tj. pacjentów, którzy mieli progresję w trakcie leczenia sorafenibem lub nietolerancję sorafenibu. Uwzględnienie pacjentów po uprzedniej terapii sorafenibem dobrze odzwierciedla warunki rzeczywistej praktyki lekarskiej, co jest szczególnie istotne w obliczu tego, iż brak jest jeszcze doniesień z zakresu efektywności praktycznej. Badana populacja obejmowała pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby (Child-Pugh A) i dobrym stanem sprawności (ECOG PS 0 lub 1), zgodnie z zaleceniami wytycznych dotyczących projektowania badań klinicznych w HCC [Llovet 2008].
2. Podobnie jak w przypadku większości badań przeprowadzonych w populacji z HCC, do badania CELESTIAL włączano tylko pacjentów z BCLC 0 lub 1, oraz klasą A w klasyfikacji Childa-Pugh'a i nie oceniano stosowania kabozantynibu wśród pacjentów z bardziej zaawansowanym zaburzeniem

czynności wątroby. Ograniczenie to jest zalecane przez wytyczne w celu uniknięcia niezamierzonego osłabienia działania terapeutycznego z powodu wystąpienia toksyczności i szybkiego postępu niewydolności wątroby. W rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci klasy A w skali Childa-Pugha reprezentują tylko część pacjentów z zaawansowanym HCC, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego. Niemniej jednak, w badaniu CELESTIAL uczestniczyli pacjenci z innymi negatywnymi czynnikami rokowniczymi dla HCC, tacy jak pacjenci z poza wątrobową manifestacją choroby lub wysokim poziomem AFP. Tym samym można uznać, iż pacjenci włączeni do badania CELESTIAL odzwierciedlają również populację z zaawansowanym HCC w warunkach rzeczywistej praktyki.

3. W badaniu CELESTIAL randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1 dla kabozantynibu, co było podyktowane tym, aby jak największej pacjentów miało szansę otrzymać aktywną terapię.
4. W badaniu CELESTIAL komparatorem dla kabozantynibu jest placebo z tego względu, iż w momencie rozpoczęcia badania nie było zarejestrowanych żadnych terapii dla pacjentów z HCC po uprzedniej terapii sorafenibem. Najlepsze leczenie wspomagające otrzymywali pacjenci z obu grup jako dodatkowe do kabozantynibu lub placebo.
5. Pod względem oceny wyników, terapie celowane stanowią szczególne wyzwanie. Badania kliniczne oceniające tradycyjne leki cytotoksyczne zostały zaprojektowane w celu wychwycenia efektów cytotoksycznych w postaci zmniejszenia wielkości guza, przy założeniu, że jest to krok w kierunku uzyskania całkowitej remisji. Uważa się, że takie zmniejszenie się guza (odpowiedź obiektywna) przekłada się na zwiększone przeżycie. Odpowiedź guza zmierzona zgodnie z kryteriami RECIST została uznana za główny punkt końcowy w badaniach fazy II, aby przejść do dalszych badań fazy III. Jednak molekularne terapie celowane mogą działać jako środki cytostatyczne lub zwiększać odpowiedź zapalną i prawdopodobnie wpływać na wydłużenie przeżycia bez mierzalnej zmiany wielkości guza. Tak więc niski ORR obserwowany dla kabozantynibu w badaniu CELESTIAL, nie jest niczym niezwykłym w tej klasie leków.
6. Należy mieć na uwadze, iż PFS, mimo że stanowi właściwy punkt końcowy w innych guzach litych, jest nie do końca wiarygodnym punktem końcowym w badaniach przeprowadzanych wśród pacjentów z HCC, z uwagi na to, iż zgon spowodowany naturalnym przebiegiem marskości wątroby może utrudnić wykrycie potencjalnych korzyści klinicznych.
7. 

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W odniesieniu do pacjentów uprzednio leczonych sorafenibem dostępne są jedynie nieopublikowane dane w postaci analizy post-hoc.
2. Brak wyników dotyczących jakości życia.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych: *pierwszorzędowy punkt końcowy*:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);

drugorzędowe punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
- ocena odpowiedzi guza wg kryteriów RECIST 1.1.

Przeżycie całkowite (OS)

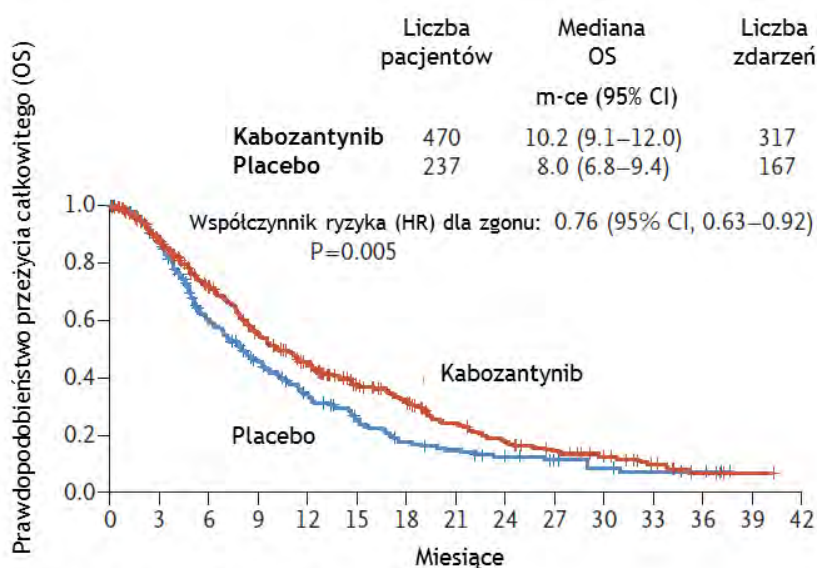
Populacja całkowita

Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 10,2 miesiąca (95% CI: 9,1; 12,0) w grupie pacjentów przyjmujących kabozantynib (+BSC) i 8,0 miesięcy (95% CI: 6,8; 9,4) w grupie placebo (+BSC). Stratyfikowany współczynnik ryzyka dla zgonu wynosił 0,76 (95% CI: 0,63; 0,92), a wartość p wynosiła 0,005, co spełniało kryterium istotności statystycznej. Całkowite przeżycie było istotnie dłuższe w grupie kabozantynibu niż w grupie placebo w drugim planowanym momencie odcięcia danych, który miał miejsce 1 czerwca 2017 r. i obejmowało 484 zgonu, co stanowi 78% z 621 zgonów prognozowanych w analizie końcowej. Wartość p dla tego punktu czasowego wyniosła 0,02. Prognozowane szacunki całkowitego przeżycia według metody Kaplana-Meiera po 6, 12, 18 i 24 miesiącach wykazały wyższy odsetek pacjentów żywych w grupie przyjmującej kabozantynib, niż w grupie placebo w każdym punkcie czasowym. Od czerwca 2017 r. łącznie 123 pacjentów (26%) w grupie kabozantynibu i 78 (33%) w grupie placebo otrzymywało późniejszą systemową lub miejscową, ukierunkowaną na wątrobę terapię przeciwnowotworową, która nie obejmowała radioterapii. Te wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego są zgodne z wynikami analizy dla pierwszego punktu czasowego odcięcia danych, tj. danych z czerwca 2016 r., kiedy odnotowano 321 zgonów pacjentów, co stanowi 52% z 621 zgonów prognozowanych w analizie końcowej. W tym punkcie czasowym obserwowany współczynnik ryzyka zgonu wynosił 0,71, a wartość p wynosiła 0,0041.

Tabela 15. Przeżycie całkowite

Punkt końcowy	Kabozantynib (+BSC)			Placebo (+BSC)			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR zgonu (95% CI)	Wartość p
Przeżycie całkowite (OS)	470	10,2	9,1; 12,0	237	8,0	6,8; 9,4	0,76 (0,63-0,92)	0,005

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); N – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).



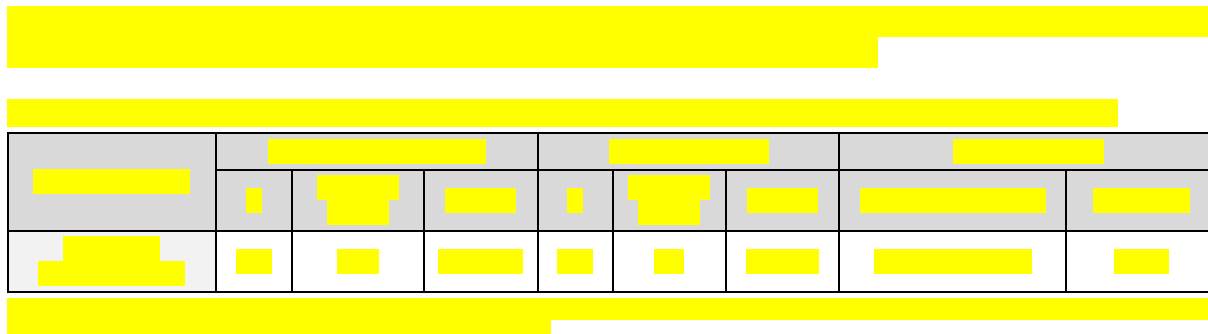
Liczba pacjentów objętych ryzykiem

Kabozantynib	470	328	281	206	159	116	93	63	44	31	22	12	4	1	0
Placebo	237	190	117	82	57	37	25	20	15	10	7	5	3	0	0

Rysunek 1. Przeżycie całkowite

Populacja pacjentów stosujących uprzednio wyłącznie sorafenib





Przeżycie wolne od progresji

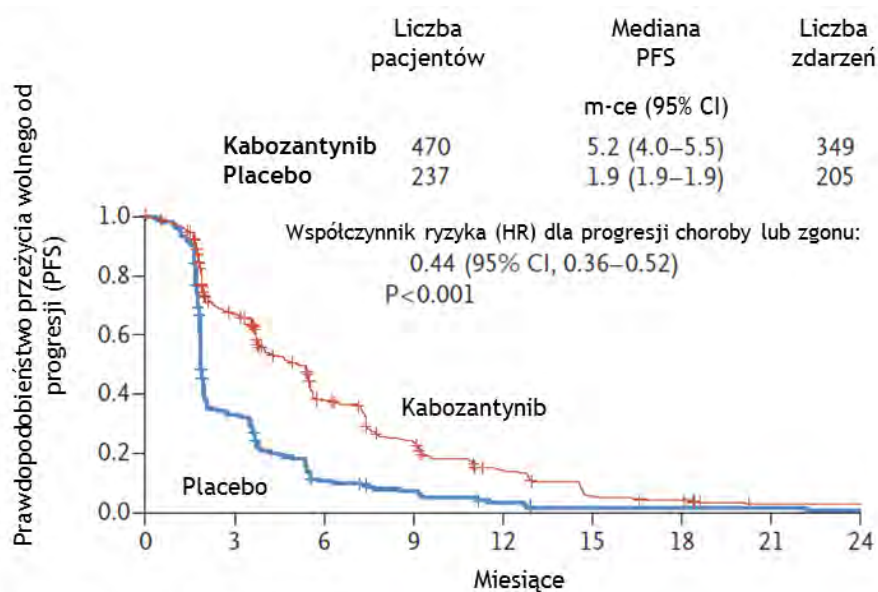
Populacja całkowita

Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wg RECIST, wersja 1.1, zgodnie z oceną badacza wynosiła 5,2 miesiąca (95% CI: 4,0; 5,5) w grupie pacjentów przyjmujących kabozantynib (+BSC) i 1,9 miesiąca (95% CI: 1,9; 1,9) w grupie placebo (+BSC). Stratyfikowany współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu wynosił 0,44 (95% CI: 0,36; 0,52, $p < 0,001$).

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby

Punkt końcowy	Kabozantynib (+BSC)			Placebo (+BSC)			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR progresji lub zgonu (95% CI)	Wartość p
Przeżycie bez progresji (PFS)	470	5,2	4,0; 5,5	237	1,9	1,9; 1,9	0,44 (0,36; 0,52)	<0,001

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); N – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).



Liczba pacjentów objętych ryzykiem

Kabozantynib	470	266	131	80	39	15	10	3	3
Placebo	237	70	21	13	5	2	2	2	1

Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby

Populacja pacjentów stosujących uprzednio wyłącznie sorafenib



Odsetek obiektywnych odpowiedzi

Oceny odpowiedzi guza dokonywał badacz zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1. Oceniano liczbę pacjentów, którzy osiągnęli najlepszą ogólną odpowiedź w rozbięciu na następujące kategorie odpowiedzi: odpowiedź całkowita (CR, ang. complete response), odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response), stabilizacja choroby (SD, ang. stable disease) i progresja choroby (PD, ang. progressive disease). Oceniano również kontrolę choroby wyrażoną jako osiągnięcie odpowiedzi częściowej (PR) lub stabilizacji choroby (SD). W ostatnim punkcie czasowym odcięcia danych nie odnotowano odpowiedzi całkowitej u żadnego pacjenta z którejkolwiek grupy, z tego względu nie było możliwe wyliczenie statystyk dla tego punktu końcowego. W zakresie pozostałych miar odpowiedzi guza osiągnięto istotne statystycznie wyniki na korzyść kabozantynibu względem grupy kontrolnej, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W grupie pacjentów leczonych kabozantynibem (+BSC) istotnie statystycznie częściej odnotowywano odpowiedź częściową, stabilizację choroby lub kontrolę choroby, natomiast istotnie statystycznie rzadziej obserwowano występowanie progresji.

Tabela 19. Ocena odpowiedzi guza

Punkt końcowy	Kabozantynib (+BSC) n/N (%)	Placebo (+BSC) n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odpowiedź całkowita (CR)	0/470 (0,0%)	0/237 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Odpowiedź częściowa (PR)	18/470 (3,8%)	1/237 (0,4%)	9,40 (1,25; 70,84)	0,0297	3,41 (1,49; 5,33)	0,0005	29,34 (18,76; 67,27)
Stabilna choroba (SD)	282/470 (60,0%)	78/237 (32,9%)	3,06 (2,20; 4,24)	<0,0001	27,09 (19,65; 34,53)	<0,0001	3,69 (2,90; 5,09)
Progresja choroby (PD)	98/470 (20,9%)	131/237 (55,3%)	0,21 (0,15; 0,30)	<0,0001	-34,42 (- 41,74; - 27,10)	<0,0001	2,91 (2,40; 3,69)
Kontrola choroby (PR lub SD)	300/470 (63,8%)	79/237 (33,3%)	3,53 (2,54; 4,91)	<0,0001	30,50 (23,09; 37,91)	<0,0001	3,28 (2,64; 4,33)

Odpowiedź guza została oceniona przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1.

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); **RD** – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); **NNTB** – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); **CR** – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); **PR** – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); **SD** – stabilna choroba (ang. *stable disease*); **PD** – progresja choroby (ang. *progressive disease*); **n.d.** – nie dotyczy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo w badaniu CELESTIAL analizowano w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Bezpieczeństwo było oceniane w sposób ciągły, a ciężkość zdarzeń niepożądanych była określana przez badacza zgodnie z ogólnymi kryteriami terminologii dla zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, wersja 4.0. Zdarzenia niepożądane przedstawiono z podziałem na 4 kategorie ciężkości:

- jakiegokolwiek stopnia;

- 3. stopnia;
- 4. stopnia;
- 3. lub 4. stopnia.

Raportowano wyłącznie te zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością minimum 10% w którejkolwiek z grup. Nie przedstawiano wyników w sytuacji, gdy w żadnej z grup nie odnotowano zdarzenia danego typu.

Mediana czasu przyjmowania aktywnego leczenia lub placebo wynosiła 3,8 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantynib (+BSC) i 2,0 miesiąca w grupie placebo (+BSC). Redukcje dawki wystąpiły u 291 pacjentów (62%) w grupie przyjmującej kabozantynib i u 30 pacjentów (13%) w grupie placebo. Mediana średniej dobowej dawki wyniosła 35,8 mg dla kabozantynibu i 58,9 mg dla placebo, przy medianie czasu do pierwszej redukcji dawki wynoszącej 38 dni w grupie otrzymującej kabozantynib. Częstość przerywania stosowania kabozantynibu lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem, wyniosła 16% (76 pacjentów) w grupie przyjmującej kabozantynib i 3% (7 pacjentów) w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które wystąpiły u ponad 1,0% pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib obejmowały erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, zmęczenie, zmniejszony apetyt, biegunkę i nudności.

Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia niezależnie od związku przyczynowego z leczeniem zgłoszono w przypadku 99% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 92% pacjentów w grupie placebo.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie (7%) i zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (6%). Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku 50% pacjentów, którzy otrzymywali kabozantynib i w przypadku 37% pacjentów otrzymujących placebo. Poważne zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia, które spowodowały zgon, zagrażały życiu, spowodowały hospitalizację lub przedłużenie hospitalizacji, zostały uznane za ważne z medycznego punktu widzenia lub spowodowały niepełnosprawność lub wadę wrodzoną.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia

Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib (+BSC), n/N (%)	Placebo (+BSC), n/N (%)
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	460/467 (98,5%)	219/237 (92,4%)
poważne zdarzenia niepożądane	233/467 (49,9%)	88/237 (37,1%)
biegunka	251/467 (53,7%)	44/237 (18,6%)
spadek apetytu	225/467 (48,2%)	43/237 (18,1%)
erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	217/467 (46,5%)	12/237 (5,1%)
zmęczenie	212/467 (45,4%)	70/237 (29,5%)
nudności	147/467 (31,5%)	42/237 (17,7%)
nadciśnienie	137/467 (29,3%)	14/237 (5,9%)
wymioty	121/467 (25,9%)	28/237 (11,8%)
wzrost AST	105/467 (22,5%)	27/237 (11,4%)
astenia	102/467 (21,8%)	18/237 (7,6%)
dysfonia	90/467 (19,3%)	5/237 (2,1%)
zaparcia	87/467 (18,6%)	45/237 (19,0%)
ból brzucha	83/467 (17,8%)	60/237 (25,3%)
spadek masy ciała	81/467 (17,3%)	14/237 (5,9%)
wzrost ALT	80/467 (17,1%)	13/237 (5,5%)
stan zapalny błony śluzowej	65/467 (13,9%)	5/237 (2,1%)
gorączka	64/467 (13,7%)	24/237 (10,1%)
ból nadbrzusza	63/467 (13,5%)	31/237 (13,1%)
kaszel	63/467 (13,5%)	26/237 (11,0%)
obrzęk obwodowy	63/467 (13,5%)	32/237 (13,5%)

zapalenie żołądka	63/467 (13,5%)	5/237 (2,1%)
duszność	58/467 (12,4%)	24/237 (10,1%)
wysypka	58/467 (12,4%)	14/237 (5,9%)
wodobrzusze	57/467 (12,2%)	30/237 (12,7%)
zaburzenia smaku	56/467 (12,0%)	5/237 (2,1%)
hipoalbuminemia	55/467 (11,8%)	12/237 (5,1%)
ból głowy	52/467 (11,1%)	16/237 (6,8%)
trombocytopenia	52/467 (11,1%)	1/237 (0,4%)
bezsenność	49/467 (10,5%)	17/237 (7,2%)
zawroty głowy	48/467 (10,3%)	15/237 (6,3%)
niestrawność	47/467 (10,1%)	7/237 (3,0%)
niedokrwistość	46/467 (9,9%)	19/237 (8,0%)
ból pleców	46/467 (9,9%)	24/237 (10,1%)
wzrost poziomu bilirubiny w osoczu	45/467 (9,6%)	17/237 (7,2%)
spadek liczby płytek krwi	45/467 (9,6%)	7/237 (3,0%)

Zdarzenia niepożądane 3. stopnia

Najczęściej występujące ($\geq 10\%$) zdarzenia niepożądane 3. stopnia w grupie kabozantynibu obejmowały erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (16,9%), nadciśnienie (15,6%), wzrost poziomu AST (10,9%), zmęczenie (10,5%) oraz biegunkę (9,6%).

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia

Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib (+BSC), n/N (%)	Placebo (+BSC), n/N (%)
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	270/467 (57,8%)	80/237 (33,8%)
biegunka	45/467 (9,6%)	4/237 (1,7%)
spadek apetytu	27/467 (5,8%)	1/237 (0,4%)
erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	79/467 (16,9%)	0/237 (0,0%)
zmęczenie	49/467 (10,5%)	10/237 (4,2%)
nudności	10/467 (2,1%)	4/237 (1,7%)
nadciśnienie	73/467 (15,6%)	4/237 (1,7%)
wymioty	2/467 (0,4%)	6/237 (2,5%)
wzrost AST	51/467 (10,9%)	15/237 (6,3%)
astenia	31/467 (6,6%)	4/237 (1,7%)
dysfonia	3/467 (0,6%)	0/237 (0,0%)
zaparcia	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
ból brzucha	7/467 (1,5%)	10/237 (4,2%)
spadek masy ciała	5/467 (1,1%)	0/237 (0,0%)
wzrost ALT	23/467 (4,9%)	5/237 (2,1%)
stan zapalny błony śluzowej	8/467 (1,7%)	1/237 (0,4%)
gorączka	0/467 (0,0%)	1/237 (0,4%)
ból nadbrzusza	3/467 (0,6%)	0/237 (0,0%)
kaszel	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
obrzęk obwodowy	4/467 (0,9%)	2/237 (0,8%)
zapalenie żołądka	8/467 (1,7%)	0/237 (0,0%)
duszność	15/467 (3,2%)	1/237 (0,4%)
wysypka	2/467 (0,4%)	1/237 (0,4%)
wodobrzusze	17/467 (3,6%)	11/237 (4,6%)
hipoalbuminemia	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
ból głowy	1/467 (0,2%)	1/237 (0,4%)
trombocytopenia	16/467 (3,4%)	0/237 (0,0%)
bezsenność	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)

zawroty głowy	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
niedokrwistość	18/467 (3,9%)	12/237 (5,1%)
ból pleców	5/467 (1,1%)	1/237 (0,4%)
wzrost poziomu bilirubiny w osoczu	10/467 (2,1%)	2/237 (0,8%)
spadek liczby płytek krwi	13/467 (2,8%)	2/237 (0,8%)

Zdarzenia niepożądane 4. stopnia

W zakresie przeważającej liczby zdarzeń niepożądanych tego stopnia odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kabozantynibu i grupą placebo. Jedyna istotna statystycznie różnica rzędu 7,4% była obserwowana w przypadku wszystkich zdarzeń niepożądanych 4. stopnia analizowanych łącznie. Poszczególne zdarzenia niepożądane o największym stopniu nasilenia występowały rzadko i częstość występowania żadnego z nich nie przekroczyła 1% w żadnej z grup. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 4. stopnia w grupie kabozantynibu zalicza się spadek liczby płytek krwi, wzrost poziomu bilirubiny w surowicy, a także wzrost poziomu transaminazy asparaginianowej – każde ze zdarzeń odnotowano u 0,9% wszystkich pacjentów otrzymujących kabozantynib.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane 4. stopnia

Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib (+BSC), n/N (%)	Placebo (+BSC), n/N (%)
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	46/467 (9,9%)	6/237 (2,5%)
biegunka	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
nadciśnienie	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
wzrost AST	4/467 (0,9%)	1/237 (0,4%)
astenia	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
ból brzucha	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
wodobrzusze	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
niedokrwistość	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
wzrost poziomu bilirubiny w osoczu	4/467 (0,9%)	2/237 (0,8%)
spadek liczby płytek krwi	4/467 (0,9%)	0/237 (0,0%)

Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia

Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia zgłoszono w przypadku 68% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 36% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi stopnia 3. lub 4. w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (17% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 0% w przypadku placebo), nadciśnienie (16% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 2% w grupie placebo), zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (12% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 7% w grupie placebo), zmęczenie (10% w grupie kabozantynibu vs 4% w grupie placebo) i biegunka (10% w grupie kabozantynibu vs 2% w grupie placebo). Liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. 3-4. stopnia w ocenie badacza wyliczono poprzez zsumowanie liczb zdarzeń 3. i 4. stopnia raportowanych w badaniu.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia

Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib (+BSC), n/N (%)	Placebo (+BSC), n/N (%)
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	316/467 (67,7%)	86/237 (36,3%)
biegunka	46/467 (9,9%)	4/237 (1,7%)
spadek apetytu	27/467 (5,8%)	1/237 (0,4%)
erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	79/467 (16,9%)	0/237 (0,0%)
zmęczenie	49/467 (10,5%)	10/237 (4,2%)
nudności	10/467 (2,1%)	4/237 (1,7%)
nadciśnienie	74/467 (15,8%)	4/237 (1,7%)
wymioty	2/467 (0,4%)	6/237 (2,5%)
wzrost AST	55/467 (11,8%)	16/237 (6,8%)
astenia	32/467 (6,9%)	4/237 (1,7%)
dysfonia	3/467 (0,6%)	0/237 (0,0%)

zaparcia	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
ból brzucha	8/467 (1,7%)	10/237 (4,2%)
spadek masy ciała	5/467 (1,1%)	0/237 (0,0%)
wzrost ALT	23/467 (4,9%)	5/237 (2,1%)
stan zapalny błony śluzowej	8/467 (1,7%)	1/237 (0,4%)
gorączka	0/467 (0,0%)	1/237 (0,4%)
ból nadbrzusza	3/467 (0,6%)	0/237 (0,0%)
kaszel	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
obrzęk obwodowy	4/467 (0,9%)	2/237 (0,8%)
zapalenie żołądka	8/467 (1,7%)	0/237 (0,0%)
duszność	15/467 (3,2%)	1/237 (0,4%)
wysypka	2/467 (0,4%)	1/237 (0,4%)
wodobrzusze	18/467 (3,9%)	11/237 (4,6%)
hipoalbuminemia	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
ból głowy	1/467 (0,2%)	1/237 (0,4%)
trombocytopenia	16/467 (3,4%)	0/237 (0,0%)
bezsensowność	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
zawroty głowy	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
niedokrwistość	19/467 (4,1%)	12/237 (5,1%)
ból pleców	5/467 (1,1%)	1/237 (0,4%)
wzrost poziomu bilirubiny w osoczu	14/467 (3,0%)	4/237 (1,7%)
spadek liczby płytek krwi	17/467 (3,6%)	2/237 (0,8%)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

VigiAccess

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania preparatu Cabometyx. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Tabela 24. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 9.01.2020 r.) [vigiaccess.org]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	273
Choroby serca	284
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	8
Choroby ucha i błędnaka	75
Choroby endokrynologiczne	234
Choroby oka	196
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4858
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	5127
Choroby wątroby i dróg żółciowych	230
Choroby układu odpornościowego	45
Infekcje i choroby pasożytnicze	1160
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2061
Odchylenia w parametrach badań	1820
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1488

Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1412
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1010
Choroby układu nerwowego	1923
Kwestie związane z produktem	12
Choroby psychiatryczne	491
Choroby nerek i dróg moczowych	342
Choroby układu rozrodczego i piersi	107
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1572
Choroby skóry i tkanki podskórnej	2939
Zaburzenia społeczne	21
Procedury chirurgiczne i medyczne	177
Choroby naczyniowe	895

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/>

ADR Reports

Zidentyfikowano zestawienie działań niepożądanych na stronie europejskiej bazy danych, które odnotowano w czasie stosowania produktów Cabometyx. Zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tabela 25. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 9.01.2020 r.) [adrreports.eu]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	69
Choroby serca	44
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	3
Choroby endokrynologiczne	71
Choroby oka	7
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	357
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	322
Choroby wątroby i dróg żółciowych	62
Choroby układu odpornościowego	3
Infekcje i choroby pasożytnicze	82
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	82
Odchylenia w parametrach badań	160
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	121
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	67
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	114
Choroby układu nerwowego	134
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiatryczne	37
Choroby nerek i dróg moczowych	52
Choroby układu rozrodczego i piersi	3
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	133
Choroby skóry i tkanki podskórnej	270
Zaburzenia społeczne	3
Procedury chirurgiczne i medyczne	10
Choroby naczyniowe	130
Łącznie	1 031

Therapeutic Goods Administration

Na stronie australijskiej Therapeutic Goods Administration zidentyfikowano raport oceny publicznej (Public Assessment Report) dotyczący kabozantynibu, w którym przedstawiono podsumowanie planu zarządzania ryzykiem w zakresie bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu (preparaty Cabometyx).

Tabela 26. Raport oceny publicznej (Public Assessment Report) dotyczący kabozantynibu.

Podsumowanie istotnych zagadnień z zakresu bezpieczeństwa		Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii		Minimalizacja ryzyka	
		Rutynowa	Dodatkowa	Rutynowa	Dodatkowa
Istotne zidentyfikowane ryzyka	Perforacja żołądkowo-jelitowa	+	+**	+	-
	Przetoka	+	+**	+	-
	Zdarzenie zakrzepowozatorowe	+	+**	+	-
	Krwawienie (stopnia ≥ 3)	+	+**	+	-
	Powikłania rany	+	+**	+	-
	Nadciśnienie	+	+**	+	-
	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	+	+**	+	-
	Biegunka	+	+**	+	-
	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	+	+**	+	-
	Niedoczynność tarczycy	+	+**	+	-
	Martwica kości	+	+**	+	-
Proteinuria	+	+**	+	-	
Istotne potencjalne ryzyka	Wydłużenie odcinka QT	+	-	+	-
	Niewydolność nerek	+	-	+	-
	Hepatotoksyczność	+	-	+	-
	Upośledzenie płodności	+	-	+	-
	Embriotoksyczność	+	-	+	-
	Błąd w leczeniu	+	-	+	-
	Rakotwórczość*	+	-	+	-
Brakujące informacje	Zastosowanie w populacji pediatrycznej	+	-	+	-
	Zastosowanie u kobiet w ciąży i karmiących	+	-	+	-
	Zastosowanie u pacjentów z niewydolnością serca	+	-	+	-
	Zastosowanie u pacjentów z ciężkim upośledzeniem pracy wątroby	+	-	+	-
	Zastosowanie u pacjentów z ciężkim upośledzeniem pracy nerek	+	-	+	-

* Rakotwórczość jest obecnie uwzględniona jako istotne potencjalne ryzyko w specyfikacji bezpieczeństwa, a nie brakujące informacje, na podstawie wyników badania XL184-036, które zostało ukończone.

** Dodatkowe planowane prospektywne, nieinterwencyjne badanie kabozantynibu (leki Cabometyx) w raku nerkowokomórkowym w celu oceny stosunku ryzyka do korzyści w odniesieniu do wszystkich zidentyfikowanych zagrożeń.

Źródło: <https://search.tga.gov.au/s/search.html?collection=tga-websites-web&query=Cabometyx> [9.01.2020 r.].

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cabometyx

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 27. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych kabozantynibem

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyn, skurcze mięśni	bóle stawów martwica kości szczęki		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		białkomocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe			
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AIAT i AspAT w surowicy	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek	zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi	
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach			zaburzenia gojenia się ran	

Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

• **URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)**

Nie zidentyfikowano żadnych doniesień z zakresu bezpieczeństwa zastosowania produktów Cabometyx.

• **FDA (U.S. Food and Drug Administration)**

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków FDA/MedWatch odnaleziono jedynie komunikat dotyczący bezpieczeństwa zastosowania produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib w kapsułkach). [FDA Cometriq] Produkty lecznicze Cabometyx (kabozantynib) w tabletkach i Cometriq (kabozantynib) w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie, [ChPL Cabometyx] z tego względu komunikatu odnoszącego się do produktu Cometriq, nie przytoczono w niniejszym raporcie.

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2016> [9.01.2020]

• **EMA (European Medicines Agency)**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kabozantynibu (Cabometyx) (obserwowanymi u więcej niż 1 na 4 pacjentów) są biegunka, zmęczenie, nudności (mdłości), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka–stopa, który objawia się wysypką oraz drętwieniem dłoni i stóp), wysokie ciśnienie krwi, wymioty, utrata masy ciała oraz zaparcia.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smpo-initial/chmp-summary-positive-opinion-cabometyx_en.pdf [9.01.2020]

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

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf [9.01.2020]

4.3. Komentarz Agencji

Dane dla porównania kabozantynibu (+BSC) i placebo (+BSC) (wybrany przez wnioskodawcę komparatorem) pochodzą z badania RCT – CELESTIAL (opisane w 3 pracach: pełen tekst Abou-Alfa 2008; abstrakty konferencyjne: Strasser 2018, Merle 2018). Do badania włączano pacjentów z diagnozą raka wątrobowokomórkowego, opornego na leczenie, z funkcją wątroby klasy A w skali Childa-Pugha oraz stanem sprawności w skali ECOG¹ wynoszącym 0 lub 1. Pacjenci włączeni do badania otrzymywali wcześniej leczenie sorafenibem i mieli progresję choroby po co najmniej jednokrotnym ogólnoustrojowym leczeniu raka wątrobowokomórkowego.

Skuteczność

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie przyjmujących kabozantynib (+BSC) wyniosła 10,2 miesiący w odniesieniu do 8,0 miesiący w grupie placebo (+BSC) (HR=0,76 (95% CI: 0,65; 0,92)).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie kabozantynibu (+BSC) wyniosła 5,2 miesiąca w porównaniu z 1,9 miesiąca w grupie placebo (+BSC) (HR=0,44 (95% CI: 0,36; 0,52)).

W zakresie wszystkich analizowanych zmiennych binarnych, tj. punktów końcowych z zakresu oceny odpowiedzi guza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 uzyskano wyniki istotnie statystycznie na korzyść kabozantynibu:

-objektywna odpowiedź (ORR): OR=4,68 (95% CI: 1,08; 20,34), RD=2,99 (95% CI: 0,90; 5,08);

-częściowa odpowiedź (PR): OR=9,40 (95% CI: 1,25; 70,84), RD=3,41 (95% CI: 1,49; 5,33);

-stabilizacja choroby (SD): OR=3,06 (95% CI: 2,20; 4,24) oraz RD=27,09 (95% CI: 19,65; 34,53);

-kontrola choroby wyrażona jako osiągnięcie częściowej odpowiedzi (PR) lub stabilizacji choroby (SD): OR=3,53 (95% CI: 2,54; 4,91), RD=30,50 (95% CI: 23,09; 37,91).

Progresja choroby (PD) występowała istotnie rzadziej wśród pacjentów otrzymujących kabozantynib – OR=0,21 (95% CI: 0,15; 0,30) i RD=-34,42 (95% CI: -41,74; -27,10). Nie odnotowano całkowitej odpowiedzi (CR) w żadnej z badanych grup.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia niezależnie od związku przyczynowego z leczeniem zgłoszono w przypadku 99% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 92% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie (7%) i zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (6%). Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku 50% pacjentów, którzy otrzymywali kabozantynib i w przypadku 37% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia zgłoszono w przypadku 68% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 36% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (17% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 0% w przypadku placebo), nadciśnienie (16% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 2% w grupie placebo), zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (12% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 7% w grupie placebo), zmęczenie (10% w grupie kabozantynibu vs 4% w grupie placebo) i biegunka (10% w grupie kabozantynibu vs 2% w grupie placebo).

¹ ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group – 5-punktowa skala służąca do oceny stanu sprawności, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatów Cabometyx (kabozantynib) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy byli wcześniej leczeni sorafenibem.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Kabozantynib (+BSC) vs Placebo (+BSC)

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Dożywotni (15-letni). W analizie wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy wynoszący 3 lata, zgodny z horyzontem czasowym badania CELESTIAL.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Zastosowano model oparty na strategii modelowania PSM (ang. partitioned survival model). Model zawiera trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia: przeżycie wolne od progresji, stan progresji choroby lub śmierć. Przynależność do poszczególnego stanu określona jest na podstawie serii niezależnie modelowanych, rozłącznych krzywych analizy czasu trwania do zdefiniowanego zdarzenia pochodzących z badania CELESTIAL.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Analizę przeprowadzono dla populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy byli wcześniej leczeni sorafenibem.

Przyjęta w analizie populacja odpowiada subpopulacji z badania CELESTIAL - randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania u pacjentów z zaawansowanym HCC, którzy wcześniej otrzymywali sorafenib i którzy mogli otrzymać do dwóch wcześniejszych systemowych terapii przeciwnowotworowych. Analizę przeprowadzono dla danych dotyczących pacjentów po terapii sorafenibem jako jedynej wcześniejszej terapii systemowej.

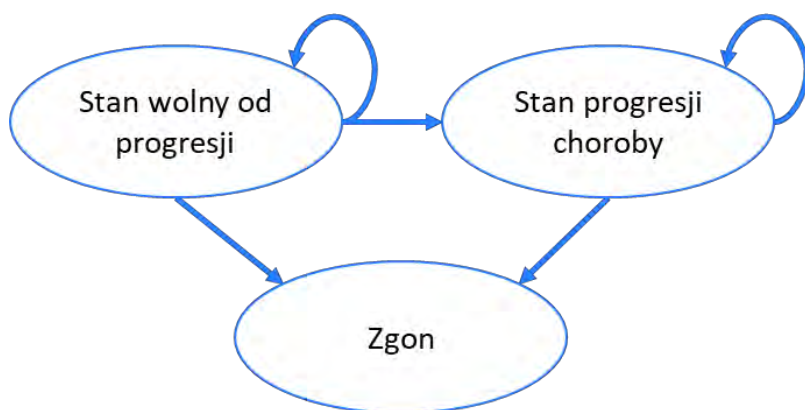
Do modelu włączani są pacjenci z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, po uprzednim leczeniu sorafenibem, otrzymujący leczenie standardowe [leczenie wspomagające, BSC (ang. *best supportive care*)]. Pacjenci otrzymują dodatkowo leczenie kabozantynibem (kabozantynib + BSC), bądź pozostają przy dotychczasowym leczeniu BSC (otrzymują jedynie BSC).

Model

Zastosowany model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), w przypadku której odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia szacowane są na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych pochodzących z badań klinicznych.

Trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia uwzględnione w modelu przyjęto jako:

- Stan wolny od progresji — stan, w którym wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie. Odsetek pacjentów pozostających w stanie bez progresji był definiowany przez dane PFS. Po każdym cyklu pacjent może pozostać w stanie wolnym od progresji, przejść do stanu progresji choroby lub przejść do stanu zgonu;
- Stan progresji choroby — odsetek pacjentów z progresją choroby ustalono na podstawie danych OS z wyłączeniem danych PFS. Po przejściu pacjenta do stanu progresji choroby, pacjent może pozostać w tym stanie lub przejść do stanu zgonu.
- Zgon — stan pochłaniający, do którego pacjenci mogą wejść z pozostałych stanów. Odsetek pacjentów w stanie zgonu określono jako różnica wartości „1” (odnosząca się do całej populacji) oraz wartości odsetka OS.



Rysunek 3. Schemat modelu.

Ze względu na brak wskazań dotyczących sekwencyjnego stosowania leczenia za pomocą kabozantynibu u pacjentów z zaawansowanym HCC, pacjenci, którzy przerywali stosowanie kabozantynibu przechodzą wyłącznie na BSC.

W modelu zastosowano długość cyklu wynoszącą 28 dni co odzwierciedla częstotliwość monitorowania leczenia kabozantynibem. Jednocześnie długość cyklu jest uważana za wystarczająco krótką, aby reprezentować częstotliwość kluczowych zdarzeń klinicznych.

Dodatkowo zastosowano korektę połowy cyklu, w celu redukcji błędu systematycznego w szacunkach efektywności kosztowej.

Pacjenci mogą doświadczyć zdarzeń niepożądanych podczas leczenia i przerwanie leczenia może nastąpić w trakcie stanu wolnego od progresji lub stanu progresji choroby. Każdy stan zdrowia wiąże się z kosztami i użytecznościami w zdefiniowanym wcześniej horyzoncie czasowym.

Głównym źródłem wartości użyteczności było badanie CELESTIAL (wykorzystano wartości użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D). Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane DGL) i dane z obwieszczenia MZ. Zużycia zasobów szacowano w oparciu o dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego ([REDACTED]).

Dane kliniczne wykorzystane w modelu

Badaniem, na podstawie którego dokonano parametryzacji modelu w zakresie danych klinicznych, było badanie CELESTIAL — badanie porównujące kabozantynib (+BSC) z placebo (+BSC). Dane wejściowe wykorzystywane w analizie obejmują:

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- Czas do zaprzestania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*),
- Zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*).

W celu oszacowania parametrów klinicznych dla obydwu ramion, użyto bezpośrednich danych z poziomu pacjenta z badania CELESTIAL. Aby ocenić korzyści kliniczne w dłuższym horyzoncie czasowym niż zdefiniowany w badaniu, przeprowadzono dopasowanie krzywych Kaplana-Meiera dla OS, PFS i TTD zgodnie z algorytmem opisanym w zaleceniach NICE². Algorytm obejmuje testowanie kryterium informacyjnego Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), skorygowanego kryterium informacyjnego Akaike (AICC), Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), wizualnego dopasowania krzywych, a także porównania uzyskanych wyników z wynikami badań długoterminowych.

Analizę przeżycia przeprowadzono w STATA 11.0 dla populacji ITT (*intention-to-treat*), która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej i otrzymali co najmniej jedną dawkę dowolnego leku z zakresu badania.

Ekstrapolacja krzywych OS, PFS i TTD na potrzeby modelu została przeprowadzona z wykorzystaniem sześciu modeli parametrycznych, które dopasowano do danych w każdym ramieniu (model wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, Gompertza, log-normalny, uogólniony gamma).

Przeżycie całkowite (OS)



² Latimer N. NICE Decision Support Unit (DSU) Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials – Extrapolations with Patient level Data [Latimer 2011]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

Czas do przerwania leczenia (TTD)

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zdarzenia niepożądane (TEAE)

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia pojawiające się podczas leczenia (TEAE) i mające w ocenie eksperta klinicznego wpływ na zużycie zasobów. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie wyników badania CELESTIAL.

W analizie uwzględniono jedynie te zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów.

Tabela 28. Zdarzenie niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Odsetek pacjentów u których wystąpiło dane zdarzenie [%]	
	Kabozantynib	Placebo
Biegunka	9,0%	0,8%
Zmęczenie	8,4%	2,5%
Nadciśnienie	15,0%	0,8%
Erytrocytopenia dłoniowo-podeszwowa	17,0%	0,0%
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	7,7%	4,6%

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca zidentyfikował jedno badanie pierwotne, w którym autorzy oszacowali za pomocą pośredniej metody pomiaru użyteczności tj. za pomocą formularzy FHSI-8 oraz EuroQol (EQ5D) wartości użyteczności dla stanów zdrowia zbliżonych dla tych uwzględnionych w modelu [Chau 2017³]. Jednak ze względu na brak zidentyfikowanych publikacji, w których stany zdrowia idealnie odpowiadają stanom zdrowia uwzględnionym w modelu przyjęto wartości użyteczności pochodzące z badania CELESTIAL.

W badaniu CELESTIAL wartości użyteczności szacowano za pomocą pośredniej metody pomiaru użyteczności tj. za pomocą formularza EuroQol (EQ-5D-5L). Ocena użyteczności EQ5D-5L dokonana została przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 4 tygodnie aż do 25 tygodnia. Następnie oceny dokonywano co 8 tygodni. Zgodnie z zaleceniami NICE⁴ za wzorcowe wartości użyteczności przyjęto wartości EQ-5D-3L, w związku z czym dokonano konwersji danych z badania CELESTIAL z wartości EQ-5D-5L do EQ-5D-3L za pomocą funkcji mapowania opracowanej przez van Houta 2012 dla analiz przypadków referencyjnych przy użyciu brytyjskiego zestawu wartości użyteczności.

Wartości użyteczności dla przypadku podstawowego w modelu efektywności kosztowej przedstawiono w tabeli poniżej.

W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano następujące scenariusze w modelu w celu oceny niepewności wyboru źródła danych użyteczności:

- CELESTIAL EQ-5D-3L z uwzględnieniem korekty odnośnie statusu leczenia: wciąż leczeni vs przerwanie leczenia,
- CELESTIAL EQ-5D-3L z uwzględnieniem korekty odnośnie statusu leczenia: wciąż leczeni vs przerwanie leczenia + korekta odnośnie stosowanego leczenia,

³ Badanie oceniające terapię ramicurabem, do którego włączani byli dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym HCC, uprzednio leczeni sorafenibem.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence. https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisal-guidance/eq5d5l_nice_position_statement.pdf

[Redacted text block]

Perspektywa wspólna

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

[Redacted text block]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[Redacted text block]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z refundowanym komparatorem, tj. BSC przedstawiono w analizie klinicznej badanie randomizowane dowodzące wyższości kabozantynibu względem BSC.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariuszowa analiza wrażliwości

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado [Redacted] przedstawia rysunek poniżej. W tabelce zamieszczono opis scenariuszy.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Jest to jednak standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego dotyczącego raka wątrobowokomórkowego po niepowodzeniu leczenia sorafenibem.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. w ramach analizy wrażliwości testowano różne modele parametryczne.
- Jako główne źródło danych klinicznych przyjęto badanie CELESTIAL. W powyższym badaniu, pacjenci mogli kontynuować leczenie (pomimo wystąpienia potwierdzonej radiologicznie progresji)

tak długo, jak badacz uważał, że pacjent nadal odnosi korzyści kliniczne ze stosowanego leczenia (parametr zdefiniowany jako TTD — czas do przerwania leczenia). Nie jest to zgodne z praktyką kliniczną prowadzoną w warunkach polskich. Pacjenci leczeni w ramach wnioskowanego programu lekowego przerywają leczenie w przypadku wystąpienia progresji choroby. W związku z powyższym czas do przerwania leczenia w modelu przyjęto jako dane PFS a parametr TTD przyjęto jedynie w analizie wrażliwości.

- Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów oraz koszty leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, parametry kosztowe definiowane były z wykorzystaniem opinii eksperta klinicznego.
- W ramach leczenia pacjenci stosują leki, z których nie wszystkie są objęte refundacją. W przypadku leków nieobjętych refundacją do obliczeń przyjęto cenę za jednostkę podstawową jednego losowo wybranego preparatu.
- Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano kabozantynib stosowany w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczonych przy użyciu sorafenibu, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Jako walidację zewnętrzną modelu można uznać uwzględnienie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii, dotyczących długoterminowego przeżycia, długoterminowego przeżycia wolnego od progresji oraz długoterminowego prawdopodobieństwa pozostania w leczeniu w grupie pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.
- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu analiz ekonomicznych. Wszystkie zidentyfikowane analizy ekonomiczne dotyczyły kabozantynibu stosowanego w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych wynika najprawdopodobniej z faktu, że kabozantynib stosunkowo niedawno uzyskał europejską rejestrację we wnioskowanym wskazaniu tj. listopad 2018. Ze względu na brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych nie można było przeprowadzić walidacji konwergencji.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz wybranych wartości alternatywnych,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów.

W ramach analizy konwergencji wnioskodawca nie zidentyfikował żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie zidentyfikował także badań obserwacyjnych, w których oceniano kabozantynib stosowany w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczonych przy użyciu sorafenibu, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza nie wymaga przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy jest określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatów Cabometyx (kabozantynib) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy byli wcześniej leczeni sorafenibem, w porównaniu z BSC.

Wykonano analizę użyteczności-kosztów w dożywnym (15-letnim horyzoncie czasowym).

Efekty zdrowotne przyjęto na podstawie porównania bezpośredniego z badania CELESTIAL.



6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ, wydania pozytywnej decyzji odnośnie rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczonych sorafenibem.

Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczeni sorafenibem, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W związku z nieistotnym współpłaceniem pacjenta (w analizie efektywności kosztowej różnica w kosztach całkowitych w wariantach obliczeń dla perspektywy wspólnej i płatnika publicznego wynosi mniej niż 1%) oraz faktu, że wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego, Wnioskodawca nie przeprowadził dodatkowej analizy kosztów ponoszonych przez pacjenta lub analiz z perspektywy wspólnej — płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata I połowę 2019 roku do II połowy 2020 r.

Porównywane scenariusze

W analizie scenariuszowej wyróżniono scenariusz istniejący, w którym kabozantynib nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu oraz scenariusz nowy, w którym przedstawiono prognozę wpływu na budżet związaną z pozytywną decyzją refundacyjną dla kabozantynibu. Przygotowano 3 warianty każdego scenariusza: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny. Warianty różnią się liczebnością populacji docelowej

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt kabozantynibu, koszty leków stosowanych w ramach BSC, koszt opieki terminalnej, koszt monitorowania leczenia do progresji choroby, koszt monitorowania i opieki po progresji choroby, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet zawiera jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla parametrów modelu związanych z liczebnością populacji.

Tabela 35. Liczebności populacji-analiza wrażliwości

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Na potrzeby szacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, wnioskodawca rozpoczął szacowanie populacji w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programów lekowych B.10 (leczenie raka nerki) oraz B.5 (leczenie raka wątrobowokomórkowego). Ze względu na ograniczenie wskazania w 1. linii leczenia raka nerki do pacjentów z grupy pośredniego ryzyka lub niekorzystnego ryzyka dane dla tej linii leczenia skorygowano o szacunek rozkładu pacjentów wg grup ryzyka oparty na danych z badań klinicznych [Schmidt 2018]. Dla wnioskowanego wskazania (leczenie raka wątrobowokomórkowego u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem) liczebność oparto na liczbie pacjentów, u których zastosowano sorafenib w ramach programu lekowego B.5 (leczenie raka wątrobowokomórkowego). Według Wnioskodawcy zgodnie z danymi NFZ, w 2017 roku w ramach programu lekowego B.5 leczonych było 316 pacjentów. Ponieważ zapadalność na nowotwory wątroby wg KRN jest stosunkowo stabilna, Wnioskodawca uznał, że w kolejnych latach liczba pacjentów leczonych sorafenibem nie ulegnie znaczącej fluktuacji.

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 36. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Koszty

Założenia wnioskodawcy:

- [Redacted]
- [Redacted]

- Zużycie zasobów w zakresie opieki terminalnej przyjęto na podstawie danych z ankiety. Średni czas opieki terminalnej przyjęto jako 28 dni (długość cyklu).

Tabela 37. Zestawienie danych kosztowych uwzględnionych w analizie

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Według danych z bazy NFZ w 2017 w ramach programu lekowego B.5 leczonych było 317 pacjentów, a w 2018 roku 294 – . Według eksperta klinicznego prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej liczba chorych mogących kwalifikować się do leczenia w drugiej linii w zaawansowanym raku wątrobowo-komórkowym wynosi około 130 rocznie.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Istnieje niepewność co do założeń Wnioskodawcy dotyczących rzeczywistego przejęcia rynku przez kabozantynib. Jednakże trudno jest przewidzieć czy prognozowany poziom przejęcia rynku jest prawidłowy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Ograniczenia wnioskodawcy:

- [Redacted]

- [Redacted]

Dodatkowe ograniczenia Agencji:

Istnieje niepewność co do założeń Wnioskodawcy dotyczących rzeczywistego przejęcia rynku przez kabozantynib. [Redacted]

Jednakże trudno jest przewidzieć czy prognozowany poziom przejęcia rynku jest prawidłowy. Ponadto Wnioskodawca w analizie wrażliwości nie testował alternatywnych scenariuszy przejęcia rynku.

Ponadto istnieją także rozbieżności dot. oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. [Redacted]

[Redacted] Według danych z bazy NFZ w 2017 r. w ramach programu lekowego B.5 leczonych było 317 pacjentów, a w 2018 roku 294 – [Redacted]. Według eksperta klinicznego prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej) liczba chorych mogących kwalifikować się do leczenia w drugiej linii w zaawansowanym raku wątrobowo-komórkowym wynosi około 130 rocznie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

WARIANT MINIMALNY

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

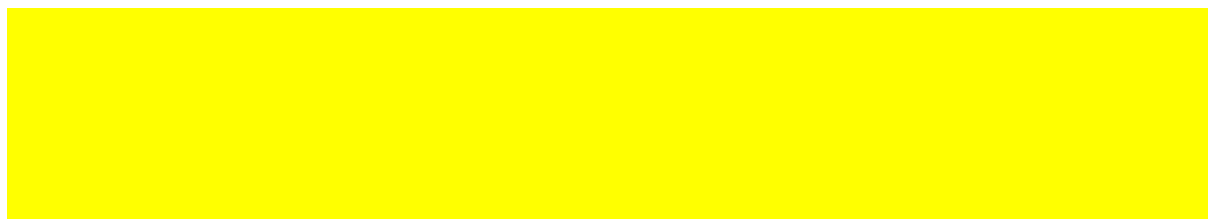
6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego.

Istnieje niepewność co do założeń Wnioskodawcy dotyczących rzeczywistego przejęcia rynku przez kabozantynib.

Jednakże trudno jest przewidzieć czy prognozowany poziom przejęcia rynku jest prawidłowy. Ponadto Wnioskodawca w analizie wrażliwości nie testował alternatywnych scenariuszy przejęcia rynku.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



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

Komentarz Agencji:

Wnioskodawca w analizie racjonalizacyjnej nie przedstawił oszacowań dla wyników analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Bez uwag.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania kabozantynibu (produkty lecznicze Cabometyx) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – IQWiG, <https://www.iqwig.de/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.01.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: cabozantinib, Cabometyx, hepatocellular carcinoma.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania kabozantynibu (Cabometyx) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Francuska agencja (HAS 2019) wydała pozytywną opinię dot. refundacji kabozantynibu. HAS zaznaczył, iż Cabometyx wykazał swoją wyższość w stosunku do BSC w wydłużeniu życia, choć różnice były niewielkie. Australijska agencja (PBAC 2019) wydała negatywną rekomendację. PBAC uznał, że korzyści kliniczne z leczenia kabozantynibem były niewielkie, a lek charakteryzowały się znaczną toksycznością. Podkreślono także, iż wartość ICER była niedopuszczalnie wysoka w stosunku do niewielkich korzyści klinicznych. Angielska agencja (NICE 2019) ze względu na braki w dokumentacji dokumentów przedłożonych przez Wnioskodawcę nie wydała rekomendacji. Ze względu na brak rekomendacji ze strony agencji NICE walijska agencja (AWMSG 2019) także nie wydała rekomendacji. Na stronie szkockiej agencja (SMC 2019) odnaleziono informację, iż Wnioskodawca nie przedłożył wniosku o refundację leku. Na stronie kanadyjskiej agencji (CADTH 2020) odnaleziono informację, że lek jest w trakcie oceny. Natomiast niemiecka Agencja (IQWiG 2019) oczekuje na decyzję G-BA w celu potwierdzenia dodatkowej korzyści działania leku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla kabozantynibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Organizacja, rok	Rekomendacja, wskazanie
CADTH 2020	W trakcie oceny Na stronie Agencji odnaleziono informację, że kabozantynib jest w trakcie oceny.
NICE 2019	Brak możliwości wydania rekomendacji NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania kabozantynibu w populacji pacjentów wcześniej leczonych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, ponieważ Wnioskodawca nie dostarczył wymaganych dokumentów. Wnioskodawca potwierdził, że nie będzie przedkładał dalszych dokumentów, ponieważ nie ma wystarczających dowodów na to, że technologia ta jest efektywna kosztowo. NICE dokona ponownego rozpatrzenia i wyda stanowisko, jeśli firma przedłoży brakujące dokumenty.
AWMSG 2019	Brak możliwości wydania rekomendacji Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu aktualnie trwającej oceny NICE.
PBAC 2019	Rekomendacja negatywna Agencja PBAC wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowy (HCC), którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem. PBAC uznał, że korzyści kliniczne z leczenia kabozantynibem były niewielkie, a lek charakteryzowały się znaczną toksycznością. Podkreślono, że wartość ICER była niedopuszczalnie wysoka w stosunku do niewielkich korzyści klinicznych, dlatego też konieczne byłoby znaczne obniżenie kosztów, aby wartość ICER osiągnął akceptowalny zakres. PBAC zaznaczył, że pomimo ogólnie złych rokowań dotyczących OS w zaawansowanym HCC wyniki dla kabozantynibu dotyczące OS były zarówno statystycznie istotne, jak i klinicznie znaczące. Jednakże PBAC uznał, że kabozantynib nie zaspokoi w pełni istotnej potrzeby klinicznej, ponieważ wykazuje znaczną toksyczność i jedynie niewielką korzyść kliniczną.
SMC 2019	Brak możliwości wydania rekomendacji Na stronie Agencja SMC odnaleziono informację, iż Wnioskodawca nie przedłożył wniosku o refundację leku. W związku z powyższym SMC nie rekomenduje jego stosowania w ramach NHS Scotland.

IQWiG 2019	<p style="text-align: center;">IQWiG oczekuje na decyzję G-BA w celu potwierdzenia dodatkowej korzyści.</p> <p>Ogólna ocena wykazała pozytywny i kilka negatywnych efektów zastosowania kabozantynibu w porównaniu z BSC. Wynik OS był na korzyść dla kabozantynibu, jednakże wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały kilka negatywnych skutków, głównie związanych z poważnymi / ciężkimi działaniami niepożądanymi, głównie w stopniu „poważnym”. Brak jest także wyników związanych z jakością życia. Działania niepożądane i brakujące dane dotyczące jakości życia spowodowały obniżenie dodatkowej korzyści związanych z wydłużeniem życia. Podsumowując, istnieje niewielka dodatkowa korzyść związana z zastosowaniem kabozantynibu w porównaniu z BSC u pacjentów z HCC, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem. IQWiG oczekuje na decyzję G-BA w celu potwierdzenia dodatkowej korzyści.</p>
HAS 2019	<p style="text-align: center;">Rekomendacja pozytywna</p> <p>HAS rekomenduje włączenie kabozantynibu do wykazu leków podlegających refundacji z krajowego ubezpieczenia zdrowotnego oraz do wykazu leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0-1) i zachowana czynność wątroby (Child-Pugh A).</p> <p>Nie rekomenduje włączenia do wykazu leków podlegających refundacji z krajowego ubezpieczenia zdrowotnego oraz do wykazu leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach w innych sytuacjach klinicznych.</p> <p>HAS zaznaczył, iż Cabometyx wykazał swoją wyższość w stosunku do BSC w wydłużeniu życia, choć różnice były niewielkie. Ponadto zapewnia, podobnie jak STIVARGA (regorafenib) poprawę wykonanej opieki medycznej u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) wcześniej leczonym sorafenibem, w dobrym stanie ogólnym i zachowana czynność wątroby.</p>

NICE – National Institute for Health and Care Excellence; **SMC** - Scottish Medicine Consortium; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **CADTH** - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; **AWMSG** - All Wales Medicines Strategy Group; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, **IQWiG** - Institute for Quality and Efficiency in Health Care.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanych leków leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	Tak	zgodnie z ChPL	
Belgia	Nie	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Cypr	Nie	Nie dotyczy	
Czechy	Nie	Nie dotyczy	
Dania	Nie	Nie dotyczy	
Estonia	Nie	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	
Francja	Nie	Nie dotyczy	
Grecja	Nie	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	
Holandia	Tak	zgodnie z ChPL	
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Łotwa	Tak	zgodnie z ChPL	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	zgodnie z ChPL	
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	
Szwecja	Tak	zgodnie z ChPL	
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Wielka Brytania	Nie	Nie dotyczy	
Włochy	Nie	Nie dotyczy	

Źródło: wnioski refundacyjne (stan na 29.03.2019 r.)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkty lecznicze Cabometyx są finansowane w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Produkty Cabometyx są refundowane w 1 kraju (Łotwa) o zbliżonym (do Polski) PKB per capita.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.11.2019 r., znak PLR.4600.642.2019.MO; PLR.4600.640.2019.MO; PLR.4600.641.2019.MO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Cabometyx (kabozantynib)** w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)”.

Alternatywne technologie medyczne

Wskazaną przez wnioskodawcę technologią opcjonalną jest BSC.

Skuteczność kliniczna

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie przyjmujących kabozantynib wyniosła 10,2 miesiące w odniesieniu do 8,0 miesiące w grupie placebo (HR=0,76 (95% CI: 0,65; 0,92)).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie kabozantynibu wyniosła 5,2 miesiąca w porównaniu z 1,9 miesiąca w grupie placebo (HR=0,44 (95% CI: 0,36; 0,52)).

W zakresie wszystkich analizowanych zmiennych binarnych, tj. punktów końcowych z zakresu oceny odpowiedzi guza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 uzyskano wyniki istotnie statystycznie na korzyść kabozantynibu:

-obiektywna odpowiedź (ORR): OR=4,68 (95% CI: 1,08; 20,34), RD=2,99 (95% CI: 0,90; 5,08);

-częściowa odpowiedź (PR): OR=9,40 (95% CI: 1,25; 70,84), RD=3,41 (95% CI: 1,49; 5,33);

-stabilizacja choroby (SD): OR=3,06 (95% CI: 2,20; 4,24) oraz RD=27,09 (95% CI: 19,65; 34,53);

-kontrola choroby wyrażona jako osiągnięcie częściowej odpowiedzi (PR) lub stabilizacji choroby (SD): OR=3,53 (95% CI: 2,54; 4,91), RD=30,50 (95% CI: 23,09; 37,91).

Progresja choroby (PD) występowała istotnie rzadziej wśród pacjentów otrzymujących kabozantynib – OR=0,21 (95% CI: 0,15; 0,30) i RD=-34,42 (95% CI: -41,74; -27,10). Nie odnotowano całkowitej odpowiedzi (CR) w żadnej z badanych grup.

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia niezależnie od związku przyczynowego z leczeniem zgłoszono w przypadku 99% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 92% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie (7%) i zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (6%). Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku 50% pacjentów, którzy otrzymywali kabozantynib i w przypadku 37% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia zgłoszono w przypadku 68% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 36% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (17% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 0% w przypadku placebo), nadciśnienie (16% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 2% w grupie placebo), zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (12% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 7% w grupie placebo), zmęczenie (10% w grupie kabozantynibu vs 4% w grupie placebo) i biegunka (10% w grupie kabozantynibu vs 2% w grupie placebo).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem niniejszej analizy jest określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatów Cabometyx (kabozantynib) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy byli wcześniej leczeni sorafenibem, w porównaniu z BSC.

Wykonano analizę użyteczności-kosztów w dożywotnim (15-letnim horyzoncie czasowym).

Efekty zdrowotne przyjęto na podstawie porównania bezpośredniego z badania CELESTIAL.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego.

Istnieje niepewność co do założeń Wnioskodawcy dotyczących rzeczywistego przejęcia rynku przez kabozantynib.

Jednakże trudno jest przewidzieć czy prognozowany poziom przejęcia rynku jest prawidłowy. Ponadto Wnioskodawca w analizie wrażliwości nie testował alternatywnych scenariuszy przejęcia rynku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Bez uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania kabozantynibu (Cabometyx) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Francuska agencja (HAS 2019) wydała pozytywną opinię - HAS zaznaczył, iż Cabometyx wykazał swoją wyższość w stosunku do BSC w wydłużeniu życia, choć różnice były niewielkie. Australijska agencja (PBAC 2019) wydała rekomendację negatywną - PBAC uznał, że korzyści kliniczne z leczenia kabozantynibem były niewielkie, a lek charakteryzowały się znaczną toksycnością. Podkreślono także, iż wartość ICER była niedopuszczalnie wysoka w stosunku do niewielkich korzyści klinicznych. Angielska agencja (NICE 2019) ze względu na braki w dokumentacji przedłożonych przez Wnioskodawcę analiz nie wydała rekomendacji. Ze względu na brak rekomendacji ze strony agencji NICE walijska agencja (AWMSG 2019) także nie wydała rekomendacji. Na stronie szkockiej agencja (SMC 2019) odnaleziono informację, iż Wnioskodawca nie przedłożył wniosku o refundację leku. Na stronie kanadyjskiej agencji (CADTH 2020) odnaleziono informację, że lek jest w trakcie oceny. Natomiast niemiecka Agencja (IQWiG 2019) oczekuje na decyzję G-BA w celu potwierdzenia dodatkowej korzyści działania leku.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne		
CELESTIAL	Abou-Alfa 2018	Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):54-63.
	Strasser 2018	Strasser SI, Kelley RK, Ryoo B-Y, Merle P, Park J-W, Bolondi L, Chan SL, Lim HY, Baron A, Knox J et al. Outcomes in patients who had received sorafenib as the only prior systemic therapy in the Phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib versus placebo in advanced hepatocellular carcinoma. Journal of gastroenterology and hepatology. Conference: gastroenterological society of Australia, GESA and Australian gastroenterology week, AGW "gut matters". Australia 2018;33;Supplement 2:21-22.
	Merle 2018	Merle P, Rimassa L, Ryoo B, Cicin I, Harris W, Banu E, Sarker D, Tan B, Van Vlierberghe H, Sen S et al. Assessment of tumor response, AFP response, and time to progression in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib versus placebo in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Annals of oncology. Conference: 20th world congress on gastrointestinal cancer, ESMO 2018. Spain 2018;29;Supplement 5:v104.
Problem zdrowotny		
Szczeklik 2017	Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2017.	
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych.	
Rekomendacje refundacyjne		
CADTH 2020	Cabozantin b (Cabometyx) for Hepatocellular Carcinoma. https://www.cadth.ca/cabozantinib-cabometyx-hepatocellular-carcinoma-details	
NICE 2019	Cabozantin b for previously treated advanced hepatocellular carcinoma (terminated appraisal) (TA582). https://www.nice.org.uk/guidance/ta582	
AWMSG 2019	Ref : 1694 cabozantinib (Cabometyx). http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1694	
PBAC 2019	Cabozantin b: Tablet 20 mg, Tablet 40 mg, Tablet 60 mg; Cabometyx. http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/cabozantinib-tablet-20-mg%2C-tablet-40-mg%2C-tablet-60-mg%3B-cabo	
SMC 2019	cabozantinib (Cabometyx). As monotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma in adults who have previously been treated with sorafenib. SMC ID: SMC2160. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantin-b-cabometyx-nonsub-smc2160/	
IQWiG 2019	[G19-11] Cabozantinib (hepatocellular carcinoma). https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-85-cabozantinib-hepatocellular-carcinoma-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.11201.html	
HAS 2019	CABOMETYX. Avis de la CT du 17 juillet 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3082106/fr/cabometyx	
Rekomendacje kliniczne		
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.	
AHS 2019	A berta Health Services. Clinical Practice Guideline GI-007 Version 8. Hepatocellular Carcinoma. Effective Date: December 2019.	
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. AsiaPacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int. 2017 Jul;11(4):317-370.	
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).	
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. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv238-iv255. Up-date https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Hepatocellular-Carcinoma/eUpdate-Treatment-Recommendations2 https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Hepatocellular-Carcinoma/eUpdate-Treatment-Recommendations [16.01.2020]	
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Hepatobiliary Cancers Version 4.2019 — December 20, 2019.	

SHPTG 2016	Marcin Krawczyk, Michał P. Wasilewicz, Marek Hartleb, Maciej Krzakowski, Piotr Milkiewicz, Andrzej Habor, Bogna Górnicka, Lech Cierpka, Robert Król, Halina Cichoż-Lach, Joanna Raszeja-Wyszomirska oraz członkowie Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego — rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 3, 65–89
PTOK 2013/2015	Potemski P, Polkowski W (red.), Nowotwory pokarmowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. [aktualizacja na dzień 02.12.2015]
Analiza wpływu na budżet	
Schmidt 2018	Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, Sostar J, Huang S, Marteau F. Cabozantin b Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. Target Oncol. 2018 Apr;13(2):205-216
Analiza ekonomiczna	
Chau 2017	Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, Malfertheiner P, Seitz JF, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Kudo M, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Okusaka T, Bowman L, Cui ZL, Girvan AC, Abada PB, Yang L, Zhu AX. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. Eur J Cancer. 2017 Aug;81:17-25.

15. Załączniki

- Zał. 1. Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa, marzec 2019 r.;
- Zał. 2. Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa, marzec 2019 r.;
- Zał. 3. Kabozantynib (Cabometyx) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa, marzec 2019 r.;
- Zał. 4. Kabozantynib (Cabometyx) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa, marzec 2019 r.;
- Zał. 5. Kabozantynib (Cabometyx) w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego - aneks. Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa, grudzień 2019 r.