

## Rekomendacja nr 9/2020

z dnia 31 stycznia 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C 22.0)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Cabometyx (kabozantynib), 20 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003947;
- Cabometyx (kabozantynib), 40 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003954;
- Cabometyx (kabozantynib), 60 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003961.

we wskazaniu: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C 22.0)” **pod warunkiem** [REDACTED].

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne uważa, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem [REDACTED].

W ramach leczenia raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu, nie wskazano alternatywnego aktywnego leczenia, obecnie dostępnego dla pacjentów, wobec wnioskowanej technologii lekowej.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną (CELESTIAL), które charakteryzuje się wysoką jakością. Należy jednak mieć na uwadze, że jest to jedyne odnalezione badanie odnoszące się do zastosowania wnioskowanej technologii lekowej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, co związane jest najprawdopodobniej z niedawną rejestracją kabozantynibu w powyższym wskazaniu. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), wskazują, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej kabozantynib + BSC (ang. *best supportive care*, najlepsza terapia wspomagająca) (mediana OS=10,2 miesiąca), w porównaniu do grupy stosującej placebo + BSC (mediana OS=8 miesięcy) jest niższe o 24%.

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

W ramach analizy bezpieczeństwa, opartej również na badaniu CELESTIAL, przerywanie stosowania leczenia odnotowano u 16% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib. 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.

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%).

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce stosowania samej najlepszej terapii wspomagającej jest droższe i skuteczniejsze, natomiast ICUR (inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*))

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z analizą wpływu na budżet wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się z perspektywy NFZ z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wytyczne kliniczne, rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii, co jest spójne z założeniami programu lekowego, który wskazuje na drugą linię leczenia w ramach leczenia raka wątrobowokomórkowego. Polskie wytyczne wskazują na brak opcji terapeutycznych w przypadku pacjentów po uprzednim leczeniu sorafenibem, co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną, z tym że należy mieć na uwadze, że zostały one wydane jeszcze przed rejestracją kabozantynibu we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy.

W ocenie Prezesa Agencji, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w ramach zastosowania u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Cabometyx (kabozantynib), 20 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003947, z proponowaną ceną zbytu netto: [REDAKTOWANE];
- Cabometyx (kabozantynib), 40 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003954, z proponowaną ceną zbytu netto: [REDAKTOWANE];
- Cabometyx (kabozantynib), 60 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003961, z proponowaną ceną zbytu netto: [REDAKTOWANE].

w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatny, lek dostępny w ramach programu lekowego, w ramach grupy limitowej [REDAKTOWANE]. [REDAKTOWANE].

### **Problem zdrowotny**

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Uważa się, że czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym: 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  $\alpha 1$  –antytrypsyny, hemochromatoza, porfiria późna skórna) i cukrzyca.

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

Klasyczna postać HCC w nieuszkodzonej wątrobie występuje rzadko; większość przypadków bez marskości wątroby to tzw. wariant włóknisto-blaszkowy HCC (ang. *fibrolamellar carcinoma* – 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.

Stopień zaawansowania HCC, mierzone jest przy pomocy klasyfikacji BCLC (ang. *Barcelona Clinic Liver Cancer*), gdzie 0 to bardzo wczesny stopień, A – wczesny, B – średnio zaawansowany, C- zaawansowany oraz D – końcowy.

HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest ok. 3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 mężczyzn/rok). W różnych krajach świata występuje z różną częstością, np. w Azji Południowo-Wschodniej ok. 30/1000 000 mężczyzn i ok. 13/1000 000 kobiet, a w Europie, Ameryce i Australii – 2-5/1000 000 u obu płci.

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

Uwzględniając wytyczne kliniczne oraz obecnie finansowane ze środków publicznych technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu, jako technologię alternatywną zostało wybrane najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Cabometyx zawiera substancję czynną kabozantynib.

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.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), jest wskazany do leczenia:

- 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).
- Raka wątrobowokomórkowego (HCC):
  - u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.

Wnioskowane wskazanie odnoszące się do HCC odpowiada wskazaniom rejestracyjnym ocenianego leku. Zgodnie z zapisami programu lekowego do zastosowania ocenianego leku chory musi być uprzednio nieskutecznie leczony sorafenibem lub wykazać jego nietolerancję.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach wyszukiwania na potrzeby analizy klinicznej odnaleziono 1 badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*, RCT):

- CELESTIAL (publikacje: pełnotekstowa Abou-Alfa 2008, abstrakty: Strasser 2018, Merle 2018) – badanie podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną. W grupie badanej interwencji pacjenci przyjmowali kabozantynib w dawce 60mg/dobę oraz BSC. W grupie kontrolnej interwencję stanowiło placebo oraz BSC. Okres obserwacji wyniósł 38 miesięcy. Wyniki przedstawione w ramach analizy klinicznej obejmują populację całkowitą oraz populację pacjentów stosującą wyłącznie sorafenib. Ocena jakości badania zgodnie z narzędziem Cochrane Collaboration, wskazuje, że jest wysokiej jakości

Uwzględnione w badaniu punkty końcowe:

- I-rzędowy:
  - OS (ang. *Overall survival*) – przeżycie całkowite. Zostało zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki badanego leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny.
- II-rzędowy:
  - PFS (ang. *Progression free survival*) – przeżycie wolne od progresji. Zostało zdefiniowane 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.
  - ORR (ORR, ang. *Objective Response Rate*) – obiektywny wskaźnik odpowiedzi. Został zdefiniowany jako liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą poprzez

uzyskanie potwierdzonej odpowiedzi całkowitej lub potwierdzonej odpowiedzi częściowej wg RECIST v1.1, w stosunku do całej populacji pacjentów. Potwierdzone odpowiedzi to te, które utrzymywały się na powtarzonym obrazowaniu co najmniej 4 tygodnie po pierwotnej dokumentacji odpowiedzi.

- CR (ang. *Complete response*) – całkowita odpowiedź. 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;
- PR (ang. *Partial response*) – częściowa odpowiedź. Została zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 jako zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów zmian docelowych o  $\geq 30\%$  w stosunku do badania wyjściowego.

W ramach analizy klinicznej uwzględniono następujące wskaźniki statystyczne:

- OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*);
- RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*);
- HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

Badanie CELESTIAL zostało ocenione na podstawie narzędzia Cochrane Handbook:

- Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego zostało ocenione na niskie w ramach domen: błędów selekcji ( generowania sekwencji losowej oraz utajenia reguły alokacji), zaślepienia pacjentów i personelu, niekompletnych danych końcowych oraz selektywnego prezentowania wyników;
- Nieznane ryzyko wystąpienia błędu systematycznego zostało określone w ramach domeny zaślepienia osoby oceniającej punkty końcowe.

### *Skuteczność kliniczna*

#### Przeżycie całkowite

W populacji ogólnej badania odnotowano niższe o 24% ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej kabozantynib, w porównaniu do grupy stosującej placebo: HR=0,76 (95% CI: 0,63; 0,92).



#### Przeżycie wolne od progresji

W populacji ogólnej badania odnotowano niższe o 56% ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej kabozantynib, w porównaniu do grupy stosującej placebo: HR=0,44 (95% CI: 0,36; 0,52).



#### Odsetek obiektywnych odpowiedzi

Uwzględniając populację ogólną badania, w grupie stosującej kabozantynib, w porównaniu do grupy stosującej placebo, odnotowano:

- wyższą szansę wystąpienia:
  - PR, blisko 9,5-krotnie: OR=9,4 (95% CI: 1,25; 70,84); RD=3,41 (95% CI: 1,49; 5,33);

- SD, ponad 3-krotnie: OR=3,06 (95% CI: 2,2; 4,24); RD=27,09 (95% CI: 19,65; 34,53);
- Kontroli choroby (PR lub SD), ponad 3,5 krotnie: OR=3,53 (95% CI: 2,54; 4,91); RD=30,50 (95% CI: 23,09; 37,91).
- niższe prawdopodobieństwo wystąpienia:
  - PD, o 79%: OR=0,21 (95% CI: 0,15; 0,30); RD=-34,42 (95% CI: -41,74; - 27,10).

Nie odnotowano odpowiedzi całkowitej na chorobę (CR) w żadnej z grup.

#### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Przerwanie terapii

Częstość przerywania stosowania kabozantynibu lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem, wyniosła:

- 16% (76 pacjentów) w grupie przyjmującej kabozantynib;
- 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

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.

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%).

##### 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%).

##### 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.

#### 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 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). Liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. 3-4. stopnia w ocenie badacza wyliczono poprzez zsumowanie liczb zdarzeń 3. i 4. stopnia raportowanych w badaniu.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cabometyx zgłaszanych:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: niedokrwistość, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia, zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, krwotok, dysfonia, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, ból nadbrzusza, erytrodyzestezja, dłoniowo-podeszwowa, wysypka, ból kończyn, skurcze mięśni, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT w surowicy;
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: ropień, neutropenia, odwodnienie, hipalbuminemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hiperbilirubinemia, hiperglikemia, hipoglikemia, obwodowa neuropatia czuciowa, szumy uszne, zakrzepica żył, zakrzepica tętnicza, zatorowość płucna, perforacja przewodu pokarmowego, przetoka, refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej, encefalopatia wątrobowa, świąd, tysienie, suchość skóry, trądzikopodobne, zapalenie skóry, zmiana koloru włosów, bóle stawów martwica kości szczęki, białkomocz, 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.

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące komunikaty instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków:

- EMA (Europejska agencja leków (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. 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.
- FDA (Agencja ds. Żywności i Leków (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). Produkty lecznicze Cabometyx (kabozantynib) w tabletkach i Cometriq (kabozantynib) w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie, z tego

względu komunikatu odnoszącego się do produktu Cometriq, nie przytoczono w niniejszym raporcie.

Nie odnaleziono żadnych komunikatów na stronie internetowej URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

#### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że odnaleziono jedno badanie odnoszące się do zastosowania kabozantynibu we wnioskowanym wskazaniu. Brak odnalezienia innych dowodów naukowych związany jest najprawdopodobniej z faktem, że produkt leczniczy Cabometyx, dopiero niedawno został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.

Ponadto, na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:



Na niepewność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Do badania CELESTIAL zostali włączeni pacjenci z BCLC 0 lub 1, oraz klasą A w klasyfikacji Childa-Pugha zatem badanie nie odnosi się do bardziej zaawansowanych zaburzeń czynności wątroby. Należy wskazać, że kryteria włączenia do programu lekowego odnoszą się jedynie do klasyfikacji Childa-Pugha i są spójne z klasyfikacją z badania, natomiast nie odnoszą się do skali BCLC. Dodatkowo program lekowy odnosi się do stanu sprawności od 0 do 1 według WHO, co nie zostało uwzględnione w badaniu.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*



Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy). Przyjęto 15-letni horyzont czasowy. W analizie porównano kabozantynib z brakiem aktywnego leczenia.

[Redacted]

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- 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, przez co nie mogły zostać zweryfikowane i wiąże się z nimi ryzyko subiektywnej oceny;
- 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, przez co oszacowanie może nie odzwierciedlać kosztów ponoszonych w rzeczywistości;
- 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.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad obecnie stosowaną praktyką (BSC) nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) stosowany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego uprzednio leczonego sorafenibem.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata z perspektywy NFZ. Oszacowana liczba pacjentów włączanych do programu w kolejnych latach, która będzie stosować kabozantynib po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi:

[Redacted content]

[Redacted text block]

#### Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

#### Ograniczenia analizy

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

[Redacted text block]

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

Ponadto istnieje także rozbieżność 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 text block]

Według danych z bazy NFZ w 2017 r. w ramach programu lekowego B.5 leczonych było 317 pacjentów, a w 2018 roku 294 – [Redacted text block]. Według eksperta klinicznego liczba chorych mogących kwalifikować się do leczenia w drugiej linii w zaawansowanym raku wątrobowo-komórkowym wynosi około 130 rocznie.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 publikacji dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu HCC:

- European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2018 roku [EASL 2018];
- European Society For Medical Oncology (ESMO) z 2018 roku [ESMO 2018] (aktualizacja z 2019 i 2020);
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) z 2018 roku [AASLD 2018];
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2019 roku [NCCN 2019];
- Asian Pacific Association for the Study of the Liver z 2017 roku [APASL 2017];
- Alberta Health Services (AHS) z 2019 roku [AHS 2019];
- Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SHPTG) z 2016 roku [SHPTG 2016];
- Australian Government/Cancer Australia z 2016 roku [AG/CA 2016];
- 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 lenwatinibu (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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Cabometyx w leczeniu HCC:

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2019 (Australia) – Agencja PBAC wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (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.
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2019 (Francja) – 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 zachowaną czynnością wątroby (Child-Pugh A). 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. HAS zaznaczył, iż Cabometyx wykazał swoją wyższość w stosunku do BSC w wydłużeniu życia, choć różnice były niewielkie.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) 2019 (Niemcy) – Ogólna ocena wykazała pozytywny i kilka negatywnych efektów zastosowania kabozantynibu w porównaniu z BSC. 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 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) w celu potwierdzenia dodatkowej korzyści.

Kabozantynib jest również w trakcie oceny przez Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH 2020). Dodatkowo National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019) określił, że nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania kabozantynibu w populacji pacjentów wcześniej leczonych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, ponieważ Wnioskodawca nie dostarczył wymaganych dokumentów. Z kolei All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2019), nie określiła stanowiska ze względu na trwającą ocenę NICE.

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. [redacted]

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.11.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.640.2019.MO, PLR.4600.641.2019.MO, PLR.4600.642.2019.MO w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C 22.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12

maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)”
2. Raport nr OT.4331.65.2019 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. Data ukończenia: 17.01.2020 r.