



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 46/2020 z dnia 2 marca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy
(ICD-10: C22)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:*

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 40 mg,
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg,

we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22), pod warunkami:

1. nieskuteczności stosowania sorafenibu,
2. funkcji wątroby klasy A w skali Child-Pugh,
3. dobrego stanu funkcjonalnego (0-1 w skali ECOG).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Uważa się, że czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym takie jak środki chemiczne i palenie tytoniu. Inne czynniki ryzyka rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne i cukrzyca.

HCC jest najczęstszym 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).



Skuteczność kliniczna i praktyczna



Bezpieczeństwo stosowania

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).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, określili jako korzystną relację korzyści do ryzyka stosowania leku.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3 cykli terapii produktem leczniczym Cabometyx 60 mg wynosi: [redacted] netto. Natomiast koszt 2 cykli terapii produktem leczniczym Cabometyx 40 mg wynosi: [redacted] netto.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych, jako komparator dla wnioskowanej terapii przyjęto stosowanie regorafenibu. Wg danych

uzyskanych z RDTL OT.422.11.2017 koszt 3 cykli terapii regorafenibem wynosi: [REDAKTOWANE] netto.

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, może wynieść od 20 do 200 chorych.

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej, w ramach RDTL u 113 pacjentów (uśredniona liczba pacjentów na podstawie danych uzyskanych od ekspertów) przez 3/2 cykle terapii, wyniesie odpowiednio: [REDAKTOWANE] brutto, wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ (10,83 mln PLN/7,22 mln PLN brutto według Obwieszczenia MZ).

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

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali: chemioterapię z udziałem antracyklin lub/i fluoropirymidyn oraz BSC lub w II-giej linii doksorubicynę ze skutecznością odpowiedzi <10%.

Wybór komparatorów został dokonany na podstawie wytycznych klinicznych.

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

U pacjenta objętego zleceniem MZ nie podano informacji dotyczących stężenia alfa fetoproteiny (AFP) w surowicy, natomiast zgodnie z wytycznymi klinicznymi (oraz ChPL produktu Cyramza) ramucyrumab „jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym leczonych uprzednio sorafenibem, u których stężenie AFP w surowicy wynosi ≥ 400 ng/ml”, w związku z czym nie wiadomo czy pacjent będzie mógł przyjąć lek, i co powoduje wykluczenie ramucyrumabu z puli potencjalnych komparatorów.

Zgodnie z wytycznymi europejskimi dotyczącymi niwolumabu „obecnie dane nie są wystarczająco dojrzałe, aby wydać jasne zalecenie (jakość dowodów umiarkowana, zalecenie słabe)”. Wskazania rejestracyjne leków Opdivo (niwolumab) nie obejmują aktualnie leczenia raka wątrobowokomórkowego,

zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), co powoduje nie uwzględnienie niwolumabu jako komparatora.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu, dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nierefundowanym komparatorem będzie regorafenib (Stivarga).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.10.2020 „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22)”. Data ukończenia: 26.02.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Ipsen Poland Sp. z o.o., Bayer AG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen Poland Sp. z o.o., Bayer AG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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