



Opinia nr 21/2020

z dnia 4 marca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne uważa, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne w ocenianym wskazaniu, u pacjentów u których nastąpiło niepowodzenie leczenia sorafenibem.

Dla leczenia raka wątrobowokomórkowego z zastosowaniem substancji czynnej kabozantynib, nie wskazano alternatywnego aktywnej technologii lekowej, która mogłaby zostać zastosowana w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

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 gdzie zastosowano wnioskowaną technologię lekową w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. 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%.



[REDAKTOWANE]

W ramach analizy bezpieczeństwa, opartej również na badaniu CELESTIAL, przerwanie 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%).

Wytyczne kliniczne, rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii. 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.

Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Cabometyx był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w ramach oceny zasadności obciążenia refundacją produktu leczniczego. Zlecenie dotyczyło programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)” i otrzymał pozytywną opinię Prezesa Agencji [REDAKTOWANE]. Dodatkowo należy mieć na uwadze ograniczenia określone w programie lekowym, jakimi są m.in.: potwierdzenie nieskuteczności stosowania sorafenibu, funkcja wątroby klasy A w skali Child-Pugh czy dobry stan funkcjonalny (0-1 w skali ECOG).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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).

Alternatywne technologie medyczne

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cyramza (ramucyrumab), lek ten jest wskazany do „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”. Biorąc pod uwagę brak informacji w zleceniu Ministra Zdrowia odnoszącej się do stężenia alfa fetoproteiny (AFP) w surowicy, nie ma możliwości uznania ramucyrumabu za komparator.

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 nieuwzględnienie niwolumabu jako komparatora.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią 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 mógłby być regorafenib (Stivarga). Należy jednak wziąć pod uwagę, że produkt leczniczy Stivarga, był dotychczas oceniany przez Agencję w tym samym wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD 10: C22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych i otrzymał negatywną opinię Prezesa AOTMiT. Mając na uwadze powyższe, w praktyce komparator w postaci regorafenibu, nie będzie mógł zostać zastosowany w populacji określonej zleceniem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Mając na uwadze powyższe, jako komparator dla wnioskowanej technologii lekowej wybrano najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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. 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 (ang. *intention to treat*) włączono 707 pacjentów, z czego 470 do grupy kabozantynibu i 237 do grupy placebo. ■

Ocena jakości badania zgodnie z narzędziem Cochrane Collaboration, wskazuje, że jest wysokiej jakości:

- 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.

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*).

Skuteczność

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); natomiast RD=3,41 (95% CI: 1,49; 5,33);
 - SD, ponad 3-krotnie: OR=3,06 (95% CI: 2,2; 4,24); natomiast 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); natomiast RD=30,50 (95% CI: 23,09; 37,91).
- niższą szansę wystąpienia:
 - PD, o 79%: OR=0,21 (95% CI: 0,15; 0,30); natomiast RD=-34,42 (95% CI: -41,74; - 27,10).

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

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 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.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cabometyx do działań niepożądanych 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, hipoalbuminemia, 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, ang. *European Medicines Agency*): Najczęstsze poważne działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 osoby na 100) związane ze stosowaniem leku Cabometyx u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym to encefalopatia wątrobowa (szkodliwy wpływ na mózg spowodowany uszkodzeniem wątroby), zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, osłabienie 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).

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.

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

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że odnaleziono jedynie 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:

- Brak jest dostępu do pełnych danych z badania CELESTIAL dotyczących OS oraz PFS dla subpopulacji odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu. Ponadto wyniki dla tej grupy pacjentów (którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem), pochodzą z analizy *post-hoc*, co w pewnym stopniu ogranicza wnioskowanie na ich podstawie, gdyż wiarygodność analizy niezaplanowanej w protokole badania jest niższa.

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.

Efektywność technologii alternatywnych

Brak danych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. produkt leczniczy Cabometyx (kabozantynib) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, zatem w ramach oceny konkurencyjności przedstawiono również ceny pochodzące z obwieszczenia.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia w ramach RDTL zaplanowano zastosowanie leku w dawce 60 mg, natomiast w razie nietolerancji, zostanie zastosowany lek Cabometyx w dawce 40 mg.

Koszt brutto terapii produktem leczniczym Cabometyx (kabozantynib) wynosi:

- dla dawki 60 mg (3 cykle leczenia):
 - zgodnie ze zlecenia MZ – [REDACTED];
 - zgodnie z Obwieszczeniem MZ – 95 800,32 PLN.
- Dla dawki 40 mg (2 cykle leczenia):
 - Zgodnie ze zleceniem MZ – [REDACTED];
 - Zgodnie z Obwieszczeniem MZ – 63 866,88 PLN.

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

Na podstawie danych pochodzących od ekspertów klinicznych, przyjęto uśrednioną liczbę pacjentów u których można byłoby zastosować wnioskowaną technologię lekową. [REDACTED]

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: [REDACTED] brutto wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ (10,83 mln PLN / 7,22 mln PLN brutto według Obwieszczenia MZ).

Ograniczenia

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: liczby pacjentów, ceny leku, czy czasu leczenia.

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 2018) – Europa;
- European Society For Medical Oncology (ESMO 2018, aktualizacja z 2019 i 2020) – Europa;
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2018) – Stany Zjednoczone;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019) – Stany Zjednoczone;
- Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2017) – Azja;
- Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SHPTG 2016) – Polska;
- Australian Government/Cancer Australia (AG/CA 2016) – Australia;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013, aktualizacja z 2015 roku) – Polska.

Wytyczne ESMO oraz NCCN 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.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31.01.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.7462.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib) w dawkach 60 mg oraz 40 mg we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii 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) oraz raportu nr OT.422.10.2020 Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia 12 lutego 2020 roku.