



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cabometyx (kabozantynib)
we wskazaniu:
rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22)

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

Nr: OT.422.10.2020

Data ukończenia: 26.02.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** 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 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) 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.

Wykaz 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
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
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. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
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
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RECIST	Kryteria oceny onkologicznych pacjentów
SD	Odchylenie standardowe (Standard Deviation)

TACE	przecewn kowa chemioembolizacja 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 skrótów	3
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2.3 Dodatkowe informacje	20
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	22
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	23
6. Konkurencyjność cenowa	27
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	28
8. Piśmiennictwo	29
9. Załączniki.....	30
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	30

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 31.01.2020 r., znak PLD.46434.7133.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 04.02.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: „*wiek pacjenta: 70 lat, leczony: operacyjnie, sorafenib; brak możliwości dalszego leczenia operacyjnego oraz z zastosowaniem chemoembolizacji*”.

W 2019/2020 roku w Agencji oceniano niniejsze produkty lecznicze w zbliżonym wskazaniu co analizowane w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowych za zasadne [SRP 9/2020, RPA 9/2020].

Problem zdrowotny

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

HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest ~3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 mężczyzn/rok).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zarówno według Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż i jak i dr n. med. Beaty Jagielskiej skutkiem następstw choroby lub stanu zdrowotnego mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia.

Według Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu”. Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż nadmieniła, iż „*choroba nowotworowa zaawansowana bez kontroli (bez skutecznego leczenia) postępuje dając naturalne konsekwencje postępu choroby nowotworowej*”.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 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. Interwencją 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.

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.

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

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:

-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.

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: erytrodyzesteza 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: erytrodyzesteza 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 relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili jako: korzystną (prof. M. Krzakowski). Według dr E. Filipczyk-Cisarż brak jest danych, jednakże istnieje przewaga korzyści w zastosowaniu w/w preparatu w stosunku do ewentualnego ryzyka pod warunkiem, że chory jest w stanie wydolności ECOG <2. Dr B. Jagielska stwierdziła, iż „relacja korzyści do ryzyka jest akceptowalna”.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

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 (prof. M. Krzakowski). Profesor Krzakowski nadmienił, iż wartość chemioterapii, w opisanym wskazaniu jest ograniczona. Dr E. Filipczyk-Cisarż wskazała BSC lub aktualnie w II-giej linii jedynie doksorubicyna ze skutecznością odpowiedzi <10%. Dr Beata Jagielska wskazała leczenie paliatywne.

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).

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: [REDACTED] netto.

Wpływu 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 wyniesie: 20 chorych (dr B. Jagielska), 100-120 chorych (prof. M. Krzakowski), 200 chorych (dr n. med. E. Filipczyk-Cisarż).

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).

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

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 31.01.2020 r., znak PLD.46434.7133.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 04.02.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

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

we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Wiek pacjenta: 70 lat,
- Leczony: operacyjnie, sorafenib; brak możliwości dalszego leczenia operacyjnego oraz z zastosowaniem chemoembolizacji.

W 2019/2020 roku w Agencji oceniano niniejsze produkty lecznicze zbliżonym wskazaniu co analizowane w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)”². Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowych za zasadne [SRP 9/2020, RPA³ 9/2020].

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Uważa się, że czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym: środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne, alkohol) i palenie tytoniu. Inne czynniki ryzyka rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne (niedobór α_1 –antytrypsyny, hemochromatoza, porfiria późna skórna) i cukrzyca.

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

Klasyczna postać HCC w nieuszkodzonej wątrobie występuje rzadko; większość przypadków bez marskości wątroby to tzw. wariant włóknisto-blaszkowy HCC (ang. fibrolamellar carcinoma – 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 1. Klasyfikacja Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) chorych na raka wątrobowokomórkowego (HCC) wraz z ocenianymi parametrami [Krzakowski 2009]

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

² <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6435-zlecenie-276-2019> [BIP: 276/2019]

³ SRP – Stanowisko Rady Przejrzystości, RPA – Rekomendacja Prezesa Agencji

* 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, Szczekiel k 2017

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 2. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X	X
Niezdolność do pracy	X	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X	X

Według Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu”. Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż nadmieniła, iż „choroba nowotworowa zaawansowana bez kontroli (bez skutecznego leczenia) postępuje dając naturalne konsekwencje postępu choroby nowotworowej”.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Cabometyx]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Cabometyx (kabozantynib) 40 mg, kod EAN: 3582186003954 Cabometyx (kabozantynib) 60 mg, kod EAN: 3582186003961
Wnioskowane wskazanie	Rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22)
Wskazania zarejestrowane	<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).

	Rak wątrobowokomórkowy (HCC) Produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.
Wnioskowane dawkowanie	1 tabletka 1x dziennie (zgodnie ze zleceniem MZ)
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle leczenia // 2 cykle leczenia ⁴ (zgodnie ze zleceniem MZ)

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym („produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem”).

⁴ Lek w dawce 40 mg zostanie zastosowany u pacjenta w razie nietolerancji leku w dawce 60 mg.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania kabozantynibu we wnioskowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.02.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, uprzednio leczeni sorafenibem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	kabozantynib (Cabometyx)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	–
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.	do analizy nie włączano publikacji w postaci abstraktów konferencyjnych
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim badania z dostępnymi wynikami 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 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. Interwencją 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).

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badania CELESTIAL.

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu – badanie CELESTIAL

Badanie	CELESTIAL (Abou-Alfa 2008; Strasser 2018, Merle 2018) <u>Źródło finansowania:</u> <i>Exelixis</i>
Metodyka	Typ badania: Badanie III fazy, prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo Interwencja: Kabozantynib 60 mg raz dziennie (+BSC), N=470 Komparator: Placebo (+BSC), N=237 Okres obserwacji: Od września 2013 r. do września 2017 r.; data ostatniego odcięcia danych: 1 czerwca 2017 (38 miesięcy).
Populacja	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 wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci nie mogli mieć wcześniejszego leczenia kabozantynibem, pacjenci nie mogli mieć niekontrolowanej klinicznie istotnej choroby
Punkty końcowe	I rządowe punkty końcowe - Przeżycie całkowite II rządowe punkty końcowe - Przeżycie wolne od progresji choroby - Obiektywny wskaźnik odpowiedzi - Odpowiedź całkowita - Częściowa odpowiedź

Tabela 6. Punkty końcowe uwzględnione w badaniu

Punkt końcowy	Definicja
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.

3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

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.

SKUTECZNOŚĆ

Przeżycie całkowite (OS) — pierwszorzędowy punkt końcowy

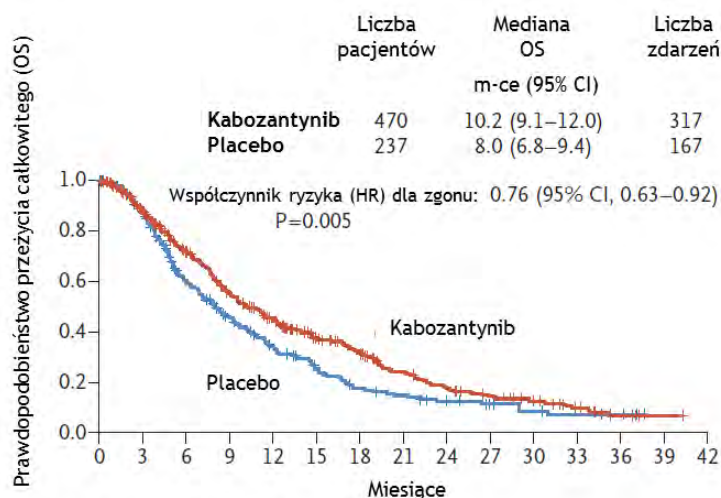
Populacja całkowita

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 zgony, 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 7. 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 (populacja tożsama z wnioskowaną)



Przeżycie wolne od progresji

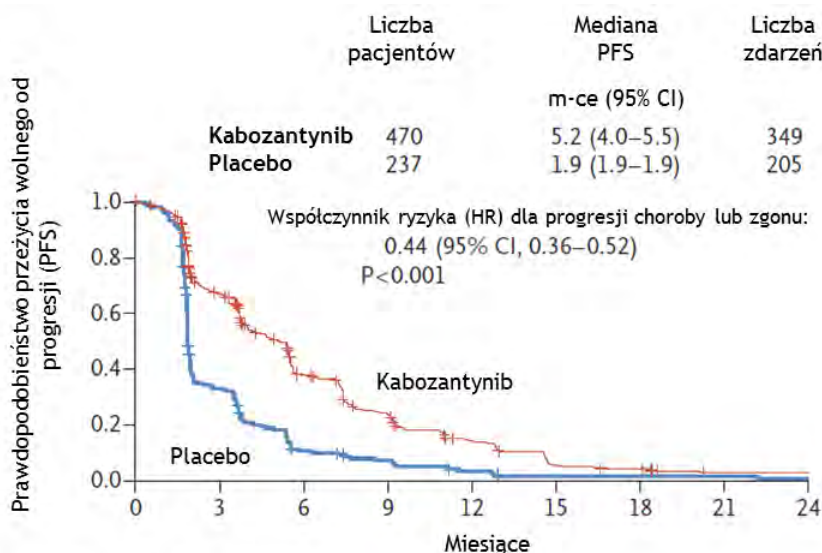
Populacja całkowita

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 9. 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*).

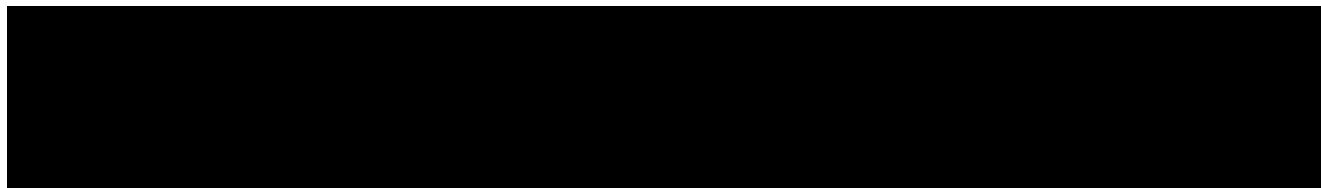


Liczba pacjentów objętych ryzykiem

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 (populacja tożsama z wnioskowaną)



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 11. 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.

BEZPIECZEŃSTWO

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 cztery 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 12. 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%)
bezsenna	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 13. 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%)
bezsenna	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. Jedyną istotną statystycznie różnicą 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 14. Zdarzenia niepożądane 4. stopnia

Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib (+BSC), n/N (%)	Placebo (+BSC), n/N (%)
jakikolwiek 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 niepożądanymi stopnia 3. lub 4. w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzesteza 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 15. Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia

Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib (+BSC), n/N (%)	Placebo (+BSC), n/N (%)
jakikolwiek 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%)
erytrodyzesteza 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%)
bezsennaść	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%)

3.2.3 Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Według prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego „przydatność (kabozantynibu) jest „udowodniona (wyniki badań III fazy i brak innych -wartościowych- metod postępowania”. Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż nadmienia, iż „na podstawie analizy badania klinicznego CELESTIAL jasno określono kryteria kwalifikujące do leczenia w drugiej linii w raku wątrobowokomórkowych po pierwotnym leczeniu sorafenibem. Na podstawie tej analizy zarejestrowano kabozantynib w w/w wskazaniu. Rekomendacje ESMO 2018 potwierdzają wskazania kabozantynibu jako druga linia po sorafenibie (gdy potwierdzona progresja lub nietolerancja), ma to wpływ na wydłużenie PFS i OS w tej grupie chorych”.

Informacje na podstawie ChPL⁵

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Cabometyx należą: niedokrwistość, 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, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe, zmniejszenie masy, ciała, zwiększenie, aktywności AIAT i AspAT w surowicy.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z ChPL

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.

Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z HCC to biegunka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zmęczenie, zmniejszone łaknienie, nadciśnienie tętnicze i nudności.

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) to biegunka, nadciśnienie tętnicze, odwodnienie, hiponatremia, nudności, zmniejszone łaknienie, zatorowość, zmęczenie, hipomagnezemia, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. PPES).

Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z RCC to biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, podwyższona aktywność AspAT i AIAT, nudności, zmniejszenie apetytu, PPES, zaburzenia smaku, zmniejszenie liczby płytek krwi, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, wymioty, zmniejszenie masy ciała, niestrawność oraz zaparcia.

⁵ Cabometyx <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabometyx> data ostatniej aktualizacji ChPL: 13.02.2020 r.

Nadciśnienie tętnicze obserwowano częściej w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (67%) w porównaniu z pacjentami z RCC, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (37%).

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).

Produkty lecznicze kabozantynib w tabletkach (Cabometyx) i kabozantynib w kapsułkach (Cometriq) nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie, z tego względu komunikatu odnoszącego się do produktu Cometriq (kabozantynib w kapsułkach), nie przytoczono w niniejszym raporcie.

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2016> [24.02.2020]

• **EMA (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 wątrobową (szkodliwy wpływ na mózg spowodowany uszkodzeniem wątroby), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, osłabienie i biegunka.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-cabometyx_en.pdf [24.02.2020]

4. 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 relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili jako: korzystną (prof. M. Krzakowski). Według dr E. Filipczyk-Cisarż brak jest danych, jednakże istnieje przewaga korzyści w zastosowaniu w/w preparatu w stosunku do ewentualnego ryzyka pod warunkiem, że chory jest w stanie wydolności ECOG <2. Dr B. Jagielska stwierdziła, iż „*relacja korzyści do ryzyka jest akceptowalna*”.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 13.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> W ostatnim czasie wykazano korzyści w porównaniu z placebo w zakresie przeżywalności po zastosowaniu kabozantynibu u pacjentów z HCC. W oparciu o niekontrolowane, ale obiecujące dane, terapia immunologiczna za pomocą niwolumabu została zatwierdzona przez FDA w leczeniu drugiego rzutu. Obecnie dane nie są wystarczająco dojrzałe, aby wydać jasne zalecenie (jakość dowodów umiarkowana, zalecenie słabe). <p>Nie zaleca się leczenia, w przypadku którego nie udało się osiągnąć punktów końcowych w badaniach z randomizacją. Konieczne są dalsze badania kliniczne, aby potwierdzić tezy <i>non-inferiority</i> lub wszelkie trendy większej skuteczności zidentyfikowane w analizach podgrup (jakość dowodów wysoka). Radioembolizacja TARE (transarterial radioembolization), w połączeniu z systemową terapią jest badana. Pacjenci w stadium BCLC D, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia wątroby, powinni otrzymywać leczenie paliatywne, w tym leczenie bólu, żywienie i wsparcie psychologiczne. Zasadniczo nie należy ich brać pod uwagę w badaniach klinicznych (jakość dowodów niska, zalecenie silne).</p> <p>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>
<p>SHPTG 2016 (Polska)</p>	<p><u>Leczenie systemowe i paliatywne</u></p> <p>➤ Sorafen b jest metodą systemowego leczenia pierwszej linii chorych z zaawansowanym HCC (BCLC -C) i dobrą funkcją wątroby (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>
<p>PTOK 2013, up-date 2015 (Polska)</p>	<p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</u></p> <p>Jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia, jest sorafen b (800 mg dziennie doustnie w 2 dawkach). Jego skuteczność w porównaniu z placebo u chorych w dobrym stanie sprawności (stopnie 0–1 wg klasyfikacji WHO) i z zachowaną funkcją wątroby (kategoria A wg skali Childa-Pugha) wykazano w dwóch próbach z losowym doбором 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>

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

Eksperci 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 (prof. M. Krzakowski). Profesor Krzakowski nadmienił, iż wartość chemioterapii, w opisanym wskazaniu jest ograniczona. Dr E. Filipczyk-Cisarż wskazała BSC lub aktualnie w II-giej linii jedynie doksorubicyna ze skutecznością odpowiedzi <10%. Dr Beata Jagielska wskazała leczenie paliatywne.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Wybór komparatorów został dokonany na podstawie wytycznych klinicznych przedstawionych powyżej.

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)⁶, co powoduje nie uwzględnienie 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 będzie regorafenib (Stivarga).

Skuteczność technologii alternatywnych

- **Skuteczność regorafenibu na podstawie ChPL Stivarga**

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Stivarga zostały ocenione w międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (RESORCE) u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. Overall Survival, OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były czas wolny od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival, PFS), czas do wystąpienia progresji (ang. Time To Progression, TTP), odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. Objective Tumour Response Rate, ORR) i wskaźnik kontroli choroby (Disease Control Rate, DCR).

Zrandomizowano w sumie 573 pacjentów z HCC, w stosunku 2:1, spośród których jedna grupa otrzymywała 160 mg regorafenibu doustnie raz na dobę (n=379) oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC), a druga placebo (n=194) oraz BSC przez 3 tygodnie leczenia, a następnie następował 1 tydzień przerwy bez leczenia. Średnia dawka dzienna regorafenibu wynosiła 144 mg. Pacjenci kwalifikowali się do leczenia, jeżeli w trakcie leczenia sorafenibem potwierdzono radiologicznie progresję choroby oraz czynność wątroby klasyfikowano jako A w skali Child-Pugh. Pacjenci, którzy trwale zaprzestali leczenia sorafenibem z powodu toksyczności związanej z sorafenibem, lub którzy tolerowali dawkę sorafenibu mniejszą niż 400 mg raz na dobę przed wycofaniem leczenia, byli wyłączeni z badania. Randomizację przeprowadzono w ciągu 10 tygodni po ostatnim podaniu sorafenibu. Pacjenci kontynuowali leczenie produktem leczniczym Stivarga aż do klinicznej lub radiologicznej progresji choroby lub wystąpienia toksyczności nie do zaakceptowania. Jednakże, pacjenci mogli kontynuować leczenie produktem Stivarga po progresji za zgodą badacza.

Dodanie produktu leczniczego Stivarga do najlepszego leczenia podtrzymującego spowodowało statystycznie znamienne poprawę w przeżyciu całkowitym w porównaniu z grupą placebo oraz najlepszym leczeniem podtrzymującym ze wskaźnikiem współczynnika ryzyka 0,624 (95% CI 0,498, 0,782), p = 0,000017 stratyfikowanego testu log-rank i medianie przeżycia całkowitego wynoszącej 10,6 miesiąca w porównaniu do 7,8 miesiąca.

Tabela 17. Wyniki skuteczności z badania RESORCE

Parametr skuteczności	Współczynnik ryzyka * (95%CI)	Wartość p (jednostronna)	Mediana (95% CI)	
			Stivarga + BSC§ (N=379)	Placebo + BSC§ (N=194)
OS	0.624 (0.498,0.782)	0.000017	10.6 miesiący (9.1, 12.1)	7.8 miesiący (6.3, 8.8)
PFS **	0.453 (0.369, 0.555)	<0.000001	3.1 miesiący (2.8, 4.2)	1.5 miesiący (1.4, 1.6)
TTP**	0.439 (0.355,0.542)	<0.000001	3.2 miesiący (2.9, 4.2)	1.5 miesiący (1.4, 1.6)
Procenty				
ORR **#	NA	0.003650	11%	4%
DCR **#	NA	<0.000001	65%	36%

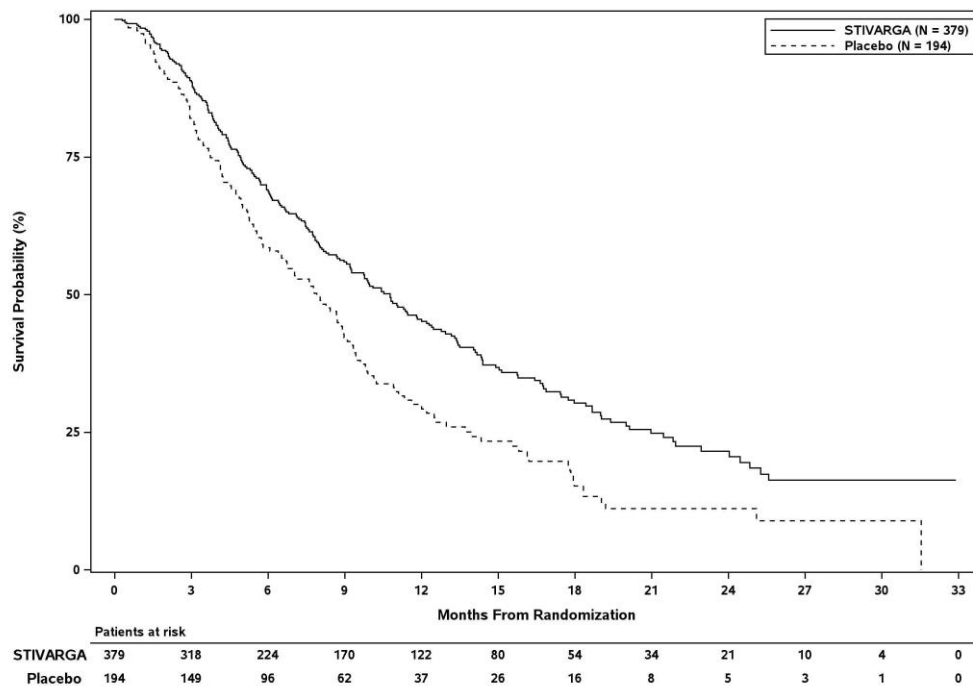
§ BSC - najlepsze leczenie podtrzymujące

* współczynnik ryzyka < 1 na korzyść produktu Stivarga

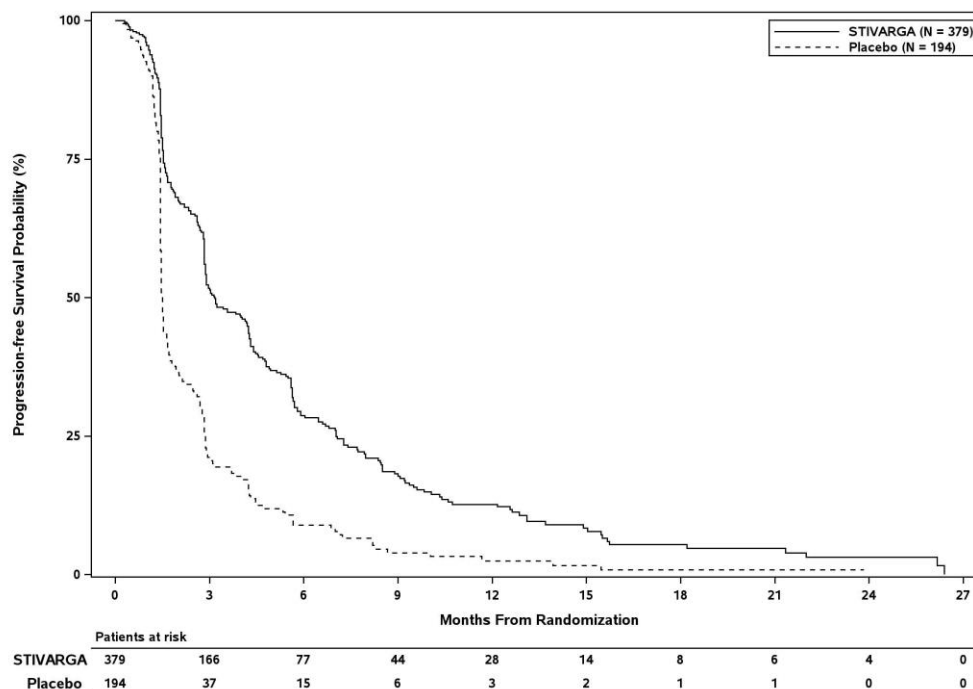
** w oparciu o ocenę badacza odpowiedzi nowotworu wg zmodyfikowanej skali RECIST

odsetek odpowiedzi (odpowiedzi pełne lub częściowe), DCR (odpowiedzi pełne, odpowiedzi częściowe i utrzymanie choroby w stanie stabilnym przez 6 tygodni)

⁶ Opdivo <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo> data ostatniej aktualizacji ChPL: 30.01.2020 r.



Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące OS



Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu PFS (mRECIST)

6. Konkurencyjność cenowa

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)”. Obecnie dostępne są trzy refundowane prezentacje leku Cabometyx: 20 mg (30 tabl.), 40 mg (30 tabl.), 60 mg (30 tabl.).

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 18. Ceny i koszty produktu leczniczego Cabometyx

Źródła danych	Cena brutto leku <u>za opakowanie</u> jednostkowe [PLN]	Koszt <u>terapii</u> [PLN]
<i>Terapia lekiem o mocy 60 mg – 3 cykle leczenia [^]</i>		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
według Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.	31 933,44 ^B	95 800,32 (brutto) ^B
<i>Terapia lekiem o mocy 40 mg – 2 cykle leczenia [^]</i>		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
według Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.	31 933,44 ^B	63 866,88 (brutto) ^B

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

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

[^] zgodnie z informacją zawartą w wniosku dołączonym do zlecenia MZ: „Lek w dawce 40 mg zostanie zastosowany u pacjenta w razie nietolerancji leku w dawce 60 mg”

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii produktem leczniczym Cabometyx 60 mg wynosi: ██████████ PLN netto. Natomiast koszt 2 cykli terapii produktem leczniczym Cabometyx 40 mg wynosi: ██████████ PLN netto.

Koszt terapii alternatywnych

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest Stivarga (regorafenib).

Koszty leku Stivarga (regorafenib) przyjęto na podstawie RDTL OT.422.11.2017⁷ – koszt 3 cykli terapii tym lekiem wynosi: ██████████ netto.

Tabela 19. Koszty technologii alternatywnej

Źródła danych	Cena brutto leku <u>za opakowanie</u> jednostkowe [PLN]	Koszt 3 cykli <u>terapii</u> [PLN]
Stivarga (regorafenib)		
według RDTL OT.422.11.2017*	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A

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

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

* sposób dawkowania: 160 mg / dobę (4 tabletki á 40 mg) przez 3 tygodnie, 1 tydzień przerwy

⁷ Stivarga, regorafenib, tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. BIP 166/2017 <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5230-zlecenie-166-2017>

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

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 20 chorych (Dr Beata Jagielska), 100-120 chorych (prof. M. Krzakowski), 200 chorych (dr n. med. E. Filipczyk-Cisarż).

Tabela 20. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto terapii* w populacji docelowej [PLN] na 113 pacjentów [^]	
	3 cykli terapii*	2 cykli terapii*
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████
według Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.	10 825 436,20	7 216 957,40

*zgodnie z informacją zawartą w wniosku dołączonym do zlecenia MZ: „Lek w dawce 40 mg zostanie zastosowany u pacjenta w razie nietolerancji leku w dawce 60 mg

[^]uśredniona liczba pacjentów na podstawie danych uzyskanych od ekspertów

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: ██████████ 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: liczby pacjentów, ceny leku, czy czasu leczenia.

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

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
CELESTIAL (Abou-Alfa 2008)	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. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Jul 5;379(1):54-63.
CELESTIAL (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. <i>Journal of gastroenterology and hepatology</i> . Conference: gastroenterological society of Australia, GESA and Australian gastroenterology week, AGW "gut matters". Australia 2018;33;Supplement 2:21-22.
CELESTIAL (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). <i>Annals of oncology</i> . Conference: 20th world congress on gastrointestinal cancer, ESMO 2018. Spain 2018;29;Supplement 5:v104.
Rekomendacje kliniczne	
EASL 2018	European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Hepatology</i> 69, 182-236 (2018).
ESMO 2018/2019/2020	Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv238-iv255. 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]
SHPTG 2016	Marcin Krawczyk, Michał P. Wasilewicz, Marek Hartleb, Maciej Krzakowski, Piotr Milkiewicz, Andrzej Habiór, Bogna Górnicka, Lech Cierpka, Robert Król, Halina Cichoż-Lach, Joanna Raszeja-Wyszomirska oraz członkowie Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego — rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. <i>Gastroenterologia Kliniczna</i> 2015, tom 7, nr 3, 65–89
PTOK 2013/2015	Potemski P, Po kowski W (red.), Nowotwory pokarmowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. [aktualizacja na dzień 02.12.2015]
Pozostałe publikacje	
ChPL Cabometyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 13.02.2020 r.) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabometyx
ChPL Stivarga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 15.10.2019 r.) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stivarga

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 12.02.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]	82287
#2	Carcinoma, Hepatocellular	113197
#3	Carcinomas, Hepatocellular [Text Word]	114970
#4	Hepatocellular Carcinomas [Text Word]	6255
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult [Text Word]	28034
#6	Liver Cancer, Adult [Text Word]	0
#7	Adult Liver Cancer [Text Word]	7
#8	Adult Liver Cancers [Text Word]	2
#9	Cancer, Adult Liver [Text Word]	0
#10	Cancers, Adult Liver [Text Word]	390
#11	Liver Cancers, Adult [Text Word]	56317
#12	Liver Cell Carcinoma [Text Word]	298
#13	Carcinoma, Liver Cell [Text Word]	1
#14	Carcinomas, Liver Cell [Text Word]	2176
#15	Cell Carcinoma, Liver [Text Word]	4
#16	Cell Carcinomas, Liver [Text Word]	63099
#17	Liver Cell Carcinomas [Text Word]	50
#18	Search Hepatocellular Carcinoma [Text Word]	112233
#19	Search Hepatoma [Text Word]	27140
#20	Search Hepatomas [Text Word]	2386
#21	(((((Carcinoma, Hepatocellular [Text Word]) OR Carcinoma, Hepatocellular) OR Carcinomas, Hepatocellular [Text Word]) OR Hepatocellular Carcinomas [Text Word]) OR Liver Cell Carcinoma, Adult [Text Word]) OR Liver Cancer, Adult [Text Word]) OR Adult Liver Cancer [Text Word]) OR Adult Liver Cancers [Text Word]) OR Cancer, Adult Liver [Text Word]) OR Cancers, Adult Liver [Text Word]) OR Liver Cancers, Adult [Text Word]) OR Liver Cell Carcinoma [Text Word]) OR Carcinoma, Liver Cell [Text Word]) OR Carcinomas, Liver Cell [Text Word]) OR Cell Carcinoma, Liver [Text Word]) OR Cell Carcinomas, Liver [Text Word]) OR Liver Cell Carcinomas [Text Word]) OR Hepatocellular Carcinoma [Text Word]) OR Hepatoma [Text Word]) OR Hepatomas [Text Word])	178909
#22	Cabozantinib [Supplementary Concept]	315
#23	Cabozantinib [Text Word]	780
#24	Cabometyx [Text Word]	8
#25	XL 184 [Text Word]	23
#26	XL-184 [Text Word]	23
#27	BMS 907351 [Text Word]	5
#28	BMS907351 [Text Word]	0
#29	BMS-907351 [Text Word]	5
#30	(((((Cabozantinib [Supplementary Concept]) OR Cabozantin b [Text Word]) OR Cabometyx [Text Word]) OR XL 184 [Text Word]) OR XL-184 [Text Word]) OR BMS 907351 [Text Word]) OR BMS907351 [Text Word]) OR BMS-907351 [Text Word])	793

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#31	((((((((((((((((((Carcinoma, Hepatocellular [Text Word]) OR Carcinoma, Hepatocellular) OR Carcinomas, Hepatocellular [Text Word]) OR Hepatocellular Carcinomas [Text Word]) OR Liver Cell Carcinoma, Adult [Text Word]) OR Liver Cancer, Adult [Text Word]) OR Adult Liver Cancer [Text Word]) OR Adult Liver Cancers [Text Word]) OR Cancer, Adult Liver [Text Word]) OR Cancers, Adult Liver [Text Word]) OR Liver Cancers, Adult [Text Word]) OR Liver Cell Carcinoma [Text Word]) OR Carcinoma, Liver Cell [Text Word]) OR Carcinomas, Liver Cell [Text Word]) OR Cell Carcinoma, Liver [Text Word]) OR Cell Carcinomas, Liver [Text Word]) OR Liver Cell Carcinomas [Text Word]) OR Hepatocellular Carcinoma [Text Word]) OR Hepatoma [Text Word]) OR Hepatomas [Text Word])) AND (((((((Cabozantin b [Supplementary Concept]) OR Cabozantinib [Text Word]) OR Cabometyx [Text Word]) OR XL 184 [Text Word]) OR XL-184 [Text Word]) OR BMS 907351 [Text Word]) OR BMS907351 [Text Word]) OR BMS-907351 [Text Word]))	103
#32	Filters: Publication date from 2019/11/25	8

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 12.02.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	cabozantinib.ab,kw,ti.	1482
2	'liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma'	145674
3	1 and 2	165
4	limit to yr="2020 -Current"	6

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 12.02.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1721
#2	Carcinoma, Hepatocellular	5158
#3	Carcinomas, Hepatocellular	246
#4	Hepatocellular Carcinomas	246
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult	1921
#6	Liver Cancer, Adult	5236
#7	Adult Liver Cancer	5236
#8	Adult Liver Cancers	439
#9	Cancer, Adult Liver	5236
#10	Cancers, Adult Liver	439
#11	Liver Cancers, Adult	439
#12	Liver Cell Carcinoma	3759
#13	Carcinoma, Liver Cell	3759
#14	Carcinomas, Liver Cell	311
#15	Cell Carcinoma, Liver	3759
#16	Cell Carcinomas, Liver	311
#17	Liver Cell Carcinomas	311
#18	Hepatocellular Carcinoma	5158
#19	Hepatoma	164
#20	Hepatomas	27
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	10269

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#22	Cabozantinib	297
#23	Cabometyx	7
#24	XL 184	67
#25	XL-184	4
#26	BMS 907351	3
#27	BMS907351	1
#28	BMS-907351	3
#29	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	363
#30	#21 AND #29	71
#31	publication date from Nov 2019 to Feb 2020	0