



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu
z lekiem Avastin (bewacyzumab)
w ramach programu lekowego: „Leczenie raka
wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.13.2021

Data ukończenia: 01 czerwca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AASLD	Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby (ang. American Association for the Study of Liver Diseases)
ADA	przeciwciała przeciwko lekowi
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane
AFP	alfa-fetoproteina
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATE	atezolizumab
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
bd	brak danych
BEW	bewacyzumab
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAP	limit finansowania
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. cost-effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHTH	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. consumer price index)
CTCAE	wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DCR	kontrola choroby
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EHS	przerzuty pozawątrobowe (ang. extrahepatic spread)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

EORTC QLQ	kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami wg EORT (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension Questionnaire
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-HP	Functional Assessment of Cancer Therapy–Hepatobiliary
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GESA	Gastroenterological Society of Australia
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCC	rak wątrobowokomórkowy
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost-effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intention to treat)
JGP	jednorodne grupy pacjentów
KM / K-M	krzywa Kaplana-Meiera
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 97)
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba zdarzeń
N	liczba pacjentów
NCI CTC	powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych wg National Cancer Institute (ang. intention to treat)National Cancer Institute Common Terminology Criteria)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORR	potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy
pERC	pCODR Expert Review Committee

PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PPP	perspektywa płatnika publicznego
PPS	przeżycie po progresji (ang. <i>post-progression survival</i>)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QoL	jakość życia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyk (ang. <i>risk difference</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RNA	kwasy rybonukleinowe
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SCARs	ciężkie niepożądane reakcje skórne
SHPTG	Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOR	sorafen b
T3	trijodotyronina
T4	tyroksyna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2021 r., poz. 97, z późn. zm.)
TK	tomografia komputerowa
TKI	zastosować inh bitory kinazy tyrozynowej
TSH	hormon tyreotropowy
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
TTOT	czas do zakończenia leczenia (ang. <i>time to off treatment</i>)
TTP	czas do progresji
TTSP	czas do progresji objawowej
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 97)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 97, z późn. zm.)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)

WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WTP	gotowość do płacenia (ang. willingness to pay)
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.
ZN	zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	33
4.3.	Komentarz Agencji	34
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	35
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	35
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	39
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	39
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	39
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	44
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	51
6.4.	Komentarz Agencji	51
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	52
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	53
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	59
11.	Kluczowe informacje i wnioski	60
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	63
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	64
14.	Źródła.....	65
15.	Załączniki.....	68

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 25.03.2021 r.
PLR.4500.1730.2020.19.PB,
PLR.4500.1729.2020.20.PB,
PLR.4500.1731.2020.23.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tecentriq (atezolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN: 05902768001167,
 - Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN: 05909990010486,
 - Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 16 ml, kod EAN: 05909990010493.
- Wnioskowane wskazanie:
zgodne z kryteriami selekcji do ocenianego programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)” (patrz roz. 3.1.2.2. niniejszej AWA).

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted] – Tecentriq,
- [redacted] – Avastin (100 mg),
- [redacted] – Avastin (400 mg).

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39B, 02-672, Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 25.03.2021 r. znak PLR.4500.1730.2020.19.PB, PLR.4500.1729.2020.20.PB, PLR.4500.1731.2020.23.PB (data wpływu do AOTMiT 25.03.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Tecentriq (atezolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN: 05902768001167
- Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN: 05909990010486
- Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 16 ml, kod EAN: 05909990010493.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Agencja pismem z dnia 23.04.2021 r., znak OT.4231.13.2021.JM.11 wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Wnioskodawca pismami z dnia 14.05.2021 r. przekazał Agencji uzupełnienia oraz modyfikację elementów wniosku refundacyjnego.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków 2020
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków 2020
- Analiza ekonomiczna dla leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo, [REDACTED], wersja 1.1, Kraków 2021
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo, [REDACTED], wersja 1.1, Kraków 2021
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo, [REDACTED] wersja 1.1, Kraków 2021,
- Odpowiedź na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r wraz z uzupełnieniem wyników analizy klinicznej.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Tecentriq, ChPL Avastin]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN: 05902768001167 • Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN: 05909990010486 • Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 16 ml, kod EAN: 05909990010493.
Kod ATC	<ul style="list-style-type: none"> • L01XC32 (leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne) – Tecentriq, • L01XC07 (leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne) – Avastin
Substancja czynna	atezolizumab (ATE) i bewacyzumab (BEW)
Wnioskowane wskazanie	zgodne z kryteriami selekcji do ocenianego programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)” (patrz roz. 3.1.2.2. niniejszej AWA).
Dawkowanie	Zalecana dawka ATE wynosi 1200 mg, po której stosuje się BEW w dawce 15 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym co trzy tygodnie. Początkowo ATE jest podany przez 60 minut, a następnie (w przypadku dobrej tolerancji) przez 30 minut. Zaleca się kontynuowanie leczenia ATE do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności. Podawanie ATE może zostać wstrzymane lub trwale odstawione w wyniku wystąpienia konkretnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz tab. 1 ChPL Tecentriq).
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	ATE jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. ATE nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1. BEW wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Produkt leczniczy Tecentriq dopuszczony jest do obrotu na terytorium Unii Europejskiej także w innej dawce niż aktualnie oceniana, tj. 840 mg, 1 fiolka, 14 ml [EMA 2019].

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Tecentriq, ChPL Avastin]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • 21 września 2017 r. (Komisja Europejska) – Tecentriq, • 12 stycznia 2005 r. (14 stycznia 2015 r. – przedłużenie pozwolenia) (Komisja Europejska) – Avastin
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • rak urotelialny, niedrobnokomórkowy rak płuca, drobnokomórkowy rak płuca, rak wątrobowokomórkowy (ATE w skojarzeniu z BEW jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego) – Tecentriq, • rak okrężnicy lub odbytnicy, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, rak jajnika, jajowodu i pierwotny rak otrzewnej, rak szyjki macicy – Avastin
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) stosowania produktu Tecentriq i Avastin

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia lekowa nie była dotychczas oceniana przez Agencję.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] – Tecentriq, • [redacted] – Avastin (100 mg), • [redacted] – Avastin (400 mg)
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	istniejące: 1183.0, Atezolizumab i 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>1) [redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [redacted] • [redacted] • [redacted] <p>2) [redacted]</p> <p>[redacted]</p>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	zgodne z kryteriami selekcji do ocenianego programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

<p>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>

Monitorowanie leczenia w programie	
---	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia wskazań dla produktu leczniczego Tecentriq stosowanego w skojarzeniu z lekiem Avastin o leczenie I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HCC, u których nie można zastosować leczenia chirurgicznego i/lub lokoregionalnego lub wystąpiła nieskuteczność na takie leczenie oraz spełniają pozostałe kryteria selekcji do ocenianego programu lekowego. Terapia skojarzona ATE+BEW byłaby drugą opcją terapeutyczną możliwą do zastosowania w I linii leczenia w ramach programu lekowego „Leczenia raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0), obok aktualnie refundowanego sorafenibu. Przy czym wnioskowane wskazanie jest szersze, niż to, w ramach którego dostępny jest obecnie sorafenib, ponieważ obejmuje także pacjentów z przerzutami poza wątrobę.

Analizy dołączone do wniosku refundacyjnego przygotowano dla populacji zawierającej się we wnioskowanej.

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż to zarejestrowane (por. tab. 2 i 4 niniejszej AWA).

Oceniane produkty lecznicze mają być dostępne w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej leki i inne świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Ze względu na fakt, że niniejsze produkty lecznicze są już refundowane w innych wskazaniach, poszerzenie refundacji o oceniane wskazanie nie zmieni ich przynależności do grup limitowych.

Zaproponowany RSS jest możliwy do zrealizowania.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest najczęstszym typem pierwotnego raka wątroby. Do czynników ryzyka należą: marskość wątroby (bez względu na przyczynę), wirusy hepatotropowe (HBV, HCV), toksyny (alkohol, aflatoksyna), zaburzenia metaboliczne (otyłość, cukrzyca, stłuszczeniowa choroba wątroby) [KRN].

Klasyfikacja

Za najbardziej precyzyjną klasyfikację prognostyczną HCC uznaje się Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

Tabela 5. Klasyfikacja prognostyczna HCC wg BCLC [PTOK 2015]

Kategoria	Stan sprawności	Guz	Klasyfikacja Okudy	Nadciśnienie wrotne	Stężenie bilirubiny	Klasyfikacja Childa-Pugha
A	0	Pojedynczy lub 2-3 < 3 cm	I-II	Bez znaczenia	Bez znaczenia	A-B
B	0	>5 cm lub liczne	I-II			A-B
C	1-2	Naciekanie naczyń lub przerzuty odległe	I-II			A-B
D	3-4	dowolny	III			C

Tabela 6. Klasyfikacja prognostyczna HCC wg Okudy i Childa-Pugha [PTOK 2015]

Grupa wg Okudy	Liczba czynników niekorzystnych		Kategoria wg Childa-Pugha	Łączna suma punktów		
I	0		A	5-6		
II	1-2		B	7-9		
III	3-4		C	10-15		
Czynnik	Korzystny	Niekorzystny	Parametr	Liczba punktów		
				1	2	3
Wielkość guza	< 50% miąższu	> 50% miąższu	Stężenie albumin [g/dl]	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Wodobrzusze	nieobecne	obecne	Stężenie bilirubiny [mg/dl]	<2	2-3	>3
Stężenie albuminy w surowicy [g/dl]	≥ 3	< 3	Wodobrzusze	brak	niewielkie	umiarkowane
Stężenie bilirubiny w surowicy [mg/dl]	< 3	≥ 3	Encefalopatia	brak	stopień I-II	stopień III-IV
			Wskaźnik INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Epidemiologia

Na świecie HCC jest 6. najczęściej występującym nowotworem i 3. najbardziej śmiertelnym. Z kolei w Europie zajmuje on 6. miejsce pod względem śmiertelności [Globocan 2020]. HCC należy do chorób rzadkich. W Europie współczynnik zapadalności wynosi 15/100 000 osób [Orphanet 2021].

HCC częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (2,5:1). Największa zachorowalność na ten nowotwór obserwowana jest w 6-7. dekadzie życia [KRN].

W Polsce HCC, m.in. ze względu na szczepienia przeciwko WZW typu B, nie należy do najczęstszych nowotworów, rocznie choruje na niego ok. 2-3 tysiące osób [Kostecka 2018].

Tabela 7. Liczba zachorowań i zgonów na C22 w Polsce wg KRN

C22 – Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych	Płeć	2016	2017	2018
Zachorowania	Kobiety	588	585	576
	Mężczyźni	895	870	915
Zgony	Kobiety	879	927	884
	Mężczyźni	1 143	1 212	1 216

Rokowanie

Rak wątroby jest jednym z szybciej rosnących i źle rokujących nowotworów. Czas podwojenia masy guza wynosi 4-6 miesięcy. Do wczesnego wykrycia raka wątroby, stwarzającego szansę skutecznego leczenia dochodzi niestety rzadko. U większości chorych nowotwór wykrywany jest przypadkowo jako zmiana ogniskowa w czasie USG wykonywanego z innych powodów [KRN].

Odsetek 5-letnich przeżyć w HCC nie przekracza 10%, a średni czas przeżycia chorych niekwalifikujących się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy [PTOK 2015].

Pacjenci z zaawansowanym nowotworem w stanie C wg BCLC (objawowy guz, stan sprawności 1-2 wg ECOG, z naciekiem naczyń lub rozsiewem pozawątrobowym) mają słabe rokowanie, ze spodziewaną medianą przeżycia wynoszącą 6-8 miesięcy lub roczną przeżywalnością – ok 25% [EASL 2018].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 8. Liczba pacjentów objętych programem lekowym „Leczenie raka wątrobowokomórkowego” [statystyki NFZ, uchwała NFZ 5/2021]

Liczba pacjentów*	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.
Leczonych sorafenibem w ramach programu lekowego „Leczenia raka wątrobowokomórkowego”	316	290	307	304

*o niepowtarzalnych numerach PESEL.

Tabela 9. Dane epidemiologiczne wg ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. M. Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej)	prof. Piotr Potemski (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej – woj. łódzkie)	dr hab. Emilia Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej - woj. dolnośląskie)
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HCC, którzy wcześniej nie byli leczeni systemowo z powodu HCC i spełniają pozostałe kryteria włączenia do programu lekowego			
Obecna liczba chorych w Polsce	„Chorobowość do ustalenia w Krajowym Rejestrze Nowotworów”	„Liczba zgonów w roku 2018 z powodu C22 wynosi 2100. 80-90% to” HCC – „daje to około 1700 zgonów. Liczba ta może być nieco zawyżona z uwagi na nieprawidłowe kodowanie (przypisywanie wtórnym nowotworom wątroby kodu C22) oraz zgony z powodu powikłań leczenia wczesnego” HCC – „sądzę, że o 10-20%. Łączna liczba chorych umierających z powodu zaawansowanego HCC szacunkowo wynosi zatem około 1400. Kryteria programu lekowego zawężają docelowo tę grupę do około 400-600 osób rocznie”.	„ok 2000 z potwierdzonym mikroskopowo HCC”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„800 – liczba chorych na raka wątroby w stadium zaawansowania miejscowego poza możliwościami leczenia radykalnego lub uogólnionego”		„ok 950 nowych zachorowań”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„30%”		„ok 25%”

Tabela 10. Oceniana populacja pacjentów wg ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. M. Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej)	prof. Piotr Potemski (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej – woj. łódzkie)	dr hab. Emilia Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej - woj. dolnośląskie)
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Nie”	„Nie”	„Chorzy z przerzutową postacią choroby”.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii	„Chorzy z występowaniem niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz aktywnego zakażenia HBV i HCV.”	„Chorzy z aktywną infekcją HBV lub HCV nie byli włączani do badania IMbrave150. Stosowanie immunoterapii teoretycznie może być w tej grupie związane z większym ryzykiem autoimmunologicznego uszkodzenia wątroby, nie oznacza to jednak, że leczenie jest mniej skuteczne.”	„Z p-wskazaniem do stosowania anty VEGF”.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	„Szczepienia przeciw-HBV + leczenie chorych zakażonych HBV i HCV + nadzór ultrasonograficzny chorób z rozpoznaniem marskości wątroby.”	<i>Nie podano informacji</i>	„Wdrożenie programu lekowego w sytuacji choroby zaawansowanej ze zmianami poza wątrobą w dobrym stanie sprawności”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej z zakresu postępowania terapeutycznego w HCC przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, www.ptok.pl);
- Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SHPTG, www.ptg-e.org.pl);
- European Association for the Study of the Liver (EASL, www.easl.eu);

- European Society for Medical Oncology (ESMO, www.esmo.org);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, www.nice.org.uk);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, www.nccn.org);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO, www.asco.org);
- Gastroenterological Society of Australia (GESA, www.gesa.org.au);
- Alberta Health Services (AHS, www.albertahealthservices.ca);
- Trip Database –Turning Research Into Practice (www.tripdatabase.com)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 05-06.05.2021 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *hepatocellular, HCC, wątrobowokomórkowy*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne, opracowane przez 9 organizacji, które dotyczyły m.in. postępowania terapeutycznego u pacjentów z zaawansowanym HCC, u których nie było możliwości lub wystąpiła nieskuteczność leczenia chirurgicznego lub loko-regionalnego i którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej (ograniczono się do przedstawienia zaleceń dotyczących I linii leczenia, ponieważ do tej właśnie linii odnosi się oceniany wniosek refundacyjny).

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 aktualizacja 2015 (Polska)</p>	<p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego HCC</u> Chemioterapia nie jest zalecaną metodą leczenia tego nowotworu ze względu na ograniczoną skuteczność. Jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia, jest sorafenib. Jego skuteczność w porównaniu z placebo u chorych w dobrym stanie sprawności (0-1 wg klasyfikacji WHO) i zachowaną funkcją wątroby (stopień A wg skali Childa-Pugha) wykazano w dwóch próbach z losowym doborem chorych. Retrospektywne analizy podgrup w obydwu badaniach wykazują zgodnie, że osoby z rozsiewem pozawątrobowym odnoszą mniejszą korzyść z zastosowania sorafenibu w porównaniu z chorymi z nowotworem ograniczonym do tego narządu. Leczenie sorafenibem prowadzi się do stwierdzenia progresji, wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub pogorszenia jakości życia. Warunkiem rozpoczęcia terapii jest dobry stan sprawności ogólnej i wydolności wątroby. Niewydolność wątroby (stopień C wg skali Childa-Pugha) wyklucza aktywne leczenie systemowe; w takim przypadku jedyną opcją terapeutyczną jest staranne postępowanie objawowe. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p>SHPTG 2015 (Polska)</p>	<p><u>Leczenie systemowe HCC</u> Sorafenib jest metodą systemowego leczenia pierwszej linii chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (BCLC-C) i dobrą funkcją wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha). Lek jest także zalecany w przypadku progresji nowotworu pierwotnie leczonego metodami loko-regionalnymi. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p>EASL 2018 (Europa)</p>	<p><u>Leczenie zaawansowanego HCC</u> Sorafenib jest standardową terapią systemową I linii leczenia HCC. Jest wskazany dla pacjentów z dobrze zachowaną funkcją wątroby (stopień A wg skali Childa-Pugha) i z zaawansowanymi guzami (BCLC-C) lub guzami wcześniejszego stadium postępującymi po terapii loko-regionalnej lub u pacjentów niekwalifikujących się do terapii loko-regionalnych (jakość dowodów wysoka; zalecenie silne). Lenwatynib wykazał nie gorszą skuteczność od sorafenibu i jest również zalecany w pierwszej linii leczenia HCC. Jest wskazany u pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby (kategoria A wg Childa-Pugha), dobrym stanem sprawności i zaawansowanymi nowotworami – BCLC-C bez naciekania żyły wrotnej głównej – lub pacjentów z guzami wcześniejszego stadium postępującymi po terapiach loko-regionalnych lub nieodpowiednich do takich terapii (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne). 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 obarczone niepewnością. Siła zalecenia: silne – słownictwo związane z siłą zalecenia: „należy”, „powinno się”, „EASL rekomenduje”; słabe – słownictwo związane z siłą zalecenia: „można”, „EASL sugeruje”.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2018, aktualizacja 2021 (Europa)</p>	<p><u>Leczenie systemowe w zaawansowanym HCC</u></p> <p>W badaniach z randomizacją nie wykazano, aby chemioterapia poprawiała przeżycie, przez co nie jest zalecana jako standard leczenia [II, C].</p> <p>Sorafenib jest standardem leczenia pacjentów z zaawansowanym HCC i chorymi w pośrednim stadium choroby (BCLC B), którzy nie kwalifikują się do leczenia loko-regionalnego lub mieli progresję po takim leczeniu. Zalecany jest u chorych z dobrze zachowaną czynnością wątroby i stanem sprawności 0–2 wg ECOG [I, A, ESMO-MCBS v1.1 score: 4].</p> <p>Lenwatynib wykazał nie gorszą skuteczność w porównaniu z sorafenibem i można go rozważyć jako terapię I linii u pacjentów z zaawansowanym HCC bez naciekania głównej żyły wrotnej, z wyraźnym zajęciem dróg żółciowych i $\geq 50\%$ całkowitej objętości wątroby [I, A].</p> <p><u>Immunoterapia w zaawansowanym HCC</u></p> <p>Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, który wykazał większą skuteczność w porównaniu z sorafenibem, jest zalecany jako standardowa terapia I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym HCC [I, A, ESMO-MCBS v1.1 score: 5].</p> <p>Poziom dowodów: I – przynajmniej jedno duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką (niskim ryzykiem błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z niejasnym ryzykiem błędu (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie eksperckie. Siła rekomendacji: A – silnie rekomendowane: silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną; B – generalnie rekomendowane: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; C – opcjonalnie rekomendowane: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem (działania niepożądane, koszty, itd.); D – generalnie nierekomendowane: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych; E – nierekomendowane: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych.</p> <p>ESMO-MCBS to pięciostopniowa skala oceniająca korzyść kliniczną, gdzie wynik 4-5 oznacza znaczną korzyść kliniczną.</p>
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Postępowanie w zaawansowanym HCC, bez wcześniejszego leczenia</u></p> <p>Sorafenib jest zalecany jako opcja w leczeniu zaawansowanego HCC tylko u osób z czynnością wątroby w stopniu A w skali Childa-Pugha.</p> <p>Lenwatynib jest zalecany jako opcja w przypadku nieleczzonego, zaawansowanego, nieoperacyjnego HCC u dorosłych z czynnością wątroby w stopniu A w skali Childa-Pugha i stanem sprawności 0-1 wg ECOG.</p> <p>Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem jest zalecany jako opcja w leczeniu zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo, z czynnością wątroby w stopniu A w skali Childa-Pugha i stanem sprawności 0-1 wg ECOG.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</p>
<p>NCCN 2021 (USA)</p>	<p><u>Leczenie HCC</u></p> <p>U pacjentów z HCC z przerzutami lub z rozległym zajęciem wątroby przez guz, a także u chorych, którzy nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego opcjami terapeutycznymi (w zależności od rozległości/umiejscowienia choroby, rezerwy wątrobowej i dostępności) są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym, • terapia systemowa, • najlepsze leczenie wspomagające (BSC). <p><u>I linia leczenia systemowego:</u></p> <p>Preferowany schemat leczenia to: atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem (tylko dla czynności wątroby klasy A w skali Childa-Pugha) (kategoria 1). Pacjenci otrzymujący atezolizumab w połączeniu z bewacyzumabem powinni zostać poddani odpowiedniej ocenie endoskopowej i leczeniu żyłaków przełyku w ciągu około 6 miesięcy przed leczeniem lub zgodnie z praktyką w danym ośrodku i na podstawie oceny ryzyka krwawienia.</p> <p>Inne zalecane schematy leczenia to: sorafenib (tylko dla czynności wątroby klasy A [kategoria 1] lub B7 w skali Childa-Pugha), lenwatynib (tylko dla czynności wątroby klasy A w skali Childa-Pugha) (kategoria 1).</p> <p>Użyteczne w pewnych okolicznościach są: niwolumab (jeśli chory nie kwalifikuje się do inhibitorów kinazy tyrozynowej [TKI] lub innych leków przeciwnowotworowych) (dla czynności wątroby klasy A lub B w skali Childa-Pugha) (kategoria 2B), schemat FOLFOX (kategoria 2B).</p> <p>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Kategoria 1: Na podstawie dowodu wysokiej jakości, istnieje jednolita zgoda członków NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A: Na podstawie dowodu niższej jakości, istnieje jednolita zgoda członków NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2B: Na podstawie dowodu niższej jakości, istnieje konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 3: Na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, duża rozbieżność opinii co do tego, że interwencja jest odpowiednia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ASCO 2020 (USA)</p>	<p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego HCC</u></p> <p>Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem może być oferowany jako I linia leczenia u większości pacjentów z zaawansowanym HCC, z czynnością wątroby klasy A w skali Childa-Pugha, stanem sprawności 0-1 wg ECOG oraz po leczeniu żyłaków przelyku, jeśli są obecne, zgodnie z wytycznymi dla danej instytucji (typ: oparte na dowodach, korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: umiarkowana do wysokiej; siła zalecenia: silna).</p> <p>Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania atezolizumabu i/lub bewacyzumabu, można zastosować inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) sorafen b lub lenwatynib jako I linię leczenia u pacjentów z zaawansowanym HCC, czynnością wątroby klasy A w skali Childa-Pugha i stanem sprawności 0-1 wg ECOG (typ: oparte na dowodach naukowych, korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna).</p> <p>Jakość dowodów naukowych: wysoka – wysoki poziom ufności, że rzeczywisty efekt terapii będzie zbliżony do efektu oszacowanego; średnia – umiarkowany poziom ufności co do oszacowanych efektów: prawdopodobnie rzeczywisty efekt będzie zbliżony do efektu oszacowanego jednak istnieje szansa, że będzie on inny; niska – ograniczony poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu oszacowanego; bardzo niska – bardzo niski poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt najprawdopodobniej będzie różnił się od efektu oszacowanego.</p> <p>Siła rekomendacji: wysoka – oznacza, że zalecany sposób postępowania przysłuży się większości lub wszystkim osobom; słaba – oznacza, że zalecany sposób działania nie przysłuży się najlepiej wszystkim osobom i istnieje potrzeba dokładniejszego przeanalizowania sytuacji i preferencji pacjenta; należy rozważyć wszelkie potencjalne korzyści i szkody dla pacjenta.</p>
<p>GESA 2020 (Australia)</p>	<p><u>Leczenie systemowe HCC:</u></p> <p>Terapie systemowe są wskazane u pacjentów z zaawansowanym HCC (z naciekaniem naczyń i/lub rozsiewem pozawątrobowym) lub u pacjentów z nieoperacyjnym HCC, gdy terapie loko-regionalne nie zdołały opanować choroby lub nie mogły być zastosowane. Leczenie systemowe jest ograniczone do pacjentów z zachowaną czynnością wątroby klasy A wg Childa-Pugha oraz ze stanem sprawności ≤ 2 wg WHO.</p> <p>Pacjentom z zaawansowanym (BCLC-C) lub wieloogniskowym HCC niepodlegającym leczeniu chirurgicznemu lub loko-regionalnemu (BCLC-B) należy zaproponować leczenie systemowe (jakość dowodów: wysoka A1; stopień zalecenia: silny, stopień zgodności między ekspertami: 93,9%).</p> <p>Sorafenib lub lenwatyn b zaleca się jako wstępną terapię systemową u chorych z zaawansowanym (BCLC-C) lub wieloogniskowym HCC, niepodlegającym leczeniu chirurgicznemu lub loko-regionalnemu (BCLC-B) i którzy zachowali czynność wątroby i dobry stan sprawności (jakość dowodów: wysoka A1; stopień zalecenia: mocny, stopień zgodności między ekspertami: 100%). U pacjentów z HCC terapia sorafenibem lub lenwatynibem powinna być przerwana, w sytuacji jednoznacznej klinicznej i/lub radiologicznej progresji (jakość dowodów: wysoka A1, stopień zgodności między ekspertami: 100%).</p> <p>W wytycznych wskazano także atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem jako wstępną terapię systemową u pacjentów z HCC (jakość dowodów: wysoka A1).</p> <p>Jakość dowodów i siła rekomendacji wg klasyfikacji GRADE: A – wysoka (przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowanego), B – umiarkowana (umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się od niego różnić), C – niska (zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone, rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego), D – bardzo niska: (bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego)</p> <p>Siła rekomendacji 1 – silna: pewne zalecenia, na które wpływała jakość dowodów, wyniki prawdopodobnie istotne dla pacjenta i koszty, 2 – słaba: istnieje zmienność w preferencjach i wartościach lub większa niepewność, zalecenia uwzględniały mniejszą pewność, wyższe koszty lub większe zużycie zasobów.</p>
<p>AHS 2020 (Kanada)</p>	<p><u>Leczenie zaawansowanego HCC</u></p> <p>W I linii leczenia zaawansowanego HCC u pacjentów ze stanem sprawności 0-2 wg ECOG oraz z czynnością wątroby w stopniu A w skali Child-Pugh, którzy nie kwalifikują się lub mają progresję po leczeniu chirurgicznym lub loko-regionalnym zaleca się zastosowanie: sorafen bu, lenwatynibu lub udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>

W odnalezionych wytycznych klinicznych u dorosłych chorych z zaawansowanym HCC lub HCC niekwalifikującym się do leczenia miejscowego lub loko-regionalnego bądź po progresji na takie leczenie, którzy są w dobrym stanie sprawności i mają zachowaną czynność wątroby w I linii leczenia zaleca się: sorafenib (w 9 wytycznych), lenwantynib (w 7 wytycznych), atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem (w 5 wytycznych), najlepsze leczenie wspomagające, udział w badaniu klinicznym (w 2 wytycznych), a także w określonych sytuacjach: niwolumab lub schemat FOLFOX (w 1 wytycznej). Wskazano także, że chemioterapia nie jest zalecaną opcją terapeutyczną (w 2 wytycznych).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. M. Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej)	prof. Piotr Potemski (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej – woj. łódzkie)	dr hab. Emilia Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej - woj. dolnośląskie)
w subpopulacji pacjentów bez przerzutów pozawątrobowych*			
Aktualnie stosowane technologie medyczne	sorafen b (100%)	<i>nie podano</i>	sorafenib (50%), BSC (45%)
Technologia najtańsza	sorafen b	<i>nie podano</i>	BSC
Technologia najskuteczniejsza	ATE z BEW „jest skuteczniejszym leczeniem (wyniki badania III fazy IMbrave 150)”	<i>nie podano</i>	ATE+BEW
Technologie, które zostaną zastąpione przez ocenianą technologię lekową	sorafen b	<i>nie podano</i>	sorafenib, BSC
w subpopulacji pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi*			
Aktualnie stosowane technologie medyczne	leczenie objawowe lub metody ablacyjne (50%)	<i>nie podano</i>	CHTH / BSC (10% / 90%)
Technologia najtańsza	<i>nie podano</i>	<i>nie podano</i>	BSC
Technologia najskuteczniejsza	<i>nie podano</i>	<i>nie podano</i>	ATE+BEW
Technologie, które zostaną zastąpione przez ocenianą technologię lekową	leczenie objawowe lub metody ablacyjne	<i>nie podano</i>	CHTH / BSC
w łącznej populacji pacjentów kwalifikujących się do ocenianego programu lekowego			
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Niewie ki odsetek obiektywnych odpowiedzi po zastosowaniu sorafen bu (około 10-12%), niewie kie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia objawowego (różnica około 3 miesięcy)”.	„Chorzy z rozsiewem pozawątrobowym mogą być leczeni wyłącznie w ramach Ratunkowego dostępu do technologii lekowej lub otrzymywać chemioterapię, która ma nieustaloną skuteczność”.	„Brak możliwości leczenia choroby zaawansowanej ze zmianami poza wątrobą”.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	„Postępowanie w przypadku pow kłań immunoterapii i leczenia antyangiogenne (przed wszystkim – nadciśnienie tętnicze)”.	„Powstanie problem jakie powinno być leczenie 2. linii. W chwili obecnej nie ma danych z badań III fazy dotyczących terapii 2. linii u chorych wcześniej leczonych bewacyzumabem z atezolizumabem. Należałoby zatem ekstrapolować dane z badań prowadzonych u chorych leczonych sorafenibem i zmienić zapisy programu lekowego B.5. w jego części dotyczącej kabozantynibu.”	„Nie widzę”.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Nie”	<i>Nie podano informacji</i>	„Jasno określone kryteria doboru pacjentów w programie lekowym uniemożliwiają nadużycia”.

* spełniających pozostałe kryteria selekcji do ocenianego programu lekowego.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.04.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce jest:

- sorafenib w populacji pacjentów z HCC bez przerzutów poza wątrobę, u których nie można zastosować leczenia miejscowego lub jest ono nieskuteczne oraz nie stosowano wcześniej farmakologicznego leczenia przeciwnowotworowego w kierunku HCC, w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Produkt leczniczy refundowany we wskazaniu zawierającym się we wnioskowanym

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Nexavar (sorafenib) tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05909990588169	13651,74	14334,33	14334,33	bezpłatny	0

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Ponadto w ramach ww. programu lekowego dostępny jest kabozantynib w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leczenia sorafenibem. Natomiast w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C22.0 (rak komórek wątroby) refundowane są: cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irinotekan, karboplatyna, mitomycyna, winkrystyna, winorelbina, temozolomid (u dzieci do 18 r. ż.).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
sorafenib w subpopulacji chorych bez rozsiewu pozawątrobowego	<ul style="list-style-type: none"> • „terapia zarejestrowana w docelowej populacji chorych • terapia refundowana w docelowej populacji chorych, z ograniczeniem do subpopulacji pacjentów bez przerzutów poza wątrobę, • terapia rekomendowana w docelowej populacji chorych przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej (przy czym w polskich wytycznych PTOK zaznaczono, że korzyści w subpopulacji chorych z przerzutami poza wątrobą są mniejsze, niż u chorych z nowotworem ograniczonym do tego narządu), • aktualna praktyka kliniczna w docelowej populacji chorych 	<p>Wybór poprawny.</p> <p>Jedynie refundowane w Polsce, aktywne leczenie w przedmiotowej grupie pacjentów. Technologia, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą terapię.</p>
najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w subpopulacji chorych z rozsiewem pozawątrobowym	<ul style="list-style-type: none"> • „brak refundacji którejkolwiek z terapii zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej w docelowej populacji chorych, tj. atezolizumabu z bewacyzumabem, sorafenibu, lenwatinibu lub schematu FOLFOX (słaba rekomendacja NCCN) • ścieżka postępowania najczęściej podejmowana w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z przerzutami poza wątrobą (• postępowanie uznane za właściwy i wystarczający komparator w ocenie sorafenibu przez AOTMiT, we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym dla atezolizumabu z bewacyzumabem, • AOTMiT rozpatrywała 2 wnioski o refundację sorafenibu w I linii leczenia systemowego (u pacjentów z przerzutami poza wątrobą) w ramach RDTL i nie zostały one odrzucone ze względów formalnych – co potwierdza brak dostępności standardowych terapii I linii w Polsce w rozważanej subpopulacji pacjentów • najtańsza z rozpatrywanych technologii opcjonalnych”. 	<p>Wybór poprawny.</p> <p>Terapia stosowana i najtańsza w tej grupie pacjentów. Technologia, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą terapię.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na zaawansowanego lub nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo.”

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> „miejscowo zaawansowany lub przerzutowy” HCC, „brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych, lub ich nieskuteczność, niestosowanie w przeszłości leczenia systemowego z powodu” HCC, „wiek \geq 18 lat” 	<ul style="list-style-type: none"> „chorzy na HCC, u których jest możliwość podjęcia skutecznego leczenia chirurgicznego lub lokoregionalnego, chorzy otrzymujący wcześniej leczenie systemowe w HCC, inne populacje chorych, niespełniających kryteriów włączenia.” 	Populację określono szerszej niż populację docelową.
Interwencja	ATE w dawce 1200 mg, w skojarzeniu z BEW w dawce 15 mg/kg masy ciała, stosowane we wlewie dożylnym co trzy tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> ATE „w innym schemacie skojarzonym lub monoterapii, dawkowanie niezgodne z zalecanym, inne terapie niespełniające kryteriów włączenia” 	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> sorafenib +/- placebo (chorzy bez przerzutów poza wątrobą), BSC +/-placebo (chorzy z rozsiewem pozawątrobowym), dotąd dodatkowo celem możliwości oceny wykonania porównania pośredniego włączano badania porównujące sorafenib z BSC +/-placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> „sorafenib w schematach skojarzonych lenwatynib, niwolumab, inne terapie niespełniające kryteriów włączenia, włączano badania prowadzone w populacji ogólnej (z i bez rozsiewu pozawątrobowego) poszukując następnie wyników w poszczególnych podgrupach” 	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> „przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) jakość życia (QoL) bezpieczeństwo” 	<ul style="list-style-type: none"> „parametry farmakokinetyczne, parametry farmakodynamiczne” 	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ATE+BEW: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji (z lub bez grupy kontrolnej), badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną 	<ul style="list-style-type: none"> „badania na zwierzętach opracowania wtórne badania in vitro serie przypadków opisy przypadków analizy ekonomiczne abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej”. 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku polskim lub angielskim. Pełne teksty publikacji oraz abstrakty konferencyjne (prezentujące dodatkowe dane do badań pełnotekstowych) 	Nie podano.	Brak uwag.

Do AKL wnioskodawcy włączano także raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące ocenianej technologii lekowej, jeżeli określono w nich „metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji)” oraz wykonano krytyczną ocenę wyników oraz ich syntezy. „Uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.”

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez Elsevier) oraz Cochrane Library (The Cochrane Central Register of Controlled Trials lub The Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database). Jako datę wyszukiwania podano 15.12.2020 r.

Przeszukano także inne źródła danych, takie jak: bibliografie odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych, rejestry badań klinicznych (*clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu*), strony towarzystw naukowych (w celu odnalezienia doniesień konferencyjnych). Prowadzono również konsultacje z producentem ocenianego leku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjno-aktualizacyjne w ww. bazach informacji medycznej z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniach 20-22.04.2021 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli przegląd systematyczny Park 2021, opublikowany po dacie złożenia przedmiotowego wniosku.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją:

- IMbrave150 oceniające ATE+BEW w porównaniu z sorafenibem (Finn 2020 – pełen tekst, Ducreux 2020, Finn 2020a, Hsu 2020, Ikeda 2020, Li 2020 i Toh 2020 – abstrakty),
- SHARP (Bruix 2012, Llovet 2008, Llovet 2012, Raoul 2012) i APT – Asia-Pacific (Cheng 2009, Cheng 2012) oceniające sorafenib w porównaniu do placebo (Bruix 2017 – dodatkowe wyniki obu wspomnianych badań), które włączono do przeprowadzonego porównania pośredniego

oraz badanie fazy 1b – GO30140, uwzględniające kilka kohort, w tym chorych z HCC leczonych terapią skojarzoną ATE+BEW (Lee 2020).

Ponadto uwzględniono 8 opracowań wtórnych: Bangaru 2020, Gordan 2020, Gryziak 2020, Li 2020, Lim 2020, Pinter 2018, Sonbol 2020 oraz Ziogas 2020.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
IMbrave150 (Finn 2020) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffman-La Roche/Genentech	RCT (międzynarodowe, wieloośrodkowe), III fazy, otwarte, dwuramiennie, równoległe, <i>superiority</i> . - okres obserwacji: mediana 8,6 miesiąca (8,9 m-ca w grupie ATE+BEW vs 8,1 m-ca w grupie SOR) ^A ,	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy i/lub nieresekcyjny HCC, potwierdzony histopatologicznie lub cytologicznie, lub wg kryteriów AASLD dla pacjentów z marskością wątroby, niemożliwość zastosowania lub progresja po radykalnym leczeniu chirurgicznym i/lub terapiach lokoregionalnych, 	<u>Pierwszorządowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - PFS wg RECIST 1.1., - OS. <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie i trwanie odpowiedzi wg

	<p>- okres leczenia: mediana 7,4 m-ca ATE, 6,9 m-ca BEW vs 2,8 m-ca SOR.</p> <p>- interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATE 1200 mg + BEW 15 mg/kg m.c. (iv) w 21-dniowych cyklach^B, • SOR: 400 mg (po) 2 x dziennie w 21-dniowych cyklach^C. <p>Terapie kontynuowano do czasu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub braku korzyści klinicznej. Terapię można było kontynuować pomimo progresji, jeżeli badacz obserwował kliniczną korzyść i jeżeli nie występowały objawy jednoznacznie wskazujące na progresję.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy otrzymujący wcześniej terapię miejscową byli włączani pod warunkiem, że zmiana docelowa nie była wcześniej poddana takiej terapii lub nastąpiła progresja zmiany docelowej w obszarze wcześniejszego leczenia miejscowego wg kryteriów RECIST 1.1 • brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, ukierunkowanej na HCC, • obecność ≥ 1 nieleczonej zmiany mierzalnej wg kryteriów RECIST 1.1, • wydolność wątroby klasy A wg Child-Pugh, • prawidłowa czynność układu hematologicznego i wątroby (wg badań diagnostycznych), • stan sprawności 0-1 wg ECOG, • abstynencja seksualna lub skuteczna antykoncepcja. <p><u>Liczba pacjentów</u> ATE+BEW vs SOR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 336 vs 165 (populacja ITT w skuteczności)^E, • 329 vs 156 (populacja bezpieczeństwa)^F 	<p>RECIST 1.1. lub mRECIST,</p> <ul style="list-style-type: none"> - TTP (czas do progresji radiologicznej) wg RECIST 1.1 i mRECIST, - raportowane przez pacjentów, w tym jakość życia wg EORT QLQ-C30, EORT QLQ-HCC18, - użyteczność stanów zdrowia wg EQ-5D, - bezpieczeństwo wg NCI CTC 4.0.
<p>APT (Cheng 2009, Cheng 2012) <u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>RCT (międzynarodowe, wieloośrodkowe), III fazy, podwójnie zaślepienie, dwuramiennie, równoległe, <i>superiority</i>.</p> <p>- okres obserwacji: bd, - okres leczenia: bd, - interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOR: 400 mg (po) 2 x dziennie^D, • PLC dopasowane do leku. <p>Terapie kontynuowano do momentu wystąpienia zgonu lub kryteriów przerwania leczenia (np. zdarzeń niepożądanych, które w opinii badacza tego wymagały, progresji choroby, ciężki, pogorszenia stanu sprawności do 4 wg ECOG, rozwoju drugiego nowotworu lub wycofania zgody na leczenie).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • zaawansowany (nieresekcyjny lub przerzutowy) HCC, potwierdzony histopatologicznie lub cytologicznie, • chorzy otrzymujący wcześniej terapię miejscową byli włączani pod warunkiem, że zmiana docelowa zwiększyła się o $\geq 25\%$ lub gdy taka zmiana nie była poddana terapii miejscowej, włączono również chorych z nawrotem choroby po wcześniejszych resekcjach guza, • brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, • ≥ 1 nieleczonej wcześniej zmiana mierzalna w jednym wymiarze, zgodnie z kryteriami RECIST, • stan sprawności 0-2 wg ECOG, • wydolność wątroby klasy A wg Child-Pugh, • prawidłowe wartości parametrów hematologicznych, • prawidłowa czynność wątroby i nerek, • przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni. <p><u>Liczba pacjentów</u> SOR vs BSC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 vs 76 (populacja ITT w skuteczności)^E, • 149 vs 75 (populacja bezpieczeństwa)^F 	<ul style="list-style-type: none"> - OS, - TTP wg RECIST, - TTSP (czas do progresji objawowej), - kontrola choroby (DCR), - jakość życia wg FACT-HP, - bezpieczeństwo wg NCI CTC 3.0.
<p>SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012) <u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals</p>	<p>RCT (międzynarodowe, wieloośrodkowe), III fazy, podwójnie zaślepienie, dwuramiennie, równoległe, <i>superiority</i>.</p> <p>- okres obserwacji: bd, - okres leczenia: mediana 5,3 m-ca SOR vs 4,3 m-ca PLC, - interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOR: 400 mg (po) 2 x dziennie^D, • PLC dopasowane do leku. <p>Terapię kontynuowano do momentu wystąpienia progresji radiologicznej i objawowej, stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności albo zgonu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany HCC potwierdzony histopatologicznie, • przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego lub lokoregionalnego bądź progresja po takim leczeniu, • brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, • ≥ 1 nieleczonej zmiany mierzalna w jednym wymiarze, zgodnie z RECIST, • stan sprawności 0-2 wg ECOG, • wydolność wątroby klasy A wg Child-Pugh, • prawidłowe wartości parametrów hematologicznych, • prawidłowa czynność wątroby i nerek, • przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni. <p><u>Liczba pacjentów</u> SOR vs BSC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 299 vs 303 (populacja ITT w skuteczności)^E, • 297 vs 302 (populacja bezpieczeństwa)^F 	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - OS, - TTSP <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - TTP (wg RECIST), - DCR, - bezpieczeństwo wg NCI CTC 3.0.

^A dane odcięto 29.08.2019 r. ^B możliwe było czasowe przerwanie terapii do 12 tygodni lub jej całkowite zakończenie w przypadku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w określonym stopniu nasilenia, ^C dopuszczano modyfikację dawkowania w przypadku wystąpienia

zdarzeń niepożądanych, ^D dopuszczano modyfikację dawkowania lub czasowe przerwanie leczenia w przypadku zdarzeń niepożądanych, ^E wszyscy pacjenci poddani randomizacji, ^F wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanego leczenia.

AASLD (ang. American Association for the Study of Liver Diseases) – Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby, RECIST (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) – kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych, ECOG – organizacja Eastern Cooperative Oncology Group, NCI CTC (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria) – powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych wg National Cancer Institute, EORTC QLQ (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) – kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami wg EORT, EQ-5D-5L – EuroQol 5-Dimension Questionnaire, FACT-HP – Functional Assessment of Cancer Therapy–Hepatobiliary.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w roz. 15.11 AKL wnioskodawcy. Dodatkowe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opisano w roz. 6.1-6.3 i 3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy RCT oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias (wersja 2).

W badaniu IMbrave150 dla większości rozpatrywanych punktów końcowych w analizie ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na niskie, wyjątkiem była jakość życia (ze względu na brak zaślepienia, brakujące dane i wybiórcze raportowanie danych) i bezpieczeństwo¹ (ze względu na brak zaślepienia i wybiórcze raportowanie danych), dla których ryzyko było wysokie.

W badaniach dla komparatora APT i SHARP ryzyko popełnienia błędu systematycznego określono jako niskie dla wszystkich rozpatrywanych punktów końcowych w analizie wnioskodawcy.

Natomiast badanie GO30140 oceniono w skali NICE i uzyskało ono 7/8 pkt. (ze względu na nieprzedstawienie wyników w warstwach).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „badanie *IMbrave150* przeprowadzono bez zaślepienia, co mogło wpływać na ocenę subiektywnych punktów końcowych, takich jak jakość życia; niemniej ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie i PFS była przeprowadzona przez niezależną zaślepioną komisję;
- w publikacjach z badań *APT* oraz *SHARP* nie przedstawiono informacji odnośnie dalszego leczenia, stosowanego po zakończeniu terapii otrzymywanej w ramach badania, przez co nie można było ocenić ewentualnych różnic w schematach otrzymywanych w dalszym leczeniu, co może być z kolei istotne z uwagi na potencjalny wpływ takiego leczenia na ocenę przeżycia całkowitego;
- w analizowanych badaniach, choć zaprezentowano wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na obecność EHS, to nie zaprezentowano dokładnej charakterystyki tych grup, przez co nie można ocenić zgodności tych podgrup pomiędzy analizowanymi próbami w ramach porównania pośredniego;
- w ramach badania *IMbrave150* odnotowano istotny efekt OS w populacji ogółem, oraz w podgrupie chorych z rozsiewem pozawątrobowym, natomiast nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ramach podgrupy bez EHS (choć kierunek efektu był zgodny w tym obserwowanym dla całej populacji) – trzeba zaznaczyć, że oprócz różnic w liczebności tych podgrup, wspomnianych powyżej, różniła je również liczba odnotowanych zdarzeń (w przypadku OS było to około 25% zgonów w grupie bez EHS oraz 38% w grupie z EHS) – z uwagi na fakt, że grupa z EHS jest ogółem bardziej obciążoną populacją, łatwiej w niej uzyskać wyższą liczbę zdarzeń, a zatem łatwiej wykazać istotność ocenianego efektu;
- badanie *GO30140* było wieloramienną próbą kliniczną fazy 1b, gdzie w obrębie dwóch ramion chorzy otrzymywali skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem (ramiona oznaczone jako A oraz F) u pacjentów z HCC; w przypadku ramienia F chorych poddano randomizacji do dwóch grup – otrzymujących terapię skojarzoną oraz otrzymujących monoterapię atezolizumabem – z uwagi na fakt, że atezolizumab w monoterapii nie był uważany za komparator w niniejszej analizie, opisano jedynie wyniki uzyskane w pojedynczych ramionach badania – w których pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną;
- w badaniu *GO30140* do grupy A włączano chorych z klasą B7, oprócz klasy A (według skali Child-Pugh) czynności wątroby, co może stanowić ograniczenie (populacja szersza niż zakładana w niniejszej analizie), niemniej tacy pacjenci stanowili tylko 6% analizowanej grupy;
- w badaniu *GO30140* mediana czasu leczenia była ponad 3 miesiące dłuższa w grupie A w porównaniu do grupy F (8,2 vs 5,2 miesiąca dla atezolizumabu i 8,2 vs 4,9 miesiąca dla bewacyzumabu), co może mieć wpływ na częstość występowania obserwowanych AEs w opisywanych grupach.”

¹ W AKL wnioskodawcy ryzyko błędu systematycznego dla bezpieczeństwa określono jako umiarkowane. Warto zauważyć, że w wersji 2 przedmiotowej oceny ryzyko może być niskie, wysokie lub mogą istnieć pewne obawy. W związku z czym po weryfikacji analityka Agencji ryzyko oceniono jako wysokie.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie IMbrave150 nie miało siły do testowania hipotez w podgrupach, ze względu na małe liczby pacjentów (wyniki te należy traktować jako eksploracyjne).
- W badaniu IMbrave150 (dla danych odczytanych 29.08.2019 r.) obserwowano ≥ 1 duże odchylenie od protokołu u ok. 33,7% randomizowanych pacjentów (35,7% w ATE+BEW vs 29,7% w SOR, w tym najwięcej z nich dotyczyło odchyień proceduralnych: 31,3% vs 25,5%, które odnosiły się np. do błędów w stratyfikacji, pominięcia oceny guza, pominięcia lub nieudanej oceny wpływu integralności, bezpieczeństwa czy pominięcia testów laboratoryjnych przed podaniem leku). Szczegółowe dane znajdują się w raporcie oceniającym EMA 2020 (str. 34-35).
- W badaniu IMbrave150 obserwowano różnice istotne statystycznie między porównywanymi technologiami lekowymi w odsetku pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wycofania zgody na udział w badaniu (3,6% w ATE+BEW vs 11,5% w SOR), co mogło potencjalnie wpływać na uzyskane wyniki, np. OS.
- W badaniu IMbrave150 bezpieczeństwo oceniano po różnym czasie stosowania porównywanego leczenia (mediana dla ATE wyniosła 7,4 miesiąca, BEW – 6,9 miesiąca, SOR – 2,8 miesiąca), wynikało to z przyjętego sposobu raportowania zdarzeń niepożądanych w protokole (ZN raportowano do 30 dni po ostatniej dawce leku lub do czasu rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, co wystąpi pierwsze; natomiast ciężkie ZN i specjalnego zainteresowania oceniano do 90 dni po ostatniej dawce leku lub do czasu rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, co wystąpi pierwsze), co może mieć wpływ na obserwowane różnice.
- Rzeczywista różnica w wynikach, np. w OS, między leczeniem ATE+BEW w porównaniu z SOR w Polsce może być inna niż ta uzyskana w badaniu IMbrave150. Głównie z powodu braku refundacji standardowej terapii II linii, którą można byłoby zastosować po ATE+BEW (ew. będzie można podać leki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej). W badaniu IMbrave150 po ocenianej technologii lekowej najwięcej pacjentów przyjęło inhibitory kinazy tyrozynowej (ok. 19%). Szczegóły dotyczące terapii kolejnych linii przedstawiono w tab. 14 AKL wnioskodawcy (str. 80-81).

W badaniu IMbrave150 kryteria selekcji były bardziej szczegółowe niż te odnoszące się do ocenianego programu lekowego. Przykładowo do badania klinicznego włączano pacjentów z udokumentowanym statusem WZW (potwierdzonym serologicznie), a chorzy z aktywnym HBV musieli poddać się leczeniu przeciwwirusowemu, z kolei wyłączano chorych z objawami niedrożności czy perforacją układu pokarmowego w wywiadzie bądź chorych z przerzutami głównie zajmującymi drogi oddechowe/naczynia krwionośne/śródpierście (kryteria wyłączenia porównano w tab. 39 niniejszej AWA). Do ww. kryteriów nie odniesiono się w ocenianym programie lekowym.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie fazy 1b (*GO30140*) oraz tylko jedno badanie fazy III (*IMbrave150*) oceniające skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu w populacji pacjentów z zaawansowanym HCC, nie kwalifikujących się do leczenia miejscowego lub lokoregionalnego i nie otrzymujących wcześniej leczenia systemowego, należy przy tym podkreślić, że HCC jest chorobą rzadką (*EMA 2006, EMA 2020a*), a RCT III fazy *IMbrave150* było poprawnie zaprojektowaną i przeprowadzoną próbą kliniczną o względnie dużej liczebności, uwzględniającą pacjentów z wielu ośrodków;
- nie zidentyfikowano żadnych badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które oceniałyby skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na HCC, co wynika z względnie krótkiego czasu od pierwszego dopuszczenia tej terapii do obrotu (przez FDA w maju 2020 r.); jednocześnie jednak należy mieć na uwadze, że zarówno atezolizumab, jak i bewacyzumab, są lekami stosowanymi w innych wskazaniach w praktyce klinicznej (także w Polsce), a w skojarzeniu (atezolizumab + bewacyzumab + chemioterapia) leki te są zarejestrowane także w leczeniu chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca – bezpieczeństwo ich stosowania jest zatem dobrze poznane;
- odnalezione badania pozwoliły na przeprowadzenie bezpośredniego porównania wyłącznie z sorafenibem, a więc tylko jednym z wybranych komparatorów – skutkowało to koniecznością wykonania porównania pośredniego atezolizumabu i bewacyzumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) przez wspólny komparator, którym był sorafenib, co wprowadza pewne ograniczenia odnośnie oceny efektu terapii skojarzonej względem BSC (w podgrupie z rozsiewem pozawątrobowym, a zatem nieobjętej obecnym programem lekowym z sorafenibem). Patrząc jednak konserwatywnie i przyjmując, że sorafenib

jest skuteczniejszy od BSC, należy oczekiwać, że wyniki w łącznej populacji po rozpoczęciu nowego programu lekowego będą co najmniej tak dobre jak w *IMbrave150*;

- w badaniu *IMbrave150* choć wykazano statystycznie znamienne i spójny wpływ na PFS bez względu na obecność EHS i podobnie spójny wynik odnośnie OS, to podgrupie bez EHS wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej w przypadku analizy przeżycia całkowitego. Należy jednak zaznaczyć, że jest to pierwsza wstępna (*interim*) ocena OS, a podgrupa bez EHS była mniej liczna (196 vs 305 chorych) i charakteryzuje się lepszym rokowaniem klinicznym – ogólnie częstość zdarzeń była mniejsza (25% vs 37%) w odniesieniu do EHS, co utrudnia też wykazanie znamienności statystycznej. Przy ocenie OS należy zwrócić uwagę, że w ATEZO+BEV istotnie mniej chorych otrzymało przynajmniej 1 kolejny schemat leczenia systemowego – 20,5% chorych z grupy, w porównaniu do 44,2% chorych z grupy sorafenibu. Inhibitory kinazy tyrozynowej były stosowane jako dalsze leczenie systemowe u 18,8% chorych z grupy ATEZO+BEV, w porównaniu do 26,1% w grupie sorafenibu, immunoterapię w kolejnej linii otrzymało znamienne więcej chorych z grupy SOR (18,8%) niż ATEZO+BEV (1,2%);
- w badaniu *IMbrave150* ocenie poddano PFS, czyli czas od randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, natomiast w badaniach *APT* oraz *SHARP* czas od randomizacji do pierwszej stwierdzonej progresji choroby. W związku z tym wiarygodność porównania pośredniego w zakresie tego punktu końcowego była niższa, należy także zaznaczyć, że w przypadku PFS definiowanego jako wystąpienie progresji lub zgonu możemy się spodziewać większej liczby zdarzeń, a zatem wykazania krótszego czasu do zdarzenia niż w przypadku definicji uwzględniającej jedynie progresję choroby – tym samym wynik porównania pośredniego można uznać za konserwatywny.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono najnowszych wyników dla OS z badania *IMbrave150* (zaprezentowane dane odpowiadają pierwszej analizie okresowej, po ok. 16 miesiącach, w czasie których zmarło 161 osób, co stanowiło 32% wszystkich osób poddanych randomizacji). W badaniu zaplanowano drugą analizę okresową (po ok. 24 miesiącach od włączenia pierwszego pacjenta, po ok. 243 zgonach) oraz ostateczną analizę (po ok. 33 miesiącach po włączeniu pierwszego pacjenta, po ok. 312 zgonach), przy spełnieniu określonych założeń (opisanych w załączniku do badania). Przy czym w raporcie klinicznym CADTH 2020 poinformowano, że OS spełnił założenia badania w pierwszej analizie okresowej i sponsor badania uznał ją za ostateczną. Zamiast drugiej analizy okresowej (opartej na zdarzeniach) zaplanowano bardziej opisową analizę (opartą o czas), z datą odcięcia w sierpniu 2020 r. (po ok. 12 miesiącach od pierwszej analizy). Warto zauważyć, że wyniki OS z dłuższego okresu obserwacji (dla całkowitej populacji badania) przedstawiono w ocenie HAS 2021 i IQWiG 2021.
- W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dla wszystkich ocenianych punktów końcowych w badaniu *IMbrave150*, np. czasu do progresji, objawów raportowanych przez pacjentów czy zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (warto zauważyć, że wyniki te przedstawiono w ocenie np. PBAC 2020 i pERC 2020). Nie przedstawiono także wyników dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupach pacjentów, analizowanych w przedmiotowym problemie decyzyjnym (wyniki te odnaleziono w raporcie oceniającym EMA 2020 i przedstawiono w niniejszej AWA). Wyników dla ww. punktów końcowych nie odnaleziono w publikacjach włączonych do AKL wnioskodawcy.
- Między badaniami włączonymi do porównania pośredniego obserwowano heterogeniczność: kliniczną, np. w charakterystykach pacjentów i metodologiczną, np. w czasie stosowania poszczególnych terapii, które mogły wpływać na uzyskane wyniki. Do badań dla komparatora włączono pacjentów w cięższym stanie niż do badania dla ocenianej technologii lekowej (np. stadium C wg BCLC miało ok 96% pacjentów w badaniu *APT* i ok 82% - w badaniu *IMbrave150*, ponadto stan sprawności 2 wg ECOG miało ok. 5-8% chorych, a wydolność wątroby w klasie B wg Childa-Pugha – ok 3% pacjentów w badaniach *APT* i *SHARP*, z kolei do badania *IMbrave150* nie włączano takich pacjentów). W badaniu *SHARP* sorafenib podawano przez medianę 5,3 miesiąca, a w badaniu *IMbrave150* przez medianę 2,8 miesiąca.
- W AKL wnioskodawcy wykonano porównanie pośrednie dla PFS, przy czym z badania *IMbrave150* zaczerpnięto wyniki dla PFS, a z badania *SHARP* dla TTP. Wnioskodawca mógł wykonać porównanie pośrednie dla zgodnych punktów końcowych, ponieważ w tym pierwszym badaniu oceniono TTP jako drugorzędowy punkt końcowy (jednak wyników dla niego nie przedstawił Agencji).
- W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono danych szczegółowych (np. liczby pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami w porównywanych grupach), które posłużyły do oszacowania poszczególnych wyników metaanaliz, a następnie porównania pośredniego, co utrudniało weryfikację uzyskanych wyników.
- W AKL wnioskodawcy nie podano metodyki w oparciu, o którą przeliczano HR dla PLC vs SOR.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wyniki, dla których wykazano różnice istotne statystycznie między porównywanymi terapiami zaznaczono w tabelach pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Subpopulacja bez przerzutów poza wątrobę (porównanie bezpośrednie)

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności klinicznej w podgrupie pacjentów bez EHS wg badania IMbrave150

Punkt końcowy	Badanie	ATE+BEW (N=124)		SOR (N=72)		HR (95% CI) ATE+BEW vs SOR
		n	mediana [miesiące]	n	mediana [miesiące]	
OS	IMbrave150	29	NE*	20	14,9*	0,77 (0,43; 1,36)
PFS		63	7,9*	41	5,7*	0,61 (0,41; 0,91)

NE – nie oszacowano. *wg raportu oceniającego EMA 2020.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności klinicznej w podgrupie pacjentów bez EHS wg badania IMbrave150

Punkt końcowy	Badanie	ATE+BEW (N=119)	SOR (N=69)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)		ATE+BEW vs SOR	
ORR wg RECIST 1.1. (IRF)	IMbrave150	32 (26,9)*	12 (17,4)*	1,55 (0,85; 2,80)**	0,09 (-0,02; 0,21)**

ORR – potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa), IRF – ocena niezależnej komisji *wg raportu oceniającego EMA 2020, **obliczenia analityka Agencji.

Wyniki badania IMbrave150 wskazały, że w podgrupie pacjentów z HCC bez przerzutów poza wątrobę między ATE+BEW w porównaniu z SOR nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ryzyku wystąpienia zgonu i ryzyku uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, natomiast wykazano znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu².

Subpopulacja z przerzutami poza wątrobę (porównanie pośrednie)

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności klinicznej w podgrupie pacjentów z EHS wg porównania pośredniego

Punkt końcowy	Badania	HR (95% CI)		HR (95% CI) ATE+BEW vs PLC
		ATE+BEW vs SOR	PLC vs SOR	
OS	IMbrave150 vs metaanaliza APT i SHARP	0,50 (0,34; 0,73)	1,19 (0,95; 1,50)	0,42 (0,27; 0,65)
PFS	IMbrave150 vs SHARP	0,54 (0,40; 0,73)	1,72 (1,23; 2,38)	0,31 (0,20; 0,49)

Wyniki porównania pośredniego wskazały, że w podgrupie pacjentów z HCC z rozsiewem poza wątrobę ATE+BEW w porównania z PLC istotnie statystycznie zmniejszyła ryzyko zgonu oraz ryzyko progresji lub zgonu.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja ogółem (porównanie bezpośrednie)

W AKL wnioskodawcy ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla całkowitej populacji włączonej do badania IMbrave150.

² W całkowitej populacji włączonej do badania IMbrave150 wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w OS, PFS, ORR, a także w czasie opóźnienia pogorszenia w jakości życia.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane ogółem – ogólna populacja włączona do badania IMbrave150

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	ATE+BEW (N=329)	SOR (N=156)	ATE+BEW vs SOR	
Zdarzenia niepożądane (ZN)	323 (98,2)	154 (98,7)	0,99 (0,97; 1,02)	-0,01 (-0,03; 0,02)
ZN w 3-4. stopniu nasilenia*	186 (56,5)	86 (55,1)	1,03 (0,86; 1,22)	0,01 (-0,08; 0,11)
ZN w 5. stopniu nasilenia (zgon)	15 ^A (4,6)	9 ^B (5,8)	0,79 (0,35; 1,77)	-0,01 (-0,06; 0,03)
Ciężkie ZN	125 (38,0)	48 (30,8)	1,23 (0,94; 1,62)	0,07 (-0,02; 0,16)
ZN prowadzące do zakończenia leczenia (którymkolwiek lekiem)	51 (15,5)	16 (10,3)	1,51 (0,89; 2,56)	0,05 (-0,01; 0,11)
ZN prowadzące do zakończenia leczenia (obydwoma lekami)	23 (7)	16 (10,3)	0,68 (0,37; 1,25)***	-0,03 (-0,09; 0,02)***
ZN prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia (którymkolwiek lekiem)	163 (49,5)	95 (60,9)	0,81 (0,69; 0,96)	-0,11 (-0,21; -0,02)
ZN prowadzące do czasowego przerwania leczenia (którymkolwiek lekiem)	163 (49,5)	64 (41,0)	1,21 (0,97; 1,50)	0,09 (-0,01; 0,18)
ZN związane z leczeniem**	276 (83,9)	147 (94,2)	0,89 (0,84; 0,95)***	-0,10 (-0,16; -0,05)***
ZN związane z leczeniem w 3-4 stopniu nasilenia*, **	117 (35,6)	71 (45,5)	0,78 (0,62; 0,98)***	-0,1 (-0,19; -0,01)***
ZN związane z leczeniem w 5. stopniu nasilenia (zgon)**	6 (1,8) ^C	1 (0,6) ^D	2,84 (0,35; 23,43)***	0,01 (-0,01; 0,03)***
ZN specjalnego zainteresowania związane z ATE	226 (68,7)	128 (82,1)	0,84 (0,75; 0,93)	-0,13 (-0,21; -0,06)
ZN specjalnego zainteresowania w 3-4. stopniu nasilenia związane z ATE	85 (25,8)	47 (30,1)	0,86 (0,63; 1,16)	-0,04 (-0,13; 0,04)
ZN specjalnego zainteresowania związane z BEW	190 (57,8)	76 (48,7)	1,19 (0,98; 1,43)	0,09 (0,00; 0,19)
ZN specjalnego zainteresowania w 3-4. stopniu nasilenia związane z BEW	76 (23,1)	29 (18,6)	1,24 (0,85; 1,82)	0,05 (-0,03; 0,12)

*ZN w stopniu 3. to silne lub klinicznie istotne, ale niezagrażające życiu, hospitalizacja lub wskazanie do przedłużenia hospitalizacji, niepełnosprawność, ograniczenia w samoopiece; ZN w stopniu 4. to konsekwencje zagrażające życiu, wskazanie do natychmiastowej interwencji; **wg raportu oceniającego EMA 2020. ***oszacowania własne analityka Agencji.

^A krwotok z przewodu pokarmowego (n=3), zapalenie płuc (n=2), ropniak, perforacja wrzodu żołądka, zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, niewydolność wielonarządowa, krwotok z żyłaków przełyku, krwotok podpajęczynówkowy, niewydolność oddechowa, posocznica, nagłe zatrzymanie krążenia (n=1); ^B zgon, marskość wątroby, (n=1), niewydolność serca, ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego, WZW typu E, krwotok otrzewnowy, nagłe zatrzymanie krążenia (n=1). ^C zapalenie płuc, krwotok podpajęczynówkowy, uszkodzenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby, perforacja wrzodu żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, ^D marskość wątroby.

Wyniki badania IMbrave150 między ATE+BEW w porównaniu z SOR wykazały istotne statystycznie mniejsze ryzyko (względne i bezwzględne) wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 3-4. stopniu nasilenia i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z ATE. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie dla pozostałych ww. ZN.

Tabela 21. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ogólna populacja włączona do badania IMbrave150

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	ATE+BEW (N=329)	SOR (N=156)	ATE+BEW vs SOR	
Bez względu na stopień nasilenia				
Nadciśnienie tętnicze	78 (23,7)	31 (19,9)	1,19 (0,82; 1,73)	0,04 (-0,04; 0,12)
Białkomocz	62 (18,8)	7 (4,5)	4,20 (1,97; 8,96)	0,14 (0,09; 0,20)
Zmęczenie	50 (15,2)	24 (15,4)	0,99 (0,63; 1,55)	0,00 (-0,07; 0,07)
Zwiększona aktywność AspAT	46 (14,0)	11 (7,1)	1,98 (1,06; 3,72)	0,07 (0,01; 0,12)
Świąd	43 (13,1)	13 (8,3)	1,57 (0,87; 2,83)	0,05 (-0,01; 0,10)
Reakcja związana z wlewem	36 (10,9)	0 (0,0)	34,73 (2,15; 562,20)	0,11 (0,07; 0,14)

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	ATE+BEW (N=329)	SOR (N=156)	ATE+BEW vs SOR	
Biegunka	34 (10,3)	67 (42,9)	0,24 (0,17; 0,35)	-0,33 (-0,41; -0,24)
Zwiększona aktywność AlAT	34 (10,3)	4 (2,6)	4,03 (1,46; 11,16)	0,08 (0,04; 0,12)
Zmniejszone łaknienie	33 (10,0)	31 (19,9)	0,50 (0,32; 0,79)	-0,10 (-0,17; -0,03)
Wysypka	29 (8,8)	26 (16,7)	0,53 (0,32; 0,87)	-0,08 (-0,14; -0,01)
Zmniejszona liczba płytek krwi	27 (8,2)	15 (9,6)	0,85 (0,47; 1,56)	-0,01 (-0,07; 0,04)
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	27 (8,2)	9 (5,8)	1,42 (0,69; 2,95)	0,02 (-0,02; 0,07)
Nudności	21 (6,4)	20 (12,8)	0,50 (0,28; 0,89)	-0,06 (-0,12; -0,01)
Astenia	11 (3,3)	16 (10,3)	0,33 (0,15; 0,69)	-0,07 (-0,12; -0,02)
Łysienie	3 (0,9)	21 (13,5)	0,07 (0,02; 0,22)	-0,13 (-0,18; -0,07)
Zespół ręka-stopa	2 (0,6)	75 (48,1)	0,01 (0,00; 0,05)	-0,47 (-0,55; -0,40)
Hipofosfatemia	3 (0,9)	7 (4,5)	0,20 (0,05; 0,78)	-0,04 (-0,07; 0,00)
w 3-4. stopniu nasilenia*				
Nadciśnienie tętnicze	34 (10,3)	14 (9,0)	1,15 (0,64; 2,08)	0,01 (-0,04; 0,07)
Białkomocz	9 (2,7)	1 (0,6)	4,27 (0,55; 33,39)	0,02 (0,00; 0,04)
Zmęczenie	5 (1,5)	5 (3,2)	0,47 (0,14; 1,61)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Zwiększona aktywność AspAT	14 (4,3)	4 (2,6)	1,66 (0,56; 4,96)	0,02 (-0,02; 0,05)
Reakcja związana z wlewem	7 (2,1)	0 (0,0)	7,14 (0,41; 124,16)	0,02 (0,00; 0,04)
Biegunka	1 (0,3)	6 (3,8)	0,08 (0,01; 0,65)	-0,04 (-0,07; 0,00)
Zwiększona aktywność AlAT	7 (2,1)	0 (0,0)	7,14 (0,41; 124,16)	0,02 (0,00; 0,04)
Zmniejszone łaknienie	2 (0,6)	6 (3,8)	0,16 (0,03; 0,77)	-0,03 (-0,06; 0,00)
Wysypka	0 (0,0)	4 (2,6)	0,05 (0,00; 0,98)	-0,03 (-0,05; 0,00)
Zmniejszona liczba płytek krwi	8 (2,4)	1 (0,6)	3,79 (0,48; 30,06)	0,02 (0,00; 0,04)
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	2 (0,6)	4 (2,6)	0,24 (0,04; 1,28)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Astenia	0 (0,0)	3 (1,9)	0,07 (0,00; 1,31)	-0,02 (-0,04; 0,00)
Zespół ręka-stopa	0 (0,0)	13 (8,3)	0,02 (0,00; 0,29)	-0,08 (-0,13; -0,04)
Hipofosfatemia	1 (0,3)	5 (3,2)	0,09 (0,01; 0,80)	-0,03 (-0,06; 0,00)

*w żadnej z porównywanych grup nie obserwowano świądu, nudności i łysienia w 3-4 stopniu nasilenia.

W badaniu IMbrave150 między ATE+BEW w porównaniu z SOR wykazano istotne statystycznie większe ryzyko względne i bezwzględne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem we wszystkich stopniach nasilenia, takich jak: białkomocz, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, reakcje związane z wlewem oraz większe ryzyko bezwzględne zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 3-4. stopniu nasilenia, takich jak: zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, reakcje związane z wlewem.

W grupie ATE+BEW w porównaniu z SOR wykazano także znamienne statystycznie mniejsze ryzyko względne i bezwzględne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem we wszystkich stopniach nasilenia, takich jak: biegunka, zmniejszenie łaknienia, wysypka, nudności, astenia, łysienie, zespół ręka-stopa, hipofosfemia oraz w 3-4. stopniu nasilenia, takich jak: biegunka, zmniejszone łaknienie, zespół ręka-stopa, hipofosfatemia, a także mniejsze ryzyko (bezwzględne) wystąpienia wysypki w 3-4. stopniu nasilenia.

Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie dla pozostałych ww. ZN związanych z leczeniem.

Poniżej przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z leczeniem ATE lub BEW, dla których wykazano różnice istotne statystycznie między porównywanymi grupami. Wszystkie zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania znajdują się w roz. 5.3.8. AKL wnioskodawcy.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z leczeniem – ogólna populacja włączona do badania IMbrave150

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	ATE+BEW (N=329)	SOR (N=156)	ATE+BEW vs SOR	
ZN związane z leczeniem ATE - bez względu na stopień nasilenia				
Wysypka	64 (19,5)	96 (61,5)	0,32 (0,25; 0,41)	-0,42 (-0,51; -0,33)
Niedoczynność tarczycy	36 (10,9)	4 (2,6)	4,27 (1,55; 11,78)	0,08 (0,04; 0,13)
Reakcje związane z wlewem	36 (10,9)	0 (0,0)	34,73 (2,15; 562,20)	0,11 (0,07; 0,14)
Nadczynność tarczycy	15 (4,6)	0 (0,0)	14,75 (0,89; 244,91)	0,05 (0,02; 0,07)
Cukrzyca	8 (2,4)	0 (0,0)	8,09 (0,47; 139,24)	0,02 (0,01; 0,04)
ZN związane z leczeniem ATE - w 3-4. stopniu nasilenia				
Wysypka	2 (0,6)	21 (13,5)	0,05 (0,01; 0,19)	-0,13 (-0,18; -0,07)
Reakcje związane z wlewem	8 (2,4)	0 (0,0)	8,09 (0,47; 139,24)	0,02 (0,01; 0,04)
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	8 (2)	10 (6)	0,38 (0,15; 0,94)	-0,04 (-0,08; 0,00)
ZN związane z leczeniem BEW - bez względu na stopień nasilenia				
Krwawienie/krwotok	83 (25,2)	27 (17,3)	1,46 (0,99; 2,15)	0,08 (0,00; 0,15)
Białkomocz	70 (21,3)	13 (8,3)	2,55 (1,46; 4,47)	0,13 (0,07; 0,19)
Krwawienie z nosa	34 (10)	7 (5)	2,30 (1,04; 5,08)	0,06 (0,01; 0,10)
ZN związane z leczeniem BEW - w 3-4. stopniu nasilenia				
Białkomocz	10 (3,0)	1 (0,6)	4,74 (0,61; 36,71)	0,02 (0,00; 0,05)

W badaniu IMbrave150 między ATE+BEW w porównaniu z SOR wykazano istotne statystycznie większe ryzyko względne i bezwzględne wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z leczeniem, takich jak: niedoczynność tarczycy, reakcje związane z wlewem, białkomocz, krwawienie z nosa (bez względu na stopień nasilenia) oraz większe bezwzględne ryzyko wystąpienia: nadczynności tarczycy, cukrzycy, krwawienia/krwotoku (bez względu na stopień nasilenia), reakcji związanych z wlewem, białkomoczu (w 3-4. stopniu nasilenia). W grupie ATE+BEW w porównaniu z SOR wykazano także znamienne statystycznie mniejsze ryzyko względne i bezwzględne wystąpienia wysypki (ogółem i w 3-4. stopniu nasilenia) oraz mniejsze względne ryzyko wystąpienia podwyższonego stężenia bilirubiny we krwi (w 3-4. stopniu nasilenia).

Ponadto w badaniu IMbrave150 między ATE+BEW w porównaniu z SOR wykazano istotne statystycznie większe ryzyko względne i bezwzględne wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, takich jak: białkomocz, świąd, gorączka, reakcje związane z wlewem, krwawienie z nosa (we wszystkich stopniach nasilenia) oraz większe bezwzględne ryzyko wystąpienia: białkomoczu, reakcji związanych z wlewem (w 3-4. stopniu nasilenia). W grupie ATE+BEW w porównaniu z SOR wykazano także znamienne statystycznie mniejsze ryzyko względne i bezwzględne wystąpienia: biegunki, astenii, łysienia, zespołu ręka-stopa, hipofosfatemii (we wszystkich stopniach nasilenia), zespołu ręka-stopa, hipofosfatemii (w 3-4. stopniu nasilenia), a także mniejsze względne ryzyko ogólnego pogorszenia stanu zdrowia fizycznego pacjenta (we wszystkich stopniach nasilenia), podwyższonego stężenia bilirubiny we krwi, wysypki (w 3-4. stopniu nasilenia) (niniejszych danych nie przedstawiono tabelarycznie w AWA). Szczegółowe informacje podano w roz. 5.3.9. AKL wnioskodawcy.

Populacja ogółem (porównanie pośrednie)

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane ogółem – ogólna populacja włączona do porównania pośredniego

Punkt końcowy	Badanie	RR (95% CI)		RR (95% CI) ATE+BEW vs PLC
		ATE+BEW vs SOR	PLC vs SOR	
ZN ogółem	IMbrave150 vs metaanaliza APT i SHARP	0,99 (0,97; 1,02)	0,98 (0,95; 1,00)	1,02 (0,98; 1,05)
ZN w 3-4. stopniu nasilenia	IMbrave150 vs SHARP	1,03 (0,86; 1,22)	0,71 (0,58; 0,88)	1,44 (1,10; 1,88)
Ciężkie ZN		1,23 (0,94; 1,62)	1,03 (0,90; 1,18)	1,20 (0,88; 1,63)
ZN związane z leczeniem		0,89 (0,84; 0,95)*	0,57 (0,42; 0,78)*	1,56 (1,14; 2,14)*

Punkt końcowy	Badanie	RR (95% CI)		RR (95% CI) ATE+BEW vs PLC
		ATE+BEW vs SOR	PLC vs SOR	
ZN prowadzące do zakończenia leczenia (oboma lekami)	IMbrave150 vs metaanaliza APT i SHARP	0,68 (0,37; 1,25)	0,93 (0,76; 1,14)	0,73 (0,39; 1,39)

*wyliczenia analityka Agencji.

Wyniki porównania pośredniego wskazały, że ATE+BEW w porównaniu do PLC istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3-4. stopniu nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie pod względem wystąpienia pozostałych ww. ZN.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – populacja ogólna włączona do porównania pośredniego

Punkt końcowy	Badanie	RR (95% CI)		RR (95% CI) ATE+BEW vs PLC
		ATE+BEW vs SOR	PLC vs SOR	
Bez względu na stopień nasilenia				
Nadciśnienie tętnicze	IMbrave150 vs metaanaliza APT i SHARP	1,19 (0,82; 1,73)	0,20 (0,03; 1,21)	5,95 (0,90; 39,22)*
Zmęczenie		0,99 (0,63; 1,55)	0,65 (0,47; 0,89)	1,52 (0,88; 2,63)
Świąd	IMbrave150 vs SHARP	1,57 (0,87; 2,83)	0,86 (0,49; 1,51)	1,82 (0,81; 4,12)
Biegunka	IMbrave150 vs metaanaliza APT i SHARP	0,24 (0,17; 0,35)	0,27 (0,19; 0,37)	0,90 (0,55; 1,48)
Nudności		0,50 (0,28; 0,89)	0,77 (0,51; 1,18)	0,65 (0,31; 1,33)
Łysienie		0,07 (0,02; 0,22)	0,11 (0,05; 0,24)	0,62 (0,15; 2,62)
Zespół ręka-stopa		0,01 (0,00; 0,05)	0,11 (0,06; 0,20)	0,12 (0,03; 0,54)

*wyliczenia analityka Agencji.

Wyniki porównania pośredniego wskazały, że ATE+BEW w porównaniu do PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa związanego z leczeniem. Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie dla pozostałych ww. ZN.

Ponadto wykonane porównanie pośrednie wykazało, że ATE+BEW w porównaniu z PLC zwiększało ryzyko wystąpienia: świądu oraz zmniejszało ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa (niniejszych danych nie przedstawiono tabelarycznie w AWA). Szczegółowe informacje podano w roz. 7.6.5. AKL wnioskodawcy.

Populacja całkowita (badanie fazy 1b)

W badaniu GO30140 raportowano wyniki m.in. dla pacjentów leczonych ATE+BEW z neresekcyjnym HCC, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej. W grupie A (bez randomizacji, N=104) mediana leczenia ATE wyniosła 8,3 miesiąca, a BEW – 8,2 miesiąca, z kolei w grupie F (z randomizacją, N=60³) mediana leczenia ATE wyniosła 5,2 miesiąca, a BEW – 4,9 miesiąca. Poniżej w nawiasach podano wartości odpowiednio dla grupy A i F.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły ZN (96% i 95%) i ZN w 3-4. stopniu nasilenia (53% i 48%) były niewiele niższe do tych obserwowanych w badaniu IMbrave150 (nie przekroczyły różnicy 3,5%). ZN prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia (48% i 15%⁴) były niższe, szczególnie w grupie F niż te obserwowane w badaniu IMbrave150.

Z kolei ZN w 5. stopniu nasilenia (czyli zgon, 7%), ZN w 5. stopniu nasilenia związane z leczeniem (czyli zgon, 3%) w grupie A (nie obserwowano tych zdarzeń w grupie F) oraz ZN związane z leczeniem w 3-4. stopniu nasilenia w grupie F (37%, nie podano danych dla grupy A) występowały trochę częściej niż w badaniu IMbrave150 (nie przekroczyły różnicy 2,5%).

ZN związane z leczeniem (88% i 68%), ciężkie ZN (44% i 25%) i ZN prowadzące do zakończenia leczenia (17% i 10%) w zależności od grupy A lub F występowały częściej lub rzadziej niż w badaniu IMbrave150 (por z tab. 20 niniejszej AWA).

³ W grupie F porównywano terapię skojarzoną ATE+BEW do monoterapii ATE, w niniejszej AWA przedstawiono wyniki tylko dla terapii skojarzonej, która była przedmiotem oceny.

⁴ W grupie F nie wskazano czy ZN dotyczą jednego z leków czy obu.

Ponadto w badaniu GO30140 podano, że 24% i 12% pacjentów miało ciężkie ZN związane z leczeniem. Szczegółowe dane przedstawiono w roz. 6.5. AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Według ChPL Tecentriq najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>10%) występującymi po monoterapii ATE (wśród 3 568 pacjentów z licznymi rodzajami guzów) były: uczucie zmęczenia (34,5%), zmniejszony apetyt (24,0%), nudności (22,4%), gorączka (20,1%), biegunka (19,9%), kaszel (19,8%), wysypka (19,8%), duszność (19,0%), bóle mięśniowo-szkieletowe (14,7%), ból pleców (14,4%), wymioty (14,1%), świąd (14,0%), osłabienie (13,9%), bóle stawów (13,6%), zakażenia układu moczowego (13,1%) i ból głowy (10,9%).

Natomiast najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥20%) występującymi po ATE w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (wśród 4 371 pacjentów z wieloma typami guzów) były: niedokrwistość (36,8%), neutropenia (35,8%), nudności (34,4%), uczucie zmęczenia (33,0%), małopłytkowość (27,7%), wysypka (27,2%), biegunka (27,1%), łysienie (26,4%), zaparcie (25,7%), zmniejszony apetyt (25,0%), neuropatia obwodowa (23,0%). Ponadto bardzo częstymi działaniami niepożądanymi (≥1/10) terapii skojarzonej były także: zakażenie płuc, leukopenia, niedoczynność tarczycy, ból głowy, nadciśnienie, duszność, kaszel, wymioty, świąd, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból pleców, gorączka, osłabienie, obrzęki obwodowe.

Zgodnie z ChPL Avastin do najcięższych działań niepożądanych należały: perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki (w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca), tętnicza zakrzepica zatorowa. Do bardzo częstych działań niepożądanych (≥1/10) występujących po produkcji Avastin należą: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenia smaku, zaburzenie oka, zwiększone łzawienie, nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna), duszność, nieżyt nosa, krwawienie z nosa, kaszel, krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, komplikacje w gojeniu się ran, zapalenie skóry złuszczone, skóra sucha, przebarwienie skóry, bóle stawów, bóle mięśni, białkomocz, niewydolność jajników, osłabienie, zmęczenie, gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie masy ciała. Bardzo częstymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥1/10) występującymi po BEW były: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, obwodowa neuropatia czuciowa, nadciśnienie, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, osłabienie, zmęczenie.

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

W wyniku przeszukania stron internetowych instytucji rejestracyjnych, takich jak: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono 3 dodatkowe komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej, w tym 1 opublikowany po dacie złożenia wniosku.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecentriq (atezolizumab) zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs), w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka. Chociaż SCARs zdarzają się rzadko, są potencjalnie śmiertelne. Pacjentów należy monitorować pod kątem podejrzewanych ciężkich reakcji skórnych i wykluczyć inne przyczyny. W przypadku podejrzenia SCAR należy wstrzymać podawanie produktu, a w potwierdzonym przypadku SCAR 4. stopnia nasilenia należy na stałe odstawić leczenie tym produktem [URPL 2021, EMA 2021].

U chorych przyjmujących produkt Avastin w ramach badań klinicznych oraz po wprowadzeniu go do obrotu, zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi, niektóre zakończone zgonem. Po rozpoznaniu martwiczego zapalenia powięzi zaleca się przerwanie leczenia niniejszym produktem [URPL 2013].

U pacjentów z chorobą nowotworową leczonych produktem Avastin zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki/żuchwy; w większości tych przypadków pacjenci otrzymywali równocześnie lub w przeszłości bisfosfoniary w postaci infuzji dożylnych [URPL 2010].

Oba komunikaty dla produktu leczniczego Avastin uwzględniono w aktualnym ChPL dla tego leku.

4.3. Komentarz Agencji

W AKL wnioskodawcy ATE+BEW porównano z SOR lub PLC, odzwierciedlając aktualną sytuację refundacyjną w Polsce. W analizie skuteczności wykazano, że ATE+BEW w porównaniu z SOR istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w podgrupie pacjentów bez przerzutów poza wątrobę (porównanie bezpośrednie), a w porównaniu do PLC znamienne statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia zgonu oraz progresji lub zgonu w podgrupie pacjentów z przerzutami poza wątrobę (porównanie pośrednie). Analizę bezpieczeństwa wykonano na całkowitej populacji pacjentów (bez względu na wystąpienie przerzutów). ATE+BEW w porównaniu z SOR wykazał istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych: prowadzących do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia, związanych z leczeniem, specjalnego zainteresowania związanych z ATE. Między porównywanymi technologiami wykazano także różnice znamienne statystycznie w niektórych zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem czy poszczególnych zdarzeniach niepożądanych. ATE+BEW w porównaniu do PLC istotnie statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych: w 3-4. stopniu nasilenia i związanych z leczeniem oraz zmniejszał ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa.

W odnalezionych przeglądach systematycznych Gordan 2020, Gryziak 2020, Li 2020, Lim 2020, Sonbol 2020, Ziogas 2020⁵, Park 2021 dotyczących chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym HCC, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego oceniono skuteczność i bezpieczeństwo m.in. ATE+BEW w porównaniu do SOR (i do PLC w Sonbol 2020 i Park 2021) lub immunoterapii, w tym ATE+BEW (w Ziogas 2020). W przeglądach uwzględniono te same badania, co w AKL wnioskodawcy, a wyniki odnosiły się do całkowitej populacji pacjentów (bez podziału na podgrupy ze względu na rozsiew choroby, które rozpatrywano w niniejszej AWA⁶) i były zgodne z tymi przedstawionymi w AKL wnioskodawcy. Jedynie w przeglądzie Lim 2020 podano dodatkowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych z badania IMbrave150, których nie zawarto w AKL wnioskodawcy (takie jak: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w 3-4. stopniu nasilenia, zgony z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem). Ww. przeglądy oceniono jako krytycznie niskiej wiarygodności, wyjątkiem był przegląd Park 2021, który oceniono jako umiarkowanej wiarygodności wg AMSTAR II.

Zgodnie z raportem oceniającym EMA 2020 po leczeniu ATE obserwowano wystąpienie przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) u ok 28% (łącznie dane z badania IMbrave150 i GO30140), a przeciwko BEW u ok 2-4% pacjentów (wg badania GO30140). Stwierdzono, że nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących klinicznego znaczenia wpływu ADA na skuteczność terapii, ponieważ przeciwciała były zmienną występującą po randomizacji (choć obserwowano trend wskazujący negatywny wpływ ADA na OS i PFS oraz częstsze występowanie łącznie: zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych w 3-4. stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych w 5. stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania lub modyfikacji terapii).

⁵ W AKL wnioskodawcy uwzględniono także opracowania Bangaru 2020 i Pinter 2018, które nie miały cech przeglądu systematycznego.

⁶ W przeglądzie Li 2020 uwzględniono także podgrupę pacjentów z dodatnim wynikiem HBV, natomiast w przeglądzie Lim 2020 także podgrupy pacjentów w stadium B wg klasyfikacji BCLC, bez nacieków na naczynia lub rozsiewu pozawątrobowego bądź obu, z etiologią inną niż wirusowa, w stanie sprawności 0 wg ECOG, z poziomem alfa-fetoproteiny <400 µg/L.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

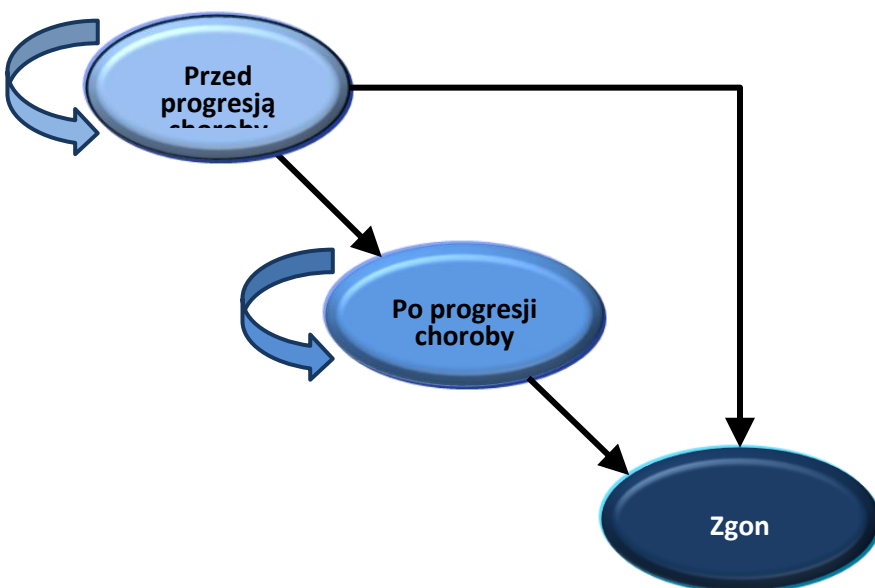
Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była „ocena efektywności kosztów stosowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) skojarzonego z bewacyzumabem (produkt leczniczy Avastin) w 1. linii leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne”.

Ocenianą technologią lekową porównano z sorafenibem (SOR) w populacji bez przerzutów poza wątrobę oraz z najlepszym leczeniem objawowym (BSC) w populacji z rozsiewem pozawątrobowym (strukturę leczenia w ramieniu komparatora wnioskodawca przyjął na podstawie danych z badania IMbrave150: SOR: 39%, BSC: 61%).

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (PPP)⁷ w dożywotnim horyzoncie czasowym (określonym jako 20-letni).

W analizie ekonomicznej wykorzystano udostępniony przez wnioskodawcę globalny model o strukturze podzielonego przeżycia (ang. partitioned survival model), który dostosowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych i zużycia zasobów. Model sporządzono w Microsoft Office Excel 2016.

Cykl w modelu wynosił 7 dni. Zastosowano korektę połowy cyklu.



Ryc. 1 Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wykorzystany model posiada trzy główne stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

- stan wolny od progresji choroby (PFS; choroba stabilna),
- stan po progresji choroby (PPS),
- zgon pacjenta.

⁷ Wnioskodawca wskazał, że „ze względu na znany udział świadczeniobiorców w łącznym koszcie leczenia, w szczególności brak współpłacenia chorych za oceniane interwencje, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP”.

W stanie PFS chory otrzymuje leczenie ATE+BEW lub SOR lub BSC. Pacjent pozostaje w tym stanie do czasu wystąpienia progresji (następuje przejście do stanu PPS). W stanie PPS chory otrzymuje leczenie wyłącznie objawowe („w analizie podstawowej nie uwzględniano kosztów dalszego leczenia systemowego”) i pozostaje w nim do czasu wystąpienia śmierci (następuje przejście do stanu Zgon). Stan Zgon jest stanem końcowym i pochłaniającym (brak możliwości przejścia do innego stanu).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

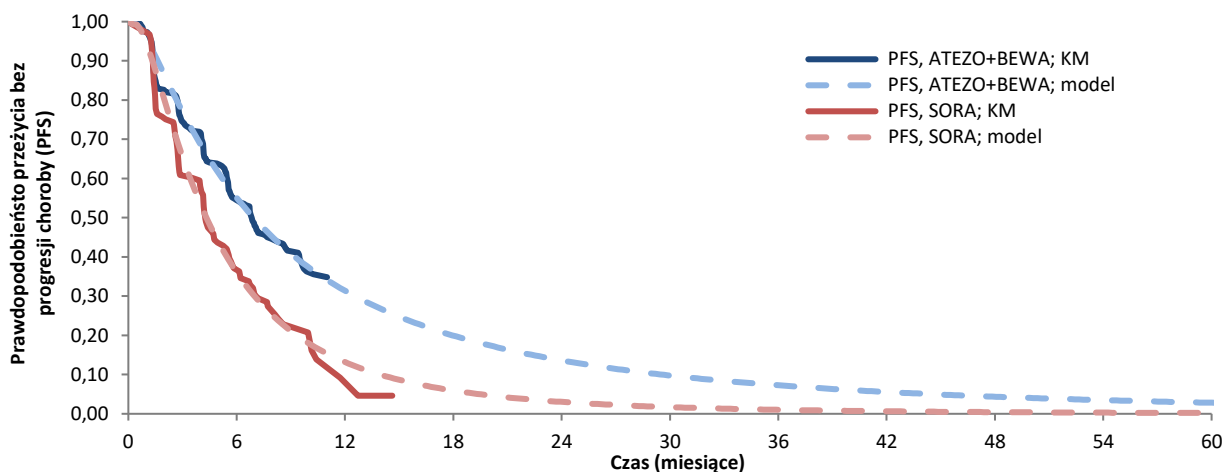
„Koszty oraz efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. Progression-Free Survival),
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. Overall Survival),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.”

Dane dotyczące skuteczności klinicznej (OS, PFS, TTOT) ATE+BEW względem technologii opcjonalnych (porównanie z SOR i porównanie z PLC, odzwierciedlające BSC) oparto na porównaniu bezpośrednim w ramach badania IMbrave150. Natomiast, dane dotyczące zdarzeń niepożądanych oparto na porównaniu bezpośrednim w ramach badania IMbrave150 (porównanie z SOR) oraz porównaniu pośrednim poprzez wspólny komparator (porównanie z PLC, odzwierciedlające BSC).

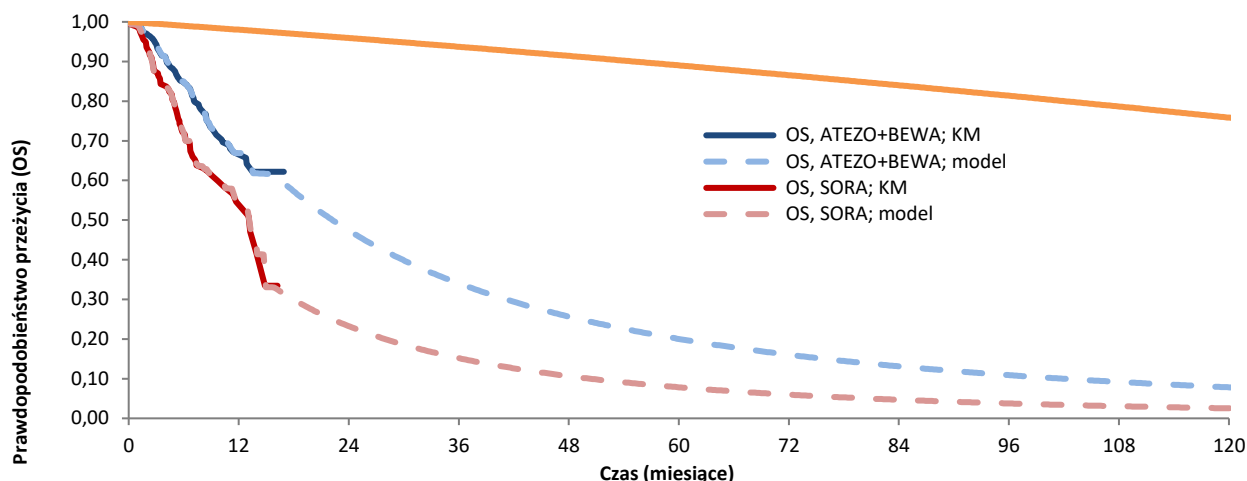
„Ze względu na brak możliwości oddzielnego porównania w podgrupach ze względu na obecność rozsiewu pozawątrobowego, w modelu przyjęto, że skuteczność (tj. krzywe przeżycia: wolnego od progresji (PFS) i całkowitego (OS)) komparatora w analizie ekonomicznej (SOR – chorzy bez EHS / BSC – chorzy z EHS) będzie taka jak w ramieniu kontrolnym badania IMbrave150 (tj. sorafenibu w populacji ITT). Podejście to jest równoważne założeniu jednakowej skuteczności sorafenibu i BSC w podgrupie z obecnością rozsiewu pozawątrobowego (z EHS).”

Do ekstrapolacji danych OS i czasu trwania leczenia (TTOT) poza okres obserwacji w badaniach wykorzystano model złożony z estymatora Kaplana-Meiera i ekstrapolacji parametrycznej (OS – model log-normalny, TTOT ATE i BEW – model uogólniony gamma, TTOT SOR – model log-normalny). Natomiast w modelowaniu krzywej PFS wykorzystano model log-normalny (bez uwzględnienia estymatora KM)⁸.



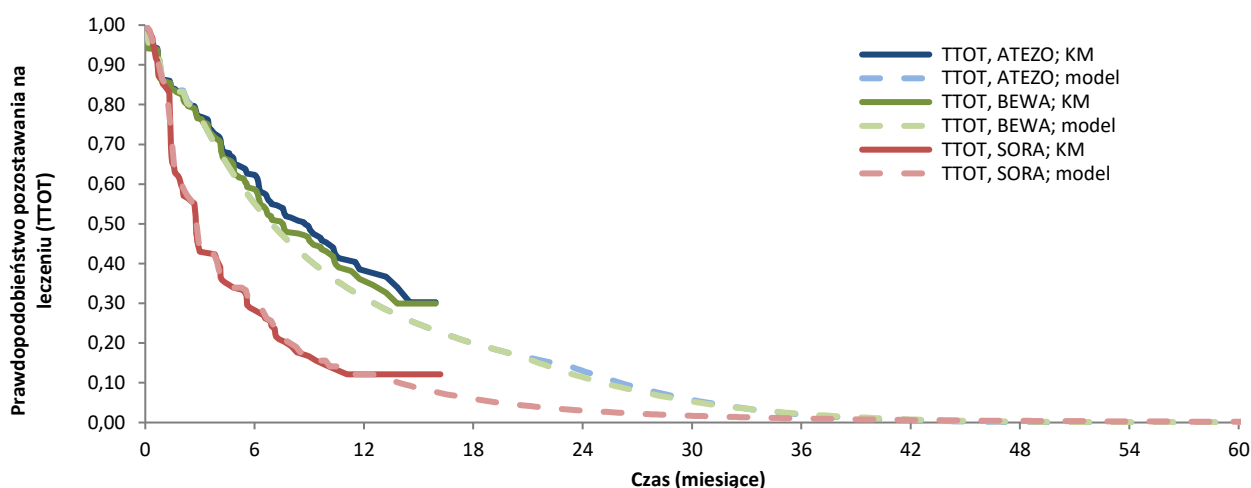
Ryc. 2 Krzywe Kaplana-Meiera (KM) oraz krzywe modelowane (model) dotyczące PFS dla ATE+BEW i SOR/BSC

⁸ W ramach uzasadnienia takiego podejścia wnioskodawca wskazał, że w badaniu IMbrave150 „ocenę odpowiedzi na leczenie (w tym progresji choroby) przeprowadzano w stałych odstępach czasowych co 6 tygodni, stąd przebieg estymatora Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji (PFS) charakteryzuje się „skokowym” spadkiem w 6-tygodniowych cyklicznych odstępach zgodnych z częstotliwością oceny odpowiedzi. W rzeczywistości jednak występowanie progresji choroby może następować w dowolnym momencie, niezależnie od ustalonego rytmu wykonywania badań obrazowych. Ponadto, projekt wnioskowanego programu lekowego zakłada ocenę odpowiedzi na leczenie z mniejszą częstotliwością (do 12 tyg.) niż w badaniu RCT, w związku z czym przebieg krzywej Kaplana-Meiera z badania IMbrave150 może nie w pełni odpowiadać warunkom polskim. Z uwagi na wskazane rozbieżności uznano, że krzywa w pełni parametryczna będzie bardziej wiarygodnie estymować rzeczywisty czas przeżycia wolnego od progresji w rozważanej populacji. Należy zauważyć, że pozostałe krzywe przeżycia (OS i TTOT) pozbawione są powyższych ograniczeń, gdyż zgony i zakończenie leczenia były obserwowane w czasie ciągłym, stąd użycie estymatorów Kaplana-Meiera w podstawowych modelach OS i TTOT obarczone jest mniejszą niepewnością niż w przypadku PFS.”



Ryc. 3 Krzywe Kaplana-Meiera (KM) i krzywe modelowane (model) dotyczące OS dla ATE+BEW i SOR/BSC oraz krzywa przeżycia w populacji ogólnej Polski

Wnioskodawca wskazał, iż „dodatkowo śmiertelność w każdym cyklu modelu ograniczono z dołu prawdopodobieństwem zgonu w populacji ogólnej wyznaczonym na podstawie tablic trwania życia w 2019 roku”, aby prawdopodobieństwo zgonu nie było niższe niż umieralność ogólna dla danego wieku i struktury płci zgodnej z populacją docelową (na podstawie danych GUS z 2020 r.).



Ryc. 4 Krzywe Kaplana-Meiera (KM) i krzywe modelowane (model) dotyczące TTOT dla ATE+BEW i SOR

Uwzględnione koszty

Tabela 25. Koszty uwzględnione w analizie podstawowej

Kategorie kosztów		Wartość [PLN]		Źródło danych
		z RSS	bez RSS	
koszty leków	Lek			ATE, BEW*: dane wnioskodawcy SOR*: na podstawie przetargów z 2020 r.**
	ATE / cykl: 21-dn.			
	BEW / cykl: 21-dn.			
	SOR / cykl: 7-dn.	2 210,32		
koszty podania/wydania leków	ATE+BEW	486,72 (co 3 tyg.)		Zarządzenie NFZ 162/2020/DGL (zał. 1k)
	SOR	108,16 (co 4 tyg.)		

koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (uwzględniono ZN \geq 3 stopnia ciężkości związane z leczeniem, występujące u \geq 2% chorych w badaniu IMbrave150)	ATE+BEW		AE Nexavar 2012 (koszty z 2012 r. zaktualizowane o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2019 (109,8%))***, Zarządzenie NFZ dot. ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)****, Średnie wartości hospitalizacji w ramach grup JGP w 2016 r. (S05, S06, S07) ważone liczbą hospitalizacji (wartości dla 2016 r. zaktualizowane o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2017-2018 (103,2%))*****
	SOR		
	BSC		
koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	ATE+BEW	213,08 (co 3 tyg.)	Zarządzenie NFZ 162/2020/DGL – roczny ryczałt w programie leczenia HCC (zał. 1l)*****
	SOR	284,10 (co 4 tyg.)	
koszt stanów zdrowia	PFS – leczenie w programie	42,72 / tydzień	Zużycie zasobów na podst. materiałów NICE dot. oceny SOR w HCC; Zarządzenia NFZ 25/2020/DSOZ, 182/2019/DSOZ, 97/2020/DSOZ, Statystyki NFZ
	PFS – BSC	82,52 / tydzień	
	progresja choroby	182,98 / tydzień	
koszty opieki terminalnej		13 303,33 (jednorazowo w momencie zgonu)	AE Kisqali 2017 (+ aktualizacja o CPI w latach 2018-2019 (105,3%))
koszty kolejnych linii leczenia systemowego		0	założenie wnioskodawcy

^A wnioskodawca w związku z

* dawkowanie leków przyjęto na podstawie ChPL Tecentriq, ChPL Avastin (atezolizumab: 1200 mg co 3 tyg. w skojarzeniu z bewacyzumabem: 15 mg/kg m.c.; średnią masę ciała pacjentów przyjęto na podstawie badania IMbrave150:) oraz aktualnie istniejącego programu lekowego B.5. i ChPL Nexavar (800 mg/dobę); koszty leków obliczaniu z uwzględnieniem wyłącznie ilości podanej/wydanej choremu;

** „W analizie podstawowej, cenę za miligram sorafenibu obliczono na podstawie przetargów na dostawy leków z 2020 roku, odnalezionych na portalu Platforma Zakupowa Open Nexus (<https://platformazakupowa.pl/>). Zestawienie cen z 14 zidentyfikowanych w bazie przetargów (stan na 3 listopada 2020 r.) zamieszczono w załączniku 12.2 (Tabela 55) [AE wnioskodawcy – przyp. analityka Agencji]. Średnia cena brutto (ważona liczbą zakupionych opakowań) wynosi 8 841,28 zł, co odpowiada cenie jednostkowej w wysokości 0,395 zł za miligram. Przyjęta wartość jest zbliżona do średnich cen obliczonych w oparciu o dane z komun katów DGL (8 744,90 zł w ostatnim miesiącu).”

*** dla ZN: ból brzucha, zmniejszone łaknienie, biegunka, zmęczenie, nadciśnienie, zespół ręka-stop;

**** dla ZN: zwiększona aktywność AIAT, zwiększona aktywność AspAT, podwyższone stężenie bilirubiny, podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej, małopłytkowość, białkomocz;

***** dla ZN: niedokrwistość;

***** roczny ryczałt w aktualnym programie HCC wynosi 3 706,00 PLN.

Użyteczności stanów zdrowia

Tabela 26. Uwzględnione użyteczności stanów zdrowia

Stan	Wartość		Źródło danych
	ATE+BEW	SOR/BSC	
PFS + ZN 3-4. stopnia			badanie IMbrave150
PPS			
Zgon	0		założenie wnioskodawcy

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych (zgodnie z Wytycznymi AOTMiT).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	ATE+BEW	SOR/BSC
	z RSS / bez RSS	
Koszt leczenia [PLN]		45 882
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]	2,150	1,202
Efekt inkrementalny [QALY]	0,947	
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATE+BEW w miejsce SOR/BSC jest i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem wyniósł PLN/QALY w wariacie uwzględniającym RSS, PLN/QALY w wariacie bez RSS ().

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej obliczone przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynoszą:

- w wariacie z RSS:

- w wariacie bez RSS

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji** – analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości schematu ATE+BEW nad technologią dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (SOR).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analizy deterministyczne: jedno-/dwukierunkowa oraz scenariuszowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki, które powodowały zmianę wnioskowania w porównaniu z wariantem podstawowym analizy wnioskodawcy. Wnioskodawca uznał, że perspektywa płatnika jest tożsama z perspektywą wspólną (patrz. 5.1.1. niniejszej AWA).

⁹ 155 514 PLN/QALY

Tabela 28. Wyniki analiz wrażliwości z perspektywy płatnika

Testowane parametry (źródło)	Wartości testowanych parametrów	ICUR [PLN/QALY]	
		z RSS	bez RSS
Analiza podstawowa			
Stopa dyskontowa (wytyczne AOTMiT 2016)	5% (koszty i wyn ki)		
Horyzont czasowy (założenie wnioskodawcy)	10-letni		
Użyteczności w stanie przed progresją (dolna granica 95% CI dla oszacowania podstawowego na podst. IMbrave150)			
Użyteczność w stanie po progresji (dolna granica 95% CI dla oszacowania podstawowego na podst. IMbrave150)			
Koszty związane z podaniem leków (+50% oszacowania podstawowego - założenie wnioskodawcy)	730,08 PLN / 3 tyg. (ATE+BEW) 162,24 PLN / 4 tyg. (SOR)		
Koszty tyg. stanów zdrowotnych – PFS (+50% oszacowania podstawowego - założenie wnioskodawcy)	64,08 PLN (aktywne leczenie) 123,78 PLN (BSC)		
Koszty tyg. stanów zdrowotnych – progresja choroby (+50% oszacowania podstawowego - założenie wnioskodawcy)	274,47 PLN		
Koszty opieki terminalnej (-50% oszacowania podstawowego - założenie wnioskodawcy)	6 651,67 PLN		
Uwzględnienie korekty użyteczności ze względu na wiek (mnożniki użyteczności na podst. Golicki 2017, założenie wnioskodawcy)			
Alternatywny model użyteczności z badania IMbrave150; z rozróżnieniem według czasu do zgonu (badanie IMbrave150)			
Alternatywne dopasowanie krzywych OS	ATE+BEW: estymator K-M + model uogólniony gamma		
Alternatywne dopasowanie krzywych TTOT	ATE; BEW: estymator K-M + model We bulla		
	SOR: estymator K-M + model Weibulla		
Możliwość kontynuacji leczenia po progresji bez ograniczenia czasem do wystąpienia progresji (badanie IMbrave150)			

W wariancie z RSS do zmiany wnioskowania, tj. ATE+BEW w porównaniu z SOR/BSC , dochodziło przy:

- uwzględnieniu stóp dyskontowych wynoszących 5% (dla kosztów i wyników);
- uwzględnieniu 10-letniego horyzontu czasowego;
- testowaniu alternatywnych wartości użyteczności (dolnej granicy przedziału ufności dla oszacowania podstawowego z badania IMbrave150) zarówno w stanie przed jak i po progresji;
- założeniu wzrostu kosztów związanych z podaniem leków oraz opieki terminalnej o 50% lub spadku kosztów stanów zdrowotnych (PFS i progresji choroby) o 50% w porównaniu z oszacowaniami podstawowymi;
- uwzględnieniu korekty użyteczności ze względu na wiek;
- przyjęciu alternatywnego modelu użyteczności z badania IMbrave150 (z rozróżnieniem według czasu do zgonu);
- testowaniu alternatywnych krzywych: OS dla ATE+BEW (estymator K-M + model uogólniony gamma); TTOT dla ATE, BEW i SOR (estymator K-M + model Weibulla);
- przyjęciu możliwości kontynuacji leczenia bez względu na wystąpienie progresji.

W wariancie bez uwzględnienia RSS, żaden z testowanych parametrów nie powodował zmiany wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej.

Najwyższy ICUR, zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS, osiągnięto podczas testowania:

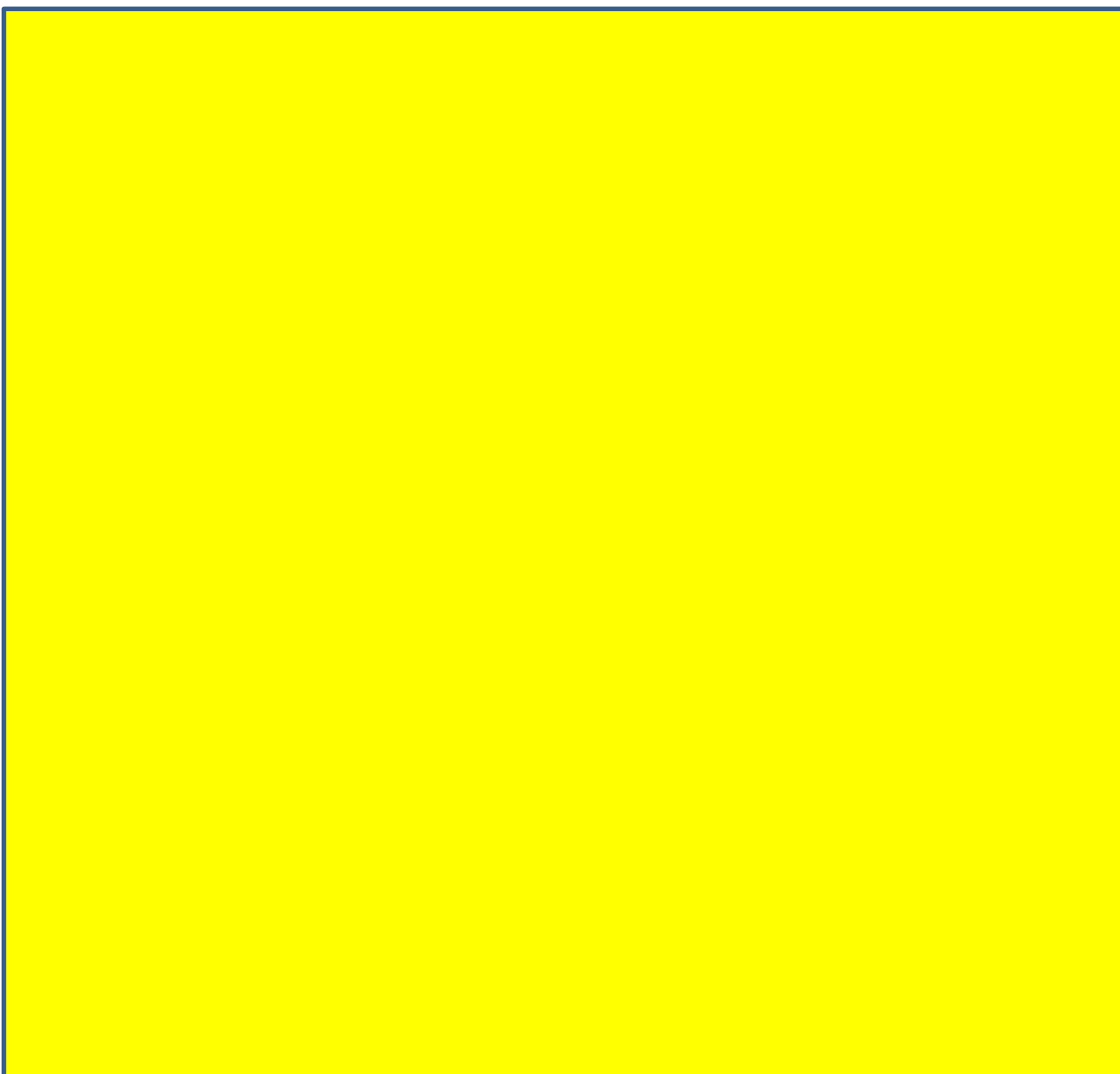
[REDACTED]

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawcy przeprowadzono 1 000 symulacji. Uwzględniono następujące zmienne: krzywe parametryczne (rozkład wielowymiarowy normalny), koszty (rozkład normalny), liczba i jednostkowe koszty zdarzeń niepożądanych (rozkład log-normalny) oraz użyteczności (rozkład beta).

Wykazano, że w wariancie z RSS oceniana technologia lekowa będzie kosztowo-efektywna względem komparatora z prawdopodobieństwem wynoszącym [REDACTED] (bez RSS – z prawdopodobieństwem wynoszącym [REDACTED]).

Wyniki analizy probabilistycznej obrazują poniższe ryciny. Szczegółowe wyniki analiz wrażliwości znajdują się w rozdz. 8.2 AE wnioskodawcy.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Cel sformułowany jasno, natomiast nie uwzględniono w nim wszystkich elementów schematu PICO, tj. komparatora.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja zawiera się w populacji wnioskowanej. Określono ją szerzej niż to wynika z kryteriów selekcji do wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego. Wnioskodawca założył, że wyniki z perspektywy wspólnej, będą tożsame z perspektywą płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ze względu na brak danych wystarczających do wykonania analizy ekonomicznej w podgrupach z/ bez EHS, założono że skuteczność komparatora (SOR w grupie bez EHS i BSC w grupie pacjentów z EHS) będzie jednakowa.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/NIE	Przyjęto dożywni horyzont czasowy, co pozwala na uwzględnienie różnic w wynikach i kosztach porównywanych terapii. Biorąc pod uwagę, że pacjenci z zaawansowanym HCC mają słabe rokowanie, a prognozowane efekty zdrowotne w modelu wnioskodawcy są najprawdopodobniej przeszacowane, szczególnie dla ocenianej technologii lekowej, wysoce niepewne jest to, że będzie on odpowiadał 20 latom.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. oraz rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Wnioskodawca prawidłowo przeprowadził przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia. Natomiast, w analizie podstawowej użyteczności zaczerpnięto z badania IMbrave150 stanowiącego główne źródło danych klinicznych w analizach wnioskodawcy. Wartości użyteczności z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu testowano w analizie wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

- „Brak porównania w podgrupach ze względu na EHS: Aktualnie w warunkach polskich, aktywne leczenie pierwszej linii (w programie leczenia sorafenibem) jest dostępne jedynie dla podgrupy chorych bez obecności rozsiewu pozawątrobowego (bez EHS), w związku z czym dodatkowe przeprowadzenie oceny opłacalności schematu ATE+BEW w podgrupach ze względu na EHS względem pojedynczych komparatorów dałoby pełniejszy obraz efektywności kosztów ocenianej interwencji, użyteczny np. na potrzeby ewentualnego zawężenia populacji refundacyjnej. Kluczowe parametry modelu ekonomicznego: krzywe OS, PFS, czasu leczenia oraz oszacowania użyteczności nie były jednak dostępne ze względu na status rozsiewu pozawątrobowego, a ponieważ występowanie EHS jest istotnym czynnikiem rokowniczym w zaawansowanym HCC jak również czynnikiem predykcyjnym dla

skuteczności (i czasu trwania) leczenia sorafenibem, dane z populacji ITT – choć reprezentatywne dla populacji docelowej ogółem – nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie kosztów i wyników zdrowotnych w podgrupach z obecnością i nieobecnością rozsiewu poza wątrobę. W związku z powyższym nie przeprowadzono oddzielnego porównania ATE+BEW z pojedynczymi komparatorami. Fakt ten stanowi pewne ograniczenie analizy, jednak należy podkreślić, że wnioskowane wskazania refundacyjne dla ATE+BEW obejmują obie podgrupy (z i bez EHS), z związku z powyższym populacja oceniona w analizie (zgodna z populacją ITT badania rejestracyjnego) jest spójna z populacją docelową. Przeprowadzona analiza spełnia zatem wymogi oceny ekonomicznej w całym zakresie wnioskowanych wskazań, przy czym należy mieć na uwadze, że wyników tych nie można bezpośrednio przełożyć na poszczególne podgrupy z/bez EHS.

- Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia objawowego: W modelu przyjęto upraszczający sposób naliczania częstości AEs w ramieniu BSC, zakładając stałą wartość ryzyka względnego wystąpienia AE st. ≥ 3 dla ATE+BEW vs BSC bez względu na rodzaj zdarzenia niepożądanego. Wartość ryzyka względnego (RR=1,44) pochodzi z porównania pośredniego dla oceny wystąpienia jakichkolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia (...), a zatem reprezentuje uśredniony wzrost ryzyka AEs ogółem, jednak może nie odzwierciedlać wpływu aktywnego leczenia na poszczególne rodzaje zdarzeń. Ze względu jednak na znikomy udział kosztów zdarzeń niepożądanych w całkowitym koszcie ocenianej interwencji, poczynione założenie nie powinno mieć jednak istotnego wpływu na wyniki i wnioskowanie z analizy.
- Koszty leczenia oraz opieki medycznej po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami: W modelu uwzględniono następujące koszty leczenia oraz opieki medycznej związane z terapią pacjentów po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia aktywnego; koszty opieki w stanie terminalnym (w okresie poprzedzającym zgon). W analizie koszty jednostkowe oszacowano według odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu opieki zdrowotnej oraz odnalezionych danych dotyczących zużycia zasobów. Przyjęte koszty cechują się pewnym zakresem niepewności, co wynika z przyjętych źródeł danych: przykładowo, zużycie zasobów w stanach zdrowotnych oszacowano w oparciu o dane brytyjskie wykorzystane w analizach ocenianych przez NICE dla sorafenibu i lenwatinibu we wskazaniu 1. linii leczenia HCC, a koszty opieki terminalnej zaczerpnięto z analizy dotyczącej innego rodzaju zaawansowanego nowotworu. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały jednak, że zmiana wymienionych powyżej kategorii kosztów nie wpłynęła w sposób kluczowy na wyniki i wnioski płynące z analizy podstawowej.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej jest uzasadniony wynikami analizy klinicznej.

Najpoważniejszym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest wysoka niepewność, co do prognozowanego przeżycia całkowitego pacjentów. Wnioskodawca oparł się na niedojrzałych danych (nie osiągnięto mediany OS dla ATE+BEW) z badania IMbrave150 i ekstrapolował je na 20 letni horyzont czasowy. Model nie odzwierciedlał wyników z dłuższego okresu obserwacji z badania klinicznego IMbrave150 (których wnioskodawca nie przedstawił w swoich analizach). Mediana OS dla ATE+BEW według modelu wyniosła 22,3 miesiąca, natomiast w badaniu IMbrave150 – 19,22 miesiąca (wg oceny HAS 2021 czy IQWiG 2021). Warto zauważyć, że w niniejszym badaniu klinicznym pacjenci otrzymywali kolejne linie leczenia, które w Polsce nie są standardowo refundowane w HCC, w związku z czym skuteczność (w tym OS) z badania może nie odzwierciedlać tej rzeczywistej uzyskiwanej przez polskich pacjentów z zaawansowanym HCC. Tym samym prognozowane OS dla ATE+BEW jest najprawdopodobniej przeszacowane, co przekłada się także na zbyt długi horyzont czasowy, przyjęty w analizie.

Brak danych (np. długoterminowych) skutkowało koniecznością przyjmowania pewnych założeń, które związane są z niepewnością.

W analizie ekonomicznej nie podano uzasadnienia dla testowania alternatywnych modeli dopasowania do krzywej OS i TTOT dla sorafenibu (model złożony K-M z ekstrapolacją Weibulla). Należy mieć na uwadze, że w raporcie NICE 2020 przyjmowano krzywe OS i TTOT dla SOR oparte na ekstrapolacji log-normalnej, natomiast w raporcie PBAC 2020 krzywe OS opierano na ekstrapolacji wykładniczej, a krzywe TTOT – na uogólnionej gamma. Wnioskodawca w ramach uzupełnień minimalnych wskazał, że „w analizie wrażliwości testowano ekstrapolację krzywej K-M z użyciem innych modeli o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (Weibulla dla SOR i uogólniony gamma dla ATE+BEW). Jest to standardowe podejście w modelowaniu, w przypadku, gdy alternatywne warianty zgodnie z przyjętymi kryteriami doboru krzywej wskazują na również wysoki stopień dopasowania (kryteria AIC, BIC) oraz również wydają się zasadne klinicznie.” Natomiast, nie wyjaśniono dlaczego

nie testowano innych modeli o akceptowalnej jakości dopasowania do danych OS (np. log-logistycznego dla ATE+BEW czy uogólnionego gamma w przypadku SOR).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak danych długookresowych. Dane dotyczące skuteczności i długości czasu leczenia z badania IMbrave150 (w którym mediana obserwacji wyniosła 8,6 miesiąca) ekstrapolowano poza jego horyzont, co wiąże się z niepewnością oszacowań.

Deterministyczna analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że największy wpływ na wyniki miało testowanie [redacted]. Wnioskodawca nie przedstawił danych w oparciu, o które można by było ocenić wiarygodność (np. ocena ryzyka błędu systematycznego) wykorzystanych [redacted]. Natomiast w wariancie podstawowym analizy wnioskodawca przyjął [redacted]. Przyjęcie tych wartości wnioskodawca oparł na założeniach własnych, co wiąże się z niepewnością. Należy mieć na uwadze, że testowanie tego parametru powodowało zmianę wnioskowania ([redacted], patrz tab. 28 niniejszej AWA).

W modelu wnioskodawcy użyteczność dla stanów PFS i progresji wpisano ręcznie. Wnioskodawca w ramach uzupełnień dotyczących wymagań minimalnych przedstawił Agencji publikację zawierającą dodatkowe informacje m.in. na temat użyteczności stanów zdrowia. O ile wartości użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości, [redacted] odpowiadają wartościom wprowadzonym do modelu, to wartości użyteczności z wariantu podstawowego analizy nieznacznie się różniły (różnice od ~0,001 od 0,005). Ponadto, jak wskazał wnioskodawca „wartości indeksu EQ-5D-5L obliczono z wykorzystaniem brytyjskiego zestawu wartości użyteczności”, w związku z czym wartości uwzględnione w modelu mogą nie odpowiadać normom polskim.

W publikacji mającej stanowić źródło danych dotyczących zdarzeń niepożądanych w analizie ekonomicznej (materiały niepublikowane) wskazano, że w modelu uwzględniano wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane lub stopnia 3-5¹⁰, zaś dane szczegółowe znajdują się w samym modelu bądź są uzyskane z badania IMbrave150. Wartości uwzględnione w modelu różnią się od wyników analizy klinicznej wnioskodawcy. Mając powyższe na względzie weryfikacja tych danych była utrudniona.

Zastosowana cena SOR (szacowana na podstawie informacji z przetargów) może nie odzwierciedlać tej rzeczywistej, ponoszonej przez NFZ.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizach wnioskodawcy przeprowadzono walidację modelu: wewnętrzną, zewnętrzną oraz konwergencji (rozdz. 5. AE wnioskodawcy).

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości (elementem walidacji wewnętrznej była analiza wrażliwości), testowanie powtarzalności wyników przy takich samych wartościach wejściowych oraz analizę poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w modelu.

Wnioskodawca w celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadził przegląd analiz ekonomicznych i odnalazł publikację przedstawiającą wyniki analizę kosztów-efektywności ATE+BEW vs SOR w populacji pacjentów z zaawansowanym HCC w warunkach chińskich (Hou 2020, list) oraz 3 raporty (NICE 2020, PBAC 2020, CADTH 2020), w ramach których przedstawiono m.in. ocenę kosztów-użyteczności ATE+BEW względem SOR oraz lenwatynibu w populacji chorych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HCC, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego. W ramach uzupełnień dot. wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił również opis abstraktu Dubois 2020, w którym omówiono wstępne wyniki analizy kosztów-efektywności ATE+BEW względem SOR. We wszystkich w/w publikacjach w ramach danych klinicznych wykorzystywano wyniki z badania IMbrave150 (dane OS, PFS i/lub czasu do przerwania leczenia (TTD), które ekstrapolowano). W analizach wskazywano na niezaspokojone potrzeby w zakresie terapii HCC i wysoką skuteczność wnioskowanej terapii w porównaniu do SOR (z ograniczeniami w postaci niedojrzałości danych klinicznych czy braku dowodów na długookresową skuteczność), przy jednoczesnym niskim prawdopodobieństwie efektywności kosztowej interwencji. W analizie francuskiej (Dubois 2020) wykazano,

¹⁰ W analizach wnioskodawcy stanowiących uzasadnienie przedmiotowego wniosku posługiwano się określeniem „AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia”, natomiast w przedstawionej publikacji źródłowej (materiały niepublikowane) i modelu elektronicznym określeniem – „3 to 5 or serious AEs”. Nie zidentyfikowano powodu tych rozbieżności.

że terapia skojarzona ATE+ BEW może być kosztowo-efektywna w porównaniu z terapią SOR. W żadnej z w/w publikacji nie przeprowadzono porównania ATE+BEW z leczeniem objawowym.

W trakcie prac weryfikacyjnych analitycy Agencji zidentyfikowali również inne publikacje odnoszące się do analiz ekonomicznych (Chiang 2021, Su 2021, Wen 2021, Zhang 2021) dla ocenianej technologii lekowej. W poniższej tabeli skrótowo przedstawiono zestawienie metodyki i wyników w poszczególnych analizach.

Tabela 30. Analizy ekonomiczne zidentyfikowane przez analityków Agencji

Publikacja	Su 2021	Chiang 2021	Wen 2021	Zhang 2021
Populacja	zaawansowany przerzutowy lub nieresekcyjny HCC (I linia leczenia)	nieresekcyjny HCC (I linia leczenia)	nieresekcyjny HCC (I linia leczenia)	miejscowo zaawansowany lub nieresekcyjny HCC (I linia leczenia)
Perspektywa	USA	USA	Chiny, USA	USA
Sposób modelowania	model podzielonego przeżycia	model Markowa	model Markowa	model podzielonego przeżycia
Typ analizy	CUA	CEA	CEA	CEA
Komparator	SOR	SOR	SOR	SOR
Horizont czasowy	bd	5-letni (min-max: 10-letni-dożywotni)	10-letni	6-letni
Dyskontowanie	bd	3% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)	3% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)	3% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)
Źródło danych klinicznych	badanie IMbrave150	badanie IMbrave150	badanie IMbrave150	badanie IMbrave150
Źródło użyteczności	przegląd literatury	przegląd literatury	przegląd literatury	przegląd literatury
Uwzględnienie II linii leczenia systemowego	TAK	TAK (terapia systemowa)	TAK (TKI: regorafenib)	TAK (regorafenib, kabozantynib)
Wyniki	ICUR = 169 223 \$/QALY (WTP = 150 000 \$/QALY)	ICER = 179 729 \$/QALY (WTP = 100 000 / 150 000 \$/QALY)	Chiny: ICER = 145 546,21 \$/QALY (WTP = 28 527 \$/QALY) USA: ICER = 168 030,21 \$/QALY (WTP = 150 000 \$/QALY)	ICER = 322 500 \$/QALY (WTP = 100 000 / 150 000 \$/QALY)

WTP – gotowość do płacenia (ang. willingness to pay).

We wszystkich analizach wykazano korzyść schematu ATE+BEW w porównaniu SOR stosowanych w I linii w populacji pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym HCC w postaci zysku QALY i/lub LY. Jednocześnie wyniki wskazywały na niskie prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu ATE+BEW w porównaniu z SOR. W ramach analiz wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki miały zmiany wartości HR dla OS (Su 2021, Zhang 2021, Chiang 2021), średniej masy ciała pacjentów (Zhang 2021, Chiang 2021), użyteczności w stanie progresji choroby oraz ceny SOR (Wen 2021). W ramach głównych różnic pomiędzy zidentyfikowanymi analizami a analizą wnioskodawcy należy wskazać długość horyzontu czasowego (w większości odnalezionych publikacji nie przekraczał on 10 lat) oraz uwzględnienie II linii leczenia systemowego. Alternatywne wartości tych parametrów wnioskodawca testował w analizie wrażliwości.

Walidację zewnętrzną wnioskodawca przeprowadził poprzez ocenę zgodności wyników modelowania z opublikowanymi wynikami badania IMbrave150, gdzie mediana OS w gr. ATE+BEW nie została osiągnięta, a w gr. SOR wyniosła 13,2 mies. oraz innymi badaniami RCT dla SOR (SHARP, APT, REFLECT, w tym analizą zbiorczą badań SHARP i APT), gdzie mediana OS wyniosła od 6,5 do 12,3 mies. Natomiast wartości mediany OS w modelu wyniosły w gr. ATE+BEW 22,3 mies. a w gr. SOR – 13,3 mies. Należy zwrócić uwagę, że dostępne są dane dotyczące przeżycia całkowitego dla ATE+BEW z dłuższego okresu obserwacji niż wskazał wnioskodawca (z datą odcięcia 31 sierpnia 2020 r.), gdzie mediana OS ATE+BEW została osiągnięta i wyniosła 19,2 mies. (95%CI = 17,0; 23,7) [IQWIG 2021, HAS 2021].

Ponadto dokonano porównania 5- i 10-letnich odsetków przeżycia z modelu wnioskodawcy (odpowiednio 20% dla ATE+BEW i 7,8% dla SOR/BSC oraz 7,8% dla ATE+BEW i 2,5% dla SOR/BSC) z danymi pochodzącymi z amerykańskich rejestrów pacjentów z HCC (SEER oraz Flatiron), gdzie 5-letnie OS wynosiły od 2,7% do 24,8% a 10-letnie OS – 1,8%. Należy zwrócić uwagę, że rejestry te mogą nie odzwierciedlać sytuacji pacjentów z populacji polskiej, gdyż dotyczyły one populacji amerykańskiej. Ponadto, wg danych z bazy Flatiron część

pacjentów otrzymywała immunoterapię, w tym niwolumab, pembrolizumab (w odniesieniu do bazy SEER brak danych dot. stosowania immunoterapii).

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali istotnych błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Pomimo, że model log-logistyczny charakteryzował się akceptowalną jakością dopasowania do danych dotyczących OS, nie został on przetestowany w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy i postępowanie to nie zostało uzasadnione (patrz. rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki z uwzględnieniem tego parametru.

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ – obliczenia własne Agencji

Parametr		ICUR [PLN/QALY] ATE+BEW vs SOR/BSC	
		z RSS	bez RSS
Analiza podstawowa			
OS	ATE+BEW: K-M + krzywa log-logistyczna		
	SOR: K-M + krzywa log-logistyczna		
	ATE+BEW; SOR: K-M + krzywa log-logistyczna		

W wariancie z RSS, w przypadku uwzględnienia krzywych log-logistycznych w ramieniu ATE+BEW lub obu ramionach analizy (ATE+BEW; SOR),

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że atezolizumab stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem jest w porównaniu do sorafenibu i BSC w przypadku zastosowania RSS oraz w sytuacji nieuwzględnienia RSS.

Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy był brak danych długoterminowych dla ocenianej technologii, co powodowało konieczność przyjmowania założeń, a zatem wpływało na niepewność oszacowanych wyników. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż modelowanie oparto m.in. na niedojrzałych danych OS, pomimo dostępności danych z dłuższego okresu obserwacji (których nie przedstawił wnioskodawca w swoich analizach), gdzie mediana OS ATE+BEW została osiągnięta (19,2 mies. – krótsza niż ta prognozowana w modelu wnioskodawcy), co wskazuje na ich przeszacowanie. Ponadto wykorzystane dane z badania klinicznego IMbrave150 mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych efektów obserwowanych wśród polskich pacjentów z HCC (w związku z brakiem refundowanego, standardowego, aktywnego leczenia II linii po ATE+BEW).

Warto zauważyć, że w maju 2021 r. do refundacji w ramach programu lekowego „Leczenia raka wątrobowokomórkowego ICD-10: C22.0” wszedł kabozatynib, który może być stosowany u pacjentów po wcześniejszym leczeniu SOR. Jego implementacja w niniejszy model ekonomiczny powinna spowodować wzrost kosztów po stronie SOR, mogła by także zmienić oszacowane efekty zdrowotne (w badaniu IMbrave150 w kolejnych liniach leczenia ok. 26% pacjentów otrzymywało TKI, a ok. 19% immunoterapię).

W odnalezionych przez analityków Agencji publikacjach metodyka analiz ekonomicznych była podobna do tej z ocenianej analizy pod względem sposobu modelowania danych, komparatora (SOR) czy wykorzystania danych klinicznych z badania IMbrave150 (stanowiącego również podstawę analizy klinicznej wnioskodawcy). W większości analiz wykonano analizę kosztów-efektywności, w jednej – analizę kosztów-użyteczności. W ramach głównych różnic pomiędzy zidentyfikowanymi analizami a analizą wnioskodawcy należy wskazać długość horyzontu czasowego (w większości odnalezionych publikacji nie przekraczał on 10 lat) oraz uwzględnienie II linii leczenia systemowego. We wszystkich analizach wykazano korzyść schematu ATE+BEW w porównaniu do SOR stosowanych w I linii w populacji pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym HCC w postaci zysku QALY i/lub LY. Jednocześnie wskazywano na niskie prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu ATE+BEW w porównaniu z SOR.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) związanych z objęciem refundacją atezolizumabu (ATE, Tecentriq) skojarzonego z bewacyzumabem (BEW, Avastin) w 1. linii leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne. Założono, że ATE+BEW finansowane będą w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W AWB wnioskodawcy wskazano, że „ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych”.

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (w AWB określone jako 1-4. rok refundacji, obejmujący okres: 1 stycznia 2022 r. – 31 grudnia 2025 r.).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci bez rozsiewu pozawątrobowego (EHS) przyjmują sorafenib (SOR) w ramach programu lekowego, zaś pacjenci z EHS otrzymują najlepszą terapię wspomagającą (BSC). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której Tecentriq oraz Avastin są objęte finansowaniem we wnioskowanym wskazaniu, w ramach istniejącej grupy limitowej i będą częściowo przejmować udziały SOR i BSC. Wielkości dotyczące rozpowszechnienia ATE+BEW szacowano w oparciu o przeprowadzone przez firmę IQVIA badanie polskiej praktyki klinicznej, zleczone przez wnioskodawcę (IQvia 2020a, IQvia 2020b, patrz. rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA).

W modelu elektronicznym wnioskodawcy założono liniowe włączanie pacjentów w ciągu każdego roku analizy – w każdym cyklu przyjętym w AWB (tj. w każdym miesiącu) włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów.

AWB wnioskodawcy uwzględniła analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości (patrz. rozdz. 6.1.2. i 6.3.2. niniejszej AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office Excel 2016.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HCC, u których uprzednio nie zastosowano leczenia systemowego z powodu HCC i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne, spełniający pozostałe kryteria selekcji do zaproponowanego programu lekowego.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w ramach obliczeń własnych, w oparciu o różne źródła danych: w/w badanie IQvia, dane NFZ, dane z badań klinicznych, dane epidemiologiczne i indywidualne konsultacje z lekarzami/badania ankietowe. Dokonano estymacji rocznej liczby pacjentów na kolejne lata założonego horyzontu czasowego. W wariancie podstawowym przyjęto stałą liczebność populacji w czasie. Wnioskodawca uzasadnił to „brakiem wyraźnego trendu wzrostu zachorowalności na nowotwory wątroby w Polsce raportowanej przez KRN” oraz „względnie stałą liczbą pacjentów leczonych sorafenibem w programie B.5 w ostatnich latach”.

Jak wskazano w rozdz. 6.1.1. w analizach wnioskodawcy wykorzystano dane z przeprowadzonego przez firmę IQVIA badania polskiej praktyki klinicznej (IQvia 2020a, IQvia 2020b). Część pierwsza badania (IQvia 2020a) dotyczyła pacjentów z HCC w momencie kwalifikacji/dyskwalifikacji do programu lekowego (zbierano dane dot. charakterystyki chorych pod względem parametrów demograficznych, kryteriów medycznych, stosowanych terapii).

Część drugą badania (IQvia 2020b) przeprowadzono wśród lekarzy przyjmujących pacjentów z HCC poza ośrodkami realizującymi aktualny program lekowy B.5. zbierano dane służące określeniu populacji „potencjalnie kwalifikującej się do wnioskowanego programu, którzy w scenariuszu aktualnym nie są poddawani kwalifikacji do programu lekowego. (...)”

Udział poszczególnych strategii leczenia uzyskano w oparciu o założenia wnioskodawcy¹¹, dane z badania IQvia oraz sprawozdania NFZ (2017-2019 r.).

Tabela 32. Rozpowszechnienie leków na rynku wg oszacowań wnioskodawcy

Technologia lekowa	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy			
	rok 1.	rok 2.	rok 3.	rok 4.	rok 1.	rok 2.	rok 3.	rok 4.
ATE+BEW	0%				■	■	■	■
SOR		■			■	■	■	■
BSC		■			■	■	■	■

Koszty zaczerpnięto z analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Uwzględniano koszty interwencji, podania/wydania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, stanów zdrowia oraz opieki terminalnej (patrz. rozdz. 5.2.3. niniejszej AWA oraz rozdz. 5. AWB wnioskodawcy).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (min-max)

Populacja	rok 1.	rok 2.	rok 3.	rok 4.
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS			
	rok 1.	rok 2.	rok 3.	rok 4.
Scenariusz istniejący				
Koszty ATE+BEW	■	■	■	■
Koszty SOR	■	■	■	■
Koszty pozostałe, w tym BSC [#]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty ATE+BEW	■	■	■	■
Koszty SOR	■	■	■	■
Koszty pozostałe, w tym BSC [#]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

¹¹ Jak wskazał wnioskodawca „(...)”

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS			
	rok 1.	rok 2.	rok 3.	rok 4.
Koszty inkrementalne				
Koszty ATE+BEW				
Koszty SOR				
Koszty pozostałe, w tym BSC [#]				
Koszty sumaryczne				

[#] – koszty BSC, podania leków, diagnostyki/monitorowania w programie, leczenia zdarzeń niepożądanych, stanów zdrowotnych i opieki terminalnej

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika. Wydatki te w kolejnych latach horyzontu czasowego wyniosą odpowiednio:

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Większość założeń wnioskodawcy uzasadniono w wystarczającym stopniu. Wnioskodawca oparł swoje szacunki na prognozowaniu, co może wpływać na niepewność oszacowań (patrz. rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA). Należy także zaznaczyć, że ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni wskazywali na znacznie wyższą liczbę pacjentów, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana po objęciu jej refundacją (od ok. 240 do 600 chorych).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 4-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że jest on podyktowany tempem przejmowania rynku przez ATE+BEW i ustalenia równowagi. Zaproponowany horyzont czasowy analizy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Schemat ATE+BEW nie jest aktualnie refundowany, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się jego przyszła sprzedaż.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Dane z wniosku określające roczną wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii obejmują wyłącznie pierwsze dwa lata założonego horyzontu czasowego analizy wnioskodawcy i są one spójne z założeniami dotyczącymi prognozowanej w analizach przyszłej sprzedaży wnioskowanych leków. Natomiast, wniosek nie zawiera informacji o rocznej wielkości dostaw obejmującej kolejne dwa lata AWB (tj. 3 i 4. rok).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Leki miałyby być dostępne bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane substancje miałyby być dostępne w ramach istniejących już grup limitowych.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Oszacowania populacji docelowej w AWB wnioskodawcy uznano za niepewne. Porównanie danych wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji docelowej z otrzymanymi przez Agencję opiniami ekspertów (prof. M. Krzakowskiego, prof. E. Filipczyk-Cisarż, prof. P. Potemskiego) nie pozwala na jednoznaczną ocenę poprawności przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Na podstawie przedstawionych przez ekspertów danych oszacowano, że liczba pacjentów spełniających kryteria selekcji do programu lekowego, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana po objęciu jej refundacją może wynieść od ok. 240 do nawet 600 chorych. Należy również mieć na uwadze, że wnioskodawca oszacowania wykonywał w oparciu o dane pochodzące z różnych źródeł, co także wpływa na ich niepewność (patrz. rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA).

Wyjściowa liczba chorych na podstawie, której szacowano populację docelową (tj. wg wnioskodawcy [redacted]) została estymowana przez firmę IQvia. W materiałach źródłowych (IQvia 2020a) wskazano, że „ [redacted]

Nie podano definicji poszczególnych stopni „potencjałów” oraz szczegółowych obliczeń przeprowadzonych w ramach w/w estymacji, co utrudnia w znacznym stopniu weryfikację prawidłowości przeprowadzonych oszacowań dotyczących liczebności populacji docelowej.

Warto zaznaczyć, że eksperci ankietowani przez Agencję, poza BSC, wskazywali na możliwość zastosowania chemioterapii (u 10% pacjentów) oraz leczenia ablacyjnego (brak szczegółowych danych) u pacjentów z obecnością przerzutów pozawątrobowych. Mając powyższe na względzie udziały w rynku poszczególnych interwencji mogą kształtować się inaczej, niż wskazał to wnioskodawca w swoich analizach, a co za tym idzie mogą nie odzwierciedlać stanu rzeczywistego. Alternatywne wartości udziałów ATE+BEW (oparte o założenia wnioskodawcy) testowano w ramach analizy wrażliwości i powodowały one największe zmiany w porównaniu z wariantem podstawowym analizy. Wyniki oszacowań opartych na założeniach należy traktować ze szczególną ostrożnością, a wnioskowanie oparte na takich danych jest obarczone niepewnością.

Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na wezwanie ws. niespełnienia wymagań minimalnych analiz zaktualizował je m.in. w zakresie kosztów zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (z dn. 21.04.2021 r.).

W związku z faktem, że koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca wykonał analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości (w poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie wyniki dla parametrów, których testowanie powodowało największe zmiany w porównaniu z analizą podstawową AWB).

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametry (źródło)	Perspektywa NFZ [mln PLN]							
	z RSS				bez RSS			
	rok 1.	rok 2.	rok 3.	rok 4.	rok 1.	rok 2.	rok 3.	rok 4.
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant minimalny oparty na liczebności populacji*	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant maksymalny oparty na liczebności populacji*	■	■	■	■	■	■	■	■
Analiza wrażliwości								
Udziały ATE+BEW (założenie wnioskodawcy)	minimalne**	■	■	■	■	■	■	■
	maksymalne***	■	■	■	■	■	■	■
Czas leczenia SOR: 9 miesięcy (statystyki NFZ)		■	■	■	■	■	■	■

* w zależności od zastosowanej populacji docelowej (patrz. rozdz. 6.2. niniejszej AWA); ** zastępowanie SOR: ██████████
zastępowanie BSC: ██████████ *** zastępowanie SOR: ██████████ zastępowanie BSC: ██████████.

Wyniki analizy wariantów skrajnych wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, które wyniosą:

██
 ██
 ██
 ██

Największy wpływ na wyniki miało:

██
 ██
 ██
 ██

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała większych ograniczeń/błędów, w związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że wprowadzenie do refundacji ATE+BEW będzie powodować dodatkowe koszty po stronie płatnika publicznego w każdym z rozpatrywanych wariantów. Wydatki te będą związane z częściowym przejmowaniem rynku tańszego SOR, który jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w części ocenianej populacji pacjentów oraz zastępowaniem BSC.

Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji w lutym 2021 r. wydali pozytywne stanowisko/rekomendację dla produktu Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu zaawansowany HCC w I linii leczenia. W przypadku objęcia go refundacją rozpowszechnienie leków w analizowanym wskazaniu może być inne niż założył to wnioskodawca w przyjętym horyzoncie czasowym. [BIP AOTMiT: 331/2020¹²]

¹² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7210-331-2020-zlc>

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach rozwiązania pozwalającego na rekompensatę wydatków płatnika publicznego, związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii lekowej, zaproponowano [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Nie jest jasne, na jakiej podstawie wnioskodawca wykonał prognozy i/lub założył, że uwolnienie w/w kwoty będzie powtarzalne przez kolejne cztery lata – wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia. W ocenie analityków Agencji jest to założenie błędne.

Ponadto należy mieć na uwadze, że zaproponowane rozwiązanie dotyczy [REDAKTOWANE]

Mając na względzie powyższe, uznano, że zaproponowane rozwiązanie nie pozwala na pokrycie wydatków oszacowanych w AWB wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program lekowy odpowiada w większości kryteriom włączenia i wyłączenia aktualnie obowiązującego programu lekowego dotyczącego „Leczenia raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”, w ramach którego refundowany jest sorafenib (w I linii) i kabozantynib (w II linii). W przypadku wprowadzenia do refundacji ATE+BEW należałoby ocenić program lekowy dostosować do obowiązującego programu.

Tabela 37. Zidentyfikowane rozbieżności między porównywanymi programami

Program lekowy	Oceniany	Aktualnie obowiązujący
Kryteria włączenia	[redacted]	1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego. W przypadku pacjentów z marskością wątroby w wywiadzie ze zmianami o średnicy ≥ 1 cm (...)
	4) [redacted]	7) obecność przynajmniej jednej zmiany <u>mierzalnej</u> , zgodnie z kryteriami <u>RECIST wersja 1.1</u> ;
	5) [redacted]	nie wskazano
	[redacted]	6) nieobecność przerzutów poza wątrobą
	[redacted]	10) <u>wskaźniki czynności wątroby</u> : a) <u>stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 3 mg/dl</u> , b) <u>stężenie AspAT i AlAT mniejsze lub równe 5-krotności górnej granicy normy</u> , c) <u>stężenie albumin większe lub równe 3 g/dl</u> , d) <u>INR mniejsze lub równe 2,3 lub czas protrombinowy przedłużony o maksymalnie 6 sekund powyżej górnej granicy normy – dotyczy terapii sorafenibem</u>
	[redacted]	Do niniejszego zapisu odniesiono się w kryteriach wyłączenia (patrz ↓).
Kryteria wyłączenia	[redacted]	1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
	1) [redacted]	2) <u>obiektywna progresja choroby w trakcie stosowania leku</u> ;

Warto zauważyć, że klasyfikacja Childa-Pugha odnosi się do m.in. określonych wartości stężenia bilirubiny, albumin czy wskaźnika INR (patrz tab. 5 niniejszej AWA), a w obu programach jednym z kryterium włączenia jest [redacted]. Dodatkowo w aktualnie obowiązującym programie wyszczególniono poszczególne wartości dla ww. parametrów (patrz ww. tabela, pkt 10 w kryteriach włączenia).

Tabela 38. Uwagi do ocenianego programu lekowego wg ekspertów klinicznych

Oceniany program lekowy	prof. M. Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej)	prof. Piotr Potemski (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej – woj. łódzkie)	dr hab. Emilia Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej - woj. dolnośląskie)
Kryteria kwalifikacji	„Nie dotyczy (brak uwag)”	„U chorych z infekcją HBV lub HCV należałoby wprowadzić wymóg zastosowania terapii antywirusowej przed rozpoczęciem leczenia w programie”	„Brak”
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	„Nie dotyczy (brak uwag)”	„Nieleczona aktywnie infekcja HBV lub HCV?”	„Brak”
Kryteria wyłączenia z programu	„Nie dotyczy (brak uwag)”	„Należy usunąć zapis mówiący o iRECIST i pseudoprogresji**”	„Brak”

Oceniany program lekowy	prof. M. Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej)	prof. Piotr Potemski (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej – woj. łódzkie)	dr hab. Emilia Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej - woj. dolnośląskie)
Schemat dawkowania leków w programie	„Nie dotyczy (brak uwag)”	<i>Nie podano uwag</i>	„Brak”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Nie dotyczy (brak uwag)”	„Pomimo konieczności zastosowania terapii przeciwwirusowej nie wprowadzałbym konieczności diagnostyki zakażeń HBV lub HCV”.	„Brak”
Monitorowanie leczenia	„Nie dotyczy (brak uwag)”	„Wspomina się o tomografii lub rezonansie a w badaniach przy kwalifikacji nie ma mowy o rezonansie. Proponuję zmienić zapis badań przy kwalifikacji na: tomografia komputerowa albo rezonans magnetyczny jamy brzusznej i klatki piersiowej”.	„Brak”

**Wprowadzenie klasyfikacji iRECIST w celu wyodrębnienia grupy chorych z podejrzeniem pseudoprogresji jest niepotrzebne z następujących powodów:

- w badaniu IMbrave150 nie stosowano klasyfikacji iRECIST,
- stosowany jest lek antyangiogeny z immunoterapią a nie sama immunoterapia – kryteria iRECIST były opracowywane dla badań klinicznych oceniających samą immunoterapię,
- w projekcie programu występuje niespójność – ma być stosowana klasyfikacja RECIST chyba że chory może mieć pseudoprogresję według iRECIST (ściśle biorąc nie ma kategorii pseudoprogresji według iRECIST tylko niepotwierdzona progresja)
- klasyfikacja iRECIST nie jest przyjętym standardem w rutynowej praktyce.”

Uwagi analityka Agencji do ocenianego programu lekowego:

- proponuje się zmienić kryteria [redacted], na kryteria RECIST 1.1., ponieważ w badaniu IMbrave150 wykorzystywano najnowsze kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych (aktualnie obowiązujący program także odwołuje się do kryteriów RECIST 1.1.),
- proponuje się dodanie oceny jakości życia do badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji oraz podczas monitorowania leczenia, tak by można było ocenić jedno z kryteriów wyłączenia z programu, jakim jest: [redacted],
proponuje się dodać ocenę w kierunku wykrycia encefalopatii wątrobowej jako badanie przy kwalifikacji do leczenia w programie, która umożliwi wykonanie oceny wg [redacted]
- proponuje się dodanie oznaczenia T3, T4 i TSH do badań diagnostycznych wykonywanych podczas monitorowania leczenia, ponieważ w ChPL Tecentriq wskazano, że czynność tarczycy należy kontrolować nie tylko przed leczeniem ATE, ale także okresowo w trakcie jego leczenia,
- proponuje się dodanie do programu zapisu odnoszącego się do czasu leczenia w programie.

W ChPL Tecentriq poinformowano, że pacjentów leczonych ATE należy monitorować pod kątem objawów: zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu, neuropatii ruchowej i czuciowej, zapalenia mięśni, a także sugerujących zapalenie mięśnia sercowego lub ostre zapalenie trzustki. W ocenianym programie lekowym w monitorowaniu leczenia wskazano [redacted]

Tabela 39. Porównanie kryteriów uniemożliwiających leczenie w ocenianym programie lekowym z kryteriami wyłączenia z badania rejestracyjnego dla ATE+BEW

Kryteria uniemożliwiające włączenie do ocenianego programu	Kryteria wyłączenia z badania IMbrave150
1) [redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • choroba autoimmunologiczna lub niedobór odporności, obecny lub w wywiadzie, włączając miastenię, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zespół antyfosfolipidowy, ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym, Zespół Sjogrena, zespół Guillain-Barré lub stwardnienie rozsiane (z określonymi wyjątkami).
2) [redacted]	-
3) [redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (na przykład zarostowe za palenie oskrzelików), zapalenie płuc indukowane lekami (drug-induced pneumonitis) lub idiopatyczne

	zapalenie płuc w wywiadzie, lub aktywne zapalenie płuc, wykazane poprzez TK klatki piersiowej
4)	-
5)	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie systemowymi immunosupresantami w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania lub gdy przewidywano potrzebę takiego leczenia w trakcie badania,
	<ul style="list-style-type: none"> Nieleczone lub nie w pełni leczone żyłaki przełyku i / lub żołądka z krwawieniem lub wysokim ryzykiem krwawienia, Wcześniejsze krwawienie z powodu żyłaków przełyku i / lub żołądka w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, Objawowe, nieleczone lub aktywnie postępujące przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), Historia procesu zapalnego w obrębie jamy brzusznej w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania leczenia, w tym między innymi czynna choroba wrzodowa, zapalenie uchyłków lub zapalenie okrężnicy, Niewystarczająco kontrolowane nadciśnienie tętnicze, Choroba opon mózgowych (leptomeningeal disease) w historii choroby, Dowody na skazę krwotoczną lub znaczną koagulopatię (w przypadku braku leczenia antykoagulacyjnego), Obecne lub niedawne stosowanie leków przeciwzakrzepowych (w pełnej dawce) lub środków trombolitycznych w celach terapeutycznych, Ciężkie, niegojące się lub rozchodzące się (dehiscing) rany, aktywne wrzody lub nieleczone złamania kości, Duży zabieg chirurgiczny, inny niż diagnostyczny, w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem ocenianego leczenia lub przewidziana potrzeba poważnego zabiegu chirurgicznego w trakcie ocenianego leczenia, istotny zabieg chirurgiczny, biopsja lub istotny uraz w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leku lub zabieg chirurgiczny jamy brzusznej, interwencje w obrębie jamy brzusznej bądź znaczny uraz w obrębie jamy brzusznej w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki leku lub przewidywana konieczność przeprowadzenia znacznego zabiegu w obrębie jamy brzusznej w trakcie trwania badania lub niewyleczone zdarzenia niepożądane związane z którąkolwiek z tych procedur, Biopsja rdzeniowa lub inny drobny zabieg chirurgiczny, z wyłączeniem wprowadzenia urządzenia umożliwiającego dostęp naczyniowy, w ciągu 3 dni przed podaniem pierwszej dawki BEW
	<ul style="list-style-type: none"> Znany fibrolamelarny HCC, mięsakowy HCC lub mieszany rak dróg żółciowych i HCC, Historia nowotworów złośliwych innych niż HCC w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem nowotworów o zn komym ryzyku przerzutów lub zgonu (np. wskaźnik 5-letniego OS > 90%), takich jak odpowiednio leczony rak szyjki macicy in situ, nieczerniakowy rak skóry, miejscowy rak prostaty, rak przewodowy in situ lub rak macicy w stadium I.
	<ul style="list-style-type: none"> Aktywna gruźlica, Istotna choroba sercowo-naczyniowa, niestabilna arytmia lub niestabilna dławica piersiowa, Każda inna choroba, dysfunkcja metaboliczna, wynik badania fizykalnego lub wyn k laboratoryjny wskazujący przeciwwskazanie do użycia badanego leku, mogące wpłynąć na interpretacji wyników lub które mogą narazić pacjenta na wysokie ryzyko leczenia komplikacji, Poważna choroba naczyniowa (np. tętniak aorty wymagający operacji lub niedawna zakrzepica tętnic obwodowych) w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia badanym lekiem, Ciężkie zakażenie w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia badanym lekiem, w tym, ale nie ograniczone do hospitalizacji

	<ul style="list-style-type: none"> z powodu pow kłań infekcji, bakteriemii lub ciężkiego zapalenia płuc, Współzakażenie HBV i HCV (pacjenci z historią zakażenia HCV, ale z ujemnym wynikiem testu na obecność HCV RNA w badaniu PCR byli uważani za niezakażonych HCV), Niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające okresowych drenaży (raz w miesiącu lub częściej), Niekontrolowany ból związany z guzem, Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia,
	-
	<ul style="list-style-type: none"> Znana nadwrażliwość na produkty pochodzące z komórek jajnika chom ka chińskiego lub na którykolwiek składnik ATE lub BEW, Historia ciężkich alergicznych reakcji anafilaktycznych na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne
	<ul style="list-style-type: none"> Ciąża lub karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas trwania badania lub w ciągu co najmniej 5 miesięcy po ostatniej dawce ATE, 6 miesięcy po ostatniej dawce BEW lub 1 miesiąc po ostatniej dawce SOR
	<ul style="list-style-type: none"> Przewlekłe, codzienne stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych, Obecne lub niedawne stosowanie aspiryny lub leczenia dipiramidolem, tiklopidyną, klopidoogrelem i cilostazo, Leczenie żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem ocenianego leczenia lub przewidywana potrzeba jej użycia podczas leczenia ATE lub w ciągu 5 miesięcy po ostatniej dawce ATE, Wcześniejsze leczenie: badanym lekiem (w ciągu 28 dni przed podaniem ocenianego leku), silnymi induktorami CYP2A4 (w ciągu 14 dni przed podaniem ocenianego leku), agonistami CD137 lub terapiami blokującymi immunologiczne punkty kontrolne, czy systemowymi lekami immunostymulującymi, antybiotykami terapeutycznymi doustnymi lub dożylnymi (w ciągu 2 tygodni przed podaniem ocenianego leku),
	<ul style="list-style-type: none"> Historia: <ul style="list-style-type: none"> wrodzonego zespołu długiego QT lub skorygowanego odstępu QT >500 ms (obliczone z wykorzystaniem metody Fridericia) podczas badań przesiewowych, przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa, nieuleczalnych zaburzeń elektrolitowych wpływających na poziom potasu, wapnia lub magnezu w surowicy, przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa, przetoki brzusznej lub tchawiczo-przelykowej, perforacji przewodu pokarmowego lub ropnia w obrębie jamy brzusznej w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, niedrożności jelit i / lub kliniczne oznaki lub objawy niedrożności przewodu pokarmowego, krwiopłucia w ciągu 1 miesiąca przed badaniem,
	<ul style="list-style-type: none"> Uprzedni przeszczep allogenicznych komórek macierzystych lub organów litych,
	<ul style="list-style-type: none"> Dowody na obecność wolnego powietrza w jamie brzusznej, które nie jest wyjaśnione przez paracentezę lub niedawny zabieg chirurgiczny
	<ul style="list-style-type: none"> Choroba przerzutowa, która obejmuje główne drogi oddechowe lub naczynia krwionośne lub duża objętość guza jest zlokalizowana centralnie w śródpiersiu

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) w populacji dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HCC, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.05.2021 r. (aktualizacja 21.05.2021 r.) przy zastosowaniu słowa kluczowego: Tecentriq lub atezolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 2 warunkowe, odnoszące się do konieczności poprawy opłacalności ocenianej technologii lekowej i zawężenia populacji docelowej (do chorych w dobrym stanie sprawności i z zachowaną czynnością wątroby). W rekomendacjach zwrócono głównie uwagę na istotną korzyść kliniczną ze stosowania ATE+BEW w porównaniu do SOR, która pozwala na zaspokojenie potrzeb klinicznych w ocenianej populacji pacjentów. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii lekowej

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021 Francja	Leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo	<p>Komisja Przejrzystości pozytywnie opiniuje refundację ATE+BEW w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym HCC, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego, mają zachowaną czynność wątroby (stopeń A w skali Childa-Pugha), stan sprawności 0 lub 1 w skali ECOG i, którzy nie kwalifikują się do leczenia lokoregionalnego lub u których takie leczenie nie powiodło się.</p> <p>Wskaźnik SMR (rzeczywistej korzyści) określono jako ważny dla ww. wskazania oraz niewystarczający dla innych sytuacji.</p> <p>Komisja uważa, że ATE+BEW w porównaniu z SOR zapewnia umiarkowaną poprawę w rzeczywistej korzyści (ASMR III) w ww. populacji pacjentów. Rekomendację oparto na wynikach otwartego RCT III fazy, w którym wykazano wyższość ATE+BEW w porównaniu do SOR w OS (HR=0,58 [95% CI: 0,42; 0,79], po medianie obserwacji 8,6 miesiąca i nieokreślony bezwzględny zysk (nie osiągnięto mediany), przy podobnym profilu bezpieczeństwa (choć każda substancja ma inną specyfikę) i pomimo niepewności co do możliwości przeniesienia wyników badania na populację francuską (pacjenci z Azji o odmiennym rozkładzie etiologii raka), a także wykazanego wpływu na jakość życia. Komisja zaleciła przeprowadzenie badania we Francji dotyczącego ocenianej technologii lekowej, które pozwoliłoby na wyjaśnienie niepewności i przeprowadzenie ponownej oceny w ciągu 4 lat.</p>
G-BA2021, IQWiG 2021 Niemcy	Leczenie pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo	<p>G-BA pozytywnie opiniuje umieszczenie ATE+BEW na liście leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC, którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo.</p> <p>Wykazano znaczną dodatkową korzyść ze stosowania ATE+BEW w porównaniu do SOR w populacji pacjentów z ww. wskazaniem i czynnością wątroby w skali A wg Childa-Pugha lub bez marskości wątroby. Analiza OS w podgrupach wskazała przewagę u pacjentów z wirusową etiologią HCC oraz brak korzyści u chorych z niewirusową etiologią HCC.</p> <p>Nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania ATE+BEW w porównaniu z BSC w populacji pacjentów z ww. wskazaniem z czynnością wątroby w skali B wg Childa-Pugha.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>NICE 2020 Wielka Brytania</p>	<p>Leczenie dorosłych z zaawansowanym lub nieresekcyjnym HCC, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo</p>	<p>NICE (National Institute for Health and Care Excellence) rekomenduje do finansowania ze środków publicznych ATE+BEW jako opcję leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mają oni czynność wątroby w stopniu A wg skali Childa-Pugha i stan sprawności wynoszący 0-1 wg ECOG oraz • firma dostarczy leki zgodnie z zawartym porozumieniem handlowym (PAS – patient access schemes), polegającym na obniżeniu ich cen. <p>Standardem leczenia w ocenianym wskazaniu jest zarówno SOR, jaki i lenwatynib. ATE+BEW jest potencjalnie nową opcją leczenia.</p> <p>Wyniki badań klinicznych pokazują, że pacjenci z czynnością wątroby stopnia A wg skali Childa-Pugha i stanem sprawności 0-1 wg ECOG, którzy otrzymywali ATE+BEW żyli dłużej oraz mieli dłuższy czas do progresji choroby w porównaniu z pacjentami przyjmującymi SOR. Wyniki porównania pośredniego sugerują, że ATE+BEW jest bardziej skuteczny niż lenwatynib (są one jednak niepewne z uwagi na brak bezpośredniego porównania).</p> <p>Pomimo niepewności wynikającej z porównania pośredniego, najbardziej prawdopodobne oszacowania kosztowej użyteczności ATE+BEW w porównaniu z SOR i lenwatynibem mieszczą się w zakresie akceptowanym przez NICE.</p>
<p>pERC 2020 Kanada</p>	<p>W I linii leczenia dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym HCC, którzy wymagają systemowej terapii</p>	<p>Komitet pERC (pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee) rekomenduje do finansowania ze środków publicznych ATE+BEW jako leczenie I linii dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym HCC, którzy wymagają systemowej terapii, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawy kosztowej użyteczności do akceptowalnego poziomu. <p>Pacjenci kwalifikujący się do terapii nie powinni być wcześniej leczeni systemowo, powinni posiadać stan sprawności 0-1 wg ECOG oraz czynność wątroby klasy A w skali Childa-Pugha. Leczenie ATE+BEW powinno być kontynuowane do utraty korzyści klinicznej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Niniejszą rekomendację wydano w oparciu o dodatkową korzyść kliniczną ATE+BEW w porównaniu z SOR na podstawie istotnej statystycznie i znaczącej klinicznie poprawy w OS i PFS. Wykazano również wydłużenie czasu do wystąpienia pogorszenia jakości życia (QoL). Komitet pERC zauważył, że stosowanie ATE+BEW jest związane z istotną, ale dającą się opanować toksycznością. Komitet pERC przyznał, że nie ma badań bezpośrednio porównujących ATE+BEW z lenwatynibem pod względem ważnych punktów końcowych, takich jak OS, PFS i QoL. Jednak zauważono, że lenwatynib prawdopodobnie ma skuteczność podobną do sorafenibu: założenie to oparto na badaniu REFLECT, w którym wykazano lepszy PFS, nie gorszy OS i inny profil toksyczności przy porównaniu lenwatynibu z sorafenibem.</p> <p>Komitet pERC stwierdził, że ATE+BEW odpowiada na potrzeby pacjentów, ponieważ stanowi dodatkową, skuteczną opcję leczenia, poprawia OS i opóźnia czas do pogorszenia jakości życia, a także związany jest z możliwą do opanowania, ale istotną toksycznością w porównaniu z sorafenibem.</p> <p>Komitet uznał, że ATE+BEW, przy zaproponowanej cenie, nie można uznać za opłacalny w porównaniu z SOR lub lenwatynibem. Zwrócił również uwagę, że wyniki analizy ekonomicznej wynikały z wysokiego kosztu zarówno ATE, jak i BEW; nawet przy znacznej obniżce ceny każdego leku jest bardzo mało prawdopodobne, że oceniana technologia lekowa stanie się opłacalna. Komitet pERC stwierdził również, że przedłożona analiza wpływu na budżet może być niedoszacowana i że wydatki na ATE+BEW, przy zaproponowanej cenie, byłyby znaczące.</p>
<p>PBAC 2020 Australia</p>	<p>Leczenie pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HCC, w stopniu B lub C wg BCLC, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo</p>	<p>PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) rekomenduje umieszczenie ATE+BEW w wykazie leków stosowanych w chemioterapii w leczeniu szpitalnym jako terapii u pacjentów z zaawansowanym nieresekcyjnym HCC, w stopniu B lub C wg BCLC, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego lub rozwinęła się nietolerancja na inhibitor kinazy tyrozynowej, prowadzące do przerwania tej terapii.</p> <p>PBAC uznał, że istnieje duża potrzeba kliniczna w tej populacji pacjentów i dostrzegł istotną korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania ATE+BEW, pomimo niedojrzałości danych dotyczących OS. Wskazał także, że kosztowa użyteczność ATE+BEW będzie możliwa do zaakceptowania, przy cenie zaproponowanej we wniosku, z zastosowaniem odpowiedniego RSS (który poradzi sobie z ryzykiem stosowania leczenia poza przyjętymi kryteriami).</p>

Aktualnie oceniana technologia lekowa znajduje się w trakcie oceny szkockiego SMC (SMC 2021) oraz irlandzkiego NCPE, w którym w ramach szybkiej oceny zalecono wykonanie pełnej oceny HTA (NCPE 2011). Ponadto odnaleziono informacje, że oceniana technologia lekowa spełniła kryteria wyłączenia z oceny walijskiego AWMSG, z powodu oceny przeprowadzonej przez brytyjski NICE (AWMSG 2020).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Produkt Tecentriq			Produkty Avastin (100 mg)			Produkty Avastin (400 mg)		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Belgia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Bułgaria	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Chorwacja	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Cypr	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Czechy	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Dania	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Estonia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Finlandia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Francja	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Grecja	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Hiszpania	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Holandia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Irlandia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Islandia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Liechtenstein	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Litwa	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Luksemburg	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Łotwa	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Malta	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Niemcy	100%	refundacja szpitalna i apteczna bez ograniczeń	nie	100%	refundacja szpitalna i apteczna bez ograniczeń	nie	100%	refundacja szpitalna i apteczna bez ograniczeń	nie
Norwegia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Portugalia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Rumunia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Słowacja	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Słowenia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Szwajcaria	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Szwecja	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Węgry	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Wielka Brytania	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Włochy	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Tecentriq oraz Avastin (100 i 400 mg) są finansowane w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Leki są refundowane w 100% bez ograniczeń w refundacji szpitalnej w obu krajach oraz w refundacji aptecznej w jednym z nich. Wskazano, że dla ocenianych leków nie zawarto RSS. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Niniejszy wniosek refundacyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leków:

- Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN: 05902768001167
- Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN: 05909990010486
- Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 16 ml, kod EAN: 05909990010493

w ramach ocenianego programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)” dotyczącego leczenia I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HCC, u których nie ma możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub loko-regionalnego bądź miała miejsce ich nieskuteczność, są w dobrym stanie sprawności i mają zachowaną czynność wątroby.

W przypadku refundacji ww. leki pozostaną w aktualnie istniejących grupach limitowych (są finansowane ze środków publicznych w innych wskazaniach). Wnioskodawca zaproponował RSS.

Oceniana technologia lekowa jest po raz pierwszy rozpatrywana przez AOTMiT.

Problem zdrowotny

HCC jest najczęstszym typem pierwotnego raka wątroby. Czynnikiem ryzyka są: marskość wątroby, wirusy HBV i HCV, toksyny (alkohol, aflatoksyna), zaburzenia metaboliczne (otyłość, cukrzyca, stłuszczeniowa choroba wątroby). HCC jest chorobą rzadką. W Europie rozpowszechnienie wynosi 15/100 tys. osób. Najczęściej dotyka mężczyzn w 6-7. dekadzie życia. W Polsce na HCC choruje ok. 2-3 tys. osób rocznie.

Rak wątroby jest jednym z szybciej rosnących i źle rokujących nowotworów. Pacjenci z zaawansowanym nowotworem w stanie C wg BCLC (objawowy guz, stan sprawności 1-2 wg ECOG, z naciekiem naczyń lub rozsiewem pozawątrobowym) mają słabe rokowanie, a przewidywana mediana przeżycia w tej grupie wynosi 6-8 miesięcy.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator dla ATE+BEW wybrano sorafenib w podgrupie pacjentów bez przerzutów poza wątrobę i BSC w podgrupie pacjentów z przerzutami poza wątrobę. Wybrane alternatywy są aktualnie stosowanymi i refundowanymi opcjami terapeutycznymi, które w największym stopniu zostaną zastąpione przez ATE+BEW.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

AKL wnioskodawcy oparto o przegląd systematyczny, w którym porównano ATE+BEW do SOR lub PLC w zależności od podgrupy pacjentów, w której te komparatory są aktualnie refundowane.

Wyniki otwartego RCT III fazy IMbrave150 (w okresie obserwacji: 8,6 miesiąca) wykazały, że w podgrupie pacjentów bez przerzutów poza wątrobę zastosowanie ATE+BEW w porównaniu do SOR istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w przeżyciu całkowitym oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Wyniki porównania pośredniego wskazały, że w podgrupie pacjentów z przerzutami poza wątrobę zastosowanie ATE+BEW w porównaniu do PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu oraz wystąpienia progresji lub zgonu.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej dla ocenianej technologii lekowej.

Główne ograniczenia analizy skuteczności wnioskodawcy dotyczyły badania IMbrave150 (np. nieprzedstawienie najbardziej aktualnych wyników i wyników dla wszystkich ocenianych punktów końcowych) oraz wykonanego porównania pośredniego (np. obserwowana heterogeniczność między badaniami wpływała na niepewność uzyskanych wyników). Warto także zauważyć, że wyniki obserwowane w badaniu IMbrave150 mogą nie odzwierciedlać tych rzeczywistych, osiąganych przez polskich pacjentów (np. z uwagi na brak standardowej refundacji aktywnej terapii II linii, którą można byłoby zastosować po ATE+BEW).

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa wykonano dla całkowitej populacji pacjentów (bez względu na wystąpienie przerzutów poza wątrobę).

Wyniki otwartego RCT III fazy IMbrave150 (w medianie trwania leczenia SOR – 2,8 miesiąca, BEW – 6,9 miesiąca i ATE – 7,4 miesiąca) wykazały, że terapia ATE+BEW w porównaniu z SOR związana jest z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych: prowadzących do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia (którymkolwiek lekiem), związanych z leczeniem ogółem i w 3-4. stopniu nasilenia oraz specjalnego zainteresowania związanych z leczeniem ATE. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich, w 3-4. stopniu nasilenia, zgonów związanych z leczeniem czy prowadzących do zakończenia leczenia.

Wykazano, że ATE+BEW w porównaniu z SOR znamienne statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, m.in.: białkomoczu, aktywności aminotransferaz AspAT i AlAT, reakcji związanych z wlewem, niedoczynności tarczycy, krwawienia z nosa oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia: biegunki, nudności, zmniejszonego łaknienia, wysypki, astenii, łysienia, zespołu ręka-stopa, hipofosfatemii. Ponadto po ATE+BEW w porównaniu z SOR obserwowano zdarzenia niepożądane, dla których wykazano bezwzględnie większe ryzyko wystąpienia: nadczynności tarczycy, cukrzycy, krwawienia/krwotoku (we wszystkich stopniach nasilenia) oraz mniejsze względne ryzyko wystąpienia podwyższonej bilirubiny we krwi (w 3-4. stopniu nasilenia). Między porównywanymi technologiami wykazano także różnice znamienne statystycznie w niektórych poszczególnych zdarzeniach niepożądanych.

Wyniki porównania pośredniego wskazały, że ATE+BEW w porównaniu do PLC istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych: w 3-4. stopniu nasilenia i związanych z leczeniem. Między porównywanymi terapiami nie wykazano znamienne statystycznie różnic pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich i prowadzących do zakończenia leczenia. ATE+BEW w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa związanego z leczeniem. W stosunku do pozostałych, analizowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie wykazano różnic znamienych statystycznie między porównywanymi grupami.

Główne ograniczenia analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy wynikały z samego badania IMbrave150 (powodując wysokie ryzyko błędu systematycznego w jej ocenie) oraz wykonanego porównania pośredniego (np. obserwowana heterogeniczność między badaniami), które wpływały na niepewność uzyskanych wyników.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie ekonomicznej wykonano analizę kosztów-użyteczności, w której porównano stosowanie ATE+BEW z SOR i BSC w 1. linii leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HCC, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dożywotnim horyzoncie czasowym (20-letnim).

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykazały, że stosowanie ATE+BEW w miejsce SOR/BSC było

PLN/QALY) z perspektywy płatnika publicznego, którą uznano za tożsamą z perspektywą wspólną. Cena progowa produktu Tecentriq w wariantcie z RSS wyniosła PLN.

Testowanie wybranych alternatywnych wartości parametrów analizy

Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy był brak danych długoterminowych dla ocenianej technologii i oparcie jej m.in. na niedojrzałych danych OS, co powodowało konieczność przyjmowania założeń, a zatem wpływało na niepewność oszacowanych wyników. Prognozowane krzywe OS dla ocenianej technologii lekowej są przeszacowane (mediana OS w modelu: 22,3 miesiąca vs 19,2 miesiąca wg najnowszych danych z badania IMbrave150) i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wyników osiąganych przez polskich pacjentów z HCC (ze względu na brak refundacji standardowego, aktywnego leczenia II linii po ATE+BEW).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków NFZ związanych z objęciem refundacją ATE+BEW w 1. linii leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HCC, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 4-letnim horyzoncie czasowym.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego,

Analiza wariantów skrajnych oraz wrażliwości wykazały, że testowanie

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji (mając na względzie liczebności populacji wskazane przez ekspertów ankietowanych przez Agencję, które były wyższe od oszacowań wnioskodawcy) oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków, które to parametry w największym stopniu wpływały na wyniki AWB.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W przypadku refundacji ATE+BEW oceniany program lekowy powinien być dostosowany do aktualnie obowiązującego programu B.5 „Leczenia raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”.

Jeden z ekspertów, ankietowanych przez Agencję, zwrócił uwagę, że w kryteriach włączenia u chorych z HBV lub HCV należałoby wprowadzić wymóg leczenia antywirusowego przed rozpoczęciem leczenia w programie. Natomiast w kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu można dodać: „nieleczona aktywnie infekcja HBV lub HCV”. Zaproponował, aby w kryteriach wyłączenia z programu usunąć zapis mówiący o iRECIST i pseudoprogresji (dlatego, że nie jest to standard stosowany w rutynowej praktyce, nie ma tak zdefiniowanej progresji w niniejszej klasyfikacji, kryteria te opracowano dla samej immunoterapii i nie były one wykorzystywane w badaniu rejestracyjnym). Proponuje także zmienić zapis badań przy kwalifikacji na: „tomografia komputerowa albo rezonans magnetyczny jamy brzusznej i klatki piersiowej”.

Ponadto analityk Agencji proponuje: zastosować kryteria RECIST 1.1. zamiast RECIST (ponieważ taka klasyfikacja była stosowana w badaniu rejestracyjnym), dodać ocenę jakości życia do badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia (co pozwoli na ocenę jednego z kryteriów wyłączenia z programu – „istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy”), dodać ocenę w kierunku wykrycia encefalopatii wątrobowej jako badanie przy kwalifikacji do leczenia w programie (co umożliwi wykonanie oceny wg Childa-Pugha uwzględnionej w kryteriach włączenia do programu), dodać oznaczenia T3, T4 i TSH do badań diagnostycznych wykonywanych w monitorowaniu leczenia (w oparciu o ChPL Tecentriq) oraz dodać zapisy odnoszące się do czasu leczenia w programie.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji (francuską HAS 2021, niemiecką G-BA 2021, angielską NICE 2020, kanadyjską pERC 2020, australijską PBAC 2020), które odnosiły się pozytywnie do refundowania ocenianej technologii lekowej. Przy czym 2 z nich uzależniały objęcie refundacją od poprawy opłacalności ocenianej technologii lekowej (poprzez obniżenie cen leków), a dodatkowo 1 z nich zawężyła populację docelową (do chorych w dobrym stanie sprawności i z zachowaną czynnością wątroby). W rekomendacjach zwracano głównie uwagę na istotną korzyść kliniczną ze stosowania ATE+BEW w porównaniu do SOR, która pozwala na zaspokojenie potrzeb klinicznych w ocenianej populacji pacjentów.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem: wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).	NIE	W AKL wnioskodawcy przedstawiono punkty końcowe opisane wg publikacji Finn 2020. Jednak zgodnie z udostępnionym protokołem w badaniu IMbrave150 oceniano także inne punkty końcowe, np. czas do progresji, których nie zawarto w analizie wnioskodawcy.
„Analiza ekonomiczna wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w § 5 ust. 9 pkt. 1 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej nie podano uzasadnienia dla testowania alternatywnych modeli dopasowania do krzywej OS i TTOT dla sorafenibu (model złożony K-M z ekstrapolacją We bulla) czy OS dla atezolizumabu z bewacyzumabem (model złożony K-M z ekstrapolacją uogólnioną gamma).”	NIE	Wnioskodawca nie uzasadnił dlaczego w analizach wrażliwości nie testował krzywej log-logistycznej pomimo, że charakteryzowała się ona akceptowalną jakością dopasowania do danych dotyczących OS.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: zgodne.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Przy opisie interwencji nie wskazano szczególnych warunków dopuszczenia do obrotu.
- Nie przedstawiono informacji o walidacji oraz istotności klinicznej wyników oceny klinicznej uzyskanych przy użyciu skal lub kwestionariuszy.

Analiza kliniczna:

- Nie zawiera określenia przyczyn heterogeniczności wyników badań włączonych do metaanalizy.

Analiza ekonomiczna: zgodne.

Analiza wpływu na budżet: zgodne.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Bangaru 2020	Bangaru S, et al. Review article: new therapeutic interventions for advanced hepatocellular carcinoma. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2020; 51(1):78-89
Bruix 2012	Bruix J, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. <i>Journal of hepatology</i> 2012; 57(4):821-829
Bruix 2017	Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. <i>J Hepatol</i> 2017; 67(5):999-1008
CADTH 2020	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, PCODR FINAL CLINICAL GUIDANCE REPORT, Clinical Report ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ), Publication Date: November 17, 2020
Cheng 2009	Cheng AL, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>The lancet Oncology</i> 2009; 10(1):25-34
Cheng 2012	Cheng AL, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. <i>European journal of cancer (oxford, england : 1990)</i> 2012; 48(10):1452-1465
Ducreux 2020	Ducreux M, et al. LBO10 - Atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: safety results from the Phase III IMbrave150 study. <i>Journal of Hepatology</i> . 2020;73:S121. doi:10.1016/S0168-8278(20)30759-5
EMA 2020	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use extension of indication variation assessment report, Tecentriq, 17 September 2020, EMA/584169/2020
Finn 2020	Finn RS, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. <i>New England journal of medicine</i> 2020; 382(20):1894-1905
Finn 2020a	Finn R, et al. Complete responses (CR) in patients receiving atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in IMbrave150: A phase III clinical trial for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2020;38:4596-4596. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4596
Gordan 2020	Gordan JD, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. <i>J Clin Oncol</i> 2020;Jco2002672
Gryziak 2020	Gryziak M, et al. Milestones in the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2020; 157:103179
Hsu 2020	Hsu C, et al. Hepatic events and viral kinetics in patients (pts) with hepatitis b/c virus (hbv/hcv)-related, Unresectable hepatocellular carcinoma (hcc) Treated with atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) or sorafenib (sor) in IM-brave150. <i>HEPATOLOGY, VOLUME 72, NUMBER 1 (SUPPL); 2020</i>
Ikeda 2020	Ikeda M, et al. 1008P IMbrave150: Management of adverse events of special interest (AESIs) for atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in unresectable HCC. <i>Annals of Oncology</i> . 2020;31:S698-S699. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.1124
Lee 2020	Lee MS, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. <i>Lancet oncology</i> 2020; 21(6):808-820
Li 2020	Li D, et al. O-8 Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: Results from older adults enrolled in IMbrave150. <i>Annals of Oncology</i> . 2020;31:234. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.061
Li 2020	Li B, et al. Anti-PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy Employed in Treating Hepatitis B Virus Infection-Related Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review. <i>Front Immunol</i> 2020; 11
Lim 2020	Lim H, et al. Optimizing Survival by Changing the Landscape of Targeted Therapy for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2020
Llovet 2008	Llovet JM, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. <i>New England journal of medicine</i> 2008; 359(4):378-390
Llovet 2012	Llovet JM, et al. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. <i>Clin Cancer Res</i> 2012; 18(8):2290-2300
Park 2021	Park R, et al. Comparison of Efficacy of Systemic Therapies in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Updated Systematic Review and Frequentist Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, <i>Journal of Hepatocellular Carcinoma</i> 2021;8 145-154
Pinter 2018	Pinter M, Peck-Radosavljevic M. Review article: systemic treatment of hepatocellular carcinoma. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2018; 48(6):598-609
Raoul 2012	Raoul JL, et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses. <i>Journal of hepatology</i> 2012; 56(5):1080-1088
Sonbol 2020	Sonbol M B, et al. Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>JAMA Oncol</i> 2020; 6(12):e204930
Toh 2020	Toh HC, et al. Atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): results from the global and China enrolment phases of IMbrave150. <i>Hepatol Int</i> (2020) 14 (Suppl 1):S1-S470

Ziogas 2020 Ziogas I A, et al. The Role of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of 2,402 patients. *Oncologist* 2020

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHS 2020	Alberta Health Services, Hepatocellular Carcinoma, Clinical Practice Guideline GI-007 – Version 8, February 2020
ASCO 2020	Gordan J D, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline, 2020, <i>J Clin Oncol</i> 38:4317-4345.
EASL 2018	European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Hepatology</i> 2018 vol. 69, 182-236
ESMO 2018	Vogel A, et al., Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv238–iv255, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy308
ESMO 2021	Vogel A, et al., Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> vol. 32, issue 6, 2021, Updated version published: 05 March 2021 by the ESMO Guidelines Committee (Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines (annalsofncology.org), data dostępu 12.05.2021 r.)
G-BA2021	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab), Vom 20. Mai 2021
GESA 2020	Gastroenterological Society of Australia, 2020, Australian recommendations for the management of hepatocellular carcinoma: a consensus statement, ISBN 978-0-6488453-8-6 (https://www.gesa.org.au/public/13/files/Education%20%26%20Resources/Clinical%20Practice%20Resources/HCC/HCC%20Consensus%20Statement%20-%20Dec%202020.pdf , data dostępu: 12.05.2021 r.)
HAS 2021	Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Commission de la Transparence avis 3 février 2021, Atezolizumab TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion, Nouvelle indication
IQWiG 2021	IQWiG-Berichte – Nr. 1061 Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Auftrag: A20-97, Version: 1.0, Stand: 25.02.2021
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Hepatobiliary Cancers version 2.2021 – April 16, 2021
NICE 2020	Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma, Technology appraisal guidance, Published: 16 December 2020
NICE 2021	NICE Pathways, Liver cancers overview, (http://pathways.nice.org.uk/pathways/liver-cancers , data dostępu: 12.05.2021 r.)
PBAC 2020	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting, ATEZOLIZUMAB, solution concentrate for I.V. infusion 1200 mg in 20 mL, solution concentrate for I.V. infusion 840 mg in 14 mL, Tecentriq plus BEVACIZUMAB, solution for I.V. infusion 100 mg in 4 mL, solution for I.V. infusion 400 mg in 16 mL, Avastin
pERC 2020	pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC), Final Recommendation for Atezolizumab (Tecentriq) for Hepatocellular Carcinoma pERC, Meeting October 16, 2020; Early Conversion, November 17, 2020
PTOK 2013/2015	Potemski P, Polkowski W (red.), Nowotwory układu pokarmowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. (aktualizacja na dzień 02.12.2015)
SHPTG 2016	Krawczyk M, et al., Rozpoznanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego – rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. <i>Gastroenterologia Kliniczna</i> 2015, tom 7, nr 3, 65-89.

Pozostałe publikacje

AWMSG 2020	All Wales Medicines Strategy Group, atezolizumab (Tecentriq®) https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/atezolizumab-tecentriq5/ (data dostępu 21.05.2021 r.)
CADTH 2020	CADTH Drug Reimbursement Review, Pharmacoeconomic Report, ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) (Hoffman-La Roche Limited), Indication: In combination with bevacizumab, for the first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma who require systemic therapy. Version: Final, Publication Date: November 17, 2020 (https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10217AtezolizumabBevacizumabHCC_fNAGR_REDACTABBREV_EC_Post17Nov2020_final.pdf)
Chiang 2021	Chianh CL, et al., First-Line Atezolizumab Plus Bevacizumab versus Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis, <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Feb 24;13(5):931. doi: 10.3390/cancers13050931.
ChPL Avastin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin, ostatnia aktualizacja 28.01.2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Nexavar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar ostatnia aktualizacja 12.05.2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Tecentriq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq, ostatnia aktualizacja 05.03.2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf
Dubois 2020	Dubois GC, et al., PCN84 Preliminary Results Of A Cost Effectiveness Model Of Atezolizumab Plus Bevacizumab In Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) In France, Volume 23, SUPPLEMENT 2, S436, December 01, 2020. https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.221

EMA 2019	European Medicines Agency, Tecentriq: EPAR – All Authorised presentations, last update: 23.10.2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/tecentriq-epar-all-authorised-presentations_en.pdf
EMA 2021	European Medicines Agency, Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) TECENTRIQ® (atezolizumab): Risk of Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs) Direct Healthcare Professional Communication (DHPC): TECENTRIQ® (atezolizumab): Risk of Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs) (europa.eu)
Globocan 2020	Global Cancer Observatory https://gco.iarc.fr/
Hou 2020	Hou Y, Wu B, Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis, Cancer Commun (Lond). 2020 Dec;40(12):743-745. doi: 10.1002/cac2.12110. Epub 2020 Nov 7.
Kostecka 2018	Kostecka A, Leczenie raka wątrobowokomórkowego – wyniki badania STAH, Gastroenterologia, 12.12.2018
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, Wątroba, http://onkologia.org.pl/nawotwory-watroby/
NCPE 2011	National Centre for Pharmacoeconomics Ireland, Atezolizumab (Tecentriq®) in combination with bevacizumab. HTA ID: 20060 http://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-in-combination-with-bevacizumab-hta-id-20060/ (data dostępu 21.05.2021 r.)
NICE 2020	Single Technology Appraisal Atezolizumab with bevacizumab for untreated unresectable or advanced hepatocellular carcinoma [ID1655], Committee Papers (https://www.nice.org.uk/guidance/ta666/documents/committee-papers)
Obwieszczenie z dn. 21.04.2021 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
Orphanet 2021	Orphanet Report Series, Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order), Number 1 January 2021
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, atezolizumab (Tecentriq) https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advise/atezolizumab-tecentriq-full-smc2349/ (data dostępu 21.05.2021 r.)
Statystyki NFZ	Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia ze statystykami dotyczącymi programów lekowych https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms
Su 2021	Su D, et al., Cost-effectiveness of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma, JAMA Netw Open. 2021 Feb 1;4(2):e210037. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0037.
uchwała NFZ 5/2021	Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
URPL 2010	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Ważna informacja dotycząca przypadków martwicy kości szczęki/zuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem (Avastin) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzedni bisfosfoniary, 30.11.2010
URPL 2013	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikat do Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący przypadków martwiczego zapalenia powięzi zgłaszanych w związku z zastosowaniem produktu Avastin, Warszawa 15 maja 2013 r.
URPL 2021	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia ▼TECENTRIQ® (atezolizumab), Ryzyko Ciężkich Niepożądanych Reakcji Skórnych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), 23 marca 2021
Wang 2021	Wang W, et al., Atezolizumab plus bevacizumab for unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis, Journal of Clinical Oncology 2021 39:3_suppl, 295-295
Wen 2021	Wen F, et al., Atezolizumab and bevacizumab combination compared with sorafenib as the first-line systemic treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in China and the United States, Liver Int. 2021 May;41(5):1097-1104. doi: 10.1111/liv.14795.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016
Zarządzenie NFZ 162/2020/DGL	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
Zarządzenie NFZ 25/2020/DSOZ, 182/2019/DSOZ	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie NFZ 97/2020/DSOZ	Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 lipca 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecjalistyczne
Zhang 2021	Zhang X, et al., Cost-effectiveness of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sorafenib for Patients With Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma, JAMA Netw Open. 2021 Apr 1;4(4):e214846. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4846.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków 2020
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków 2020
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo, [REDACTED], wersja 1.1, Kraków 2021
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo, [REDACTED], wersja 1.1, Kraków 2021
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo, [REDACTED] wersja 1.1, Kraków 2021.
- Załącznik 6. Odpowiedź na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r wraz z uzupełnieniem wyników analizy klinicznej.