



Opinia nr 15/2021

z dnia 24 lutego 2021 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Stivarga (regorafenib) we wskazaniu:

**rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w ramach ratunkowego
dostępu do technologii lekowych**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w II linii leczenia u chorych z zachowaną czynnością wątroby oraz ogólnym stanem sprawności 0-2 wg ECOG, którzy tolerowali sorafenib.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w II linii leczenia u chorych z zachowaną czynnością wątroby oraz ogólnym stanem sprawności 0-2 wg ECOG, którzy tolerowali sorafenib.

Uwzględniono, że analizowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Stivarga (tj. monoterapia u dorosłych z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem).

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny z metaanalizą (Delos Santos 2020), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) po niepowodzeniu terapii sorafenibem (II linia). Jednym z badań włączonych do ww. przeglądu było badanie RESORCE, w którym oceniano regorafenib u chorych z HCC. Wykazano korzyści dla ocenianego leku względem placebo w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz odsetka odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności między regorafenibem a wybranym w analizie komparator - kabozantynibem. Wykazano natomiast przewagę ocenianego leku w porównaniu z technologią alternatywną w zakresie profilu bezpieczeństwa leczenia.



W procesie opiniowania wzięto także pod uwagę, że według wytycznych klinicznych (ESMO 2020, EASL 2018) regorafenib stanowi standard leczenia II rzutu pacjentów z zaawansowanym HCC, którzy tolerowali sorafenib. Zalecany jest jednak u chorych z zachowaną czynnością wątroby i dobrym stanem sprawności (poziom dowodów 1A).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga, regorafenib, tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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

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

Klasyczna postać HCC w nieuszkodzonej wątrobie występuje rzadko; większość przypadków bez marskości wątroby to tzw. wariant włóknisto-blaszkowy HCC (ang. fibrolamellar carcinoma), rozwijający się głównie u młodych ludzi (w wieku 20-30 lat), bez związku z zakażeniem wirusami hepatotropowymi; nie towarzyszy mu zwiększone stężenie AFP w surowicy. Ta postać stanowi 1-9% wszystkich HCC.

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

Rokowanie u pacjentów z zaawansowanym HCC jest złe, w przypadku większości pacjentów wynosi mniej niż 12 miesięcy. Pierwotny rak wątroby jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Przeżycie zmniejsza się wraz z postępem choroby, a tylko 3,1% pacjentów z odległymi przerzutami przeżywa więcej niż 5 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne kliniczne oraz informacje dołączone do zlecenia, można stwierdzić, że alternatywą dla leczenia regorafenibem jest kabozantynib.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Stivarga zawiera substancją czynną regorafenib. Jest doustnym lekiem przeciwnowotworowym, który silnie blokuje wiele kinaz białkowych, w tym kinazy biorące udział w angiogenezie nowotworowej (VEGFR1, -2, -3, TIE2) i onkogenezie (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), przerzutach (VEGFR3, PDGFR, FGFR) i odporności na guz (CSF1R). Regorafenib hamuje w szczególności zmutowaną kinazę KIT, istotny czynnik stymulujący onkogenezę w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego, blokując w ten sposób namnażanie komórek nowotworowych.

Produkt Stivarga to lek, który stosuje się w monoterapii w leczeniu następujących nowotworów:

- raka okrężnicy i odbytnicy (rak jelita grubego i odbytu), który rozprzestrzenił się do innych części organizmu;
- guza podścieliska przewodu pokarmowego (GIST – rak żołądka i jelita grubego), który rozprzestrzenił się do innych narządów i którego nie można usunąć chirurgicznie;
- raka wątrobowokomórkowego (HCC – raka wątroby).

Produkt Stivarga stosuje się w leczeniu pacjentów, u których już zastosowano inne dostępne metody leczenia lub u których nie można ich zastosować. W przypadku raka wątrobowokomórkowego jest to uprzednie leczenie sorafenibem.

W związku z powyższym analizowane wskazanie tj. rak wątrobowokomórkowy zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku Stivarga.

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

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących regorafenib z kabozantynibem w II linii leczenia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) po nieskutecznym leczeniu sorafenibem.

Do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny z metaanaliza sieciową - Delos Santos 2020, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo drugiej linii leczenia chorych z zaawansowanym HCC po niepowodzeniu terapii sorafenibem. W przeglądzie uwzględniono dwa badania: RESORCE – dotyczące porównania regorafenib vs placebo i CELESTIAL - kabozantynib vs placebo.

Analizowano m.in. następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR).

Skuteczność kliniczna

Delos Santos 2020

W badaniu włączonym do przeglądu - RESORCE wykazano wyższą skuteczność regorafenibu względem placebo:

- OS: HR=0,63 (95% CI: 0,50;0,79);
- PFS: HR=0,43 (95% CI: 0,35;0,52);
- ORR: RD=6,6% (95% CI: 2,3%;10,8 %).

Wyniki metaanalizy sieciowej nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla regorafenibu względem kabozantynibu w zakresie: przeżycia całkowitego (HR=1,21; [95% CI: 0,90;1,62]), przeżycia bez progresji (HR: 1,02; [95% CI: 0,78;1,34]) oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (RD: -3,0%; [95% CI: -7,6%;+1,7%]).

Bezpieczeństwo kliniczne

Delos Santos 2020

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z leczeniem regorafenibem zaliczono: nadciśnienie, zespół dłoniowo-podeszwowy (HFS), zmęczenie i biegunkę (badanie RESORCE).

Analiza sieciowa nie wykazała różnic w zakresie częstości występowania nadciśnienia, podwyższonego poziomu AST, zmęczenia i anemii u leczonych regorafenibem i kabozantynibem. Na korzyść regorafenibu wykazano natomiast niższe ryzyko wystąpienia HFS stopnia 3/4, biegunki i anoreksji.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Stivarga do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą: zakażenie, małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu i przyjmowania pokarmów, krwotok, nadciśnienie tętnicze, dysfonia, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zespół ręka-stop, wysypka, osłabienie/zmęczenie, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych, utrata masy ciała.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga opiera się na danych pochodzących od ponad 4 800 leczonych pacjentów w badaniach klinicznych, w tym danych z kontrolowanych placebo badań fazy III dla 636 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC), 132 pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) i 374 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Profil bezpieczeństwa regorafenibu w tych badaniach był zgodny z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa z badania fazy III B prowadzonego u 2872 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których choroba rozwinęła się po leczeniu terapią standardową.

Najpoważniejsze działania niepożądane leku u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i zakażenie.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ból, zespół ręka-stop, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w leczeniu raka wątrobowokomórkowego relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranym komparatorem w analizowanej populacji tj. w II linii leczenia chorych z HCC po niepowodzeniu terapii sorafenibem. W związku z powyższym wnioskowanie w analizie klinicznej opiera się na pośrednim porównaniu tych interwencji.

Efektywność technologii alternatywnych

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych za alternatywną technologię, możliwą do zastosowania w ocenianym wskazaniu, uznano kabozantynib. Wyniki metaanalizy sieciowej Delos Santos 2020 sugerują podobną skuteczność porównywanych interwencji.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii regorafenibem (3 opakowania po 84 tabletki) wynosi [REDACTED].

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Stivarga zalecana dawka regorafenibu to 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku. Dawkowanie ujęte we wniosku jest zgodne z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Stivarga.

Wyliczony na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ koszt leczenia produktem leczniczym Cabometyx (kabozantynib) wynosi ok. 83 tys. zł (brutto).

Aktualnie na liście refundacyjnej nie znajdują się żadne produkty lecznicze zawierające regorafenib (Obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2020). Dodatkowo, nie odnaleziono informacji o odpowiednikach dla leku Stivarga.

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

W analizie określono wielkość populacji docelowej na 50 chorych, biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ramach RDTL u 50 pacjentów przez okres 12 tygodni (3 cykle leczenia) wyniesie ok. [REDACTED]

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące postępowania w raku wątrobowokomórkowym (HCC):

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2015),
- Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SHPTG 2016),
- European Association for the Study of the Liver (EASL 2018),
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020).

Najnowsze z odnalezionych wytycznych tj. ESMO 2020 i EASL 2018 wskazują regorafenib jako leczenie II rzutu u chorych z HCC, uprzednio tolerujących sorafenib, lecz u których nastąpiła progresja. Podkreśla się także, że lek jest zalecany u pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby i dobrym stanem funkcjonalnym (ECOG PS 0-1).

Jako leczenie drugiej linii w HCC wymienia się ponadto kabozantynib, ramucyrumab i niwolumab.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.01.2021 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3503.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 37/2021 z dnia 23 lutego 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) oraz raportu nr OT.412.6.2021 Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 17 lutego 2021 r.