



Opinia nr 12/2017

z dnia 29 listopada 2017 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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 lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) **opiniuje negatywnie** zasadność 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 lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych leku

Dostępne dowody nie są wystarczające aby jednoznacznie stwierdzić skuteczność wnioskowanej technologii względem komparatorów. W ramach analizy klinicznej odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące regorafenib z placebo. Wyniki analizy wskazują na wyższe prawdopodobieństwo zyskania dłuższego czasu przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie technologii ocenianej. Uzyskana korzyść bezwzględna w zakresie przeżycia całkowitego wynosiła 2,8 miesiąca, przy jednoczesnym braku różnic istotnych statystycznie w zakresie oceny jakości życia przez pacjentów. Jednak odsetek pacjentów w grupie regorafenibu, u których stwierdzono wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie był niski i wynosił 11%, zaś w grupie placebo odsetek ten wyniósł 4%. Ponadto, wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na wyższą liczbę zgonów (również tych związanych z leczeniem) w grupie regorafenibu. Europejska Agencja Leków w dokumencie EPAR zwróciła uwagę na działania niepożądane regorafenibu, w związku z którymi za istotne uznano opracowanie metod identyfikacji podgrup pacjentów, u których istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie produktem Stivarga.



Należy mieć także na uwadze ograniczenia wnioskowania z analizy klinicznej. W badaniu uczestniczyli pacjenci ze ściśle określonym stanem klinicznym, z których dużą część stanowili Azjaci. Istnieje zatem ryzyko, że populacja z badania nie będzie w pełni odzwierciedlać populacji leczonej w realnych warunkach klinicznych. Istnieje również ryzyko złamania zaślepienia, co może mieć wpływ na ocenę wyników terapii.

Biorąc po uwagę koszty związane z finansowaniem wnioskowanej technologii oraz wątpliwą na ten moment korzyść kliniczną, brak jest podstaw do wydania pozytywnej opinii.

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 lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938).

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.

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 około 3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 mężczyzn/rok).

5-letnia przeżywalność po resekcji wątroby wynosi około 25%, a po przeszczepie ok. 80% (przy zachowaniu kryteriów mediolańskich – obecność jednej zmiany do 5 cm lub 3 zmian do 3 cm).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w omawianym wskazaniu, po wcześniejszym zastosowaniu sorafenibu, istnieje możliwość zastosowania w określonych przypadkach regorafenibu (oceniana technologia) oraz niwolumabu.

Zastosowanie niwolumabu w rozpatrywanym wskazaniu byłoby zastosowaniem poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label). Aktualnie w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opdivo (niwolumab) HCC nie jest wymieniony. Z informacji pozyskanych przez Agencję wynika, że podmiot odpowiedzialny podjął próbę rejestracji niwolumabu w tym wskazaniu w procedurze centralnej,¹ jednak wobec wątpliwości Europejskiej Agencji Leków (EMA) co do projektu głównego badania (badanie jednoramienne, z udziałem 154 osób dorosłych z zaawansowanym HCC, które wcześniej były leczone sorafenibem; główną miarą skuteczności był odsetek pacjentów, u których rak zmniejszył się ("ogólny wskaźnik odpowiedzi")) podjął decyzję o wycofaniu aplikacji. Natomiast Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) we wrześniu 2017 r. zatwierdziła² w trybie przyspieszonym niwolumab w leczeniu HCC po wcześniejszej terapii sorafenibem.

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2017/09/WC500234787.pdf

² <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm577166.htm>

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia, niwolumab w Polsce jest refundowany tylko w programie lekowym leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych. Niemniej jednak biorąc powyższe pod uwagę należy uznać, że niwolumab mógłby stanowić opcje terapeutyczną w omawianym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Regorafenib (REG) jest doustnym lekiem przeciwnowotworowym, który 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).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Stivarga, lek jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów:

- z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC), uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub anty-EGFR;
- z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors, GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem;
- z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma, HCC), którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem.

W przypadku ratunkowego dostępu do technologii lekowych, regorafenib będzie stosowany u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem.

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

W ramach analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badanie III fazy (RESORCE) porównujące REG z placebo (PLC). W ramieniu REG pacjenci przyjmowali 160 mg dziennie (4 x tabletki po 40 mg) doustnie przez 3 tygodnie w 4 tygodniowym cyklu. Liczba pacjentów w badaniu wynosiła 379 osób w grupie REG i 194 osoby w ramieniu PLC.

W głównej publikacji brak jest danych na temat jakości życia chorych, wobec czego informacje zaczerpnięto z abstraktu Bruix 2016 oraz raportu EUnetHTA. Ocena ta została przeprowadzona z wykorzystaniem kwestionariuszy:

- EuroQoL 5D (EQ-5D) - kwestionariusz EQ-5D (wersja 3L) zawiera 5 domen: mobilność, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdą z tych domen respondent może ocenić na jednym z trzech poziomów: 1 = brak problemów; 2 = umiarkowane problemy; 3 = znaczne problemy. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby: cyfra kolejno dla każdej z domen (np. 11223). Dla zbioru możliwych 5-cyfrowych domen dostępne są opublikowane wagi służące wyznaczeniu wyniku średniego w populacji EQ-5D - Health Index Scores. Wynik średni przyjmuje wartości z przedziału -0,594 do 1, gdzie 1 oznacza idealne zdrowie, natomiast mniejsze wartości oznaczają większy stopień dysfunkcji. Wersja skali EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Respondent ma za zadanie ocenić swój stan, łącząc kwadrat umieszczony obok skali z odpowiednim punktem na osi.
- Functional Assessment of Cancer Therapy-General FACT (FACT-G) zawiera 27 pytań dotyczących 4 obszarów jakości życia: dobrostanu fizycznego, społecznego lub rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego. Nasilenie poszczególnych cech w ciągu ostatniego tygodnia

jest oceniane przez chorego w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego), a poszczególnym stopniom są przypisywane punkty (0–4). Wersja kwestionariusza FACT-HEP dotyczy oceny jakości życia u chorych z nowotworem wątrobowo-żółciowym.

Dodatkowo w celu oceny efektywności użyto następujących parametrów:

- HR – ang. *hazard ratio* – iloraz hazardów;
- RR – ang. *relative risk* – ryzyko względne;
- RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyk.

Skuteczność

W badaniu RESORCE zanotowano różnice istotne statystycznie na korzyść regorafenibu względem placebo w zakresie:

- wyższego o 37% prawdopodobieństwa wydłużenia przeżycia całkowitego (HR=0,63 [95% CI: 0,50-0,79]). Mediana OS wyniosła 10,6 miesięcy (95% CI: 9,1-12,1) w grupie regorafenibu i 7,8 miesięcy (95% CI: 6,3-8,8) w grupie placebo (HR=0,63 [95% CI: 0,50-0,79; jednostronne $p < 0,0001$). Korzyść bezwzględna z leczenia regorafenibem wynosi 2,8 miesiąca.
- wyższego o 64% prawdopodobieństwa wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (HR=0,46 (95% CI 0,37-0,56). Mediana PFS wg kryteriów mRECIST wyniosła 3,1 miesiąca (95% CI: 2,8-4,2) w grupie regorafenibu i 1,5 miesiąca (95% CI: 1,4-1,6) w grupie placebo, co oznacza zysk równy 1,6 miesiąca.
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie, którą stwierdzono u 40 (11%) z 379 pacjentów w grupie regorafenibu i 8 (4%) z 194 pacjentów w grupie placebo ($p=0,0047$).

Brak różnic istotnych statystycznie uzyskano dla przeżycia całkowitego w analizie w podgrupach (dla grupy wiekowej ≥ 65 lat, w przypadku kobiet, stanu sprawności ECOG 1, kategorii A6 wg klasyfikacji Child-Pugh, braku choroby pozawątrobowej, braku choroby pozawątrobowej i/lub makroskopowej inwazji naczyń/naciekania żyły wrotnej, występowania marskości wątroby z powodu zapalenia wątroby typu C oraz używania alkoholu).

Eksploracyjna analiza jakości życia wskazuje na brak istotnych różnic pomiędzy regorafenibem a placebo mierzonych kwestionariuszem EQ-5D oraz FACT-G. Wynik w skali FACT-Hep jest na niekorzyść regorafenibu, jednak różnica nie przekroczyła progu uznanego za istotny klinicznie, tj. wynoszącego 8-9 punktów.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa podaje, że spośród 88 odnotowanych podczas badania zgonów (zdarzenia niepożądane stopnia 5) 50 wystąpiło w grupie regorafenibu oraz 38 w grupie placebo. Różnica ta była istotna statystycznie (RR (95% CI)= 0,68 [0,46; 1]). Spośród tych zgonów 7 w grupie REG i 2 w grupie PLC zostały określone przez badaczy jako związane z leczeniem. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

W badaniu istotnie statystycznie rzadziej pacjenci przerywali leczenie w grupie REG niż w grupie PLC (RR(95% CI)=0,87 [0,82; 0,92], RD(95% CI)=-0,12 [-0,17; -0,07]). Najczęstszy powód przerwania terapii to progresja choroby (226 [60%] w grupie REG i 162 [84%] w grupie PLC, RR(95% CI)=0,72 [0,65; 0,8]. RD(95% CI)=-0,24 [-0,31; -0,16]).

Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem, objawiające się w trakcie leczenia u przynajmniej 15% pacjentów w dowolnej z grup, które istotnie statystycznie częściej występowały w grupie przyjmującej regorafenib (w porównaniu do grupy przyjmującej placebo) to:

- zarówno w przypadku dowolnego stopnia nasilenia, jak i trzeciego stopnia:

- zespół ręka-stopą,
- biegunka,
- zmęczenie,
- nadciśnienie,
- anoreksja,
- podwyższony poziom bilirubiny,
- zarówno w przypadku dowolnego stopnia nasilenia, trzeciego, jak i czwartego stopnia:
 - zdarzenia niepożądane ogółem.

Do nalizy bezpieczeństwa włączono także 2 publikacje Zhao 2017 i De Wit 2014.

Zhao i wsp. (Zhao 2017) przeprowadzili przegląd systematyczny celem ustalenia ryzyka i częstości występowania hepatotoksyczności w przypadku przyjmowania regorafenibu, w ramach którego odnaleźli 946 publikacji. Do przeglądu ostatecznie wyłączono 14 badań klinicznych obejmujących populację 2 213 pacjentów (1 649 przyjmujących regorafenib oraz 564 w ramieniu kontrolnym). Wśród badań zakwalifikowanych do metaanalizy 10 było badaniami jednoramiennymi, a 4 były badaniami RCT (wśród nich było badanie RESORCE – dop. analityka).

Łączna (pooled) częstość występowania hepatotoksyczności dowolnego stopnia dla:

- podwyższonego poziomu bilirubiny we krwi to: 23% (95% CI, 15%–32%);
- podwyższonego poziomu AST to: 32% (95% CI, 19%–46%);
- podwyższonego poziomu ALT to: 27% (95% CI, 16%–38%);
- podwyższonego poziomu ALP to: 31% (95% CI, 13%–50%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obrębie wątroby wysokiego stopnia (high-grade hepatic AEs) wynosiła dla:

- podwyższonego poziomu bilirubiny we krwi: 5% (95% CI, 2%–8%);
- podwyższonego poziomu AST: 6% (95% CI, 3%–8%);
- podwyższonego poziomu ALT: 5% (95% CI, 3%–7%);
- podwyższonego poziomu ALP: 2% (95% CI, 1%–3%).

Metaanaliza parametru RR (relative risk - ryzyko względne) została przeprowadzona na 4 badaniach RCT (3 badania III fazy i 1 badanie II fazy) dla wyżej wymienionych AE. Do metaanalizy włączono 1 671 pacjentów (w tym w grupie regorafenibu: 1 107, a w grupie kontrolnej: 564). Ryzyko względne dla zdarzeń niepożądanych w obrębie wątroby wyniosło dla:

- podwyższonego poziomu bilirubiny (dowolnego stopnia): 3,10 (95% CI: 2,22-4,34; $p < 0.001$);
- podwyższonego poziomu AST (dowolnego stopnia): 1,51 (95% CI: 1,13-2,00; $p < 0.01$);
- podwyższonego poziomu ALT (dowolnego stopnia): 1,82 (95% CI: 1,25-2,64; $p < 0.001$);
- podwyższonego poziomu ALP (dowolnego stopnia): 2,11 (95% CI: 1,01-4,40; $p < 0.05$);
- podwyższonego poziomu bilirubiny (wysokiego stopnia): 1,74 (95% CI: 1,09-2,80; $p < 0.01$);
- podwyższonego poziomu AST (wysokiego stopnia): 1,79 (95% CI: 1,00-3,22; $p < 0.05$);
- podwyższonego poziomu ALT (wysokiego stopnia): 3,07 (95% CI: 1,30-7,22; $p < 0.01$);
- podwyższonego poziomu ALP (wysokiego stopnia): 1,06 (95% CI: 0,39-2,90; $p > 0.05$).

Publikacja De Wit 2014 opisuje ustalenia panelu ekspertów w dziedzinie onkologii z Europy i Kanady dotyczące sposobu najlepszego leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem

regorafenibu. Zdarzenia niepożądane, które wymieniono jako najczęściej stanowiące problem w przypadku stosowania regorafenibu to: HFSR (zespół ręka-stopa), wysypka (plamkowo-grudkowa) lub łuszczenie, zapalenie jamy ustnej (zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), biegunka, nadciśnienie, podwyższenie poziomu AST, ALT, bilirubiny, zmęczenie.

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

Na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Preparatów Biobójczych, European Medicines Agency i Food and Drug Administration) nie odnaleziono dodatkowych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Stivarga (regorafenib). Jednakże EMA w dokumencie EPAR zwraca uwagę na działania niepożądane w związku z którymi „CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) uznał za ważne opracowanie metod identyfikacji podgrup pacjentów, u których istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie produktem Stivarga. Co do GIST (nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego) i HCC, Komitet zauważył, że prognoza jest pesymistyczna dla pacjentów, u których choroba nasiliła się pomimo wcześniejszego leczenia.”

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- w badaniu RESORCE uczestniczyła wysoce wyselekcjonowana grupa pacjentów: chorzy musieli przyjmować sorafenib w minimalnej dawce dziennej wynoszącej 400 mg przez co najmniej 20 spośród 28 dni przed wyłączeniem z leczenia, a ostatnią dawkę sorafenibu musieli przyjąć w ciągu 10 tygodni poprzedzających randomizację. Wymagany był odpowiedni stan ogólny (ECOG 0-1) oraz prawidłowe funkcjonowanie wątroby (Child-Pugh A). Pacjenci byli wykluczani jeśli przyjęli jakiegokolwiek inne wcześniejsze leczenie systemowe lub jeśli przerwali stosowanie sorafenibu ze względu na toksyczność. Ponadto w badaniu 38% pacjentów pochodziło z Azji. W związku z powyższym populacja z badania może nie odpowiadać populacji leczonej w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce.
- w badaniu RESORCE zachodzi ryzyko złamania zaślepienia ponieważ w związku ze stosowaniem regorafenibu zachodzą widoczne i sugestywne zdarzenia niepożądane (takie jak reakcja ręka-stopa, biegunka, zmniejszony apetyt, nadciśnienie);
- brak jest wiarygodnych danych odnośnie wpływu regorafenibu na jakość życia chorych.

Efektywność technologii alternatywnych

W badaniu CHECKMATE-040 (NCT 01658878), wielośrodkowej, otwartej próbie klinicznej wzięło udział 154 osób dorosłych z zaawansowanym HCC i marskością wątroby typu A wg Childa-Pugha, które wcześniej były leczone sorafenibem i odnotowano u nich progresję choroby lub nietolerancję terapii. Pacjenci otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg / kg mc. we wlewie dożylnym co 2 tygodnie.

Potwierdzony ogólny wskaźnik odpowiedzi, oceniany według kryteriów RECIST 1.1 przez zaślepiiony niezależny komitet, wyniósł 14,3% (95% CI: 9,2, 20,8), z 3 kompletnymi odpowiedziami i 19 częściowymi odpowiedziami. Czas trwania reakcji wahał się od 3,2 do 38,2+ miesięcy; 91%

respondentów miało odpowiedzi trwające 6 miesięcy lub dłużej, a 55% miało odpowiedzi trwające 12 miesięcy lub dłużej.

Częste działania niepożądane występujące u więcej niż 20% pacjentów w badaniach klinicznych niwolumabu obejmują zmęczenie, wysypkę, ból mięśniowo-szkieletowy, świąd, biegunkę, nudności, osłabienie, kaszel, duszność, zaparcia, zmniejszenie apetytu, ból pleców, bóle stawów, zakażenie górnych dróg oddechowych, i gorączki.

Działania niepożądane występujące u pacjentów z HCC w badaniu CHECKMATE-040 były podobne do tych wcześniej zgłaszanych na etykiecie produktu, z wyjątkiem częstszego zwiększenia aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny.

W grupie pacjentów leczonych niwolumabem zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia raportowano u:

- 27 (18%) pacjentów - podwyższone stężenie AST;
- 16 (11%) pacjentów – podwyższone stężenie ALT;
- 11 (7%) pacjentów – podwyższone stężenie bilirubiny.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u (5%) pacjentów.

Ocena konkurencyjności cenowej

Jako technologię alternatywną do wnioskowanej można byłoby uznać niwolumab, który obecnie dostępny jest w ramach leczenia czerniaka. Przyjmując średnie dawkowanie zalecone w dokumencie FDA na poziomie 240 mg co 2 tygodnie oraz aktualną cenę z obwieszczenia MZ, 3 miesięczny koszt terapii 1 pacjenta wynosić będzie [REDACTED] zł.

Dla technologii wnioskowanej koszt 3 cykli leczenia (3 miesiące) na jednego pacjenta, wynosi [REDACTED] zł.

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

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie opinii eksperta klinicznego. Założono, że wnioskowana populacja wyniesie 50 pacjentów rocznie.

Przy założeniu, że pacjenci z grupy docelowej będą leczeni 3 cyklami, to potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie [REDACTED] zł z VAT (kalkulacja polegająca na przemnożeniu kosztów 3 cykli terapii dla 1 pacjenta przez potencjalną liczbę pacjentów).

Roczny koszt ciągłego stosowania leku Stivarga przez oszacowaną populację 50 pacjentów koszt roczny dla płatnika publicznego wynosi [REDACTED] zł z VAT.

W przypadku niwolumabu 3 miesięczny okres leczenia stanowić będzie potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika publicznego na poziomie [REDACTED] zł. W rocznym horyzoncie czasowym wydatki płatnika publicznego wynosić mogą [REDACTED] zł.

W powyższych obliczeniach nie uwzględniono obecnie obowiązującego RSS.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 dokumenty dotyczące standardów postępowania w przypadku HCC:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2013,
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2012,
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2017

Polskie i europejskie rekomendacje nie wymieniały regorafenibu jako opcji terapeutycznej, jednak pochodzą one odpowiednio z 2013 i 2012 r., a Stivarga została zarejestrowana we wnioskowanym wskazaniu dopiero w 2017 r. Amerykańskie rekomendacje zalecają stosowanie regorafenibu, gdy wystąpiła progresja w trakcie lub po przyjmowaniu sorafenibu (tylko klasa A wg skali Child-Pugh) w przypadku:

- nieoperacyjnego HCC,
- u pacjentów z miejscowym lub tylko minimalnie pozawątrobowym HCC, nieoperacyjnych ze względu na wydajność lub choroby współtowarzyszące,
- HCC przerzutowego lub z rozległym obciążeniem wątroby.

Ponadto, NCCN wymienia niwolumab jako opcję możliwą do zastosowania po wcześniejszym stosowaniu sorafenibu. Zaznacza jednak, że dotyczy to tylko pacjentów kwalifikujących się do klasy A lub B7 wg skali Child Pugh.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.11.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5222.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 387/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C20.0) oraz raportu nr OT.422.11.2017 Stivarga, regorafenib, tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych