

## Opinia nr 45/2020

z dnia 28 kwietnia 2020 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 (ICD-10: C22)  
u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby, 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 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

Wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego IAVARONE 2019, dotyczącego populacji zgodnej ze zleceniem (N=28), wskazują na medianę przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) od momentu rozpoczęcia terapii REG wynoszącą 12,9 miesiąca. Mimo iż progresja nastąpiła u większości pacjentów w badaniu, to przeżycie po progresji (ang. *post-progression survival*, PPS) u pacjentów leczonych REG wyniosło 8,8 mies. Skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia 1- lub 2-letniego przeżycia wyniosło odpowiednio: 55% i 37%.

Pod uwagę wzięto również fakt, że ww. badanie było ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa. Jednakże oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, dla którego Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści z terapii regorafenibem przeważają nad ryzykiem jego stosowania. Zatem relacja korzyści do ryzyka jest pozytywna.

Ponadto podkreślenia wymaga fakt, że dla wnioskowanej populacji nie ma alternatywnego leczenia z uwagi na brak możliwości zastosowania niwolumabu, pembrolizumabu oraz kabozantynibu, co wynika z informacji uzupełniających do zlecenia Ministra Zdrowia.

Prezes Agencji mając na uwadze niezaspokojoną potrzebę medyczną tej szczególnej grupy pacjentów (osoby po przeszczepieniu wątroby, które były leczone sorafenibem) uznaje przedstawione dowody za wystarczające do rekomendowania finansowania w trybie RDTL regorafenibu we wnioskowanej populacji.

### **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 (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu określono stan kliniczny populacji docelowej (przebyty przeszczep wątroby z powodu marskości wątroby o etiologii HCV, z rakiem HCC wątroby własnej; stan po operacji usunięcia wznowy z innych lokalizacji anatomicznych (nadnercze, śledziona, przepona), stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group wynoszący 0) oraz dotychczasowe leczenie (sorafenib).

W ramach uzupełnienia informacji do przedmiotowego zlecenia materiałach wskazano, iż we wnioskowanej populacji „zastosowanie alternatywnych technologii medycznych w postaci immunoterapii niwolumabem lub pembrolizumabem w ramach II linii leczenia obciążone jest około 80% ryzykiem odrzucenia przeszczepu. Ponadto ze względu na gorsze wyniki czasów przeżycia oraz większy profil toksyczności, u pacjenta nie jest wskazane zastosowanie kabozantynibu”.

### **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 prawdopodobnie 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). W 2012 r. szacowany wskaźnik zapadalności na HCC w Europie wynosił odpowiednio 10,0 u mężczyzn i 3,3 u kobiet na 100 000, natomiast szacowany wskaźnik śmiertelności wynosił odpowiednio 9,1 i 3,3 na 100 000 mężczyzn i kobiet.

5-letnia przeżywalność po resekcji wątroby wynosi około 25%, a po przeszczepie około 80% (przy zachowaniu kryteriów mediolańskich – obecność jednej zmiany do 5 cm lub 3 zmian do 3 cm). Odsetek nawrotów HCC w przeszczepionej wątrobie oraz pozawątrobowych jest niski, pod warunkiem przestrzegania kryteriów kwalifikacji do transplantacji. W Polsce 5-letnie przeżycie całej grupy chorych z HCC po transplantacji wątroby wynosi 68%.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne nie precyzują postępowania klinicznego we wskazaniu określonym zleceniem MZ.

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) wymaga wyczerpania u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych.

Mając na uwadze powyższe, jak również odnalezione wytyczne kliniczne oraz informacje uzupełniające do zlecenia dyskwalifikujące zastosowanie niwolumabu, pembrolizumabu oraz kabozantynibu, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

### **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), 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, 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, u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem;
- z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym (ostatnia z wymienionych pozycji).

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

Do analizy klinicznej włączono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne lavarone 2019, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność regorafenibu dodanego do najlepszej terapii wspomagającej (ang. *best supportive care*, BSC) stosowanego jako II linia leczenia u pacjentów z HCC i progresją choroby po sorafenibie (SOR), którzy przeszli procedurę transplantacji wątroby. Liczba pacjentów uczestnicząca w badaniu wynosiła 28. Mediana okresu obserwacji od rozpoczęcia terapii REG do ostatniej wizyty lub zgonu wynosiła 8,9 mies. (zakres: 1,5-24,0), a mediana czasu leczenia REG 6,5 mies. (zakres: 0,1-23,1). Badanie zostało ocenione na 7/8 pkt w skali NICE (punkt odjęto ze względu na brak informacji, że pacjenci byli włączani kolejno).

#### *Skuteczność*

Wyniki badania lavarone 2019 wskazują, że w analizowanym okresie obserwacji:

- zmarła połowa pacjentów (14 osób), a główną przyczyną zgonów była progresja guza;
- mediana przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) od momentu rozpoczęcia terapii REG wynosiła 12,9 (95% CI: 6,7; 19,1) mies., natomiast skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia 1- lub 2-letniego OS wyniosło odpowiednio: 55% i 37%;
- mediana OS od przeprowadzenia przeszczepu wątroby wynosiła 99,5 (95% CI: 86,9; 112,2) mies.;

- mediana OS od nawrotu HCC wynosiła 38,8 (95% CI: 19,5; 56,5) mies.;
- przeżycie po progresji (ang. *post-progression survival*, PPS) u pacjentów leczonych REG wyniosło 8,8 (95% CI: 5,2; 12,4) mies.

### *Bezpieczeństwo*

Wyniki dot. bezpieczeństwa przedstawione w publikacji Iavarone 2019 wskazują, że:

- wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (ang. *adverse events*, AE);
- do najczęściej raportowanych AE należały: zmęczenie - 75% pacjentów, utrata masy ciała - 54% pacjentów oraz reakcje dermatologiczne - 50% pacjentów;
- ciężkie AE (stopień ciężkości  $\geq 3$ .) stwierdzono u 43% pacjentów;
- u 4 pacjentów stwierdzono zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych w osoczu, natomiast u 5 osób, pomimo identycznego dawkowania leków immunosupresyjnych jak w okresie leczenia SOR, zaobserwowano wzrost stężenia leków immunosupresyjnych w osoczu w pierwszych 15 dniach terapii REG;
- nie raportowano odrzucenia przeszczepu;
- ogólnie terapię REG przerwało 20 pacjentów (71%), w tym 18 (64%) z powodu progresji guza a 2 (7%) z powodu ciężkich AE;
- progresję guza stwierdzono u 24 pacjentów (86%)
  - spośród nich, 9 osób zakończyło terapię REG w ciągu 8 dni od radiologicznie potwierdzonej progresji, a 15 pacjentów kontynuowało leczenie przez kolejne 1,8 mies. (95% CI: 0,1; 3,6);
  - progresja choroby podczas leczenia REG obejmowała: wzrost istniejących zmian wewnątrzwątrobowych - 3 (12,5%) pacjentów, wzrost istniejących zmian pozawątrobowych - 9 (37,5%) pacjentów, nowe zmiany wewnątrzwątrobowe - 4 (16,7%) pacjentów oraz nowe zmiany pozawątrobowe - 8 (33,3%) pacjentów.

### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Stivarga, ogólny profil bezpieczeństwa regorafenibu opiera się na danych pochodzących z badań obejmujących pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego oraz pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym.

Najpoważniejsze działania niepożądane u pacjentów stosujących produkt leczniczy Stivarga to: ciężkie uszkodzenia wątroby, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i zakażenia.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ( $\geq 30\%$ ) leku Stivarga należą: ból, zespół rękostopa, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

Na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; European Medicines Agency - EMA; Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono innych komunikatów dot. ocenianej technologii medycznej niż te już uwzględnione w ChPL (ostatnia aktualizacja ChPL: 15.10.2019 r.).

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wniosek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Stivarga. Europejska Agencja Leków (EMA) na etapie rejestracji oceniła relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w odniesieniu do szerszego wskazania (rak wątrobowokomórkowy u pacjentów,

którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem) jako pozytywną na podstawie wyników badania rejestracyjnego RESORCE. Wydłużenie przeżycia całkowitego, poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do progresji uznano za istotne i korzystne klinicznie oraz mogące przeważać znaczną toksyczność związaną z leczeniem. W badaniu RESORCE nie uczestniczyli jednak pacjenci po przeszczepieniu wątroby (przebyta procedura przeszczepienia stanowiła kryterium wykluczenia z udziału w badaniu).

#### *Ograniczenia analizy*

Wśród ograniczeń wyników analizy klinicznej należy wymienić następujące kwestie:

- Liczba dostępnych dowodów naukowych jest mała – do przeglądu dla ocenianej technologii włączono 1 badanie (Iavarone 2019). Liczebność populacji w badaniu jest mała, co w połączeniu z małą liczbą dostępnych dowodów utrudnia uogólnianie wniosków co do wyników możliwych do uzyskania w polskiej praktyce klinicznej.
- Iavarone 2019 to publikacją opisująca wyniki jednoramiennego badania retrospektywnego, tym samym nie jest możliwa ocena relatywnej skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej / braku aktywnego leczenia.
- Badanie Iavarone 2019 charakteryzuje się umiarkowaną/niską wiarygodnością metodologiczną zgodnie z hierarchią dowodów naukowych. Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością.
- W badaniu Iavarone 2019 nie oceniano jakości życia, stanowiącej istotny klinicznie punkt końcowy, zaś poznanie wyników w tym zakresie byłyby wartościowe z uwagi na stan kliniczny populacji docelowej dla ocenianej technologii (choroba nowotworowa, stan po przeszczepie) i możliwe działania niepożądane związane z intensywnym leczeniem.
- Badanie Iavarone 2019 było ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa (pierwszorzędowy punkt końcowy) terapii regorafenibem w populacji pacjentów z HCC po przeszczepie wątroby i leczeniu sorafenibem, co ogranicza możliwość wnioskowania co do skuteczności terapii.
- Jedno z kryteriów włączenia do badania Iavarone 2019 wskazywało na pacjentów dobrze tolerujących (zgodnie z kryteriami określonymi w badaniu RESORCE – badanie rejestracyjne leku Stivarga) terapię SOR. Mając na uwadze, że główne zdarzenia niepożądane związane z regorafenibem są podobne do zdarzeń związanych z sorafenibem, rodzi to ryzyko, że badanie prezentuje wyniki korzystniejsze dla REG pod względem efektywności niż w przypadku braku takiej selekcji. Natomiast zlecenie MZ wskazuje jedynie na progresję po SOR, nie precyzuje zaś tolerancji na wcześniejsze leczenie.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku, w związku z czym przedstawiono wyłącznie koszty związane ze stosowaniem regorafenibu.

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej / rocznej terapii (czterokrotność kosztu 3-miesięcznego) regorafenibem jednego pacjenta zgodnie z danymi ze zlecenia MZ wynosi [REDAKTOWANE] PLN / [REDAKTOWANE] PLN brutto.

#### *Ograniczenia*

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z rzeczywistą ceną leku. Produkt leczniczy Stivarga nie znajduje się

na aktualnym wykazie leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dn. 18.02.2020 r.), wobec czego nie ma możliwości porównania kosztów z wniosku do danych ogólnodostępnych.

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

W związku z brakiem danych epidemiologicznych dla populacji polskiej i brakiem opinii eksperckich odstąpiono od szacowania wydatków płatnika publicznego w związku z finansowaniem ocenianej technologii medycznej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne następujących instytucji:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii – PTG 2015,
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2018,
- European Association for the Study of Liver - EASL 2018.

W żadnej z rekomendacji nie odnaleziono zaleceń odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej przedmiotowego wniosku (rak wątrobowokomórkowy, stan po przeszczepie wątroby oraz po terapii farmakologicznej sorafenibem).

Zalecenia odnoszące się pośrednio do populacji docelowej znajdowały się jedynie w rekomendacji klinicznej ESMO 2018, gdzie wskazano, że pacjenci, u których zastosowano metody leczenia radykalnego, a u których nastąpił nawrót choroby, są kandydatami do zastosowania terapii leczniczej.

Na podstawie treści rekomendacji nie można określić terapii leczniczych możliwych do zastosowania u pacjenta po przeszczepieniu wątroby i niepowodzeniu terapii raka wątrobowokomórkowego za pomocą sorafenibu.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.04.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.936.2020.2.AK), doprecyzowanego pismem z dnia 22.04.2020 r. (znak: PLD.4530.936.2020.3.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby, 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 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 93/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby oraz raportu nr OT.422.38.2020 „Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby” Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*