



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.422.38.2020

Data ukończenia: 24 kwietnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bayer AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bayer AG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Bayer AG).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

Wykaz skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AFP	alfa-fetoproteina
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCLC	klasyfikacja barcelońska (ang. Barcelona Clinic Liver Cancer)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
Child-Pugh	skala stosowana do określenia rokowania w schorzeniach prowadzących do niewydolności wątroby (głównie w marskości wątroby) oraz konieczności przeszczepienia wątroby
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EASL	European Association for the Study of Liver
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FLC	wariant włóknisto-blaszkowy raka wątrobowokomórkowego (ang. fibrolamellar carcinoma)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. Hepatitis C Virus)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
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 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LT	przeszczepienie wątroby (ang. liver transplantation)
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORP	stanowisko Rady Przejrzystości
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PPS	przeżycie po progresji (ang. postprogression survival)
PSUSA	Periodic Safety Update Single Assessment
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych

REG	regorafenib
REK	rekomendacja Prezesa Agencji
SOR	sorafenib
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TK	tomografia komputerowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji.....	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	17
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	18
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	19
6. Konkurencyjność cenowa	21
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	22
8. Piśmiennictwo.....	23
9. Załączniki	24
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego 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 lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjent po przeszczepie wątroby z powodu marskości wątroby o etiologii HCV, z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) wątroby własnej, stan po operacji usunięcia wznowy w obrębie nadnercza, śledziony oraz przepony, dotychczasowe leczenie: sorafenib, stan ECOG 0.

W dniu 21.04.2020 r. zlecono Agencji przyspieszenie realizacji zlecenia.

Ponadto, pismem z dnia 22.04.2020 r., znak PLD.4530.936.2020.3.AK, przekazano informację uzupełniającą do zlecenia MZ, przekazaną przez wnioskodawcę. Wskazano w niej, iż „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.”

W 2017 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w szerszym wskazaniu niż wnioskowane: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22.0) w ramach RDTL. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne.

Problem zdrowotny

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

Klasyczna postać HCC w nieuszkodzonej wątrobie występuje rzadko; większość przypadków bez marskości wątroby to tzw. wariant włóknisto-błazkowy HCC, 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.

Przeszczepienie wątroby stanowi radykalną metodę leczenia chorych z rozpoznaniem HCC w marskiej wątrobie — usuwa nowotwór i równocześnie leczy marskość wątroby.

HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest ~3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 mężczyzn/rok). W różnych krajach świata występuje z różną częstością, w Europie w 2012 r. szacowany wskaźnik zapadalności na HCC 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 ~25%, a po przeszczepie ~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 przeżycia całej grupy chorych z HCC po transplantacji wątroby wyniosły 68%.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Ze względu na krótki termin realizacji zlecenia, odstąpiono od występowania o opinię do ekspertów klinicznych, w związku z czym poniższe informacje opracowano na podstawie raportu AOTMiT nr: OT.422.11.2017, w którym oceniano zastosowanie preparatu Stivarga u pacjenta z rakiem wątrobowokomórkowym. W raporcie tym ekspert kliniczny (prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, że regorafenib w przypadku pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym zapobiega przedwczesnemu zgonowi oraz poprawia jakość życia chorych bez istotnego wpływu na jego długość.

Jako skutki następstw choroby lub stanu zdrowia ekspert wymienił: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno retrospektywne, obserwacyjne badanie lavarone 2019, do którego włączano pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy przeszli procedurę transplantacji wątroby i u których stwierdzono progresję choroby po terapii sorafenibem. Do badania włączono 28 pacjentów, mediana okresu obserwacji od rozpoczęcia terapii REG do ostatniej wizyty lub zgonu wynosiła 8,9 mies. (zakres: 1,5-24,0).

W ww. okresie obserwacji zmarła połowa pacjentów (14 osób), główną przyczyną zgonów była progresja guza. Spośród żyjących pacjentów (n=14, 50%), 8 osób nadal stosowało terapię REG, natomiast u 6 osób zastosowano jedynie BSC.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 12,9 mies. od momentu rozpoczęcia terapii REG. Natomiast skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia 1- lub 2-letniego OS wyniosło odpowiednio: 55% i 37%. Przeżycie po progresji (PPS) u pacjentów leczonych REG wyniosło 8,8 mies.

Podczas terapii REG (mediana: 6,3 mies.) wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE). Do najczęściej raportowanych AE należały: zmęczenie (75% pacjentów), utrata masy ciała (54%) oraz reakcje dermatologiczne (50%). Ciężkie AE (stopnia ≥ 3 .) stwierdzono u 43% pacjentów.

U 4 pacjentów stwierdzono zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych w osoczu, natomiast u 5 osób, zaobserwowano wzrost stężenia leków immunosupresyjnych w osoczu w pierwszych 15 dniach terapii REG.

Nie raportowano odrzucenia przeszczepu.

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).

Ogólnie terapię REG przerwało 20 pacjentów.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań porównujących ocenianą technologię medyczną z jakimikolwiek komparatorami. Ponadto, liczba dostępnych doniesień naukowych (jedno badanie) oceniających wnioskowaną technologię oraz liczebność populacji we włączonym do przeglądu badaniu lavarone 2019 jest bardzo mała.

Zgodnie z ChPL Stivarga, do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ($\geq 30\%$) leku Stivarga należą: ból, zespół ręka-stopą, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie (rak wątrobowokomórkowy u pacjentów po procedurze transplantacji wątroby, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem) jest wskazaniem węższym niż zarejestrowane leku Stivarga. Tym samym dla ocenianego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Natomiast, EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność regorafenibu we wskazaniu rejestracyjnym (rak wątrobowokomórkowy u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem) – uznano, że relacja korzyści do ryzyka jest pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne: polskie z 2015 r. (PTG 2015) oraz dwie ogólnoeuropejskie z 2018 r. (ESMO 2018 i 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.

Pacjenci, u których zastosowano metody leczenia radykalnego, a u których nastąpił nawrót choroby, są kandydatami do zastosowania innych terapii leczniczych (w wytycznych nie wskazano żadnych możliwych do zastosowania schematów).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnaleziono wytyczne

kliniczne oraz informację uzupełniającą do zlecenia MZ można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii wynosi: ██████████ PLN brutto (██████████ PLN netto).

Produkt leczniczy Stivarga nie znajduje się na aktualnym wykazie leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dn. 18.02.2020 r.).

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnych technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Krótki termin zlecenia uniemożliwił wystąpienie z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów w Polsce, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u jednego pacjenta przez okres terapii obejmujący 3 cykle wyniesie: ██████████ PLN brutto. W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 17.04.2020 r., znak PLD.4530.936.2020.2.AK (data wpływu do Agencji 17.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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 lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- pacjent po przeszczepie wątroby z powodu marskości wątroby o etiologii HCV, z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) wątroby własnej,
- stan po operacji usunięcia wznowy w obrębie nadnercza, śledziony oraz przepony,
- dotychczasowe leczenie: sorafenib,
- stan ECOG 0.

W dniu 21.04.2020 r. zlecono Agencji przyspieszenie realizacji zlecenia.

Ponadto, pismem z dnia 22.04.2020 r., znak PLD.4530.936.2020.3.AK, przekazano informację uzupełniającą do zlecenia MZ. Wskazano w niej, iż „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.”

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2020 r. produkt leczniczy Stivarga (regorafenib) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

W 2017 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w szerszym wskazaniu niż analizowane: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22.0) w ramach RDTL. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne (REK 12/2017, ORP 387/2017).

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

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

Zaawansowanie HCC mierzone jest przy pomocy klasyfikacji barcelońskiej (tabela poniżej).

Tabela 1. Klasyfikacja Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) chorych na raka wątrobowokomórkowego (HCC) wraz z ocenianymi parametrami [Komorowski 2013]

Rak wątrobowokomórkowy	Stopień i definicja według BCLC
ECOG PS 0, Child-Pugh A	0 guz < 2 cm, rak <i>in situ</i>
ECOG PS 0-2, Child-Pugh A-B	A guz > 2 cm średnicy lub ≤ 3 guzów ≤ 3 cm średnicy, ECOG PS 0
	B wiele guzów bez objawów i bez cech naciekania, ECOG PS 0
	C guzy powodujące objawy, ECOG PS 1-2, naciekanie żyły wrotnej lub jej rozgałęzień, przerzuty pozawątrobowe (N1, M1)
ECOG PS > 2, Child-Pugh C	D guzy powodujące znaczne objawy ECOG PS 3-4

ECOG PS – stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group

Przeszczepienie wątroby stanowi radykalną metodę leczenia chorych z rozpoznaniem HCC w marskiej wątrobie — usuwa nowotwór i równocześnie leczy marskość wątroby.

Epidemiologia

HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-90%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest ~3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 mężczyzn/rok). W różnych krajach świata występuje z różną częstością, w Europie, w 2012 r. szacowany wskaźnik zapadalności na HCC 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.

Rokowanie

5-letnia przeżywalność po resekcji wątroby wynosi ~25%, a po przeszczepie ~80%. Odsetek nawrotów HCC w przeszczepionej wątrobie oraz pozawątrobowych jest niski, pod warunkiem przestrzegania kryteriów kwalifikacji do transplantacji. Spełnienie kryteriów tak zwanych mediolańskich (obecność pojedynczego guza o średnicy < 5 cm lub ≤ 3 guzów o średnicy < 4,5 cm, lub pojedynczego guza o średnicy < 6,5 cm albo suma średnic wszystkich guzów < 8 cm) umożliwia uzyskanie 5-letniego przeżycia u 72–75% chorych. Jeśli wskazanie do transplantacji stanowi HCC o średnicy 5–6 cm bez naciekania naczyń, 60–65% chorych żyje przynajmniej 5 lat. W Polsce 5-letnie przeżycia całej grupy chorych z HCC po transplantacji wątroby wyniosły 68%.

Według Prof. M. Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „Rokowanie chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego z niepowodzeniem leczenia sorafenibem poddawanych jedynie objawowemu postępowaniu jest złe (przeżycie – około 7-8 miesięcy)”.

Źródła: KRN, Szczeklik 2017, Raport AOTMiT nr: OT.422.11.2017, PTOK 2015

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Ze względu na krótki termin realizacji zlecenia, odstąpiono od występowania o opinię do ekspertów klinicznych, w związku z czym poniższe informacje opracowano na podstawie raportu AOTMiT nr: OT.422.11.2017 Stivarga, w którym oceniano zastosowanie preparatu Stivarga u pacjenta z rakiem wątrobowokomórkowym po niepowodzeniu terapii sorafenibem.

W raporcie AOTMiT nr: OT.422.11.2017 Stivarga, ekspert kliniczny (prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, że regorafenib w przypadku pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym zapobiega przedwczesnemu zgonowi oraz poprawia jakość życia chorych bez istotnego wpływu na jego długość.

Natomiast jako skutki następstw choroby lub stanu zdrowia ekspert wymienił: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Stivarga]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg, opakowanie á 84 tabletki, kod EAN: 05908229302026
Wnioskowane wskazanie	rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt leczniczy Stivarga jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z <u>przerzutowym rakiem jelita grubego</u>, 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 <u>nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego</u>, u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem; • z <u>rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)</u>, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem.
Wnioskowane dawkowanie	160 mg / dobę (4 tabletki á 40 mg) przyjmowane raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku
Droga podania	doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle leczenia

Zarejestrowanie wskazanie (rak wątrobowokomórkowy, u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem) obejmuje wnioskowane wskazanie.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania regorafenibu u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym po niepowodzeniu leczenia sorafenibem, u których zastosowano procedurę transplantacji wątroby, wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.04.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	dorośli pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, po procedurze transplantacji wątroby, u których zastosowano terapię sorafenibem	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	regorafenib (REG)	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Selekcję badań wykonało trzech analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno retrospektywne, obserwacyjne badanie Iavarone 2019, do którego włączano pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy przeszli procedurę transplantacji wątroby i u których stwierdzono progresję choroby po terapii sorafenibem.

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę włączonego do niniejszego opracowania badania.

Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>lavarone 2019</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> <i>Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: PI14/00962, PI15/00145 and PI18/0358; Generalitat de Catalunya, Grant/Award Number: CERCA Programme; Spanish Health Ministry, Grant/Award Number: Plan Estratégico Nacional contra la Hepatitis C; Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement, Grant/Award Number: 2017_SGR_1753</i></p>	<p>Retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (14 ośrodków), międzynarodowe (Europa, Argentyna) badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo regorafenibu stosowanego jako II linia leczenia u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) i progresją choroby po sorafenibie (SOR), którzy przeszli procedurę transplantacji wątroby (ang. liver transplantation, LT).</p> <ul style="list-style-type: none"> Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> mediana okresu obserwacji od rozpoczęcia terapii REG do ostatniej wizyty lub zgonu: 8,9 mies. (zakres: 1,5-24,0) mediana czasu leczenia REG: 6,5 mies. (zakres: 0,1-23,1)* pacjenci włączani między majem 2015 r. a czerwcem 2018 r. Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> regorafenib (REG): stosowany zgodnie z lokalnymi uregulowaniami (w niektórych krajach: off-label), w dawce 160 mg/d (4 tabletki à 40 mg) doustnie, przez pierwsze 3 tygodnie 4 tygodniowego cyklu, zgodnie ze wskazaniami producenta. Dawka mogła być modyfikowana (max dawka wynosiła 160 mg/d). <p>Wszyscy pacjenci trzymywali najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC)</p> <p>Podawanie REG i dostosowywanie dawki, leczenie immunosupresyjne, <i>follow-up</i> oraz ocena guza przeprowadzane były zgodnie z wewnętrznymi protokołami każdego z ośrodków.</p> <p>Mediana czasu od LT do rozpoczęcia terapii REG wynosiła 3,9 lat (zakres: 1,1-18,5), mediana okresu stosowania SOR wynosiła 11,3 mies. (zakres: 0,7-76,4), mediana czasu od progresji HCC w trakcie terapii SOR do rozpoczęcia terapii REG wynosiła 3,6 mies. (zakres: 0,2-66,6), a mediana czasu od przerwania leczenia SOR do rozpoczęcia terapii REG wynosiła: 14 dni (zakres: 1-591).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z nawrotem HCC po przebytych przeszczepieniu wątroby, nawrót choroby po terapii sorafenibem, potwierdzony poprzez ocenę patologiczną i/lub radiologiczną, pacjenci dobrze tolerujący (zgodnie z kryteriami określonymi w badaniu RESORCE¹) terapię SOR (w przypadku nawrotu marskości wątroby, ocena wg klasyfikacji Child-Pugh A) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie systemowe w kierunku HCC, przerwanie terapii SOR z powodu toksyczności <p><u>Liczba pacjentów:</u> 28</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> interakcje między REG z lekami immunosupresyjnymi, skuteczność (OS, PPS), przyczyna przerwania leczenia REG, zgon.

* 5 (18%) pacjentów otrzymywało REG przez ≤ 3 mies., 7 (25%) między > 3 a ≤ 6 mies., 12 (43%) między > 6 a ≤ 12 mies. oraz 4 pacjentów przez > 12 mies.

Ograniczenia badań i analizy:

- Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań porównujących ocenianą technologię medyczną z jakimikolwiek komparatorami (w tym placebo czy BSC). Włączone do przeglądu badanie lavarone 2019 jest retrospektywnym, obserwacyjnym badaniem jednoramiennym, jego wyników nie zestawiono z żadną grupą kontrolną. Wyniki i wnioski płynące z niniejszego przeglądu należy traktować z ostrożnością;
- Jedynie odnalezione badanie zostało ocenione na 7/8 pkt w skali NICE (punkt odjęto ze względu na brak informacji, że pacjenci byli włączani kolejno);
- Liczba dostępnych doniesień naukowych (jedno badanie) oceniających wnioskowaną technologię oraz liczebność populacji we włączonym do przeglądu badaniu lavarone 2019 jest bardzo mała;

¹ Wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione badanie randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych porównujące REG względem placebo w populacji pacjentów z HCC, z potwierdzoną marskością wątroby. W badaniu tym, wcześniejszy przeszczep wątroby stanowił kryterium wykluczające z udziału w badaniu.

- W badaniu włączonym do niniejszego opracowania pierwszorzędowym punktem końcowym było bezpieczeństwo stosowania REG, a nie punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii REG;
- W badaniu lavarone 2019 nie oceniano jakości życia;
- Jedno z kryteriów włączenia do badania lavarone 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.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Lavarone 2019

Skuteczność

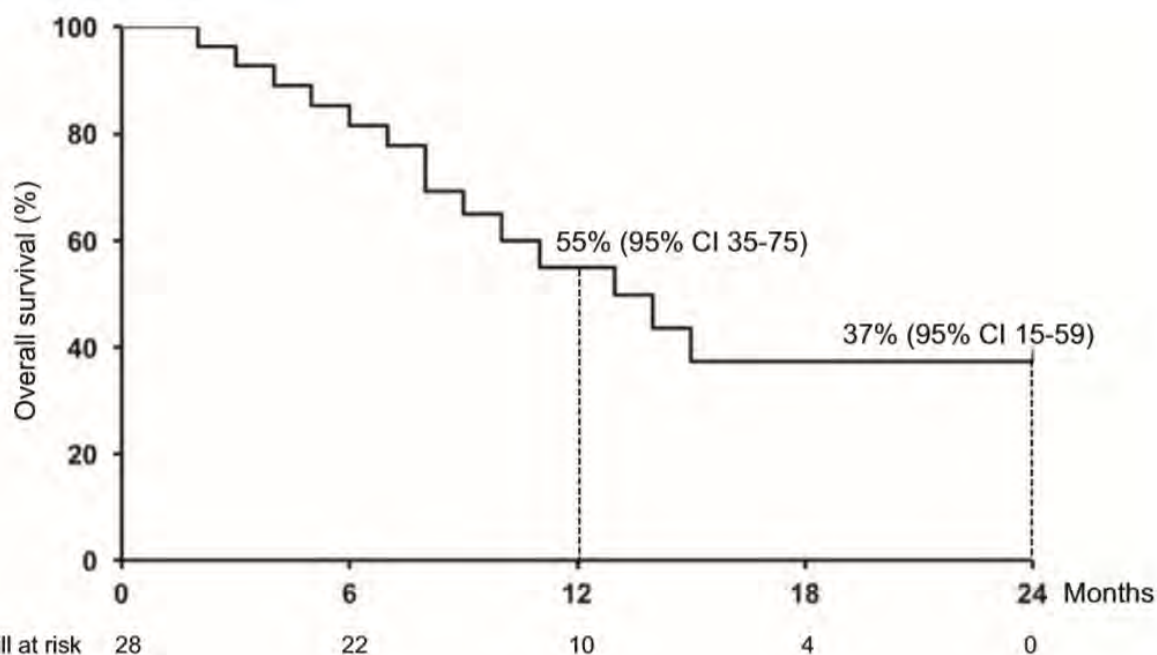
W okresie obserwacji (mediana 8,9 mies.) zmarła połowa pacjentów (14 osób), główną przyczyną zgonów była progresja guza. Spośród żyjących pacjentów (n=14, 50%), 8 osób nadal stosowało terapię REG, natomiast u 6 osób zastosowano jedynie BSC.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 12,9 mies. od momentu rozpoczęcia terapii REG. Natomiast skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia 1- lub 2-letniego OS wyniosło odpowiednio: 55% i 37%. Przeżycie po progresji (PPS) u pacjentów leczonych REG wyniosło 8,8 mies.

Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na rycinach poniżej.

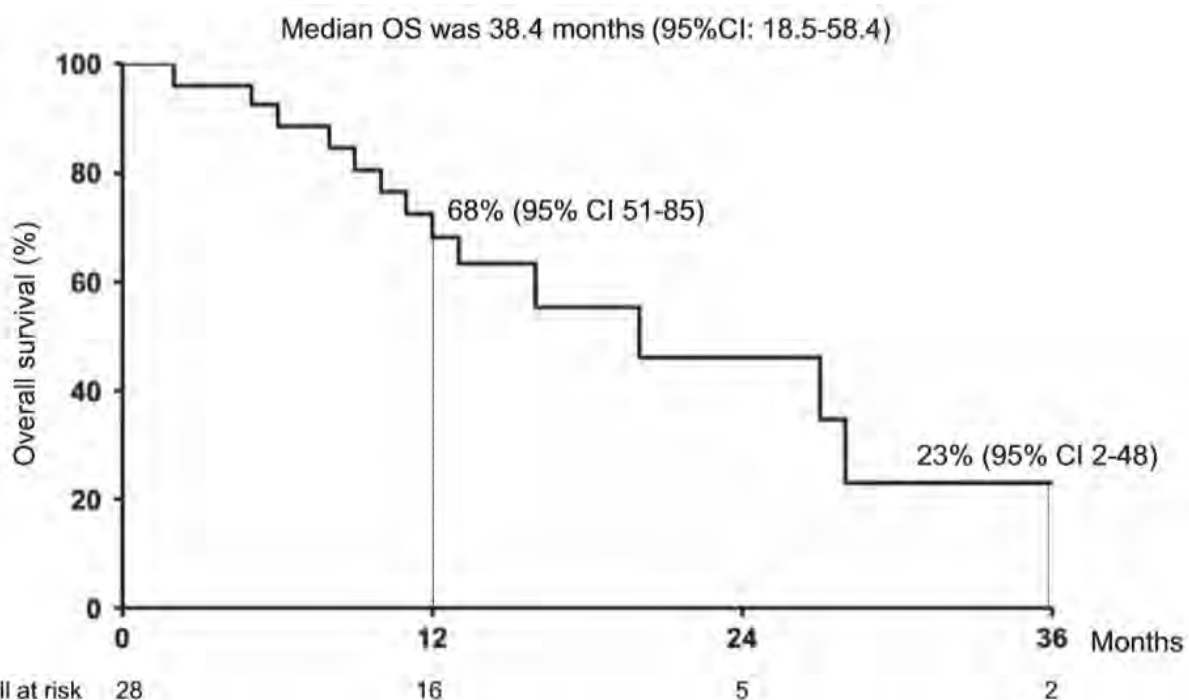
Tabela 5. Analiza skuteczności, okres obserwacji: mediana 8,9 mies. (zakres: 1,5-24,0) (lavarone 2019)

Punkt końcowy	Wyniki
Zgon, n/N	14/28 (50%)
OS od momentu rozpoczęcia terapii REG, mediana [mies.]	12,9 (95% CI: 6,7; 19,1)
OS od nawrotu HCC, mediana [mies.]	38,8 (95% CI: 19,5; 56,5)
Skumulowane prawdopodobieństwo rocznego OS od momentu rozpoczęcia terapii REG	55% (95% CI: 35%; 75%)
Skumulowane prawdopodobieństwo 2-letniego OS od momentu rozpoczęcia terapii REG	37% (95% CI: 59%; 15%)
PPS, mies.	8,8 (95% CI: 5,2; 12,4)



Ryc. 1. Wykres Kaplan-Meiera – przeżycie całkowite (OS) od momentu rozpoczęcia terapii REG (Iavarone 2019)

Uwzględniając całe leczenie sekwencyjne, czyli zarówno okres leczenia SOR, jak i okres leczenia REG, mediana OS wyniosła 38,4 miesiąca (95% CI: 18,5, 58,4).



Ryc. 2. Wykres Kaplan-Meier – przeżycie całkowite (OS) od początku terapii SOR, uwzględniające oba schematy leczenia: SOR i REG (Iavarone 2019)

W czasie leczenia REG u 12 pacjentów stwierdzono wzrost istniejących zmian, a u 12 pacjentów rozwój nowych zmian. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Progresja choroby podczas leczenia REG (Iavarone 2019)

Punkt końcowy	Liczba pacjentów [n] N=24	Czas do wystąpienia progresji, mies. [mediana (zakres)]
Wzrost istniejących zmian wewnątrzwartrobowych	3 (12,5%)	5,54 (4,59-17,06)

Punkt końcowy	Liczba pacjentów [n] N=24	Czas do wystąpienia progresji, mies. [mediana (zakres)]
Wzrost istniejących zmian pozawątrobowych	9 (37,5%)	3,73 (1,12-5,41)
Nowe zmiany wewnątrzwątrobowe	4 (16,7%)	3,63 (2,61-4,72)
Nowe zmiany pozawątrobowe	8 (33,3%)	4,09 (0,10-8,68)

Bezpieczeństwo

Podczas terapii REG (mediana: 6,3 mies.) wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE). Spośród najczęściej raportowanych AE zmęczenie stwierdzono u 75% pacjentów, u 54% utratę masy ciała oraz u 50% pacjentów reakcje dermatologiczne. Ciężkie AE (stopień ciężkości ≥ 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.

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: 01; 3,6).

Ogólnie terapię REG przerwało 20 pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7. Zdarzenia niepożądane, które mogą być związane z terapią REG, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (lavarone 2019)

Punkt końcowy	Liczba pacjentów [n] N=28		Czas do wystąpienia punktu końcowego [mediana dni (zakres)]
	ogółem	AE stopnia ≥ 3 .	
AE ogółem	28 (100%)	12 (43%)	bd
Zmęczenie	21 (75%)	7 (25%)	15 (1-379)
Utrata masy ciała	15 (54%)	2 (7%)	55 (2-402)
Reakcje dermatologiczne ^A	14 (50%)	5 (18%)	25 (1-130)
Biegunka	12 (43%)	2 (7%)	14 (1-154)
Nudności / wymioty	10 (36%)	2 (7%)	49 (3-196)
Nadciśnienie tętnicze	6 (21%)	1 (4%)	14 (4-24)
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	4 (14%*)	-	-
Redukcja dawki z powodu AE ^B	19 (68%)	-	-
Progresja guza	24 (86%)	-	-
Przerwanie terapii	ogółem	20 (71%)	-
	z powodu progresji guza	18 (64%)	-
	Z powodu ciężkich AE	2 (7%*)	-

* Obliczenia własne analityków Agencji

^A Wczesne dermatologiczne AE wymagające zmniejszenia dawki REG w pierwszych 60 dniach leczenia u 12 (43%) pacjentów.

^B Redukcja dawki REG nastąpiła w wyniku: reakcji dermatologicznych (n=8), zmęczenia (n=4), utraty masy ciała (n=3), zapalenia płuc (n=2), biegunki (n=1), toksyczności dla wątroby (n=1).

Rzadziej raportowanymi AE były: wzrost poziomu enzymów wątrobowych (u 4 pacjentów), zapalenie płuc (u 2 pacjentów) oraz u pojedynczych osób: proteinuria, krwawienie z przerzutów do mózgu, zapalenie jelit, bezgłos, ból głowy.

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

W związku z przyspieszeniem terminu realizacji zlecenia, odstąpiono do występowania z prośbą o opinię do ekspertów klinicznych.

Informacje na podstawie ChPL

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 ręka-stopą, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

Tabela 8. Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) zgłaszane u pacjentów otrzymujących regorafenib

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie (zgłaszano przypadki śmiertelne)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość, niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	zmniejszenie apetytu i przyjmowania pokarmów
Zaburzenia naczyniowe	krwotok (zgłaszano przypadki śmiertelne), nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zespół ręka-stopą (erytrodyzestezja dłoniowo=podeszwowa według terminologii MedDRA), wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie/zmęczenie, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych
Badania diagnostyczne	utrata masy ciała

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Dnia 22.04.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania regorafenibu. Nie odnaleziono nowszych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania regorafenibu niż te uwzględnione w ChPL² (ostatnia aktualizacja ChPL: 15.10.2019 r.).

² Na podstawie informacji EMA (PSUSA 2018, EMEA/H/C/PSUSA/00010133/201709) ostatnia zmiana dotyczyła dodania do działań niepożądanych leku Stivarga neuropatii obwodowej (w badaniach klinicznych zgłaszanej często, tj. u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów).

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie (rak wątrobowokomórkowy u pacjentów po procedurze transplantacji wątroby, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem) jest wskazaniem węższym niż zarejestrowane wskazanie leku Stivarga (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania). Tym samym dla ocenianego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Natomiast, poniżej przedstawiono ocenioną przez EMA na etapie rejestracji relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w odniesieniu do szerszego wskazania (rak wątrobowokomórkowy u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem).

EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność regorafenibu we wskazaniu rejestracyjnym – uznano, że relacja korzyści do ryzyka jest pozytywna. Wyniki badania rejestracyjnego (RESORCE), tj. wydłużenie przeżycia całkowitego o 2,8 miesiący, poprawa w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do progresji uważa się za istotne i korzystne klinicznie oraz mogące przeważać znaczną toksyczność związaną z leczeniem. [EPAR 2017]

Krótki termin zlecenia uniemożliwił wystąpienie z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych. W związku z tym nie było możliwości opracowania relacji korzyści do ryzyka stosowania leku Stivarga ocenianej przez ekspertów klinicznych w Polsce.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniach 22.04.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), (www.ptok.pl);
- ogólnoeuropejskie: European Society for Medical Oncology (ESMO), (www.esmo.org)
- ogólnoeuropejskie: European Association for the Study of Liver (www.easl.eu/);

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej, z zastosowaniem słów kluczowych w języku polskim i angielskim: rak wątrobowokomórkowy, zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus, hepatocellular carcinoma, european/international/world, guideline/recommendation/management/consensus..

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne: polskie z 2015 r. (PTG 2015) oraz dwie ogólnoeuropejskie z 2018 r. (ESMO 2018 i 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 i zostały one przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2018 (wytyczne ogólnoeuropejskie)</p>	<p>W okresie follow-up po zastosowaniu leczenia radykalnego należy: w ciągu 1. roku, co 3 miesiące, a następnie co 6 miesięcy, przeprowadzać badanie tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI), w celu oceny klinicznej dekompensacji wątroby oraz wczesnego nawrotu choroby. [siła rekomendacji III; jakość dowodów A]</p> <p>Pacjenci, u których zastosowano metody leczenia radykalnego, a u których nastąpił nawrót choroby, są kandydatami do zastosowania innych terapii leczniczych. [siła rekomendacji brak; jakość dowodów brak]</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką (niskie ryzyko potencjalnych błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanaliza takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane).</i></p>

Ze względu na krótki termin realizacji zlecenia, odstąpiono od występowania o opinię do ekspertów klinicznych.

W wytycznych ESMO 2018 wskazano, iż pacjenci, u których zastosowano metody leczenia radykalnego, a u których nastąpił nawrót choroby, są kandydatami do zastosowania innych terapii leczniczych. 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.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Dodatkowo w dołączonych do przedmiotowego zlecenia materiałach wskazano, iż „zgodnie z informacją uzupełniającą przekazaną przez wnioskodawcę, 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”.

Biorąc pod uwagę ww. informacje oraz odnalezione wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne na podstawie zlecenia MZ koszty ocenianej technologii lekowej.

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość netto trzech cykli terapii regorafenibem (3 opakowania po 84 tabletki). Dawkowanie wg wniosku obejmuje „160 mg / dobę (4 tabletki á 40 mg) raz na dobę przez 3 tygodnie / 1 tydzień przerwy”.

Rak wątrobowokomórkowy, u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem jest wskazaniem zarejestrowanym, a dawkowanie we wniosku odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL³.

Wnioskowana ilość opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w ciągu trzech cykli leczenia.

Produkt leczniczy Stivarga nie znajduje się na aktualnym wykazie leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dn. 18.02.2020 r.).

Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Stivarga (regorafenib)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe (1 cykl leczenia) [PLN]	Koszt 3 cykli terapii (3 opakowania) [PLN]
wniosek dołączony do zlecenia MZ	■■■■■ ^A	■■■■■ (netto) / ■■■■■ (brutto) ^A

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii wynosi: ■■■■■ PLN brutto (■■■■■ PLN netto).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku. We wniosku do zlecenia MZ nie podano źródła ceny produktu leczniczego Stivarga.

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnych technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Odnalezione rekomendacje oraz informacje przekazane przez MZ (pismo z dn. 22.04.2020 r.) wskazują, że na rozważanym etapie leczenia brak jest aktywnych komparatorów dla regorafenibu.

³ „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. Ten 4-tygodniowy okres jest nazywany cyklem leczenia.” [ChPL Stivarga]

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

Krótki termin zlecenia uniemożliwił wystąpienie z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów w Polsce, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Tabela 11. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto 3 cykli terapii w populacji docelowej na 1 pacjenta [PLN]
wniosek dołączony do zlecenia MZ	██████████

Na podstawie danych ze zlecenia MZ koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u jednego pacjenta przez okres terapii obejmujący 3 cykle wyniesie: ██████████ PLN brutto.

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

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

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

lavarone 2019 lavarone M., et al.: Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2019; 00: 1-9.

Rekomendacje kliniczne

EASL 2019 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Association for the Study of the Liver. *Electronic J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5.; European Association for the Study of the Liver.

ESMO 2018 Vogel A, Cervantes A, Chau I, Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv238-iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308.

PTG 2015 M. Krawczyk, M.P. Wasilewicz, M. Hartleb, Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego — rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, *Gastroenterologia Praktyczna* 2016, tom VIII, 1 (30)

Pozostałe publikacje

ChPL Lek Stivarga Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 15.10.2020 r.)

EPAR 2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report: Stivarga, International non-proprietary name: regorafenib, 4 July 2017, EMEA/H/C/002573/II/002026, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/stivarga-h-c-2573-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 23.04.2020)

Komorowski 2013 Komorowski A.L., i in.: Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego. Wytyczne EASL oraz EORTC 2012. Strona internetowa mp.pl (<https://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/80517,leczenie-chorych-na-raka-watrobowokomorkowego-wytyczne-easl-oraz-eortc-2012>, dostęp dnia: 23.04.2020 r.)

KRN Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/>

Obwieszczenie MZ z dn. 18.02.2020 r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz.Urz. Min. Zdr. 2020.11), <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2020/11/>

ORP 387/2017 Opinia Rady Przejrzystości nr 387/2017 z dnia 28 listopada 2017 r. 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)

PSUSA 2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s), 26 April 2018, EMA/495676/2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/stivarga-h-c-psusa-00010133-201709-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf (data dostępu: 23.04.2020)

PTOK 2015 Herman R., i in.: Pierwotne nowotwory wątroby. W: Potemski P., Polkowski W. (red.): Nowotwory układu pokarmowego. Zlecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Aktualizacja na dzień 2.12.2015 r. (http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf, data dostępu: 23.04.2020 r.)

Raport AOTMiT nr: OT.422.11.2017 Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

REK 12/2017 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 (ICD-10: C22.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Szczeklik 2017 Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017, Medycyna Praktyczna, 2017

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 20.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#32	Search ((((((Hepatic[Title/Abstract] OR ("Liver"[Mesh] OR liver*[Title/Abstract]))) AND ((Transplantatio*[Title/Abstract] OR Grafti*[Title/Abstract])) OR "Liver Transplantation"[Mesh])) OR (((((Hepatom*[Title/Abstract] OR (((((((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((Hepatocellu*[Title/Abstract] OR liver*[Title/Abstract] OR "Liver"[Mesh]))) OR "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh])) AND ("regorafenib" [Supplementary Concept] OR (((regorafenib[Title/Abstract] OR Stivarga[Title/Abstract] OR BAY 73-4506[Title/Abstract] OR BAY73-4506[Title/Abstract] OR BAY-73-4506[Title/Abstract])))))))	23
#31	Search (((((Hepatom*[Title/Abstract] OR (((((((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((Hepatocellu*[Title/Abstract] OR liver*[Title/Abstract] OR "Liver"[Mesh]))) OR "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh])) AND ("regorafenib" [Supplementary Concept] OR (((regorafenib[Title/Abstract] OR Stivarga[Title/Abstract] OR BAY 73-4506[Title/Abstract] OR BAY73-4506[Title/Abstract] OR BAY-73-4506[Title/Abstract])))))))	344
#30	Search ((((((Hepatic[Title/Abstract] OR ("Liver"[Mesh] OR liver*[Title/Abstract]))) AND ((Transplantatio*[Title/Abstract] OR Grafti*[Title/Abstract])) OR "Liver Transplantation"[Mesh]	86563
#28	Search (((Hepatic[Title/Abstract] OR ("Liver"[Mesh] OR liver*[Title/Abstract]))) AND ((Transplantatio*[Title/Abstract] OR Grafti*[Title/Abstract])	72288
#29	Search "Liver Transplantation"[Mesh]	55753
#27	Search (Transplantatio*[Title/Abstract] OR Grafti*[Title/Abstract]	425903
#25	Search (Hepatic[Title/Abstract] OR ("Liver"[Mesh] OR liver*[Title/Abstract])	1052134
#24	Search Hepatic[Title/Abstract]	293729
#22	Search ("Liver"[Mesh] OR liver*[Title/Abstract]	965366
#21	Search ("regorafenib" [Supplementary Concept] OR (((regorafenib[Title/Abstract] OR Stivarga[Title/Abstract] OR BAY 73-4506[Title/Abstract] OR BAY73-4506[Title/Abstract] OR BAY-73-4506[Title/Abstract])	1084
#20	Search (((regorafenib[Title/Abstract] OR Stivarga[Title/Abstract] OR BAY 73-4506[Title/Abstract] OR BAY73-4506[Title/Abstract] OR BAY-73-4506[Title/Abstract])	1045
#19	Search "regorafenib" [Supplementary Concept]	469
#17	Search (((Hepatom*[Title/Abstract] OR (((((((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((Hepatocellu*[Title/Abstract] OR liver*[Title/Abstract] OR "Liver"[Mesh]))) OR "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]	298874
#16	Search (Hepatom*[Title/Abstract] OR (((((((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((Hepatocellu*[Title/Abstract] OR liver*[Title/Abstract] OR "Liver"[Mesh]))	291441
#15	Search Hepatom*[Title/Abstract]	36700
#14	Search (((((((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((Hepatocellu*[Title/Abstract] OR liver*[Title/Abstract] OR "Liver"[Mesh])	267165
#13	Search (((((((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh]	4135143
#10	Search (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract]	2966382
#12	Search "Neoplasms"[Mesh]	3308726
#9	Search ((Hepatocellu*[Title/Abstract] OR liver*[Title/Abstract] OR "Liver"[Mesh]	1005932
#8	Search Hepatocellu*[Title/Abstract]	103180
#7	Search liver*[Title/Abstract]	827987
#6	Search "Liver"[Mesh]	439151
#3	Search "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]	83208

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 20.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp liver cell carcinoma/	143169
2	exp liver/	390058
3	"liver*".ab,kw,ti.	910962
4	"hepatocellu*".ab,kw,ti.	144311
5	"hepati*".ab,kw,ti.	582259
6	3 or 4 or 5	1225947
7	2 or 6	1274245
8	exp malignant neoplasm/	3077705
9	"tumor*".ab,kw,ti.	1767919
10	"cancer*".ab,kw,ti.	2387391
11	"carcinoma*".ab,kw,ti.	780254
12	"neoplasm*".ab,kw,ti.	240551
13	9 or 10 or 11 or 12	3596699
14	8 or 13	4336274
15	7 and 14	373914
16	1 or 15	390455
17	exp regorafenib/	3631
18	regorafenib.ab,kw,ti.	2252
19	Stivarga.ab,kw,ti.	44
20	BAY 73-4506.ab,kw,ti.	54
21	BAY73-4506.ab,kw,ti.	0
22	18 or 19 or 20 or 21	2260
23	17 or 22	3774
24	exp liver transplantation/	112481
25	2 or 3 or 5	1237075
26	exp transplantation/	952417
27	"Transplantatio*".ab,kw,ti.	493386
28	"Graf*".ab,kw,ti.	406274
29	27 or 28	761396
30	26 or 29	1127017
31	25 and 30	157677
32	24 or 31	167069
33	16 and 23	1156
34	32 and 33	102

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 20.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1680

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	MeSH descriptor: [Liver] explode all trees	3110
#3	(liver*):ti,ab,kw OR (Hepatocellu*):ti,ab,kw OR (hepati*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	68345
#4	#2 OR #3	68358
#5	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	76583
#6	(cancer*):ti,ab,kw OR (tumor*):ti,ab,kw OR (neoplasm*):ti,ab,kw OR (carcinoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	195829
#7	#5 OR #6	205289
#8	#4 AND #7	17593
#9	(Hepatom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	409
#10	#9 OR #8 OR #1	17896
#11	(regorafenib):ti,ab,kw OR (Stivarga):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	446
#12	#10 AND #11	127
#13	MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees	1192
#14	(Transplantatio*):ti,ab,kw OR (Graft*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	47749
#15	#14 AND #4	5779
#16	#15 OR #13	5779
#17	#12 AND #16	1