



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 37/2021 z dnia 23 lutego 2021 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu:
rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania leku Stivarga (regorafenib) u pacjenta ze zdiagnozowanym rakiem wątrobowokomórkowy, w II-linii leczenia po zastosowaniu sorafenibu. Początkowo pacjent przez 4 lata był leczony z powodu marskości wątroby. W grudniu 2019 po przeprowadzeniu szerokiej diagnostyki w badaniu TK jamy brzusznej opisano zmianę odpowiadającą HCC. W dniu 8.01.2020 r. wykonano TACE - chemoembolizacja guza. Kontrolne badanie TK jamy brzusznej wykazało progresję zmiany (zmiana ogniskowa 2,2 cm). Pacjent został zakwalifikowany do programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego sorafenibem”. Od dnia 23.04.2020 r. pacjent był leczony sorafenibem. Kontrolne badanie obrazowe wykonane po 3 cyklach leczenia wskazywały na częściową odpowiedź. Leczenie kontynuowano. Kolejne kontrolne badanie obrazowe wskazują na progresję choroby, zanotowano znaczący wzrost AFP. Pacjent w ogólnym stanie dobry, prawidłowe parametry wydolności szpiku i nerek utrzymujące się przez cały okres leczenia. Wskaźniki ASPAT i ALAT nie przekraczały 1 stopnia toksyczności (G1) w skali CTC.

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Dodatkowymi czynnikami mogą być inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym takie jak: środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne, alkohol) i palenie tytoniu, a czynnikami ryzyka rozwoju HCC są: marskość wątroby z innych przyczyn,



wrodzone choroby metaboliczne (niedobór α 1–antytrypsyny, hemochromatoza, porfiria późna skórna) 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.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie przeglądu systematycznego wraz z metaanalizą sieciową (Delos Santos 2020) gdzie porównywano metody leczenia drugiej linii (regorafenib i kabozantynib) oraz ich skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z zaawansowanym HCC po niepowodzeniu sorafenibu. Do przeglądu włączono dwa badania RCT (1280 pacjentów łącznie) i porównano je wykorzystując NMA – uwzględniono badania RESORCE (regorafenib vs. placebo) i CELESTIAL (kabozantynib vs. placebo). Spośród wszystkich 1280 pacjentów łącznie z obu badań 379 otrzymywało regorafenib, 470 kabozantynib, a 431 placebo.

W obu badaniach uzyskano lepsze wyniki wśród pacjentów leczonych badanymi interwencjami w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo; HR dla kabozantynibu wyniósł 0,76, a dla regorafenibu 0,63. Dla PFS HR dla kabozantynibu wyniósł 0,44, a dla regorafenibu 0,43. W ocenie odpowiedzi radiologicznej leczenie kabozantynibem skutkowało wyższym ORR niż placebo (RD: 3,6%), podobnie jak regorafenibem (RD: 6,6%). Porównanie pośrednie (NMA) kabozantynibu i regorafenibu wykazało, iż oba leki miały podobne wyniki OS (HR: 1,21). Skuteczność kabozantynibu i regorafenibu była również podobna w odniesieniu do PFS (HR: 1,02) i ORR (RD: -3,0%).

Porównanie pośrednie kabozantynibu z regorafenibem wykazało podobną skuteczność w odniesieniu do przeżycia całkowitego u pacjentów z HCC po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu sorafenibem.

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich 1280 pacjentów. Porównywanymi AE stopnia 3/4 były: HFS, nadciśnienie, AST, zmęczenie, biegunka, anoreksja i anemia. Analiza NMA kabozantynibu i regorafenibu wykazała podobną częstość występowania nadciśnienia, podwyższonego poziomu AST, zmęczenia i anemii.

Stosowanie kabozantynibu w porównaniu z regorafenibem miało nieco większe ryzyko wystąpienia HFS stopnia 3/4 (RD: 5%), a także większe ryzyko biegunki (RD: 4,8%) i anoreksji (RD: 4,4%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z faktem, że wskazanie, którego dotyczy wniosek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Stivarga można wnioskować, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka jego stosowania jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli leczenia (12 tygodni) jednego pacjenta produktem Stivarga wynosi [REDAKTOWANE] (brutto).

Wyliczony na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ koszt analogicznego czasu leczenia produktem Cabometyx (kabozantynib) wynosi około 83 tys. PLN (brutto).

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

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

Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z odnalezionymi europejskimi wytycznymi (ESMO 2020 i EASL 2018) u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowy po zastosowaniu sorafenibu, w II linii leczenia można zastosować: kabozantynib, ramucyrumab i niwolumab.

U pacjenta objętego zleceniem MZ nie podano informacji dotyczących stężenia alfa fetoproteiny (AFP) w surowicy, natomiast zgodnie z wytycznymi klinicznymi (oraz ChPL produktu Cyramza) ramucyrumab „jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym leczonych uprzednio sorafenibem, u których stężenie AFP w surowicy wynosi ≥ 400 ng/ml”, w związku z czym nie wiadomo czy pacjent będzie mógł przyjąć lek, co powoduje wykluczenie ramucyrumabu z puli potencjalnych komparatorów.

Zgodnie z wytycznymi europejskimi odnośnie niwolumabu „obecnie dane nie są wystarczająco dojrzałe, aby wydać jasne zalecenie (jakość dowodów umiarkowana, zalecenie słabe)”. Wskazania rejestracyjne leków Opdivo (niwolumab) nie obejmują aktualnie leczenia raka wątrobowokomórkowego, zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie EMA.

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, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nierefundowanym komparatorem będzie kabozantynib (Cabometyx).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.412.6.2021 „Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0)”, data ukończenia: 17.02.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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