



**MINISTERUL SĂNĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

---

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: REGORAFENIBUM**

### **INDICAȚIE:**

**MONOTERAPIE PENTRU TRATAMENTUL PACIENTILOR ADULTI CU CARCINOM  
HEPATOCELULAR(CHC), CARE AU FOST TRATATI ANTERIOR CU SORAFENIB**

Data depunerii dosarului	06.09.2018
Număr dosar	28471

**PUNCTAJ: 85**

---



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: REGORAFENIBUM

1.2. DC: STIVARGA 40 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01XE21

1.4. Data eliberării APP: 26.08.2013

1.5. Deținătorul de APP: Bayer AG

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Comprimate filmate</b>
<b>Concentrația</b>	40 mg
<b>Calea de administrare</b>	orala
<b>Mărimea ambalajului</b>	cutie x 3 flacoane x 28 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	10678.46 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	127.12 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Stivarga [1]

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
STIVARGA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib.	160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.	Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

**Vârșnici:** studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri .

**Insuficiență hepatică:** - studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța sau eficacitatea între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) și între cei cu funcție hepatică normală. Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Deoarece sunt disponibile numai date limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B), nu se pot face recomandări privind dozele. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă privind siguranța generală . Nu se recomandă utilizarea Stivarga la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Stivarga nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

**Insuficiență renală :** Datele clinice disponibile indică o expunere similară la regorafenib și la metaboliții săi M-2 și M-5 la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

**Copii și adolescenți :** nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de neoplasm colorectal metastazat. Siguranța și eficacitatea regorafenib la pacienții cu vârsta sub 18 ani, în indicația privind



tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale (GIST) nu au fost stabilite. Nu există date disponibile. Stivarga nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația carcinom hepatocelular.

## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

### **2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS**

Medicamentul cu DCI Regorafenibum indicat la pacienți adulți diagnosticați cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib a fost evaluat de autoritatea competentă din Franța în vederea stabilirii nivelului de rambursare. Raportul de evaluare tehnică a fost publicat în noiembrie 2017 [2].

Regorafenib este un medicament cu administrare orală cu acțiune de inhibare tumorală, care blochează marcat protein-kinaze multiple, incluzând kinazele implicate în angiogeneza tumorală (VEGFR1, -2, -3, TIE2), în oncogeneză (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF<sup>V600E</sup>) în metastazare (VEGFR3, PDGFR, FGFR) și în imunitatea tumorală (CSF1R). În mod special, regorafenib inhibă KIT mutant, un factor oncogen major pentru tumorile stromale gastrointestinale, blocând astfel proliferarea celulelor tumorale. În studiile preclinice, regorafenib a demonstrat activitate antitumorală marcată asupra unui spectru larg de modele tumorale, incluzând modele cum ar fi tumori colorectale, stromale gastrointestinale și hepatocelulare, prin intermediul acțiunii anti-angiogene și al celei anti-proliferative. În plus, regorafenib a redus numărul macrofagelor asociate tumorilor și a prezentat efecte anti-metastazare *in vivo*. Metaboliții principali la om (M-2 și M-5) au prezentat eficacități similare în comparație cu regorafenib, pe modelele *in vitro* și pe cele *in vivo*.

#### **Necesitatea introducerii medicamentului regorafenibum în practica medicală curentă din Franța**

Carcinomul hepatocelular (CHC) este cel mai frecvent tip de cancer hepatic (aproximativ 90%) Cu o incidență estimată în Franța de aproximativ 9000 de cazuri noi pe an. Acest tip de cancer hepatic cel mai adesea se dezvoltă în ciroza hepatică (80% până la 90% din cazuri) de diverse etiologii (hepatita B, hepatita C, alcoolism cronic, steatoză hepatică, în special diabet).

Gestionarea CHC depinde de stadiul bolii și de starea generală a pacienților. Când CHC este diagnosticat într-un stadiu incipient (BCLC A), pacienții sunt de obicei eligibili pentru tratament curativ prin intervenție chirurgicală, transplant sau ablație radiofrecventă. La etapele mai avansate pot fi propuse tratamente sistemice cu scopul de a crește supraviețuirea și calitatea vieții pacienților. Astfel chemoembolizarea intra-arterială (TACE) este recomandat pacienților cu stadiu multiinodular (BCLC B). În caz de neeligibilitate TACE sau în prezența invaziei vasculare și / sau a implicării extrahepatice (BCLC C) este recomandat un tratament cu sorafenib la pacienții cu o stare generală conservată (ECOG ≤2) și funcția corectă hepatică (Child-Pugh A).

Prognosticul cancerului hepatic primar rămâne unul dintre cele mai grave dintre toate cancerurile cu o rată de supraviețuire de 5 ani mai mică de 15%. Astfel, există încă o necesitate medicală semnificativă pentru noi tratamente care cresc supraviețuirea globală și calitatea vieții acestor pacienți.



Pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) și tratați anterior sorafenib, niciun medicament nu are autorizație de punere pe piață.

### **Eficacitatea medicamentului regorafenibum**

Dosarul depus pentru evaluarea **regorafenibum** a cuprins informații obținute din studiu clinic Resorce un studiu de fază III randomizat, dublu-orb, controlat placebo, efectuat la pacienții cu carcinom hepatocelular care au fost tratați anterior cu sorafenib.

<b>Referință</b>	<b>Studiul RESORCE</b>
<b>Tipul studiului</b>	Studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, efectuat la pacienții cu carcinom hepatocelular care au fost tratați anterior cu sorafenib.
<b>Data și durata studiului</b>	Debutul studiului (primul pacient inclus :mai 2013 Data preluării datelor pentru analiza principală: august 2016
<b>Obiectivul principal al studiului</b>	Demonstrarea superiorității regorafenibum versus placebo în ceea ce privește supraviețuirea globală.
	<b>METODA</b>
<b>Criterii principale de includere</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bărbați și femei (<math>\geq 18</math> ani).</li><li>- CHC cu confirmare histologică sau citologică sau cu diagnostic neinvaziv de CHC în conformitate cu criteriile AASLD la pacienții cu diagnosticul de ciroză.</li><li>- studiul BLCL în stadiul B sau C care nu sunt eligibile pentru tratament prin rezecție, transplant hepatic, ablație locală, chemoembolizare.</li><li>- Nerespectarea tratamentului anterior cu sorafenib .</li></ul> Randomizare în termen de 10 săptămâni de la ultimul tratament cu sorafenib. <ul style="list-style-type: none"><li>- Toleranța la tratamentul anterior cu sorafenib .</li><li>- funcția ficatului corespunzătoare etapei Child-Pugh A.</li><li>- Tratamentul local sau locoregional al leziunilor tumorale intrahepatice(chirurgie, radiație, embolizare arterio-hepatică, chemo-embolizare,radiofrecvență, injectarea percutanată a etanolului sau crioablația) efectuate cu 4 săptămâni înainte de prima doză de regorafenib.</li><li>- Scorul ECOG 0 sau 1.</li><li>- parametri hematologici, hepatici, renale și de coagulare adecvați;</li></ul>



<b>Criterii principale de non-includere</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Speranța de viață <math>\geq</math> 3 luni</li><li>-Anterior transplantului hepatic sau candidatul pentru transplant hepatic.</li><li>- Tratament anterior cu regorafenibum.</li><li>- Tratament anterior și / sau concomitent într-un alt studiu clinic decât sorafenib în timpul sau în decurs de 4 săptămâni de la randomizare.</li><li>-Tratamentul cu sorafenib în ultimele 2 săptămâni înainte de randomizare.</li><li>- Pacientii cu varice esofagiene mari la risc de sângerări care nu sunt tratate prin intervenție medicală convențională: beta-blocante sau endoscopie.</li><li>-Tratamentul sistemic anterior al CHC, cu excepția sorafenibului.</li><li>-întreprerea definitivă a tratamentului cu sorafenib datorată toxicității asociate sorafenibului.</li><li>-întreprerea definitivă a tratamentului cu sorafenib, indiferent de cauză, mai mare de 10 săptămâni înainte de randomizare.</li><li>- Tulburări cardiace: insuficiență cardiacă congestivă (NYHA <math>\geq</math> 2), angina pectorală instabilă sau infarct miocardic cu 6 luni înainte de randomizare, aritmii cardiace care necesită terapie antiaritmică, hipertensiune arterială care nu este controlată.</li></ul>
<b>Medicamentele investigate</b>	<p>Pacienții au fost randomizați (2: 1) pentru a primi:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- grupul regorafenibum: regorafenibum 160 mg / zi timp de 3 săptămâni (ciclul 4 săptămâni) în asociere cu asistență de susținere</li><li>- grupul placebo: placebo. Tratamentul ar putea fi continuat până la:<ul style="list-style-type: none"><li>- Progresia bolii conform criteriilor mRECIST,</li><li>- progresia clinică a bolii definită de o degradare a punctajului ECOG PS<math>\geq</math>3 sau deteriorare simptomatică incluzând creșterea parametrilor funcției hepatice,</li><li>- Moarte indiferent de cauza,</li><li>- Toxicitatea nu este acceptabilă,</li><li>- retragerea consimțământului,</li><li>- Oprirea tratamentului în interesul pacientului în funcție de tratamentul medicului,</li><li>- neconformitate substanțială cu protocolului</li><li>- Sau orice alt criteriu de întrerupere a tratamentului.</li></ul></li></ul> <p>Suportul de îngrijire include oricare dintre următoarele medicamente sau tratamente: antibiotice, analgezice,</p>



	radioterapie în scopuri analgezice (limitate la metastaze osoase), corticosteroizi, transfuzii, psihoterapie, creșterea, intervenția chirurgicală paliativă sau alt tratament simptomatic.
<b>Criterii principale de evaluare a eficacității</b>	Supraviețuirea globală definită ca timpul de la randomizare până la decesul pacientului.
<b>Criterii secundare de evaluare a eficacității</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Supraviețuirea în absența progresiei bolii (SFP) determinată de investigator și definită ca întârzierea dintre randomizare și data progresiei bolii (radiologice sau clinice) sau de deces din toate cauzele.</li><li>- Procentajul răspunsului, obiectiv definit de proporția de pacienți care obțin un răspuns complet sau un răspuns parțial (mRECIST și RECIST 1.1). Pacienții care au întrerupt tratamentul prematur fără o evaluare au fost considerați că nu au răspuns.</li><li>- Durata medie a răspunsului</li><li>- Calitatea vieții (EQ-5D și FACT-hep)</li></ul>
<b>Mărimea eșantionului</b>	Numărul de subiecți necesari a fost calculat pentru a compara supraviețuirea globală (SG) între două grupuri. Protocolul prevedea includerea a 560 de pacienți pentru a evidenția un indice de risc (HR) de 0,7 cu o putere de 90% și un risc alpha unilateral de 2,5%. Acest HR corespunde unei medii SG de 8 luni în grupul placebo și 11,4 luni în grupul cu regorafenib (+ 43%)
<b>Metoda de analiză a rezultatelor</b>	<p><i>Populația de analiză:</i> ITT</p> <p><i>Criterii principale de evaluare:</i> Comparația SG între cele două grupuri a fost efectuată cu un test de logrank ajustat la factorii de stratificare. Un model Cox a fost folosit pentru a estima HR și un model Kaplan Meier a fost folosit pentru a estima mediatorii SG. Nu a fost planificată nicio analiză intermediară pentru acest criteriu.</p> <p><i>Criterii secundare de evaluare:</i> Nu există nici o metodă de control al inflației cu risc alfa asociat cu analizele multiple care au fost folosite în acest studiu. Analiza SSP a fost realizată folosind aceeași metodologie ca SG. Procentele totale de răspuns au fost comparate cu un test Cochran Mantel-Haenszel ajustat pentru factorii de stratificare. În cele din urmă, duratele răspunsurilor mediane au fost analizate descriptiv.</p>



## Rezultate

Un total de 573 de pacienți au fost randomizați în acest studiu: 379 în grupul cu regorafenib și 194 în grupul placebo. Caracteristicile acestor pacienți, comparabile între cele două grupuri, sunt detaliate în Tabelul 1 de mai jos. Pacienții incluși au fost predominant bărbați (88%), mediani în vârstă de 64 de ani grupul cu regorafenib și 62 de ani în grupul placebo, în stare generală bună (ECOG 0 în mai mult de 65% din cazuri) cu o etapă Child-Pugh A (conform criteriilor de includere / non includere). Aproximativ o treime din pacienți au fost incluși în Asia.

Cele mai frecvente etiologii ale CHC în studiu au fost: hepatita B (aproximativ 37%), ciroza, alcoolică (aproximativ 25%) și hepatita C (aproximativ 20%). La includere, CHC a fost în stadiul IV în mai mult de 70% din cazuri, fără invazie macrovasculară în 71% din cazuri. Pacienții erau cu ciroză în trei sferturi din cazuri.

**Tabelul1:** Caracteristicile pacienților incluși in studiul RESORCE

Caracteristicile bolii	Grupul Regorafenib N=379	Grupul Placebo N=194
<b>Varsta</b>		
Media	61,8 (±12,4)	61,1 (±11,6)
Mediana(min.-max.)	64,0 (19-85)	62,0 (23-83)
<65	199 (52,5%)	116 (59,8%)
>65	180 (47,5%)	78 (40,2%)
<b>Sexul</b>		
Barbati	333(87.9%)	171 (88,1%)
Femei	46(12.1%)	23 (11,9%)
<b>Scor ECOG</b>		
0	247 (65%)	130 (67%)
1	132 (35%)	64 (33%)
<b>Durata de la diagnosticarea bolii (saptamani)</b>		
Media	127,3 (± 121,3)	115,9 (± 94,9)
Mediana (min-max)	92,7 (8,7-1129,0)	87,9 (10,9-531,1)
<b>Durata de la cea mai recentă progresie / recidivă și inițierea tratamentului(săptămâni)</b>		
N	374	193
Mediana(min-max)	5,4 (0,3-33,9)	5,1 (0,6-32,4)

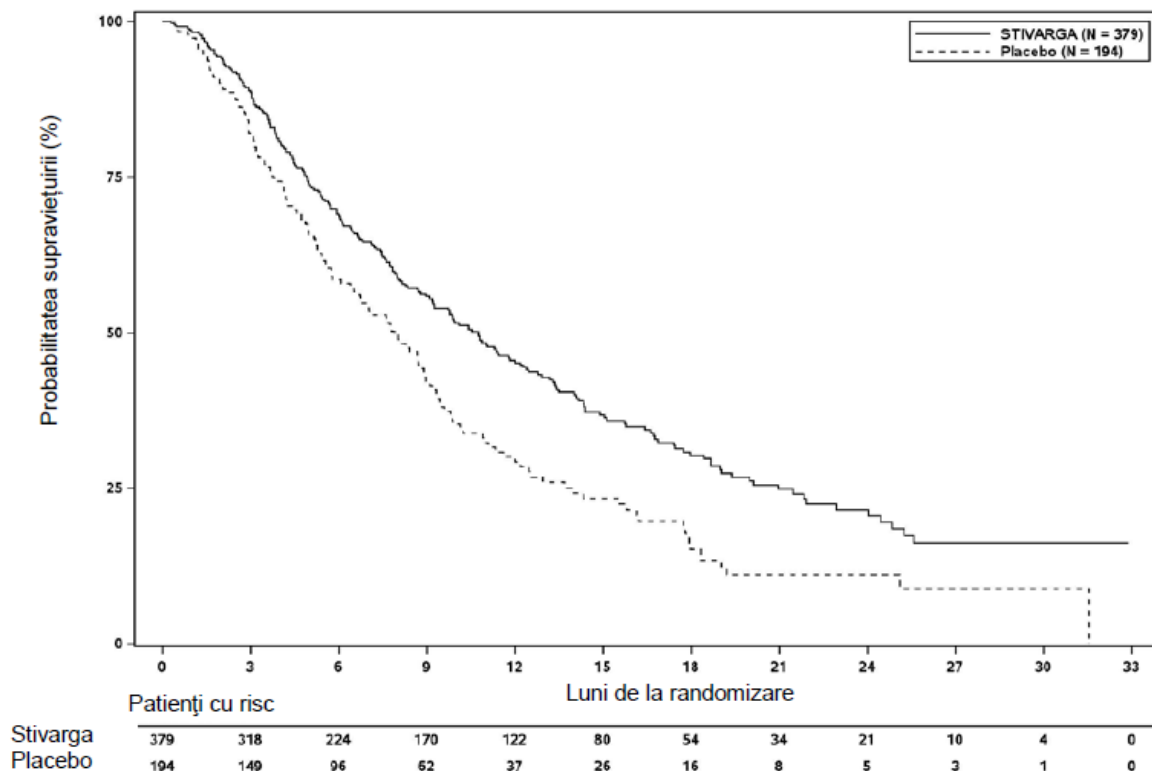


<b>Etiologia CHC</b>		
<b>Alcoolica</b>	90 (23,8%)	55 (28,4%)
<b>Hepatita B</b>	143 (37,7%)	73 (37,6%)
<b>Hepatita C</b>	78 (20,6%)	41 (21,1%)
<b>Genetic/Metabolic</b>	16 (4,2%)	6 (3,1%)
<b>Steatoza non alcoolica</b>	25 (6,6%)	13 (6,7%)
<b>Necunoscuta</b>	66 (17,4%)	32 (16,5%)
<b>Altele</b>	12 (3,2%)	4 (2,1%)
<b>Stadiul Child-Pugh</b>		
<b>A</b>	373 (98,4%)	188 (96,9%)
<b>B</b>	5 (1,3%)	6 (3,1%)

### Criteriu primar : supraviețuirea globală(SG)

Mediana SG a fost de 10,6 luni (95% CI [9,1, 12,1]) în grupul cu regorafenib și 7,8(95% CI [6,3, 8,8]) în grupul placebo, un câștig absolut de 2,8 luni în favoarea regorafenib: HR = 0,63 95% CI [0,50; 0,79], p = 0,00002. Pentru estimarea intervalului de timp a fost utilizată o metodă de reeșantionare pentru bootstrap încrederea diferenței absolute a medianelor SG. Deci, cu această metodă, mediana absolută a SG a fost estimată la 2,7 luni, cu un CI 95% cuprins între 0,8 și 5,0 luni

**Figura 1-Curba Kaplan-Meier cu privire la SG**



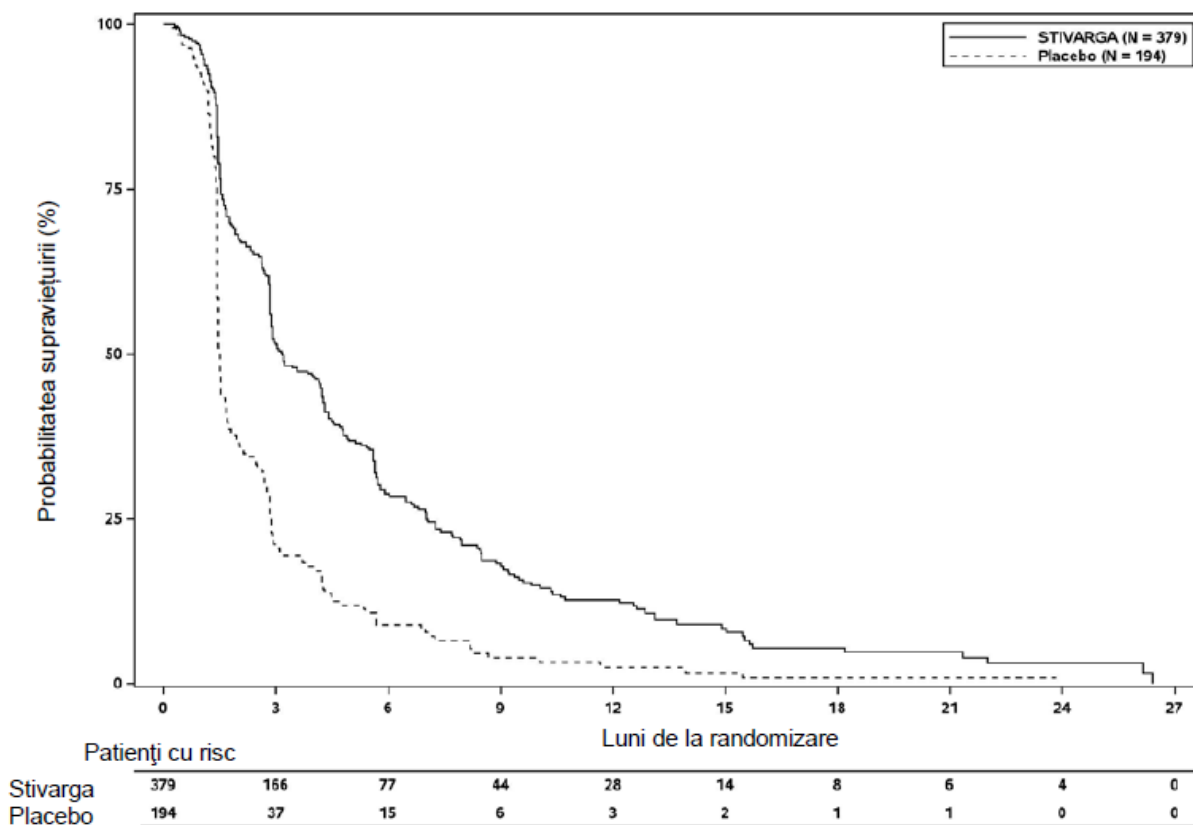




### **Criteriu secundar: supraviețuirea în absența progresiei bolii**

Mediana supraviețuirii în absența progresiei bolii estimat de investigator a fost de 3,1 luni (95% CI = [2,8, 4,2]) în grupul regorafenib și 1,5 luni (CI 95 = 1,4, 1,6) în grupul placebo, un câștig absolut de 1,6 luni.

Figura 2-Supraviețuirea în absența progresiei bolii



### **Alte criterii secundare de eficacitate**

Procentele globale de răspuns și timpii de răspuns mediani (conform mRECIST și RECIST1.1) sunt raportate în Tabelul 2 de mai jos:



**Tabelul 2: Procentele de raspuns global in studiul RESORCE**

	<b>Regorafenib</b> <b>N=379</b> <b>n(%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N=194</b> <b>n(%)</b>	<b>Diferenta [IC95%]</b>
Procentajul răspunsului global (mRECIST)	10,6 % (40/379)	4,1% (8/194)	-6,61 % [-10,84 ; -2,39]
-Răspuns complet	0,5 % (2/379)	0	-
- Răspuns parțial	10 % (38/379)	4,1% (8/194)	-
Procentajul răspunsului global(RECIST 1.1)	6,6 % (25/379)	2,6% (5/194)	-4,15 % [-7,55 ; -0,75]
-Răspuns complet	0	0	-
- Răspuns parția	6,6 % (25/379)	2,6% (5/194)	-

Durata mediană a răspunsului a fost de 3,5 luni în grupul cu regorafenib și de 2,7 luni în grupul placebo cu evaluare mRECIST și 5,9 luni în grupul cu regorafenib și 5,6 luni în grupul placebo conform RECIST1.1.

## 2. ETM bazată pe cost-eficacitate

### 2.1. NICE

Medicamentul regorafenib este **recomandat** ca opțiune terapeutică pentru pentru tratarea carcinomului hepatocelular inoperabil avansat la adulții care au avut sorafenib, numai dacă au insuficiență hepatică de gradul A Child-Pugh și un statut de performanță pentru grupul de oncologie orientală cooperantă (ECOG) de 0 sau 1, conform raportului de evaluare publicat în ianuarie 2019 .

Carcinomul hepatocelular avansat nerezecabil este în majoritatea cazurilor tratat cu sorafenib în NHS. Pentru persoanele care nu tolerează sorafenib sau a căror boală progresează pe sorafenib, singura opțiune curentă este cea mai bună asistență de susținere. Regorafenibum este o posibilă opțiune de tratament după sorafenib în loc de cea mai bună asistență de susținere.

Rezultatele studiilor clinice provin de la persoane care au carcinom hepatocelular avansat care a fost tratat cu sorafenib și care au un statut de performanță ECOG de 0 sau 1 și de insuficiență hepatică de gradul A Child-Pugh. Acest lucru arată că persoanele care au regorafenibum trăiesc mai mult decât persoanele care au cea mai bună îngrijire de susținere. Cu toate acestea, studiul nu include persoanele care nu tolerează sorafenibul sau care prezintă afecțiuni hepatice mai severe sau un statut de performanță mai sărac. Deci, nu se poate presupune că acești oameni ar obține aceleași beneficii de la regorafenib ca și oamenii din proces.

Dovezile clinice ale companiei au provenit dintr-un studiu. RESORCE (n = 573) a fost un studiu internațional, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat regorafenib (plus cea mai bună asistență de susținere) cu placebo (plus cea mai bună asistență de susținere). Studiul a inclus persoanele



ale căror boli au progresat pe sorafenib, care au avut fie 160 mg regorafenib pe cale orală o dată pe zi, în săptămânile 1 până la 3 ale fiecărui ciclu de tratament de 4 săptămâni sau cel mai bun tratament de susținere. Au fost permise până la 2 reduceri ale dozei de regorafenib din cauza toxicității (de la 160 mg la 120 mg până la 80 mg). Rezultatul principal a fost supraviețuirea globală, cu rezultate secundare, inclusiv supraviețuirea fără progresie. Comitetul a constatat că rezultatele au arătat o creștere semnificativă a supraviețuirii globale mediană semnificativă statistic de 2,8 luni pentru regorafenib (10,6 luni, interval de încredere 95% [CI] de la 9,1 până la 12 ani. 1) comparativ cu cele mai bune îngrijiri de susținere (7,8 luni, 95% CI între 6,3 și 8,8). Comitetul a remarcat că raportul de risc pentru supraviețuirea globală pentru regorafenib în comparație cu cel mai bun tratament de susținere a fost de 0,63 (95% CI între 0,50 și 0,79) și că regorafenibul a oferit un beneficiu important de supraviețuire persoanelor cu carcinom hepatocelular avansat. Supraviețuirea mediană fără progresia bolii a fost statistic semnificativ mai bună pentru regorafenib (3,1 luni, 95% CI 2,8 până la 4,2) decât pentru cel mai bun tratament de susținere (1,5 luni, 95% CI între 1,4 și 1,6).

Comitetul a remarcat că raportul de risc pentru supraviețuirea fără progresia bolii pentru regorafenib, comparativ cu cel mai bun tratament de susținere, a fost de 0,46 (95% CI 0,37-0,56), ceea ce a reprezentat un risc relativ redus progresiv pentru grupul cu regorafenib. De asemenea, scorurile privind calitatea vieții au fost, în general, similare între brațele de tratament cu diferite măsuri, inclusiv EQ-5D. Rezultatele au fost ușor mai grave pentru regorafenib decât pentru cele mai bune îngrijiri de susținere, dar aceste diferențe nu au depășit pragul "diferenței minime importante" stabilit în literatura de specialitate. Comitetul a constatat că în Marea Britanie au existat 5 centre de studii clinice, cu 20 de pacienți randomizați la tratament în 4 centre. ERG a remarcat că RESORCE a fost un studiu controlat, randomizat, de înaltă calitate, cu un risc scăzut de selecție, performanță, uzură și prejudecăți de raportare. Prin urmare, comisia a concluzionat că regorafenibul a oferit un câștig important în supraviețuirea fără progresia bolii și în general în comparație cu cea mai bună asistență de susținere. Rezultatele au fost ușor mai grave pentru regorafenib decât pentru cele mai bune îngrijiri de susținere, dar aceste diferențe nu au depășit pragul "diferenței minime importante" stabilit în literatura de specialitate.

În cazul de bază inițial al companiei, o curbă log-dependentă a fost utilizată pentru a modela supraviețuirea globală. ERG nu a fost de acord cu această alegere a curbei și a potrivirii modelelor dependente, deoarece funcția log-normal este un model de timp de eșec accelerat. ERG a considerat, de asemenea, că alegerea curbei log-normale este necorespunzătoare, pe baza sfaturilor expertului său clinic că diferența susținută de model în supraviețuirea globală dintre regorafenib și cele mai bune curbe de îngrijire de susținere dincolo de 35 cicluri a fost nerealistă într-o populație cu progres carcinom hepatocelular. În cadrul reuniunii comitetului de evaluare, expertul clinic a explicat că supraviețuirea de 5 ani sugerată de curba log-normală a fost improbabilă deoarece populația modelată era în vârstă, cu boala avansată refractară la cele mai multe tratamente anterioare. ERG a preferat curba Weibull bazată pe opinia clinică și posibilitatea de a se potrivi cu datele observate. Comitetul a menționat că acest studiu a inclus persoanele care au avut sorafenib și că populația care are regorafenib este susceptibilă să aibă rate de supraviețuire mai mici de 5 ani, deoarece acestea sunt în continuare pe calea tratamentului. Comitetul a concluzionat că curbele preferate ale companiei log-normale dependente au fost din punct de vedere tehnic incorecte și prea optimiste. A preferat utilizarea curbilor Weibull independente,



Comitetul a considerat că distribuția Weibull a rămas cea mai potrivită alegere pentru extrapolarea supraviețuirii globale, deoarece nu s-au furnizat noi dovezi în timpul consultării. Cu toate acestea, în analizele sale actualizate, compania a extrapolat supraviețuirea globală cu distribuții Gompertz și distribuții exponențiale, precum și cu distribuția Weibull. Compania a remarcat faptul că expertul clinic al ERG a considerat, de asemenea, că extrapolările Gompertz și exponențiale sunt plauzibile din punct de vedere clinic, astfel încât au oferit rezultate rentabile pentru aceste trei distribuții, combinate individual cu ipotezele actualizate. ERG a explicat că preferința sa pentru distribuția Weibull nu se baza numai pe opinia clinică a plauzibilității sale, ci și pe datele și a pericolele empirice. Comitetul a constatat că, pe baza pericolelor empirice (în special în cel mai bun braț de îngrijire de susținere), o curbă exponențială nu era adecvată și criteriul de informare Akaike / criteriul Bayesian de informare pentru Weibull se potrivea mai bine decât Gompertz cu mai mult de 5 puncte. Comitetul a menționat că nu a fost furnizată nicio altă informație din partea companiei pentru a susține utilizarea unei curbe exponențiale sau a lui Gompertz. Comitetul a reiterat faptul că Weibull a fost distribuția cea mai adecvată pentru extrapolarea supraviețuirii globale, preferând curbele Gompertz și exponențială.

Comitetul a menționat că nu a fost furnizată nicio altă informație din partea companiei pentru a susține utilizarea unei curbe exponențiale sau a lui Gompertz. Comitetul a reiterat faptul că Weibull a fost distribuția cea mai adecvată pentru extrapolarea supraviețuirii globale, preferând curbele Gompertz și exponențială. Comitetul a menționat că nu a fost furnizată nicio altă informație din partea companiei pentru a susține utilizarea unei curbe exponențiale sau a lui Gompertz. Comitetul a reiterat faptul că Weibull a fost distribuția cea mai adecvată pentru extrapolarea supraviețuirii globale, preferând curbele Gompertz și exponențială.

Comitetul a constatat că numărul persoanelor care au continuat tratamentul cu regorafenib în ciuda progresului bolii a fost ridicat în RESORCE și că întreruperea tratamentului de la timpul la tratament nu a fost echivalentă cu timpul până la progresie. Expertul clinic a explicat că acest lucru nu reprezintă o practică clinică în Anglia, deoarece 80% dintre pacienți ar opri tratamentul asupra progresiei. Ei au subliniat că numărul persoanelor care au continuat tratamentul în ciuda progresiei bolii și eficacitatea tratamentului la acești pacienți a fost incertă. Comitetul a concluzionat că rata de întrerupere a tratamentului în RESORCE este puțin probabil să reprezinte practica clinică NHS.

Compania a fost de acord că majoritatea oamenilor ar opri tratamentul dacă boala lor a progresat și a acceptat că oamenii ar avea mai puțin tratament în practică decât în RESORCE. Compania a efectuat un nou sondaj, care a investigat tratamentul post-progresie și a constatat că 8 din cei 9 respondenți vor opri tratamentul la progresie. Ca răspuns la consultări, compania a prezentat un scenariu prin care a fost aplicată o zonă în cadrul log-logistic, curba de întrerupere a timpului de tratament. Aceasta a fost ajustată pentru 80% dintre pacienții care au oprit tratamentul la sau înainte de progresie și 20% au prezentat tratament post-progresie. Acest lucru a dus la apariția unor persoane cu o medie de aproximativ un ciclu de tratament post-progresie. ERG a explicat că, deși practica curentă în Anglia poate diferi de cea din RESORCE, estimările de supraviețuire observate în RESORCE pot fi influențate de tratamentul post-progresie. Prin urmare, nu era adecvat să se includă beneficii pentru sănătate asociate tratamentului post-progresiv, ci să se excludă o parte din costurile asociate generării acestor câștiguri de sănătate.



Comitetul a concluzionat că ajustarea costurilor numai pentru 20% dintre persoanele care au avut post-progresie de tratament nu a fost adecvată.

Compania a utilizat sondaje clinice pentru a estima utilizarea resurselor asociate cu sorafenib și cea mai bună asistență de susținere. Se presupune că rezultatele sorafenibului se vor aplica și regorafenibului. Comitetul a menționat că societatea a utilizat un sondaj din 2015 cu 3 experți clinici pentru a informa utilizarea resurselor în cazul său original de bază. ERG a subliniat faptul că societatea nu a făcut referire la un studiu anterior realizat în 2007, utilizând 4 clinicieni britanici. Compania și-a reiterat preferința pentru sondajul din 2015, deoarece estimările din 2007 au precedat disponibilitatea sorafenibului și nu s-au bazat pe experiența clinică. Comitetul a considerat că noul sondaj ar fi putut produce estimări mai bune pentru brațul cu sorafenib deoarece ar lua în considerare experiența cu sorafenib. Dar a remarcat că estimările pentru cel mai bun braț de îngrijire de susținere din studiul inițial ar trebui să fie la fel de valide în comparație cu cele ale noului sondaj. Comitetul nu a fost convins de robustețea anchetelor și a remarcat numărul mic de medici implicați și variabilitatea răspunsurilor medicilor. În lipsa unor date de calitate mai bună, comisia a concluzionat că ar fi mai potrivit să se colecteze estimări din studiile 2007 și 2015 privind costurile de utilizare a resurselor de sănătate.

După consultare, societatea a prezentat un model suplimentar folosind ipotezele preferate ale comitetului, și anume:

- extrapolând supraviețuirea globală utilizând o distribuție Weibull
- punerea în comun a estimărilor privind utilizarea resurselor din anchetele din 2015 și 2007 și
- complet extracționarea întreruperii tratamentului .

De asemenea, compania:

- a utilizat o rată revizuită de spitalizări pe baza noului studiu
- presupune că 80% dintre persoane opresc tratamentul la sau înainte de progresie, doar 20% având post-progresie și
- include un aranjament comercial confidențial.

ERG a efectuat 4 analize exploratorii care au investigat efectul ipotezelor individuale asupra ICER pentru regorafenib comparativ cu cel mai bun tratament de susținere. Toate cele 4 analize au extrapolat supraviețuirea globală utilizând o distribuție Weibull și erorile corectate în modelul companiei (mai ales atunci când date suplimentare privind supraviețuirea fără progresia bolii au fost excluse în mod eronat din calcule și atunci când vizitele departamentului de urgență nu au costat):

- Analiza 1: utilizarea costurilor dozării complete (160 mg).
- Analiza 2: analiza 1, utilizând costurile bazate pe pacienții care au doza medie în RESORCE în loc de dozare completă a pachetului.
- Analiza 3: analiza 2, plus încorporarea unei constrângeri de consistență logică pentru a ține cont de curba log-logistică proiectată, de timp pentru întreruperea tratamentului și de curba generală de supraviețuire Weibull la aproximativ 4 ani.
- Analiza 4: analiza 3, plus, folosind ultima observație, a efectuat extrapolarea relativă a intensității dozei în loc de modelarea intensității relative a dozei pentru regorafenib ca în modelul companiei.



Comitetul a menționat că cele mai optimiste (analiza 4) și scenariile pesimiste (analiza 1) (din punct de vedere al consumului de medicamente), utilizând distribuția Weibull preferată de comitete și cu acordul comercial, au produs ICER pentru regorafenib comparativ cu cea mai bună îngrijire de susținere de £ 44,296 și £ 51,868 pe an de viață ajustat în funcție de calitate (QALY) câștigat, respectiv. Comitetul a fost de acord că este puțin probabil ca analiza 1 să reflecte practica clinică, deoarece au fost planificate reducerile dozei în cadrul studiului, astfel încât era mai probabil ca rata de risipă să fie redusă la minim în practica clinică. Acesta a fost de acord că cel mai plauzibil ICER ar fi între cele două cifre și probabil mai aproape de £ 44,296 decât la £ 51,868 pe QALY câștigat. Comitetul a concluzionat că cel mai plauzibil ICER.

Comitetul a recomandat utilizarea regorafenibum în NHS, pentru tratarea carcinomului hepatocelular inoperabil avansat la adulții care au avut sorafenib, numai dacă au insuficiență hepatică de gradul A Child-Pugh și un statut ECOG de performanță de 0 sau 1.

### 2.2.2. SMC

Medicamentul Regorafenibum **este acceptat pentru rambursare în Scoția** în indicația: pacienților adulți cu carcinom hepatocelular care au fost tratați anterior cu sorafenib.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, de fază III, la pacienții cu cancer hepatocelular care au progresat în tratamentul cu sorafenib, regorafenibul a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea globală în comparație cu placebo, pe fundalul celui mai bun tratament de susținere. SMC ia în considerare beneficiile unei scheme de acces la pacienți (PAS) care îmbunătățește raportul cost-eficacitate al medicamentului regorafenibum și este condiționat de disponibilitatea continuă a PAS în NHS Scoția sau de un preț de listă echivalent sau mai mic, ținând cont de punctele de vedere ale unei întâlniri cu pacienții și angajații clinici (PACE).

#### **Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului regorafenibum**

Studiul clinic Resorce un studiu de fază III randomizat, dublu-orb, controlat placebo, efectuat la pacienții cu carcinom hepatocelular care au fost tratați anterior cu sorafenib. Au avut progresie radiologică în timpul tratamentului cu sorafenib, dar trebuie să fi tolerat sorafenib ( $\geq 400$  mg zilnic pentru  $\geq 20$  din cele 28 de zile înainte de oprire). Au avut Child-Pugh A o funcție hepatică păstrată și statutul de performanță al grupului de cooperare orientală din Europa de Est (ECOG) de 0 sau 1. În decurs de 10 săptămâni de la oprirea tratamentului cu sorafenib, au fost randomizați în proporție de 2: 1 pentru a primi regorafenib (160 mg) placebo pe zi, o dată pe zi, în primele trei săptămâni ale fiecărei săptămâni de ciclu. Toți pacienții au primit, de asemenea, cea mai bună asistență de susținere (BSC). Randomizarea a fost stratificată pe zone, invazia macrovasculară (da sau nu), boala extrahepatic (da sau nu), alfa-fetoproteina ( $<400 \geq 400$  nanograme / ml) și starea de performanță ECOG (0 sau 1).

Rezultatul principal a fost supraviețuirea globală, definită de momentul de la randomizare până la moarte orice cauză, analizată în intenția de a trata toți pacienții. La analiza primară (data limită 29 februarie 2016), după o perioadă de urmărire mediană de 7,0 luni, 61% (233/379) din grupul cu regorafenib și 72% (140/194) din grupul placebo au decedat. Supraviețuirea globală mediană a fost de 10,6 luni și, respectiv, 7,8 luni; raportul de risc (HR) 0,63 (Intervalul de încredere 95% [CI]: 0,50 până la 0,79),  $p < 0,0001$ . Într-o



analiză actualizată (data limită 23 Ianuarie 2017), 77% (290/379) din grupul cu regorafenib și 87% (169/194) din grupul placebo a murit. Supraviețuirea globală medie a fost de 10,7 luni și, respectiv, 7,9 luni; HR 0,61 (95%CI: 0,50 până la 0,75),  $p < 0,0001$ .

Au fost analizate mai multe rezultate secundare supraviețuirea fără (SFP) progresia bolii [evaluată de investigatori] sau deces), timpul până la progresie (TTP, definit ca de la randomizare la progresia radiologică sau clinică a bolii anchetatorii) și rata de răspuns obiectiv (ORR) pe baza examinării radiologice evaluate de anchetatori). Porturile secundare au fost evaluate RECIST și RECIST versiunea 1.1. Regorafenibul a fost asociat cu placebo. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.

**Tabelul 3: Rezultate primare și secundare ale studiului Resource**

	Regorafenib (n=379)	Placebo (n=194)	HR (95% IC)
<b>Rezultate primare</b>			
<b>Mediana supraviețuirii globale</b>	10.6 luni	7.8 luni	0.63 (0.50 la 0.79)
<b>Rezultate secundare</b>			
<b>Mediana SFP(mRECIST)</b>	3.1 luni	1.5 luni	0.46 (0.37 la 0.56)
<b>Mediana SFP(RECIST 1.1)</b>	3.4 luni	1.5 luni	0.43 (0.35 la 0.52)
<b>Mediana TTP(mRECIST)</b>	3.2 luni	1.5 luni	0.44 (0.36 la 0.55)
<b>Median TTP(RECIST 1.1)</b>	3.9 luni	1.5 luni	0.41 (0.34 la 0.51)
<b>ORR (mRECIST)</b>	11%(40/379)	4.1% (8/194)	$p=0.0047$
<b>ORR (RECIST 1.1)</b>	6.6%(7/379)	2.6% (5/194)	$p=0.020$

*HR-indice de risc, IC-indice de confidentialitate, SFP-supraviețuire fara progresie, TTP-timpul pana la progresie, ORR-rata de raspuns obiectiv.*

### **Informații comparative de economie sanitară**

Compania a prezentat o analiză cost-utilitate care a comparat regorafenib plus cea mai bună asistență de susținere(BSC) cu BSC singur la pacienții cu CHC avansat care au fost tratați anterior cu sorafenib. BSC a constatat în tratamentul simptomatic (îngrijiri paliative) și nu a inclus nici unul chimioterapie antineoplazică, terapie hormonală sau imunoterapie. A fost utilizat un model de supraviețuire partajat, care a inclus trei stări de sănătate: supraviețuirea fără progresie(SFP), boala progresată și moartea.

Datele clinice au fost bazate pe studiul RESORCE. Curbele parametrice de supraviețuire au fost utilizate pentru a extrapola datele studiului pentru supraviețuirea globală pe orizontul de timp al modelului. Statisticile și aspectul vizual au fost utilizate pentru a selecta curba utilizată în modelul economic și, pe baza aceasta a fost aleasă curba log normală. Nu a fost necesară nicio extrapolare pentru supraviețuirea fără progresie deoarece curbele Kaplan-Meier în ambele brațe au ajuns la zero în perioada de urmărire a studiului. Durată de tratament a fost modelat pentru cohortele pacientului înainte și după progresia bolii separat.



Aceasta a fost calculată pe baza probabilității ca pacienții să întrerupă tratamentul în cadrul fiecărei stări de sănătate. Valorile utilitare au fost estimate printr-o analiză de regresie utilizând chestionarele EQ-5D-3L colectate în studiul RESORCE. Valoarea utilității aplicată stadiului de sănătate înainte de progresie a fost 0,811 și pentru post-progresie a fost 0,763.

Costurile de achiziție a medicamentelor au fost incluse în analiză, precum și costurile legate de starea de sănătate asociate cu boala subiacentă și de monitorizare, precum și costurile evenimentelor adverse.

O schemă de acces la pacienți (PAS) a fost propusă de companie și evaluată de către pacient.

Schema de evaluare a accesului (PASAG) acceptabilă pentru punerea în aplicare în NHS Scoția. În analiza cazului de bază, regorafenib a avut un raport cost-eficacitate de £ 33,444 cu PAS.

**Tabelul 4: Rezultatele analizelor de sensibilitate selectate:**

Analiza	ICER cu PAS
Orizontul de timp(3 ani)	£43,031
Nicio reducere a dozei	£40,752
Nu exista tratament post-progresiv	£30,100
Utilizarea timpului până la curba de întrerupere a tratamentului din studiul RESORCE	£37,721
Corecția de jumătate de ciclu nu este utilizată pentru costul de achiziție al regorafenibului	£35,106
Costul spitalizării după progresia pe BSC este egal cu cea pe regorafenib	£30,918
Curba Weibull pentru a extrapola supraviețuirea globală și timpul până la întreruperea tratamentului, exclude corecția pe jumătate de ciclu costurile de achiziție și de a utiliza costurile totale de pre-progresie pentru regorafenib pentru starea de sănătate pre-progresie pentru BSC	£45,408

Principalele limitări au fost:

- Valorile utilității utilizate în analiza cazului de bază apar relativ ridicate ținând seama că acesta este un medicament "sfârșit de viață", pacienții care au trebuit să progreseze pe sorafenib și având CHC avansat. Impactul utilizării unui set de valori mai mici a fost analizat într-o analiză a scenariilor care a dus la un ICER de £ 42,377 cu PAS.
- În analiza cazului de bază, compania care a prezentat modelul pentru durata tratamentului utilizând ipoteze pentru a calcula probabilitatea întreruperii tratamentului în locul utilizării timpului la abordarea de întrerupere a tratamentului, care s-ar fi bazat pe datele la nivel de pacient care erau disponibile. Utilizând curbele parametrice pentru extrapolarea timpului Kaplan-Meier la tratament datele de întrerupere au crescut ICER până la £ 37,721 cu PAS.
- Orizontul de timp de bază de 15 ani este foarte lung, dat fiind că câștigurile de sănătate în termeni de SFP și OS sunt destul de mici, toți pacienții aveau dovezi de boală progresivă în cadrul studiului și nu există linii de terapie ulterioare. Reducerea orizontului de timp la 3 ani crește ICER la £ 43,031 cu PAS.
- Compania a furnizat o analiză combinată a scenariilor care a abordat un număr de incertitudini în modelul economic. Analiza a folosit curba Weibull pentru a extrapola supraviețuirea globală și timpul



de întrerupere a tratamentului, a exclus corecția pentru jumătate de ciclu de tratament costurile de achiziție a regorafenibului și au utilizat costurile totale de pre-progresie pentru regorafenib în starea de sănătate pre-progresie pentru BSC. Această analiză a generat un ICER de £ 45.408 cu PAS.

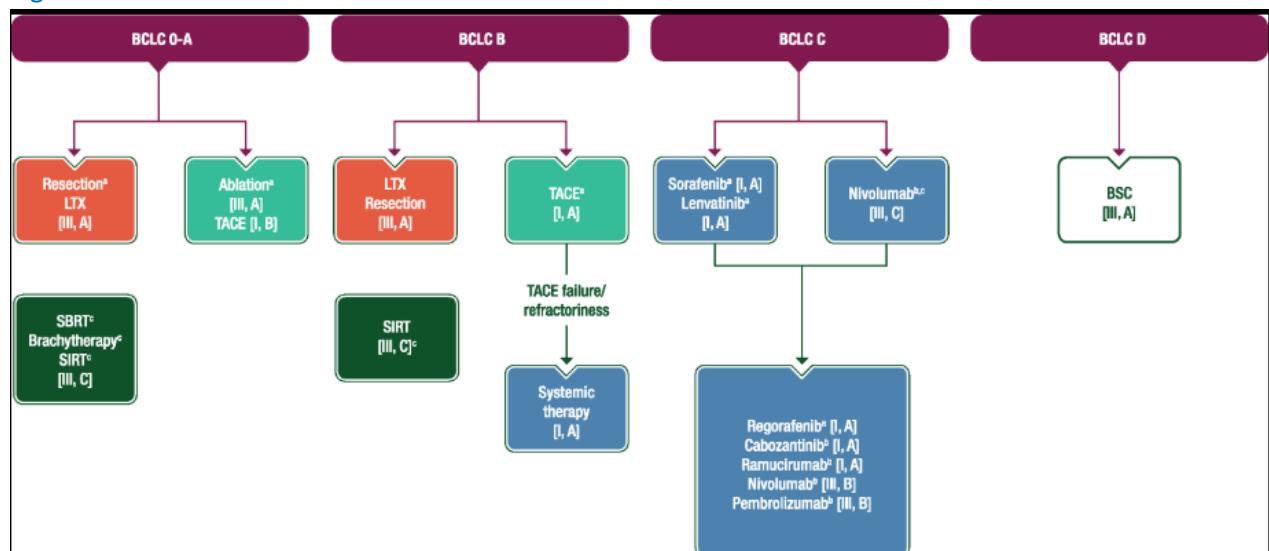
### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Regorafenibum este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia și Suedia.

### 4. GHIDUL EUROPEAN DE ONCOLOGIE

Recomandările ghidului european de oncologie intitulat „*ESMO Clinical Practice Guidelines on hepatocellular carcinoma*” publicat pe site-ul oficial al societății medicale de oncologie în data de 1 octombrie 2018 sunt prezentate în figura 1:

Figura 1



Opțiuni de tratament CHC în funcție de stadiul BCLC. BCLC-Barcelona Clinica Cancerul de ficat; BSC- cea mai bună îngrijire de susținere; CHC- carcinom hepatocelular; LTX, transplant hepatic; SBRT- radioterapie stereotactică a corpului; SIRT- radioterapie internă selectivă; TACE- chemoembolisare transarterială.

Recent, un studiu de fază III care a comparat regorafenibum (un inhibitor multikinazic care vizează kinaze similare cu sorafenib) cu placebo la pacienții care au progresat în ciuda sorafenib a raportat un beneficiu în supraviețuire (HR 0,62; P <0,0001, mOS 7,8-10,6 luni) [119]. Tratamentul a îmbunătățit supraviețuirea în toate subgrupurile de pacienți. În acest studiu, 88% dintre pacienți au fost BCLC C și 12% BCLC B, cu toții toleranți la progresul sorafenib. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă invazie macrovasculară: 70% cu răspândire extrahepatică și 45% cu AFP > 400 ng / dl. Rata de răspuns a fost de 10%, pe baza mRECIST. Tratamentul a început la 160 mg / zi (3 săptămâni / 1 săptămână oprit). Timpul



median la tratament a fost de 3,5 luni. AE a determinat reducerea dozei de 51% și întreruperea tratamentului cu 10%.

Aprobarea regorafenibum ca standard de îngrijire deschide câmpul pentru terapiile de a treia linie. Trebuie reținut totuși că majoritatea pacienților care nu sunt candidați la stadiile BCLC B-C pentru terapiile standard (TACE, sorafenib, regorafenib) sunt, în general, candidați inadecvați pentru a intra în studii clinice. Acești pacienți împreună cu cei din stadiul BCLC D trebuie să primească cea mai bună asistență / îngrijire paliativă, inclusiv gestionarea durerii, alimentației și suportului psihologic.

#### **4. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI**

##### **Regorafenibum**

Regorafenibum 40 mg comprimate filmate este condiționat în cutii care conțin trei flacoane cu 28 comprimate și au prețul cu amănuntul pe ambalaj cu TVA 10678.46 lei.

Conform RCP-ului, Regorafenibum se administrează în doze de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Costul tratamentului anual cu Regorafenibum este: 138819.98 lei (10678.46 lei x 52 săptămâni/4 săptămâni).

##### **Stadiul evolutiv al patologiei**

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Regorafenibum a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

##### **DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni**

Speranța privind supraviețuirea pentru pacienții cu carcinom hepatocelular - este de 10.6 luni, conform unui studiu clinic publicat în anul 2018.

Regorafenibum îndeplinește acest criteriu.

##### **DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni**

Conform rezultatelor studiului clinic Resorce, publicate în anul 2018, creșterea SFP a fost de 3.1 luni, astfel că, medicamentul Regorafenibum îndeplinește acest criteriu și obține punctajul aferent.

##### **DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului**



Incidența carcinomului hepatocelular (CHC) a crescut în întreaga lume în ultimii 20 de ani și se așteaptă să crească până în 2030 în unele țări, inclusiv Statele Unite, în timp ce în alte țări, cum ar fi Japonia, incidența a început să scadă. În anul 2012, cancerul hepatic a reprezentat cel de-al cincilea caz de cancer cel mai frecvent la bărbați (554 000 de cazuri noi) și al nouălea la femei (228 000 de cazuri noi) și a doua cauză cea mai comună a deceselor legate de cancer (746 000 decese estimate). Incidența variază de la 3/100 000 în țările occidentale, la 78,1 / 100 000 în Mongolia, cu cea mai mare incidență în Africa și Asia.

În Europa, în 2012, rata estimată a incidenței a fost de 10,0 la bărbați și de 3,3 la femei la 100 000 de cazuri, în timp ce rata mortalității a fost de 9,1 și respectiv 3,3 la 100 000 la bărbați și femei. Incidența CHC arată o preponderență masculină puternică și crește progresiv cu vârsta înaintată în toate populațiile. Carcinomului hepatocelular este clasificat ca boala rară și publicat pe site-ul Orphanet.

Regorafenibum **îndeplinește** acest criteriu.

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2.1. NICE/SMC – fără restricții comparativ cu RCP	15
2.2. IQWIG/GBA – nu este evaluat.	0
3. Statutul de compensare al DCI Regorafenibum în statele membre ale UE – 14 țări	25
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică* la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică *pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>85</b>

\*Conform Assessment report for Stivarga publicat de EMA din 4 iulie 2017, cap. 3,7,1, pg. 89-  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/stivarga-h-c-2573-ii-0020-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/stivarga-h-c-2573-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

## 6. PRECIZĂRI DETM

Comisia de contestații întrunită în data de 25.09.2019 a admis Contestația DAPP privind modalitatea inadecvată de calcul a punctajului pentru includerea în *Lista* de medicamente compensate a medicamentul cu DCI Regorafenibum (denumire comercială STIVARGA) (Bayer AG Germania), indicație în tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC), tratați anterior cu sorafenib.

DAPP precizează că restricțiile la care face referire raportul NICE sunt de fapt în conformitate cu RCP-ul medicamentului.

Comisia admite contestația și se decide refacerea evaluării și a raportului, ținându-se cont de faptul că evaluarea NICE s-a făcut având în vedere același studiu clinic Resource ca și evaluările realizate de



---

autoritatea HTA din Franța (Haute Autorité de santé =HAS) și SMC precum și de celelalte argumente aduse de companie.

## **7. CONCLUZIE**

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, **medicamentul Regorafenibum** întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

## **8. RECOMANDĂRI**

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Regorafenibum indicat „ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib ” și care prezintă insuficiență hepatică de gradul A Child-Pugh și un indice de performanță ECOG de 0 sau 1.

**Director DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

