

**MONOGRAFIA
SINTESI**

Medicinale STIVARGA (regorafenib)

**Epatocarcinoma,
(II linea, in progressione dopo sorafenib)**

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Indicazione autorizzata AIFA:

Stivarga è indicato in monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da epatocarcinoma (Hepato Cellular Carcinoma, HCC) precedentemente trattato con sorafenib. (AIFA Determina n. 1399/2018). (18A06064) (GU Serie Generale n.223 del 25-09-2018)).

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Sono disponibili i risultati dello studio **RESORCE** (NCT01774344, Bruix 2017), condotto in 152 centri di 21 paesi del mondo, multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di regorafenib (più Best Supportive Care, BSC) rispetto a placebo (più BSC) in 573 pazienti con epatocarcinoma in progressione radiologica dopo trattamento con sorafenib.

Lo studio aveva numerosi e stringenti criteri di selezione dei pazienti.

Tra i principali criteri di inclusione: -HCC di stadio BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) C o B; - con una progressione radiologica documentata durante trattamento con sorafenib come documentato dalle study-specific radiology charter –che avevano tollerato un precedente trattamento con sorafenib, definito come: assunzione di sorafenib per almeno 20 dei 28 giorni precedenti l'interruzione a una dose di almeno 400 mg al giorno; - con buona funzionalità epatica, pari a Child-Pugh A; - con Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 0 o 1; - che non avevano avuto trattamenti locali o locoregionali per lesioni intraepatiche nelle 4 settimane precedenti l'assunzione della prima dose del farmaco; - con adeguata funzionalità epatica, midollare e renale; - con GFR ≥ 30 mL/min/1.73 m²; - con speranza di vita di almeno 3 mesi.

Tra i principali criteri di esclusione: - pazienti che avevano effettuato un trapianto epatico, o candidabili a trapianto; - precedente trattamento sistemico (qualsiasi eccetto sorafenib) per HCC; - con interruzione di sorafenib per tossicità; - con varici esofagee a rischio di sanguinamento e non in trattamento con interventi medici convenzionali; - con metastasi cerebrali o tumori meningei (anamnestici o sintomatici); - con insufficienza cardiaca congestizia di classe NYHA ≥ 2 , con angina instabile, con infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti la randomizzazione, con aritmia in trattamento con terapia antiaritmica, con ipertensione non controllata; - con feocromocitoma; - con ascite non controllata, effusioni pleuriche o ascite che causano dispnea (di grado ≥ 2 in scala NCI-CTCAE version 4.0), proteinuria persistente di grado >3 , infezioni in corso di grado >2 , sanguinamento clinicamente significativo di grado ≥ 3 entro 30 gg dalla randomizzazione, con eventi tromboembolici nei 6 mesi precedenti l'inizio del trattamento; -ogni altra condizione medica o patologia che possa mettere a rischio la sicurezza del paziente o la sua compliance allo studio.

I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a regorafenib+ BSC (n.379) o placebo+BSC (n.194), stratificando per: regione geografica (Asia vs resto del mondo), invasione macrovascolare (si vs no), malattia extraepatica (si vs no), concentrazione di α -fetoproteina (< 400 ng/mL vs ≥ 400 ng/mL), ed ECOG PS (0 vs 1).

I pazienti dovevano ricevere 160 mg di regorafenib (4 compresse da 40 mg) per via orale o placebo una volta giorno per le prime 3 settimane di ogni ciclo di 4 settimane. Il trattamento era continuato fino alla progressione della malattia come definito da mRECIST, progressione clinica (definita come un punteggio di ECOG PS ≥ 3 o deterioramento sintomatico, incluso un aumento dei test di funzionalità epatica), morte, tossicità inaccettabile, ritiro del consenso da parte del paziente o decisione dal medico curante.

Endpoint Primario: sopravvivenza globale (OS) nella popolazione ITT. Secondari: sopravvivenza libera da malattia (PFS), tempo alla progressione (TTP); ORR in pazienti con risposta completa o parziale.

L'ipotesi dello studio era dimostrare un incremento della mediana di sopravvivenza di almeno 3,4 mesi, da 8 mesi (braccio di controllo) a 11,4 mesi (braccio sperimentale), corrispondente ad un aumento del 43%.

Sono stati sottoposti a screening 843 pazienti, ma soltanto 573 sono stati randomizzati. L'età media dei pazienti era di 62 anni; la maggior parte (**66%**) aveva ECOG=0, era di sesso maschile (88%), di classe **Child-Pugh A (98%)**, di stadio **BCLC=C (circa 87%)**.

La mediana della durata del trattamento in studio era di 3,6 mesi (IQR 1,6-7,6) con regorafenib e 1,9 mesi (1,4-3,9) con placebo. Escludendo i ritardi nel trattamento o le interruzioni, il 49% ha ricevuto la dose di regorafenib prevista dal protocollo (160 mg/giorno) senza riduzioni.

A un follow-up mediano di 7 mesi, 373 (65%) dei 573 pazienti randomizzati erano deceduti, 233/379 (61%) in regorafenib e 140/194 (72%) in placebo. La mediana della OS è stata 10,6 mesi (95% CI 9,1-12,1) con regorafenib e 7,8 mesi (6,3-8,8) con placebo, con un guadagno assoluto di 2,8 mesi, corrispondente ad un incremento del 36% (HR 0,63 [95% CI 0,50-0,79]; $p < 0,0001$). La mediana della PFS secondo mRECIST era 3,1 mesi (95% CI 2,8-4,2) con regorafenib e 1,5 mesi (1,4-1,6) con placebo (+ 1,6 mesi).

Si sono verificati eventi avversi correlati al farmaco (treatment-emergent drug-related) nel 93% dei pazienti che hanno ricevuto regorafenib e nel 52% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Eventi avversi correlati al farmaco di grado ≥ 3 si sono verificati nel 51.9% del braccio regorafenib (n.194/374, di cui 173 di grado 3, 14 di grado 4 e 7 di grado 5) e nel 17.6% del braccio placebo (n.34/193, di cui 31 di grado 3, 1 di grado 4 e 2 di grado 5). Eventi avversi correlati al farmaco hanno causato interruzioni o riduzioni della dose nel 54% dei pazienti nel gruppo regorafenib e nel 10% di quelli nel gruppo placebo, e sospensioni del trattamento (discontinuations) nel 10% dei pazienti nel gruppo regorafenib e 4% di quelli nel gruppo placebo. I più frequenti ($> 20\%$) eventi avversi di qualunque grado correlati al farmaco sono stati, in regorafenib e placebo rispettivamente: - reazione cutanea mano-piede (52% vs 7%), - diarrea (33% vs 9%), - astenia (29% vs 19%), - ipertensione (23% vs 5%), - anoressia (24% vs 6%).

La valutazione di qualità di vita non ha mostrato alcun vantaggio a favore di regorafenib sulle scale generali (EQ-5D e FACT general) ed un peggioramento statisticamente significativo, corrispondente a circa il 50% della MID (minimally important difference) sulle scale FACT-hep e Trial Outcome Index.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2019): Regorafenib è raccomandato come una opzione per il trattamento del Ca epatico avanzato non resecabile in adulti che sono stati precedentemente trattati con sorafenib, solo se: -hanno una classe Child-Pugh grado A e un ECOG PS di 0 o 1, e -la ditta fornisce il farmaco in accordo al commercial arrangement.

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2018): Ne accetta l'uso nel NHS Scotland in monoterapia per pazienti adulti con ca epatocellulare che sono stati precedentemente trattati con sorafenib, condizionato al mantenimento del PAS per il NHS Scotland o alla determinazione di un prezzo equivalente o più basso

National Centre for Pharmacoeconomics Ireland (NCPE) : non valutato al 7 maggio 2019.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2018): la Commissione raccomanda il rimborso condizionato di Regorafenib (Stivarga) per pazienti con HCC non resecabile che sono stati precedentemente trattati con sorafenib, solo a condizione che la costo-efficacia sia migliorata ad un livello accettabile.

Haute Autorité de Santé (HAS, 2018) : Nei pazienti in buono stato generale (ECOG 0-1), una funzionalità epatica preservata (Child-Pugh A) e che hanno ben tollerato un precedente trattamento con sorafenib, la Commissione considera che Stivarga apporti un beneficio clinico aggiuntivo MINORE (ASMR IV), tenendo conto: della dimostrazione di superiorità di regorafenib associato alla BSC, rispetto a placebo associato a BSC, in una popolazione molto selezionata e non rappresentativa della popolazione trattata a questo stadio della malattia, - con un modesto guadagno in termini di OS (+2,8 mesi) senza dati robusti sulla qualità di vita, - di un peggioramento del profilo di sicurezza, soprattutto in termini di eventi avversi legati al trattamento di grado ≥ 3 (51.9% vs 17.6%). Nelle altre situazioni cliniche previste dall'indicazione: Non valutabile.

Regione Emilia Romagna. GRFo (Determinazione Determina Num. 19842 del 28/11/2018): La CRF, dopo aver valutato e discusso le prove di efficacia e sicurezza del farmaco per la nuova indicazione, inserisce in PTR l'estensione di indicazione per il trattamento in monoterapia dei pazienti adulti affetti da epatocarcinoma (Hepato Cellular Carcinoma, HCC) in progressione dopo un precedente trattamento con sorafenib, secondo i criteri previsti da Registro AIFA. La CRF suggerisce che il trattamento avvenga

nell'ambito di un'unità di valutazione che garantisca: - la gestione multidisciplinare di tale patologia, da parte degli specialisti coinvolti (oncologo, epatologo, gastroenterologo, infettivologo, radioterapista, etc) che comprenda la prescrizione, il follow-up e gli eventi avversi; - l'inserimento dei dati prescrittivi nel DB oncologico anche ai fini di garantire un uso appropriato delle risorse. Considerata la bassa numerosità della casistica, la complessità della terapia e la possibilità di dover gestire in acuto eventi avversi gravi, la CRF ritiene che la centralizzazione della prescrizione potrebbe favorire l'uso più appropriato e sicuro del farmaco. Suggerisce quindi alle Direzioni Sanitarie di individuare un team multidisciplinare di riferimento per provincia.

AIFA – Valutazione innovatività febbraio 2018: Si può attribuire una innovatività condizionata a Stivarga in considerazione del: bisogno terapeutico massimo (assenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione) ; valore terapeutico aggiunto moderato (maggiore efficacia in termini di OS con rilevanza clinica moderata e limitata in alcuni sottogruppi, con un importante profilo di tossicità); qualità delle evidenze alta (trial clinico randomizzato in doppio cieco senza *downgrading*).

Due articoli che valutavano la costo-efficacia di regorafenib in pazienti con HCC in progressione dopo sorafenib (Shlomei et al 2018, Parikh et al 2017) concludono che il farmaco (al prezzo USA 2017) rispetto alla BSC non è costo-efficace alle soglie comunemente accettate, stimando valori di ICER per QALY superiori a 200.000 dollari. Lo studio di Parikh 2017, in una analisi cost-threshold, afferma che il farmaco al costo di 67\$ a compressa avrebbe un ICER di 100.000 dollari.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

In base al numero molto limitato di pazienti per i quali il trattamento sarebbe proponibile, si ipotizza un massimo di circa 10-15 pazienti/anno in Regione da trattare con regorafenib.

Il costo del trattamento con regorafenib per singolo paziente è di circa € 5.200, assumendo una mediana di trattamento di 3,1 mesi (pari alla PFS dello studio registrativo).

Assumendo un totale di circa 10-15 pazienti/anno da trattare, il costo stimato a livello regionale è pari a circa € 52.500-79.000.

*I dati dei costi si riferiscono a maggio 2019 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base delle evidenze di efficacia e sicurezza oggi disponibili (modesto beneficio sulla OS, quasi nullo di PFS, modesto peggioramento degli score di qualità di vita in un gruppo molto selezionato di pazienti con HCC in progressione dopo sorafenib, scarsamente rappresentativo della popolazione con questo stadio di malattia, e consistente aumento della tossicità rispetto a placebo), e tenendo in considerazione LG europee ed internazionali, unitamente a report di HTA e al parere degli esperti, la Commissione propone:

- di riservare l'uso di regorafenib (associato alla best supportive care) a un sottogruppo estremamente selezionato di pazienti adulti affetti da epatocarcinoma (HCC) in progressione dopo un precedente trattamento con sorafenib, bene informati sul bilancio benefici/rischi, in soggetti le cui caratteristiche cliniche siano rigorosamente sovrapponibili a quelle dei pazienti inclusi nel trial registrativo (es. con PS 0-1, con funzionalità epatica conservata Child-Pugh A, che hanno ben tollerato il precedente trattamento con sorafenib) e rispondenti ai criteri previsti da Registro AIFA.

Ad oggi non ci sono dati clinici circa il rapporto benefici/rischi dell'uso di regorafenib in pazienti con HCC in progressione dopo sorafenib che abbiano uno stato di salute compromesso, una funzionalità epatica alterata o che non abbiano ben tollerato il precedente trattamento con sorafenib.

Data la complessità della gestione dei pazienti con HCC avanzato, anche in relazione all'importante profilo di tossicità dei trattamenti sistemici attualmente disponibili (sorafenib e regorafenib) si raccomanda di valutare l'appropriatezza della prescrizione del trattamento sistemico nell'ambito dei Gruppi Interdisciplinari di Cure per i tumori epatici coinvolgendo anche, se possibile, esperti di cure palliative.

PROPOSTE DI MONITORAGGIO

L'appropriatezza prescrittiva di regorafenib in seconda linea per pazienti con HCC verrà monitorata attraverso la valutazione regionale periodica delle schede del Registro AIFA.

In accordo tra la Rete Oncologica Regionale e la Commissione Oncologica Regionale di seguito l'elenco delle Aziende abilitate alla prescrizione:

Centri ospedalieri e/o a direzione universitaria (rete oncologica) - Oncologia

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – Gastroenterologia

AOU Maggiore della Carità di Novara – Medicina Interna

AO S. Croce e Carle di Cuneo – Medicina Interna