



Opinia nr 104/2020

z dnia 10 września 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib), we wskazaniu **niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: **niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.**

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: **niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.**

W zakresie oceny klinicznej odnaleziono 3 badania i 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia. Wyniki badania Gianoukakis 2018 wykazały, że terapia lenwatynibem, u chorych ze zróżnicowanymi nowotworami tarczycy, wiąże się ze znamienne dłuższym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w porównaniu z placebo (19,4 vs 3,7 miesiąca), a mediana czasu trwania ogólnej odpowiedzi (DOR) wśród pacjentów LEV (z odpowiedzią całkowitą lub częściową) wynosiła 30 m-cy. Rak brodawkowaty był zdiagnozowany u 146 chorych włączonych do dwóch z kohort analizowanych w badaniu Kish 2020. Odsetek odpowiedzi (ORR) dla kohorty nr 1 liczącej 71 chorych (w tym 44 z rakiem brodawkowatym), dla LEV zastosowanego w I linii leczenia wynosił 64,8%. W kohorcie 2 liczącej 181 chorych (w tym 102 z rakiem brodawkowatym) ORR, dla LEV w I linii, wynosił 53,6%, podczas gdy ORR dla terapii zastosowanych w drugiej linii leczenia wynosił 15,5%. W tej grupie (kohorta 2) odnotowano ponadto medianę PFS równą 14-m-cy oraz dwuletni OS na poziomie 66,9%.

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Lenvima. Odnalezione wytyczne potwierdzają, że lenwatynib jest zalecany w terapii chorych z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym brodawkowatym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Na podstawie



analizy treści wytycznych klinicznych, należy również stwierdzić, że alternatywną technologię dla wnioskowanego leku stanowi sorafenib.

Lenwatinib i sorafenib są skuteczne w porównaniu z placebo w zakresie dłuższego przeżycia wolnego od progresji choroby. Jednocześnie brak jest dowodów naukowych bezpośrednio porównujących te terapie, co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie. Ocena pośrednia wykazuje jednak większe korzyści z zastosowania LEV względem SOR biorąc pod uwagę PFS. Profil bezpieczeństwa obu leków określono jako akceptowalny i porównywalny, chociaż LEV zdaje się w większym stopniu powodować nadciśnienie tętnicze.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatinib), tabletki á 4 mg oraz á 10 mg; we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - raki zróżnicowane (DTC, differentiated thyroid cancer):
 - rak brodawkowaty (PTC, papillary thyroid cancer),
 - rak pęcherzykowy (FTC, follicular thyroid cancer),
 - rak z komórek Hurthla (HCC, Hürthle cell carcinoma); wiele publikacji zalicza HCC jako jeden z rodzajów raka pęcherzykowego, jednak autorzy nowej klasyfikacji WHO uznali dowody, że gruczolaki i raki oksyfilne (synonimy: onkocytarne, Hurthle cell) są odrębnymi nowotworami i nie powinny być traktowane jako wariant FTC,
 - rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2-5%),
- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę,
 - rak rdzeniasty (5%),

Innym rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak, najczęściej strefy brzeżnej systemu MALT (z komórek B), który jest odmianą złośliwego chłoniaka nieziarnicznego.

Etiologia i patogeneza

Na występowanie nowotworów tarczycy mają wpływ:

- Dostępność jodu w środowisku – na terenach ubogich w jod przewaga częstości występowania raka brodawkowego nad rakiem pęcherzykowym zmniejsza się;
- Ekspozycja na promieniowanie jonizujące – jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka brodawkowego, szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii;
- Uwarunkowania genetyczne.

Nowotwór z komórek Hurthla (HCC) występuje częściej na terenach bogatych w jod oraz u osób po napromienianiu szyi.

Epidemiologia

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/ 100 000/ rok u mężczyzn. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. a 50. r.ż. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 zachorowań wystąpiło u mężczyzn i 2924 u kobiet. W ciągu ostatnich dwóch dekad liczba zachorowań znacząco wzrosła.

Według danych zamieszczonych na stronie orphan.net zróżnicowany rak tarczycy (DTC) jest najczęstszym nowotworem tarczycy. Roczna zapadalność na ten typ nowotworu wynosi 1/10 000 mieszkańców. Około 90% przypadków stanowi nowotwór brodawkowy. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego. Rak oporny na terapię jodem promieniotwórczym występuje u 2/3 pacjentów z przerzutami odległymi, u których nie osiągnięto całkowitej odpowiedzi podczas terapii jodem. Taki stan występuje niezwykle rzadko i dotyczy 4-5 osób/mln populacji (około 250 osób rocznie we Francji).

Rokowanie

Przebieg naturalny raka brodawkowego ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześnie. O ile w większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat. Około 5 – 15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI, w tym 66% przeżywa 5 lat oraz 10% ok. 10 lat. Rokowanie w zróżnicowanych rakach tarczycy (DTC) jest lepsze u młodszych chorych.

Wzrost raków zróżnicowanych jest wolny, co może prowadzić do fałszywego przekonania o łagodnym charakterze guzka. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest już znacząco gorsze i mimo leczenia tylko 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejedochwytnych przerzutów odległych.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Uwzględniając powyższe oraz wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną może stanowić sorafenib. Lek ten nie jest finansowany analizowanym wskazaniu.

W rekomendacji NICE 2018 wskazano, że lenwatinib i sorafenib stanowią obecnie jedyne opcje leczenia progresywnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy dla pacjentów po przebytej operacji i terapii jodem radioaktywnym. Dla chorych, u których nie można zastosować sorafenibu lub lenwatinibu, BSC stanowi jedyną formę terapii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Lenvima jest lekiem zawierającym lenwatinib, który jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor; VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) oraz VEGFR3 (FLT4), oprócz innych kinaz tyrozynowych uczestniczących w szlakach proangiogennych i onkogennych, w tym receptory dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor; FGF) FGFR1, 2, 3 oraz 4, czy receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet derived growth factor; PDGF) PDGFR α , KIT oraz RET. Ponadto lenwatinib wykazał selektywne, bezpośrednie działanie antyproliferacyjne w liniach komórek wątrobowych zależnych od aktywacji sygnalizowania FGFR, co wiąże się z hamowaniem sygnalizowania FGFR przez lenwatinib.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Lenvima jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii i w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym;
- jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu.

Oceniane wskazanie jest zgodne, ale węższe od wskazania rejestracyjnego i uwzględnia niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy.

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

W przeprowadzonym przeglądzie odnaleziono 3 badania i 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia:

- Gianoukakis 2018 (wyniki z fazy przedłużonej badania SELECT) – randomizowane badanie III fazy (z uwzględnieniem wyników dla fazy przedłużonej), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lenwatynibu (LEV) w porównaniu z placebo (PLC) u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy. Do badania włączono 392 pacjentów, w tym 261 do grupy LEV oraz 131 do grupy PLC.
- Kish 2020 – wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniające skuteczność lenwatynibu (LEV) w pierwszej linii leczenia oraz późniejszej terapii, wśród pacjentów ze zdiagnozowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy. Pacjenci (N=252) podzieleni zostali na dwie kohorty:
 - kohorta 1: pacjenci leczeni LEV przez cały okres obserwacji (n=71),
 - kohorta 2: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię LEV, lecz ją przerwali i rozpoczęli terapię innym preparatem ramach II linii (n=181).
- Kim 2019 – retrospektywny przegląd kart pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, leczonych przez ≥ 6 miesięcy lenwatynibem i sorafenibem (SOR) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Przeanalizowano dokumentację medyczną 71 pacjentów leczonych w jednym ośrodku (32 LEV, 48 SOR) by ocenić bezpieczeństwo leczenia.
- Kawalec 2016 – przegląd systematyczny, w którym oceniano lenwatynib i sorafenib w leczeniu dorosłych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym.
- Donato 2018 – przegląd systematyczny dowodów dotyczących stosowania nowych metod terapii w leczeniu zaawansowanego, agresywnego, zróżnicowanego raka tarczycy, w tym LEV i SOR.

Skuteczność kliniczna

Gianoukakis 2018 (wyniki z fazy przedłużonej badania SELECT)

Zaktualizowana analiza danych dla badania SELECT oceniała główne punkty końcowe:

- czas trwania ogólnej odpowiedzi - DOR
- przeżycie wolne od progresji - PFS

W badaniu wykazano, że terapia LEV spowodowała znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z PLC:

- Mediana PFS, LEV vs PLC: 19,4 vs 3,7 miesiąca; HR = 0,24; (99% CI: 0,17; 0,35, p <0,0001).

Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami otrzymanymi w pierwotnym badaniu SELECT (wówczas dla tego porównania uzyskano mediany odpowiednio: 18,3 oraz 3,6 miesiąca).

W fazie przedłużonej badania SELECT mediana czasu trwania ogólnej odpowiedzi (DOR) dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie LEV (częściową lub całkowitą) wynosiła 30,0 miesięcy (95% CI: 18,4–36,7) i była podobna we wszystkich analizowanych podgrupach, z wyjątkiem pacjentów z większym rozmiarem guza oraz z przerzutami do mózgu i wątroby, u których wykazano krótszy DOR (dane dot. DOR nie były dostępne w analizie pierwotnej).

Kish 2020 – rzeczywista praktyka kliniczna

W obu kohortach oceniono:

- rzeczywisty odsetek obiektywnych odpowiedzi - ORR

Dla kohorty 2 oceniono:

- przeżycie wolne od progresji - PFS
- przeżycie całkowite - OS

Rak brodawkowaty tarczycy był zdiagnozowany u 44 osób w kohorcie 1 oraz u 102 osób w kohorcie 2. Uzyskano następujące wyniki w poszczególnych kohortach:

- Kohorta 1:
 - ORR dla LEV: 64,8%,
- Kohorta 2:
 - ORR dla LEV zastosowanego w I linii leczenia: 53,6%,
 - ORR dla terapii zastosowanych w drugiej linii leczenia: 15,5%,
 - Mediana PFS dla LEV w I linii leczenia wyniosła: 14,0 miesięcy (95%CI: 12,7; 15,0),
 - OS 12-, 18- i 24-miesięczny od rozpoczęcia leczenia LEV w I linii wynosił odpowiednio 92,8%, 81,5% i 66,9%.

Kawalec 2018

W porównaniu pośrednim LEV i SOR wykazano wyższą skuteczność LEV w porównaniu z SOR w zakresie wydłużenia PFS:

- HR=0,36; (95%CI: 0,22; 0,57, p<0,05)

Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, tj. OS: HR=0,77 (95%CI: 0,44; 1,35), oceny odpowiedzi wg korzyści względnej RB=1,72 (95%CI (0,15; 19,40) oraz kontroli choroby RB=0,98; (95%CI 0,74; 1,31).

Donato 2018

Skuteczność lenwatinibu w populacji ze zróżnicowanym rakiem tarczycy oceniano na podstawie badania SELECT (najważniejsze wyniki przytoczono powyżej). Autorzy przeglądu wskazali, że korzyści ze stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) w zakresie poprawy OS nie zostały jeszcze dowiedzione.

Bezpieczeństwo kliniczne

Kim 2019

W grupie LEV najczęstszymi działaniami niepożądanymi (z częstością powyżej 40%) były:

- biegunka (82,6%),
- nadciśnienie (78,3%),
- reakcja skórna dłoni i stóp (56,5%),
- utrata masy ciała (52,2%),
- białkomocz (47,8%),
- anoreksja (43,5%).

W grupie SOR najczęstszymi działaniami niepożądanymi (z częstością powyżej 40%) były:

- reakcje skórne dłoni i stóp (87,5%),
- biegunka (62,5%),
- jadłowstręt (60,4%),
- łysienie (56,3%),
- zapalenie błon śluzowych (52,1 %),
- utrata masy ciała i uogólnione osłabienie (po 50%)
- nadciśnienie (43,8%).

Częstość występowania: reakcji skórnych dłoni i stóp, łysienia i wysypki była istotnie niższa (odpowiednio: $p=0,003$, $p=0,017$ i $p=0,017$) u pacjentów leczonych LEV w porównaniu z pacjentami leczonymi SOR.

Częstość występowania: nadciśnienia tętniczego, wydłużonego odstępu QT w zapisie EKG i białkomoczu była istotnie wyższa (odpowiednio: $p=0,006$, $p=0,038$ i $p<0,001$) u pacjentów leczonych LEV w porównaniu z leczonymi SOR.

W badaniu odnotowano 2 zgony wśród pacjentów leczonych LEV i 5 zgonów wśród pacjentów leczonych SOR. Wszystkie zgony były spowodowane postępowaniem choroby i uznano je za niezwiązane z leczeniem. Żaden z pacjentów leczonych LEV nie przerwał leczenia z powodu progresji choroby, natomiast 35,4% pacjentów leczonych SOR musiało przerwać leczenie z tego powodu.

Kawalec 2018

W przeglądzie wskazano, że profil bezpieczeństwa ocenianych technologii (LEV i SOR) był zbliżony. Nie uzyskano wyników istotnych statystycznie dla zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Znamienną różnicę na korzyść sorafenibu odnotowano jednak w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: RR=1,69 (95% CI: 1,69; 9,6). U leczonych LEV względem SOR częściej występowało nadciśnienie tętnicze, natomiast rzadziej łysienie.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Lenvima do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych lenwatynibu należą: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, krwotok, nadciśnienie, niedociśnienie, dysfonia, biegunka, bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha, wymioty, nudności, zapalenie w obrębie jamy ustnej, ból w obrębie jamy ustnej, zaparcie,

niestrawność, suchość w ustach, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, niedobór albumin we krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka, łysienie, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból w obrębie kończyn, ból mięśniowo szkieletowy, proteinuria, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy.

Ponadto jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wskazano: nadciśnienie, tętniak i rozwarstwienie tętnicy, proteinuria, hepatotoksyczność, niewydolność nerek oraz zaburzenie czynności nerek, biegunka, zaburzenia czynności serca, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii/zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, krwotoki, perforacja przewodu pokarmowego oraz utworzenie się przetoki, przetoka poza układem pokarmowym, wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG, zaburzenie supresji hormonu tyreotropowego/zaburzenia czynności tarczycy oraz powikłania gojenia ran.

Odnaleziono ponadto:

- dokument EMA nt. planu zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) dla leku Lenvima z 2015 roku oraz informacje o dopuszczeniu do obrotu leku Lenvima z 2018 roku. W przeglądzie zawarte są informacje o najczęstszych działaniach niepożądanych i które mogą występować u więcej niż 3 na 10 osób. Należą do nich: to nadciśnienie (wysokie ciśnienie krwi), biegunka, zmniejszenie apetytu i masy ciała, zmęczenie, nudności (mdłości), białkomocz, zapalenie jamy ustnej (zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), wymioty, zaburzenia mowy, bóle głowy i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka i drętwienie dłoni i stóp;
- informację w bazie ADRR o 2694 zgłoszeniach przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych do 15 sierpnia 2020 r. dla produktu leczniczego Lenvima. Zgłoszenia dotyczyły wszystkich wskazań do stosowania leku;
- Informację w bazie VigiAccess o 6276 zgłoszeniach reakcji niepożądanych dla produktu leczniczego Lenvima. Najczęściej dotyczyły: zaburzeń żołądkowo-jelitowych, działań wynikających z drogi podania oraz nieprawidłowości w badaniach biochemicznych.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano we wnioskowanym wskazaniu, można uznać, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- W żadnym z włączonych badań nie przedstawiono wyników odnoszących się bezpośrednio do ocenianego wskazania: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy. Przedstawione wyniki dotyczą szerszej populacji – zróżnicowanych nowotworów tarczycy.
- W badaniu Kish 2020 u części pacjentów zastosowano zmniejszoną dawkę LEV w porównaniu z dawką zarejestrowaną w ChPL. Najczęstszym powodem redukcji była toksyczność leku. Nie podano powodów zastosowania redukcji dawki dla wszystkich pacjentów.
- W badaniu Kim 2019 zastosowano mniejszą dawkę LEV niż zalecana w ChPL (20 mg vs. 24 mg). Powodem redukcji dawki były względy ekonomiczne. W badaniu brała udział populacja azjatycka.

- Wiarygodność analizy Gianoukakis 2018 jest ograniczona brakiem oceny jakości życia. Uniemożliwia to pełną ocenę korzyści wynikających z długotrwałego leczenia lenwatynibem pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.
- Przegląd Donato 2018, stanowił przegląd niskiej jakości. Uzyskał on jedynie 6 punktów na 16 możliwych do uzyskania (należy wziąć jednak pod uwagę, iż 4 punkty zostały odjęte z powodu braku przeprowadzenia metaanalizy, która w przypadku rozpatrywanego problemu, nie była możliwa). Punktację obniżono ze względu na brak szczegółowych informacji o wynikach przeprowadzonego wyszukiwania. Jednocześnie w przeglądzie nie przeprowadzono oceny ryzyka popełnienia błędu w badaniach.

Efektywność technologii alternatywnych

W rekomendacji NICE 2018 wskazano, że na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność sorafenibu (SOR) względem lenwatynibu (LEV). Wyniki badań klinicznych SOR vs placebo oraz LEV vs placebo wskazują na ich porównywalną skuteczność w zakresie wydłużenia czasu bez progresji choroby, przy czym wyższy wskaźnik odpowiedzi obserwowano u pacjentów leczonych lenwatynibem. Wskazuje się, iż uzyskanie odpowiedzi przekłada się na poprawę objawów, co wpływa na jakość życia pacjenta. Zarówno dla SOR i LEV raportowano poprawę w zakresie oceny przeżycia całkowitego względem placebo, jednocześnie wyniki obarczone są dużą niepewnością.

W przeglądzie Kawalec 2016 wskazano, że istnieją dowody wskazujące na skuteczność SOR i LEV w leczeniu pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RR-DTC), z istotną statystycznie różnicą w PFS. Profil bezpieczeństwa obu leków był akceptowalny i porównywalny, chociaż LEV zdaje się w większym stopniu zwiększać nadciśnienie tętnicze. Problem ten wymaga jednak dalszych badań. Podkreślono ponadto, że istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych bezpośrednio porównujących LEV i SOR.

W przeglądzie Donato 2018 wykazano przewagę SOR względem PLC w zakresie PFS (mediana odpowiednio: 10,8 vs 5,8 miesiąca) i odpowiedzi na leczenie (odpowiednia u 12,2% i 0,5%). Nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość netto 3 miesięcy terapii lenwatynibem (3 opakowania po 30 kapsułek Lenvima 4 mg + 6 opakowań po 30 kapsułek Lenvima 10 mg) wynosi ██████████.

Dawkowanie wg wniosku obejmuje 24 mg/dzień tj. 1 x kapsułka 4 mg + 2 x kapsułka 10 mg. Analizowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, a sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL. Wnioskowana ilość opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. produkt leczniczy Lenvima (lenwatynib) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Produkt leczniczy Lenvima (lenwatynib) dotychczas nie był przedmiotem oceny Agencji.

Na podstawie wytycznych klinicznych uznano, że alternatywną technologią dla lenwatynibu jest sorafenib.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Lenvima (lenwatynib) wynosi: ██████████. Natomiast koszt 3 miesięcy terapii technologią alternatywną, tj. Nexavar (sorafenib) wynosi ██████████ (koszt wskazany we wniosku MZ do innego zlecenia, raport RDTL nr: OT.422.70.2019).

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

W celu oceny wpływu finansowania ocenianej technologii na budżet płatnika publicznego przyjęto założenie, zgodne z oszacowaniem eksperta klinicznego, że liczebność populacji docelowej może wynosić 100 pacjentów. Do obliczeń wykorzystano ceny z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia, a także ceny przedstawione we wnioskach z MZ - aktualnie analizowanym dot. produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib) oraz wcześniej ocenianym wniosku dot. produktu leczniczego Nexavar (sorafenib).

Zgodnie z wynikami oszacowań, na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie [REDAKTOWANE], natomiast dla technologii alternatywnej (Nexavar) wyniesie odpowiednio: [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu ceny z wniosku lub [REDAKTOWANE] biorąc pod uwagę ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Należy jednak podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, głównie ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów czy ceny leków (np. w tym RSS).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 3 rekomendacje (dwie dotyczące postępowania klinicznego oraz jedną refundacyjną) odnoszące się ocenianego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwa Naukowe (2018)
- Włoskie Towarzystwa Naukowe (2018)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018)

Wszystkie rekomendacje zalecają lenwatynib w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym brodawkowatym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Jako inhibitor kinazy tyrozynowej stosowany w I rzucie obok lenwatynibu wymieniany jest sorafenib.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.08.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2309.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 214/2020 z dnia 7 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz raportu nr OT.422.93.2020 Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 2 września 2020 r.