



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lenvima (lenwatynib)

we wskazaniu:

**niejodochwytny rak brodawkowy tarczycy
(ICD10: C73)**

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.93.2020

Data ukończenia: 2 września 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Eisai GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eisai GmbH

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy”

Wykaz skrótów

ADRR	<i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i>
AE	zdarzenie niepożądane, ang. <i>adverse event</i>
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CBR	odsetek korzyści klinicznych, ang. <i>clinical benefit rate</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CR	odpowiedź całkowita, ang. <i>complete response</i>
DOR	czas trwania ogólnej odpowiedzi, ang. <i>durability of response</i>
DTC	zróżnicowany rak tarczycy, ang. <i>differentiated thyroid cancer</i>
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków, ang. <i>European Medicines Agency</i>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej, ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>
ETA	<i>European Thyroid Association</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków, ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FTC	pęcherzykowy rak tarczycy, ang. <i>follicular thyroid cancer</i>
HCC	rak tarczycy z komórek Hurthla, ang. <i>Hürthle cell carcinoma</i>
IS	istotnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
LEV	lenwatynib
MALT	tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi, ang. <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia Wielkiej Brytanii, ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
ORR	rzeczywisty odsetek obiektywnych odpowiedzi, ang. <i>objective response rates</i>
OS	czas przeżycia całkowitego, ang. <i>overall survival</i>
PD	progresja choroby, ang. <i>progressive disease</i>
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji, ang. <i>progression-free survival</i>
PLC	placebo
PR	częściowa odpowiedź, ang. <i>partial response</i>
PTC	brodawkowy rak tarczycy, ang. <i>papillary thyroid cancer</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
QALY	wskaźnik stanu zdrowia osoby lub grupy, wyrażający długość życia skorygowaną o jego jakość, ang. <i>quality-adjusted life year</i>
RAI	jod promieniotwórczy
RCT	randomizowane kontrolowane badania kliniczne

RECIST	radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych, ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RR-DTC	zróżnicowany raki tarczycy, oporny na leczenie jodem promieniotwórczym, ang. <i>radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer</i>
RSS	instrument dzielenia ryzyka, ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>
SD	stabilizacja choroby, ang. <i>stable disease</i>
SIE	rekomendacja Włoskich Towarzystw Naukowych, ang. <i>Italian Society of Endocrinology</i>
SOR	sorafenib
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia, ang. <i>World Health Organization</i>
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	20
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	23
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	24
6. Konkurencyjność cenowa	27
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	29
8. Piśmiennictwo	30
9. Załączniki.....	31
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	31

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.08.2020 r., znak PLD.4530.2309.2020.1.AK (data wpływu do AOTMiT 10.08.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde á 4 mg oraz á 10 mg we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowy tarczycy (ICD10: C73).

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

- leczenie - operacyjne, radioterapia 20 Gy w 5 frakcjach, 2x jod-131.

Problem zdrowotny

Rak brodawkowy tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek pęcherzykowych. Jest on najczęstszym nowotworem zróżnicowanym.

Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3 529 osób, z czego około 605 u mężczyzn i 2 924 u kobiet. W większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny i odznacza się dobrymi współczynnikami prognostycznymi.

U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego. Około 5 – 15% pacjentów staje się opornych na terapię jodem radioaktywnym (RAI). Rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy z opornością na terapię jodem promieniotwórczym uznaje się za wskazanie rzadkie. 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.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Przedstawione informacje pochodzą z raportu RDTL nr: OT.422.47.2018 Nexavar, w którym oceniano zbliżone wskazanie: „rak brodawkowy tarczycy (ICD-10: C73)”.

Wskazane przez eksperta klinicznego następstwa choroby lub stanu zdrowia obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.

Profesor Lewiński zaznaczył, że „w sytuacji, gdy wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, rokowanie u pacjentów nieleczonych jest złe. W przypadku oporności przerzutów na ¹³¹I, 10 lat przeżywa 10% chorych, a średni okres przeżycia od wykrycia przerzutów do wynosi 3-5 lat.”

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące badania spełniające kryteria włączenia: Kish 2020 (skuteczność praktyczna), Kim 2019 (bezpieczeństwo) oraz Gianoukakis 2018 (dłuższy okres obserwacji badania rejestracyjnego SELECT [Schlumberger 2015]). W niniejszym raporcie uwzględniono również publikacje odnalezione i uwzględnione we wcześniejszych opracowaniach Agencji dotyczących zbliżonego wskazania (rak pęcherzykowy tarczycy, RDTL nr: OT.422.26.201 oraz rak oksyficzny tarczycy, RDTL nr: OT.422.34.2019) - dwa przeglądy systematyczne (Kawalec 2016 i Donato 2018) dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lenwatynibu.

W ramach porównania pośredniego przeprowadzonego w przeglądzie systematycznym Kawalec 2016 wykazano, iż lenwatynib jest istotnie statystycznie skuteczniejszy w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu z sorafenibem, natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych (OS, obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami. W publikacji Donato 2018 wskazano, iż korzyści ze stosowania sorafenibu i lenwatynibu w zakresie poprawy OS nie zostały jeszcze dowiedzione.

Zaktualizowana analiza danych dla całego badania SELECT (Gianoukakis 2018) wskazała, że terapia LEV spowodowała wydłużenie PFS w porównaniu z PLC (19,4 vs. 3,7 miesiąca; współczynnik ryzyka względnego HR = 0,24; (99% CI: 0,17-0,35, p <0,0001), co jest zgodne z wynikami otrzymanymi w pierwotnym badaniu SELECT (18,3 vs. 3,6 miesiąca). Wykazano także, że u pacjentów z odpowiedzią na leczenie LEV (CR lub PR) w pierwotnej

fazie badania SELECT, mediana PFS wyniosła 33,1 miesiąca (95% CI: 27,8–44,6) w porównaniu z PFS wynoszącym 7,9 miesiąca (95% CI: 5,8–10,7) u pacjentów u których odpowiedź na leczenie w pierwotnej fazie badania SELECT nie wystąpiła. Mediana DOR dla wszystkich pacjentów z otrzymujących LEV w fazie przedłużonej badania SELECT wynosiła 30,0 miesiące (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 IS krótszy DOR.

W badaniu Kish 2020, ORR w kohorcie nr 1 (pacjenci leczeni LEV do daty odcięcia danych) wyniosła 64,8% w tym 8,5% CR i 56,3% PR. 14,1% pacjentów doświadczyło SD, a u 14,1% pacjentów wystąpiła PD.

W badaniu Kish 2020 w kohorcie 2 (pacjenci w trakcie trwania badania przerwali terapię LEV i rozpoczęli leczenie II linii) ORR dla LEV zastosowanego w ramach I linii leczenia wyniósł 53,6%. Z kolei ORR dla terapii zastosowanych w ramach drugiej linii leczenia wyniósł 15,5% (n=28). W momencie zaprzestania zbierania danych 52 pacjentów zmarło: 34 leczonych SOR, 1 leczony kabozantynibem i 17 otrzymujących inne terapie. Mediana PFS wyniosła: 14,0 miesiące (95%CI: 12,7-15,0), 6-miesięczny PFS wystąpił u 86,0% (95%CI: 80,9-91,1%), 12-miesięczny PFS wyniósł 60,3% (95%CI: 53,0-67,6%), 18-miesięczny PFS wyniósł 21,2% (95%CI: 14,8-27,5%), natomiast 24-miesięczny PFS wyniósł 2,1% (95%CI: 0,0-4,5%).

W badaniu Kim 2019 w grupie LEV najczęstszymi działaniami niepożądanymi (AE) 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%) i anoreksja (43,5%). W grupie SOR najczęstszymi AE 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%) oraz nadciśnienie (43,8%). Częstość występowania: reakcji skórnych dłoni i stóp, łysienia i wysypki była IS mniejsza (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 IS wyższa (odpowiednio: p=0,006, p=0,038 i p<0,001) u pacjentów leczonych LEV w porównaniu z leczonymi SOR.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski mieści się w obrębie wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Lenvima. W związku z powyższym relacja korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA. Ogólnie relację korzyści zdrowotnych do ryzyka oceniono jako pozytywną. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż analizowane wskazanie uwzględnia jedynie niejodochwytnego raka brodawkowego tarczycy.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Wszystkie wytyczne wskazują na lenwatynib jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym brodawkowym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Jako inhibitor kinazy tyrozynowej stosowany w I rzucie obok lenwatynibu wymienia się sorafenib, zarejestrowany w powyższym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej (procedura centralna). Lek ten nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu. Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: sorafenib. Jej skuteczność kliniczna została przedstawiła w ramach analizy klinicznej LEV.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii preparatem Lenvima wynosi: ████████ PLN brutto. Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest sorafenib. Koszt 3 miesięcy terapii preparatem Nexavar wynosi 43 002,99 brutto (cena na podstawie obwieszczenia MZ) oraz ████████ brutto (cena na podstawie wniosku MZ).

Dla uwzględnionych powyżej leków nie ma dostępnych preparatów generycznych.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych ceny leków (w tym RSS).

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej (Lenvima) w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ████████ PLN brutto, natomiast dla technologii alternatywnej (Nexavar) wyniesie on: 4,3 mln PLN brutto (cena na podstawie obwieszczenia MZ) lub ████████ PLN brutto (cena na podstawie wniosku MZ).

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

Uwagi dodatkowe

Brak.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.08.2020 r., znak PLD.4530.2309.2020.1.AK (data wpływu do AOTMiT 10.08.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- Lenvima, lenwatynib, kapsułki twarde á 4 mg;
- Lenvima, lenwatynib, kapsułki twarde á 10 mg;

we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

- leczenie - operacyjne, radioterapia 20 Gy w 5 frakcjach, 2x jod-131.

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

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

Aktualnie w Agencji trwa ocena produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib) w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. we wskazaniu: rak oksyfilny tarczycy (ICD10: C73) w ramach RDTL [AOTMiT BIT 194/2020].

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy

Definicja

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 nieziarniczego.

Etiologia i patogeneza

Na występowanie nowotworów tarczycy mają wpływ:

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

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 brodawkowaty. 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 brodawkowatego 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 niejodochwytnych przerzutów odległych.

Nieleczony rak brodawkowaty tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub z powodu niewydolności oddechowej wskutek przerzutów do płuc.

[RDTL Nexavar 2018, Szczeklik 2017 i 2018, KRN 2018, Berdelou 2018]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Poniżej przedstawiono informacje z raportu RDTL nr: OT.422.47.2018 Nexavar, w którym oceniano zbliżone wskazanie: „rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73)”.

„Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Profesor Lewiński zaznaczył, że choroba może w różnym stopniu upośledzać aspekty jakości życia, tj. powodować problemy w zakresie samoopieki, wykonywania zwykłych czynności, powodować umiarkowany ból/dyskomfort oraz krańcowy niepokój/przygnębienie (...).”

Ekspert w przesłanej opinii wskazał również skutki następstw analizowanej choroby, co zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
Obniżenie jakości życia	X
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane w formularzu eksperckim?	Objawy związane z obecnością przerzutów odległych, głównie do płuc, oraz nacieku miejscowego. Bardzo dotkliwym objawem choroby zaawansowanej jest duszność.

Profesor Lewiński zaznaczył, że „w sytuacji, gdy wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, rokowanie u pacjentów nieleczonych jest złe. W przypadku oporności przerzutów na ¹³¹I, 10 lat przeżywa 10% chorych, a średni okres przeżycia od wykrycia przerzutów do wynosi 3-5 lat.”

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Lenvima, lenwatynib, kapsułki twarde á 4 mg, opakowanie 30 kapsułek Lenvima, lenwatynib, kapsułki twarde á 10 mg, opakowanie 30 kapsułek
Wnioskowane wskazanie	Niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73)
Wskazania zarejestrowane	Produkt Lenvima jest wskazany 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. Produkt Lenvima jest wskazany jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu.
Wnioskowane dawkowanie	24 mg na dobę podawane jako 1 kapsułka 4 mg na dobę + 2 kapsułki 10 mg na dobę
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym leku Lenvima.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu rak niejodochwytny brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.08.2020 roku. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Przegląd prowadzono dwuetapowo. Najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej Google (<http://google.com>).

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z niejodochwytnym brodawkowatym rakiem tarczycy. W przypadku braku odnalezienia publikacji dotyczących niejodochwytnego brodawkowego raka tarczycy zdecydowano o możliwości włączenia do analizy publikacji, w których oceniano skuteczność interwencji w szerszym wskazaniu tj.: w zróżnicowanym raku tarczycy.	Niezgodne z wskazanym w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	lenwatynib	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.	Dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne; badania RCT z grupą kontrolną, badania nie-RCT, doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe/ uaktualnione wyniki badań opublikowanych, nie uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych. 	Badania przeglądowe, doniesienia konferencyjne.
Inne	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w postaci abstraktu, bez dostępu do pełnego tekstu publikacji oraz publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące badania spełniające kryteria włączenia: Kish 2020 (skuteczność praktyczna), Kim 2019 (bezpieczeństwo) oraz Gianoukakis 2018 (dłuższy okres obserwacji badania rejestracyjnego SELECT [Schlumberger 2015]).

W niniejszym raporcie uwzględniono również publikacje odnalezione i uwzględnione we wcześniejszych opracowaniach Agencji dotyczących zbliżonego wskazania (rak pęchryzkowaty tarczycy, RDTL

nr: OT.422.26.201 oraz rak oksyfilny tarczycy, RDTL nr: OT.422.34.2019) - dwa przeglądy systematyczne (Kawalec 2016 i Donato 2018) dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lenwatynibu.

Tabela 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do raportu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Gianoukakis 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Eisai Inc., Woodcliff Lake, Nowy Jork, USA</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> W publikacji przedstawiono wyniki z fazy przedłużonej badania SELECT (badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, prowadzone w wielu ośrodkach, kontrolowane placebo badanie III fazy [Schlumberger 2015]). Badanie kontynuowano w fazie otwartej, gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z grupy przyjmującej LEV mogli kontynuować terapię, • pacjenci z grupy placebo z postępującą chorobą mogli zdecydować się na leczenie LEV. <p><u>Okres obserwacji:</u> Od zakończenia badania SELECT (15 listopada 2013 r.) do punktu odciążenia danych – 1 września 2016 r. <u>Punkty końcowe:</u> W zaktualizowanym badaniu SELECT oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, • CR, • PR, • SD, • PD, • odsetek pacjentów, u których nastąpiła pełna odpowiedź, częściowa odpowiedź lub ustabilizowanie choroby (ang. disease control rate, DCR), • odsetek korzyści klinicznych (ang. clinical benefit rate, CBR) • czas trwania ogólnej odpowiedzi (DOR), • PFS, <p>DOR był analizowany w podgrupach wydzielonych ze względu na: wiek, płeć, rodzaj nowotworu tarczycy, obciążenie chorobą, ogólną sprawność. PFS oceniano wśród pacjentów leczonych w fazie przedłużonej LEV oraz oddzielnie w grupie która w pierwotnej fazie badania była leczona PLC a w fazie przedłużonej nie zdecydowała się na terapię LEV (n=22). ORR = PR + CR, wg kryteriów RECIST</p> <p><u>Dawkowanie:</u> Lenvatin b: 24 mg/dzień</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> <i>Faza główna badania SELECT</i> - pacjenci powyżej 18 roku życia, - mierzalny i potwierdzony zróżnicowany rak tarczycy oporny na leczenie jodem promieniotwórczym, - niezależne radiologiczne potwierdzenie progresji choroby w ciągu ostatnich 13 miesięcy, <i>Faza przedłużona badania SELECT</i> - uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub odpowiedzi częściowej (PR) w fazie głównej badania według kryteriów odpowiedzi RECIST.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> <i>Całkowita populacja badania SELECT</i> - LEV – 261 (125 mężczyzn i 136 kobiet), - PLC – 131 (75 mężczyzn i 56 kobiet)</p> <p>Badanie kontynuowano w fazie przedłużonej, w której pacjenci z grupy LEV mogli kontynuować terapię, a osoby z grupy PLC z postępującą chorobą mogły zdecydować się na leczenie LEV. <i>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie LEV</i> - LEV – 157 - bez odpowiedzi na leczenie – 104</p>
<p>Kish 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Cardinal Health Specialty Solutions, Dublin, Ohio, USA</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Obserwacyjne, retrospektywne, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (typu: <i>real-world</i>), wieloośrodkowe (31 ośrodków w USA), mające na celu zbadanie skuteczności lenwatynibu (LEV) w pierwszej linii leczenia oraz późniejszej terapii, wśród pacjentów ze zdiagnozowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem promieniotwórczym.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Od 1 stycznia 2016 r. do 31 maja 2017 r. – początek terapii LEV; 27 września - 17 października 2018 r. – zbieranie danych;</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> W badaniu oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rzeczywisty odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rates, ORR), • odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR), 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - zróżnicowany rak tarczycy, - osoby w wieku 18 lat lub starsze w momencie rozpoczęcia leczenia LEV, - ocena odpowiedzi na leczenie w pierwszej linii LEV przy pomocy obrazowania radiologicznego - kohorta 1: otrzymujący LEV w 1 linii leczenia w momencie zaprzestania zbierania danych, - kohorta 2: pacjenci którzy rozpoczęli udział w badaniu od terapii LEV, lecz ją przerwali i rozpoczęli leczenie innym lekiem w ramach II linii leczenia</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> - udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym dotyczącym skuteczności LEV, - współwystępowanie raka anaplastycznego.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Pacjenci podzieleni zostali na dwie kohorty: - kohorta 1: pacjenci leczeni LEV przez cały okres obserwacji, N=71,</p>

	<ul style="list-style-type: none"> częściowa odpowiedź (ang. partial response, PR), <p>ORR = PR + CR, wg kryteriów RECIST</p> <ul style="list-style-type: none"> stabilizacja choroby (ang. stable disease, SD), progresja choroby (ang. progressive disease, PD), czas przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival, PFS) zwykły, 6,12,18 i 24 miesięczny, dostępny tylko dla kohorty nr 2, czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS), dostępny tylko dla kohorty nr 2, <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>- Kohorta 1: 24 mg LEV raz dziennie.</p> <p>Redukcja dawki nastąpiła u 12 osób, z czego pacjenci ci rozpoczęli terapię LEV dawką:</p> <ul style="list-style-type: none"> 24 mg – 10 osób; 20 mg – 1 osoba; 14 mg - osoba. <p>60% pacjentów zmniejszyło dawkę z 24 mg na 20 mg LEV.</p> <p>- Kohorta 2: 24 mg LEV raz dziennie.</p> <p>Redukcja dawki nastąpiła u 20 osób, z czego pacjenci ci rozpoczęli terapię LEV dawką:</p> <ul style="list-style-type: none"> 24 mg – 17 osób, 20 mg – 1 osoba, 16 mg – 2 osoby <p>50% pacjentów zmniejszyło dawkę z 24 mg na 20 mg LEV.</p>	<p>- kohorta 2: pacjenci którzy rozpoczęli terapię LEV, lecz ją przerwali i rozpoczęli terapię innym preparatem ramach leczenia II linii, N=181,</p> <p>Przyczyny przerwania terapii I linii LEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> progresji choroby n=162, toksyczność n=3, wyбір własny n=16, <p>Pacjenci byli w przeważającej mierze płci żeńskiej. Występujące wśród pacjentów postaci nowotworu tarczycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> brodawkowy (kohorta 1: 44, kohorta 2: 102 przypadki), pęcherzykowy (kohorta 1: 27, kohorta 2: 74 przypadków), oksyfilny (5 przypadków w kohorcie 2) <p>z przerzutami przede wszystkim do płuc i kości.</p> <p>W drugiej linii, po zaprzestaniu leczenia LEV w pierwszej linii, stosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> sorafenib (SOR, 49,7%), kabozantynib (19,3%), inne terapie celowane (30%): <ul style="list-style-type: none"> pazopanib (n = 15), sunitinib (n = 10), wandetinib (n = 8), paklitaksel (n = 7), aktytynib (n = 6), skojarzone substancje dabrafenib/ trametinib (n = 5), pembrolizumab (n = 2)
<p>Kim 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eisai Korea Inc.</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Retrospektywny przegląd kart pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, leczonych przez ≥6 miesięcy LEV i SOR w Gangnam Severance Hospital (Seul, Korea Południowa), w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu oceniano bezpieczeństwo terapii.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> W badaniu analizowano karty pacjentów leczonych LEV od lutego 2016 r. do kwietnia 2018 r. oraz chorych leczonych SOR od stycznia 2014 r. do kwietnia 2018 r. SOR był stosowany w leczeniu wszystkich pacjentów zanim LEV został udostępniony w lutym 2016 r.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> Bezpieczeństwo</p> <p><u>Dawkowanie:</u> LEV (dawka zgodna z ChPL 24 mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> u wszystkich pacjenów dawka początkowa wynosiła 20 mg (83% zalecanej dawki początkowej); u 34,8% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. <p>SOR (dawka zgodna z ChPL 800 mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> u 41,7% pacjentów dawka początkowa 800 mg, u 33,3% pacjentów dawka początkowa 600 mg (75% zalecanej dawki początkowej), u 25% pacjentów dawka początkowa <400 mg (<50% zalecanej dawki początkowej). <p>Głównym powodem, dla którego większość pacjentów rozpoczęła leczenie LEV w dawce 20 mg, były względy ekonomiczne.</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u> Przeanalizowano dokumentację medyczną 71 pacjentów leczonych w ośrodku:</p> <ul style="list-style-type: none"> LEV (n=23), SOR (n=48). <p>Pacjenci byli w nieznaczonej większości płci żeńskiej (59,2%), z rakiem tarczycy o podtypie: brodawkowym (69%), pęcherzykowym (22,5%), oksyfilnym (1,4%) lub słabo zróżnicowanym (7,1%), z przerzutami przede wszystkim do płuc i kości. Mediana wieku wszystkich pacjentów na początku leczenia wynosiła 61,7 lat (32,6–79,0) i była podobna w grupie leczonych LEV i SOR; 56,3% pacjentów było w wieku 60 lat lub starszych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z zróżnicowanym rakiem tarczycy, którzy byli leczeni LEV lub SOR przez ponad 6 miesięcy w ośrodku w okresie, gdy przeprowadzano badanie.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> brak</p>

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Skuteczność kliniczna

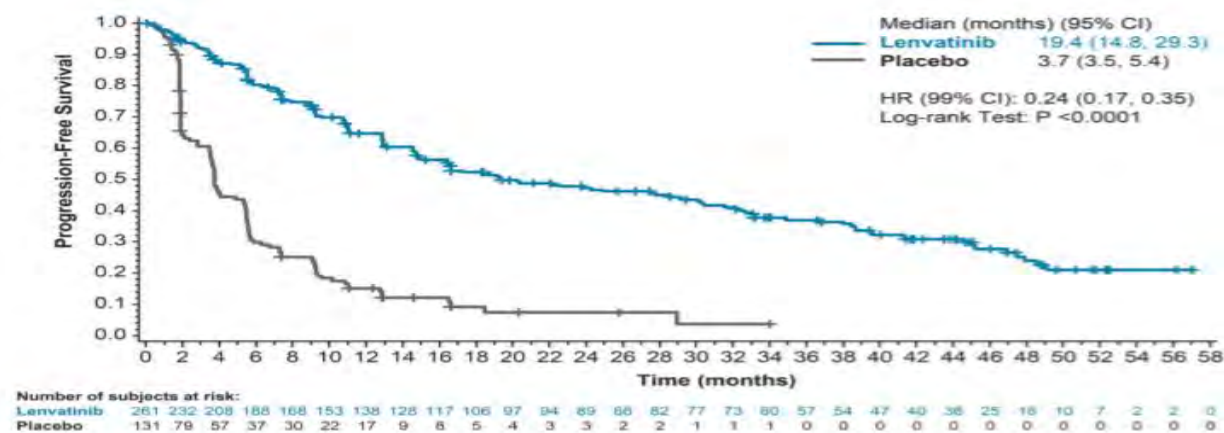
W tabeli poniżej przedstawiono analizę skuteczności leków LEV oraz SOR na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych.

Tabela 5. Wyniki przeglądów systematycznych dot. LEV w leczeniu nowotworów zróżnicowanych tarczycy

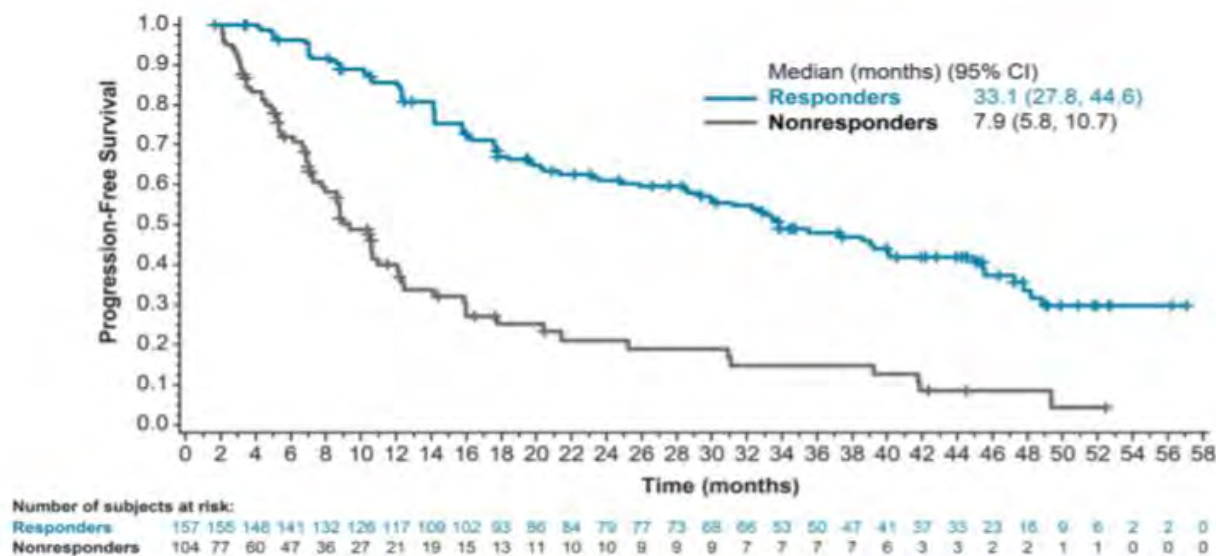
Źródło	Metodyka	Wyniki
LEV vs SOR		
Kawalec 2016	<p><u>Metodyka:</u> Przegląd systematyczny literatury</p> <p><u>Cel opracowania:</u> Ocena potencjału terapeutycznego lenwatynibu i porównanie go z sorafenibem u dorosłych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, opomym na leczenie jodem promieniotwórczym (ang. radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer; RR-DTC)</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, EMBASE, Cochrane L brary i www.clinicaltrials.gov do maja 2016 r.</p> <p><u>Włączone badania:</u> randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu i lenwatynibu; korzystano również z doniesień dotyczących badań w formie abstraktów</p> <p><u>Sposób przeprowadzenia porównania:</u> Porównanie dostosowane, pośrednie zmodyfikowaną metodą Buchera</p> <p><u>Włączone badania:</u> 2 RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> DECISION – leczenie pacjentów z RR-DTC sorafenibem SELECT – leczenie pacjentów z RR-DTC lenwatynibem 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS – HR=0,36; 95%CI (0,22, 0,57) – LEV IS skuteczniejszy w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu z SOR (p<0,05) OS <ul style="list-style-type: none"> okresowa analiza (interim) ze względu na brak dojrzałych danych – HR=0,78; 95%CI (0,42, 1,42) – brak IS różnic analiza danych z dłuższego okresu obserwacji z zastosowaniem modelu RPSFT (ang. rank preserving structural failure time) – HR=0,77; 95%CI (0,44, 1,35) – brak IS różnic Obiektywna ocena odpowiedzi oceniona za pomocą parametru RB – względna korzyść (ang. relative benefit) <ul style="list-style-type: none"> RB=1,72; 95%CI (0,15, 19,40) – brak IS różnicy Kontrola choroby <ul style="list-style-type: none"> RB=0,98; 95%CI (0,74, 1,31) – brak IS różnicy <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Profil bezpieczeństwa ocenianych technologii był zbliżony.</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane ogółem – OR=2,55, 95%CI (0,59, 11,57) – brak IS różnic Ciężkie zdarzenia niepożądane – RR=1,26, 95%CI (0,32, 4,96) – brak różnic IS Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – RR=1,69, 95%CI (1,69, 9,6) – IS różnica na korzyść sorafenibu. <p>SOR IS częściej prowadził do wystąpienia łysienia niż LEV i IS rzadziej do rozwoju nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Biorąc pod uwagę inne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia i dotyczyły co najmniej 10% pacjentów, nie stwierdzono IS różnic pomiędzy analizowanymi technologiami w zakresie: biegunki, nudności, zmęczenia, osłabienia, zmniejszonego apetytu lub anoreksji, zmniejszenia masy ciała, zapalenia jamy ustnej, wymiotów, bólu głowy, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (reakcja skórna ręka-stopą), wysypki, dysfonii, zapań, bólu brzucha, bólu jamy ustnej i gardła oraz hipokalcemii.</p> <p><u>Komentarz autorów przeglądu:</u> Z powodu różnic metodologicznych i różnego okresu obserwacji w badaniu SELECT i DECISION wyniki dotyczące porównania pośredniego w zakresie PFS i OS powinny być interpretowane z ostrożnością. Do badania SELECT włączano pacjentów z bardziej zaawansowaną i agresywną chorobą niż do badania DECISION, co może wpływać na uzyskanie lepszych wyników dla LEV względem PLC, a co za tym idzie w porównaniu z SOR. Ponadto w badaniu SELECT wykorzystano kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST w wersji 1.1, co również może wpływać na lepsze wyniki uzyskiwane w populacji pacjentów przyjmujących LEV.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Istnieją silne dowody wskazujące na skuteczność SOR i LEV w leczeniu pacjentów z 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. Istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych bezpośrednio porównujących LEV i SOR.</p>
Donato 2018	<p><u>Metodyka:</u> Przegląd literatury (autorzy nie wskazali, iż przegląd został przeprowadzony w sposób systematyczny, jednak biorąc pod uwagę jego opis analitycy Agencji uznali, iż został on</p>	<p><u>Skuteczność lenwatynibu w populacji z DTC – badanie SELECT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> LEV vs PLC IS wydłużał PFS (mediana odpowiednio: 18,3 vs 3,6 miesiąca) OS – nie odnotowano IS różnic; analiza w podgrupach do badania SELECT wykazała IS różnicę w zakresie poprawy OS u pacjentów starszych, niemniej w tej grupie pacjentów dochodziło do częstszego występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p>Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.</p>	<p>przeprowadzony systematycznie) <u>Cel opracowania:</u> Przegląd systematyczny dowodów dotyczących stosowania nowych, zaawansowanych metod terapii w leczeniu zaawansowanego, agresywnego DTC <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Embase, Cochrane L brary bazy badań klinicznych oraz referencje pochodzące z odnalezionych publikacji; wyszukiwanie obejmowało okres 7 lat (do kwietnia i czerwca 2017 r.) (włączenie starszych publikacji było możliwe, gdy uznano, iż jest to zasadne z punktu widzenia celu analizy i kontekstu rozpatrywanego problemu). <u>Włączone badania dot. sorafenibu:</u> Spośród 59 artykułów włączonych do przeglądu, 2 dotyczyły terapii sorafenibem (Klein Hesselink 2015, Brose 2014), a 2 terapii lenwatynibem (Schlumberger 2015, Brose 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek odpowiedzi w przypadku stosowania LEV był istotnie statystycznie wyższy niż w przypadku PLC (64,8 (w tym 4 przypadki odpowiedzi całkowitej) vs 1,5%) • Progresja choroby wystąpiła u 6,9% chorych stosujących LEV i 39,7% pacjentów w grupie PLC <p><u>Skuteczność SOR w populacji z DTC – badanie DECISION:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOR vs PLC istotnie statystycznie wydłużał PFS (mediana odpowiednio: 10,8 vs 5,8 miesiąca) • OS – nie odnotowano IS różnic • Odsetek odpowiedzi w przypadku stosowania SOR był istotnie statystycznie wyższy niż w przypadku PLC (12,2 vs 0,5%) • Korzyści ze stosowania terapii odnieśli przede wszystkim pacjenci z przerzutami do płuc. W przypadku przerzutów do kości uzyskano niewielką odpowiedź. <p><u>Bezpieczeństwo w populacji z DTC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LEV W badaniu SELECT zdarzenia niepożądane wystąpiły u 40% pacjentów stosujących lenwatynib, co doprowadziło do przerwania leczenia u 14,2% pacjentów (w grupie placebo terapię przerwało 2,3% pacjentów). Sześć spośród 20 zgonów, do których doszło podczas badania zostało powiązanych z terapią. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniu SELECT były: nadciśnienie, proteinuria, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niewydolność nerek i wątroby, zapalenie żołądka i jelit, wydłużenie odstępu QT i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii. • SOR Zdarzenia niepożądane, oraz konieczność redukcji dawki/ przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia były bardzo częste. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniu DECISION były: reakcja skórna ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka, zmęczenie, utrata masy ciała i nadciśnienie. <p>Do przeglądu Donato 2018 włączono również przegląd Klein Hesselink 2015, którego wyniki przedstawiono szczegółowo poniżej.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Wnioski autorów przeglądu dotyczyły wszystkich analizowanych technologii. Poniżej przedstawiono podsumowanie dotyczące jedynie terapii TKI. Inhibitory kinazy tyrozynowej wpływają na istotne wydłużenie PFS, jednak ich stosowanie wiąże się ze znaczącą toksycznością. Korzyści ze stosowania TKI w zakresie poprawy OS nie zostały jeszcze dowiedzione. Wymaga to jednak długotrwałych badań. Co więcej dowiedzenie wyższości TKI nad placebo w tym zakresie jest trudne w przypadku badań projektowanych w metodologii grup naprzemiennych.</p>

Gianoukakis 2018



Rysunek 1. Przeżycie wolnego od progresji choroby, aktualizacja całego badania SELECT



Rysunek 2. Przeżycie wolnego od progresji choroby, faza przedłużona badania SELECT

Zaktualizowana analiza danych dla całego badania SELECT wskazała, że terapia LEV spowodowała wydłużenie PFS w porównaniu z PLC (19,4 vs. 3,7 miesiąca; współczynnik ryzyka względnego HR = 0,24; (99% CI: 0,17-0,35, $p < 0,0001$), co jest zgodne z wynikami otrzymanymi w pierwotnym badaniu SELECT (18,3 vs. 3,6 miesiąca). Wykazano także, że u pacjentów z odpowiedzią na leczenie LEV (CR lub PR) w pierwotnej fazie badania SELECT, mediana PFS wyniosła 33,1 miesiąca (95% CI: 27,8–44,6) w porównaniu z PFS wynoszącym 7,9 miesiąca (95% CI: 5,8–10,7) u pacjentów u których odpowiedź na leczenie w pierwotnej fazie badania SELECT nie wystąpiła.

Mediana DOR dla wszystkich pacjentów z otrzymujących LEV w fazie przedłużonej badania SELECT wynosiła 30,0 miesiące (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 IS krótszy DOR.

W poniższej tabeli przedstawiono zaktualizowane wyniki PK dla wszystkich uczestników badania SELECT (faza pierwotna + przedłużona).

Tabela 6. Aktualizacja wyników dla PK obejmująca wszystkich uczestników badania SELECT

Punkt końcowy	LEV (n=261) n (%)	PLC (n=131) n (%)
CR	5 (1,9)	1 (0,8)
PR	152 (58,2)	2 (1,5)
SD	79 (30,3)	77 (58,8)
Trwały SD	57 (21,8)	51 (38,9)
PD	10 (3,8)	45 (34,4)
Ocena odpowiedzi niemożliwa	2 (0,8)	2 (1,5)
Brak danych dotyczących odpowiedzi na leczenie	13 (5,0)	4 (3,1)
ORR [95% CI]	157 (60,2) [54,2-66,1]	3 (2,3) [0,0-4,9]
Mediana ORR (miesiące)	3,5 (1,9-3,7)	9,4 (1,8-11,0)
DCR [95%CI]	236 (90,4) [86,9-94,0]	80 (61,1) [52,7-69,4]
CBR [95%CI]	214 (82,0) [77,3-86,7]	54 (41,2) [32,8-49,7]
Mediana SD (miesiące) [95% CI]	9,6 [7,6-14,8]	5,7 [5,5-7,4]

ORR wyniósł 60,2% (95% CI: 54,2-66,1) dla pacjentów leczonych LEV w porównaniu z 2,3% (95% CI: 0,0-4,9) dla pacjentów otrzymujący PLC. DCR wyniósł 90,4% w grupie LEV w porównaniu z 61,1% w grupie PLC ($p < 0,0001$), a CBR wyniósł 82,0% dla LEV i 41,2% dla PLC.

Skuteczność praktyczna

Kish 2020

Tabela 7. Wyniki punktów końcowych dla kohorty 1 oraz kohorty 2 (Kish 2020)

Punkt końcowy	Kohorta 1 (N=71) n (%)	Kohorta 2 (N=181) n (%)
ORR	46 (64,8)	97 (53,6)
CR	6 (8,5)	3 (1,7)
PR	40 (56,3)	94 (51,9)
SD	10 (14,1)	45 (24,9)
PD	10 (14,1)	26 (14,4)
brak możliwości oceny	5 (7,0)	13 (7,2)

Kohorta 1

ORR w kohorcie nr 1 wyniosła 64,8% w tym 8,5% CR i 56,3% PR. 14,1% pacjentów doświadczyło SD, a u 14,1% pacjentów wystąpiła PD. Żaden z pacjentów w kohorcie 1 nie zaprzestał stosowania LEV w momencie zaprzestania zbierania danych, a zatem dane PFS oraz OS nie są dostępne dla tej kohorty.

Kohorta 2

W przypadku kohorty 2, ORR dla LEV zastosowanego w ramach I linii leczenia wyniósł 53,6%. Z kolei ORR dla terapii zastosowanych w ramach drugiej linii leczenia wyniósł 15,5% (n=28). W momencie zaprzestania zbierania danych 52 pacjentów zmarło: 34 leczonych SOR, 1 leczony kabozantynibem i 17 otrzymujących inne terapie. Mediana PFS wyniosła: 14,0 miesięcy (95%CI: 12,7-15,0), 6-miesięczny PFS wystąpił u 86,0% (95%CI: 80,9-91,1%), 12-miesięczny PFS wyniósł 60,3% (95%CI: 53,0-67,6%), 18-miesięczny PFS wyniósł 21,2% (95%CI: 14,8-27,5%), natomiast 24-miesięczny PFS wyniósł 2,1% (95%CI: 0,0-4,5%).

Kim 2019

Tabela 8. Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych LEV i SOR (Kim 2019)

AE, N=71	LEV, N=23 n (%)	SOR, N=48 n (%)	LEV vs SOR wartość p
Reakcja skórna dłoni i stóp	13 (56,5)	42 (87,5)	0,003
Biegunka	19 (82,6)	30 (62,5)	0,086
Łysienie	6 (26,1)	27 (56,3)	0,017
Wysypka	2 (8,7)	17 (35,4)	0,017
Zapalenie błon śluzowych	29 (39,1)	25 (52,1)	0,307
Nadciśnienie	18 (78,3)	21 (43,8)	0,006
Wydłużony odstęp QT w zapisie EKG	2 (8,7)	0	0,038
Uogólnione osłabienie	9 (39,1)	24 (50)	0,390
Ból głowy	1 (4,3)	5 (10,4)	0,390
Leukocytopenia	0	4 (8,3)	0,154
Niedokrwistość	1 (4,3)	4 (8,3)	0,0539
Zapalenie wątroby	0	1 (2,1)	0,486
Anoreksja	10 (43,5)	29 (60,4)	0,179
Utrata masy ciała	12 (52,2)	24 (50)	0,864
Incydent mózgowo-naczyniowy	1 (4,3)	2 (4,2)	0,972
Zaburzenie czynności nerek	2 (8,7)	1 (2,1)	0,195
Białkomocz	11 (47,8)	0	<0,001

W grupie LEV najczęstszymi działaniami niepożądanymi (AE) 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%) i anoreksja (43,5%).

W grupie SOR najczęstszymi AE 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%) oraz nadciśnienie (43,8%).

Częstość występowania: reakcji skórnych dłoni i stóp, łysienia i wysypki była IS mniejsza (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 IS wyższa (odpowiednio: p=0,006, p=0,038 i p<0,001) u pacjentów leczonych LEV w porównaniu z leczonymi SOR.

Tabela 9. Porównanie częstości występowania działań niepożądanych ≥ 3 stopnia u pacjentów leczonych LEV i SOR

AE, N=71	LEV, N=23 n (%)	SOR, N=48 n (%)	LEV vs SOR wartość p
Reakcja skórna dłoni i stóp	7 (30,4)	32 (66,7)	0,003
Biegunka	1 (4,3)	7 (14,6)	0,086
Wysypka	0	2 (4,2)	0,017
Zapalenie błon śluzowych	1 (4,3)	3 (6,3)	0,307
Nadciśnienie	17 (73,9)	15 (31,3)	0,006
Wydłużony odstęp QT w zapisie EKG	2 (8,7)	0	0,038
Uogólnione osłabienie	1 (4,3)	6 (12,5)	0,390
Leukocytopenia	0	2 (4,2)	0,154
Zapalenie wątroby	0	1 (2,1)	0,486
Anoreksja	1 (4,3)	10 (20,8)	0,179
Utrata masy ciała	0	4 (8,3)	0,864
Incydent mózgowo-naczyniowy	0	2 (4,2)	0,972
Zaburzenie czynności nerek	0	0	0,195
Białkomocz	2 (8,7)	0	<0,001

Porównując częstość występowania AE ≥ 3 stopnia nasilenia LEV vs. SOR, IS mniej pacjentów leczonych LEV wykazywało reakcję skórą (30,4 vs. 66,7%; $p = 0,003$), natomiast IS więcej pacjentów leczonych LEV miało nadciśnienie (73,9 vs. 31,3%; $p = 0,006$). Wydłużenie odstępu QT ($n=2$, 8,7%) i białkomocz ($n=2$, 8,7%) były zgłaszane tylko u pacjentów leczonych LEV i różnice między grupami były IS (odpowiednio $p = 0,038$ i $p < 0,001$).

Nastąpiły dwa zgony wśród pacjentów leczonych LEV i pięć zgonów wśród pacjentów leczonych SOR. Wszystkie zgony były spowodowane postępem choroby i uznano, że nie były związane 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.

Ograniczenia badań:

Pod kątem jakości oba badania zostały ocenione wg skali NICE¹ (zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT 2016). Trzy badania (Gianoukakis 2018, Kim 2019 i Kish 2020) uzyskały po 7/8 pkt (brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno).

W żadnym z włączonych badań nie przedstawiono wyników odnoszących się bezpośrednio do oceninego wskazania: niejodochwytnego raka brodawkowatego 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.

Jakość przeglądów systematycznych oceniono w skali AMSTAR.

Przegląd systematyczny Kawalec 2016 uzyskał 14/16 punktów. Punktu nie przyznano za brak informacji o źródle finansowania badań włączonych do analizy, brak szczegółowego odniesienia się do wpływu ryzyka popełnienia błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy.

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 (brak informacji o usunięciu duplikatów, brak listy odrzuconych badań). Jednocześnie w przeglądzie nie przeprowadzono oceny ryzyka popełnienia błędu w badaniach.

¹ NICE: Quality assessment for Case series (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> dostęp: 13.07.2020 r.)

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL Lenvima

U pacjentów leczonych LEV działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL we wskazaniu zróżnicowany rak tarczycy były: nadciśnienie (68,6%), biegunka (62,8%), zmniejszony apetyt (51,5%), zmniejszenie masy ciała (49,1%), zmęczenie (45,8%), nudności (44,5%), proteinuria (36,9%), zapalenie jamy ustnej (35,8%), wymioty (34,5%), dysfonia (34,1%), ból głowy (34,1%) i zespół erytrodyzestezi dłoniowo–podeszwowej (32,7%).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Lenvima przedstawiono poniżej. Ograniczono się do przedstawienia działań niepożądanych występujących bardzo często i często. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$.

Tabela 10. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenia układu moczowego
	Często	brak
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	trombocytopenia, leukopenia, neutropenia
	Często	limfopenia
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	niedoczynność tarczycy
	Często	zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	hipokalcemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu
	Często	odwodnienie, hipomagnezemia, hipercholesterolemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	bezsenna
	Często	brak
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku
	Często	epizod mózgowo-naczyniowy*
Zaburzenia serca	Bardzo często	brak
	Często	zawał mięśnia sercowego*, niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG, zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	brak
	Często	krwotok*, nadciśnienie, niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	dysfonia
	Często	zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	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
	Często	przetoka w odbycie, wzdęcia, zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, wysypka, łysienie
	Często	hiperkeratoza
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból w obrębie kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy
	Często	brak
	Bardzo często	proteinuria

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	przypadki niewydolności nerek*, zaburzenie czynności nerek, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, niedobór albumin we krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
	Często	niewydolność wątroby*, encefalopatia wątrobowa*, zwiększona aktywność alkalicznej fosfatazy we krwi, nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy
	Często	złe samopoczucie

* włączając przypadki śmiertelne

W ChPL produktu Lenvima 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.

EMA

W dniu 20.08.2020 analitycy Agencji dokonali wyszukiwania produktu leczniczego Lenvima w bazie EMA. Odnaleziono dokument 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 wystąpić 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. Poza tym Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Lenvima przewyższają ryzyko i może on zostać dopuszczony do stosowania w UE.

Źródło: Baza EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima> (dostęp: 21.08.2020)

ADRR

W dniu 21.08.2020 r. analitycy Agencji dokonali wyszukiwania w bazie ADRR (European database of suspected adverse drug reaction reports). Odnaleziono informację o 2694 zgłoszeniach przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych do 15 sierpnia 2020 r. dla produktu leczniczego Lenvima. Zaraportowane zdarzenia nieporządne dotyczyły wszystkich wskazań do stosowania leku (obejmowały zarówno pacjentów z złośliwym - brodawkowatym/pęcherzykowatym/z komórek Hürthla rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, ale także pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym). Mężczyzn i kobiet dotyczyło odpowiednio 62,4% i 34,6% zgłoszeń (pozostałych 3% przypadków zostało nieokreślonych - „not specified”). 47% zgłoszeń dotyczyło pacjentów w wieku 65-85 lat.

Źródło: Baza ADRR (<http://www.adrreports.eu/pl/>), dostęp: 21.08.2020

URPL, FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Lenvima (lenwatynib)

Źródło: http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Zalacznik_nr_2.pdf (dostęp: 21.08.2020)

Baza FDA (<https://www.drugs.com/history/lenvima.html>), dostęp: 21.08.2020

WHO

W dniu 20.08.2020 analitycy Agencji dokonali wyszukiwania w bazie VigAccess. Odnaleziono informację o 6276 zgłoszeniach reakcji niepożądanych dla produktu leczniczego Lenvima.

Tabela 11. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu leku Lenvima wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2761
Działania wynakające z drogi podania	2538
Nieprawidłowości w badaniach biochemicznych	1973
Zaburzenia neurologiczne	1555
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1553
Zaburzenia układu oddechowego	1205
Zaburzenia naczyniowe	1156
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	921
Zmiany skórne	887
Zakażenia	805
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	591
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	537
Urazy, zatrucia oraz błędy proceduralne	507
Zaburzenia psychiczne	453
Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych	395
Zaburzenia rytmu serca	322
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	220
Zaburzenia endokrynologiczne	100
Zaburzenia układu rozrodczego	66
Zaburzenia słuchu	45
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	42
Zaburzenia życia społecznego	23
Wady wrodzone i choroby genetyczne	12
Wady produktu	8
Inne	1

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 20.08.2020

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek mieści się w obrębie wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Lenvima. W związku z powyższym relacja korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA. Ogólnie relację korzyści zdrowotnych do ryzyka oceniono jako pozytywną. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż analizowane wskazanie uwzględnia jedynie niejodochwytnego raka brodawkowatego tarczycy.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 19.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)*;
 - *Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynnych*;
 - *Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne*;
- ogólnoeuropejskie:
 - *European Society of Medical Oncology (ESMO)*;
 - *European Thyroid Association (ETA)*;
- światowe:
 - *National Guideline Clearinghouse* [<http://www.guideline.gov>];
 - *Guidelines International Network* [<http://www.g-i-n.net/>].

Wytycznych poszukiwano również w trakcie selekcji badań do przeglądu przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania. Ponieważ nie odnaleziono żadnych nowszych wytycznych odnoszących się wnioskowanego wskazania, zdecydowano się przedstawić rekomendacje kliniczne odnalezione w ramach raportu RDTL Nexavar 2019 (OT.422.34.2019) i RDTL Nexavar 2018 (OT.422.47.2018), dotyczące leczenia zróżnicowanych nowotworów tarczycy (w tym również brodawkowego). W opracowaniu przedstawiono również opisaną wcześniej rekomendację refundacyjną NICE 2018.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej oraz refundacyjnych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Jarzęb 2018 Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych*</p>	<p>Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów tarczycy. Lenwatynib zalecany jest w terapii zaawansowanego, nieresekcyjnego, zróżnicowanego raka tarczycy (w tym brodawkowego) opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p>Leczenie farmakologiczne zróżnicowanych raków tarczycy (w tym brodawkowego):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie L-tyroksyną stanowi terapię hormonalną (Siła zalecenia**: G1; Jakość dowodów: +++) • Brak jest udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +) • Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniającą kryteria progresji według RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — terapia ta jest zarejestrowana w Unii Europejskiej, ale nie jest finansowana w Polsce (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++) • Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie sorafenibu lub lenwatynibu należy dołożyć wszelkich starań, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++) <p>Wytyczne wskazują, iż terapia powinna być prowadzona w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w jej prowadzeniu oraz monitorowaniu objawów ubocznych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: PolCon)</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>G1 – Silna rekomendacja (za lub przeciw) dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych, stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta;</i> <i>G2 - Słaba rekomendacja (za lub przeciw); optymalne postępowanie może różnić się w zależności od sytuacji epidemiologicznej lub wyników badań chorego. Stosowanie się do tej rekomendacji pozostawione jest do decyzji lekarza leczącego.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Siła dowodów:</i></p> <p>+++ Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji;</p> <p>++ Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski;</p> <p>+ Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych;</p> <p>PolCon - Brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską. Stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich (podano liczbę ekspertów, która poparła przedstawione stwierdzenie)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy przedstawili informacje o konflikcie interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz częściowo finansowane przez program „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego „MILESTONE”.</p>
<p>SIE 2018</p> <p>Rekomendacje Włoskich Towarzystw Naukowych</p>	<p>Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów tarczycy.</p> <p>Lenwatynib zalecany jest obecnie jako pierwsza linia terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy (w tym z komórek Hurthla), opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p>Zalecenia w zakresie terapii systemowej (inhibitory kinazy tyrozynowej, chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory kinazy tyrozynowej zatwierdzone przez FDA i EMA (tj. sorafenib i lenwatynib) uznaje się obecnie pierwszą linię terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. • Tradycyjna chemioterapia nie jest zalecana, z wyjątkiem pacjentów, u których inhibitory kinazy tyrozynowej nie są skuteczne lub nie mogą być stosowane. • Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, bez zmian przerzutowych zagrażających życiu. <p>Konflikt interesów: autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p> <p>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji.</p>
<p>NICE 2018</p> <p>(Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczące stosowania lenwatynibu i sorafenibu w leczeniu raka tarczycy.</p> <p>Lenwatynib i sorafenib są zalecane jako opcje leczenia postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy (w tym brodawkowatego) u dorosłych pacjentów, opornych na leczenie jodem radioaktywnym, tylko w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku uprzedniego stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej; • przerwania terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej w ciągu 3 miesięcy od jej rozpoczęcia ze względu na wystąpienie toksyczności (szczególnie, w przypadku braku reakcji na modyfikację dawkowania). <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Lenwatynib 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 lenwatynibu, BSC stanowi jedyną formę terapii.</p> <p>Brak jest 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 obciążone są dużą niepewnością.</p> <p>Oszacowana wartość współczynnika kosztów-efektywności przekracza przyjmowany standardowo przez NICE próg 30 000 funtów/QALY. Przy czym należy podkreślić, iż terapia wpływa na wydłużenie czasu przeżycia oraz brak obecnie innych dostępnych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu. Ponadto, analiza kosztów-efektywności nie uwzględnia bezpośrednich korzyści dla pacjentów, u których występuje odpowiedź na leczenie, tj. poprawy w zakresie nasilenia objawów.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: publiczne, Department of Health and Social Care.</p>

* Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Tyreologiczne, Polskie Towarzystwo Patologów, Towarzystwo Chirurgów Polskich, Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych, Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne

Wszystkie wytyczne wskazują na lenwatynib jako terapię zalecaną 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 wymienia się sorafenib, zarejestrowany w powyższym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej (procedura centralna). Lek ten nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu.

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: sorafenib.

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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej komparatorem jest sorafenib.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej komparatora przedstawiono w rozdz. 3 niniejszego opracowania.

6. Konkurencyjność cenowa

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 – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla technologii alternatywnej – sorafenibu.

Przy szacowaniu kosztów wykorzystano następujące dane na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ, obwieszczenia MZ oraz innych zleceń MZ:

- sposób dawkowania:
 - lenwatynib - 24 mg/dzień (1 x kapsułka 4 mg + 2 x kapsułka 10 mg);
 - sorafenib – 800 mg/dzień (4 x tabletki 200 mg)
- zużycie:
 - lenwatynib: 3 opakowania po 30 kapsułek Lenvima 4 mg + 6 opakowań po 30 kapsułek Lenvima 10 mg
 - sorafenib - 3 opakowania po 112 tabletek Nexavar 200 mg;
- okres terapii: 3 miesiące;
- ceny jednostkowe ocenianej technologii (Lenvima) na podstawie przedmiotowego wniosku;
- cen technologii alternatywnej (sorafenib):
 - z obwieszczenia MZ (technologia jest finansowana w innych wskazaniach niż oceniane);
 - wniosku MZ (RDTL nr: OT.422.70.2019) dotyczącego tego leku w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu.

Uwzględnione powyżej dawkowania leków są zgodne z dawkowaniem z ChPL Lenvima i Nexavar. Wnioskowana ilość opakowań preparatu Lenvima pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii.

Tabela 13. Ceny i koszty produktów leczniczych Lenvima i Nexavar

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
Lenvima (lenwatynib)		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	<ul style="list-style-type: none"> • Lenvima 4 mg – ██████^A • Lenvima 10 mg - ██████^A 	██████ (netto) ██████ (4 mg) + ██████ (10 mg)] / ██████ (brutto) ^A ██████ (4 mg) + ██████ (10 mg)]
Nexavar (sorafenib)		
według obwieszczenia MZ (z dnia 24.08.2020 r.)	Nexavar 200 mg – 14 334,33 ^B	43 002,99 (brutto) ^B
według wniosku MZ (RDTL nr: OT.422.70.2019)	Nexavar 200 mg – ██████ ^A	██████ (brutto) ^A

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

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii preparatem Lenvima wynosi: ██████ PLN brutto. Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej

technologii jest sorafenib. Koszt 3 miesięcy terapii preparatem Nexavar wynosi 43 002,99 brutto (cena na podstawie obwieszczenia MZ) oraz [REDACTED] brutto (cena na podstawie wniosku MZ).

Dla uwzględnionych powyżej leków nie ma dostępnych preparatów generycznych.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych ceny leków (w tym RSS).

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

Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii eksperta (Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii) otrzymanej w trakcie prac nad raportem Agencji nr: OT.422.47.2018, w którym oceniano zbliżone wskazanie [rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73)] i wynosi ona **100 pacjentów**.

Tabela 14. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto terapii 3 miesięcy w populacji docelowej [PLN] na 100 pacjentów
Lenvima (lenwatyn b)	
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
Nexavar (sorafenib)	
węług obwieszczenia MZ (z dnia 24.08.2020 r.)	4 300 299
węług wniosku MZ (RDTL nr: OT.422.70.2019)	██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej (Lenvima) w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ PLN brutto, natomiast dla technologii alternatywnej (Nexavar) wyniesie on: 4,3 mln PLN brutto (cena na podstawie obwieszczenia MZ) lub ██████████ PLN brutto (cena na podstawie wniosku MZ).

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

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

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Donato 2018	Donato S, Santos R et. Al, Novel therapies against aggressive differentiated thyroid carcinomas, International Journal of Endocrine Oncology, 2018, 5(1).
Gianoukakis 2018	A.G. Gianoukakis, C.E. Dutcus, N. Batty, Prolonged duration of response in Lenvatinib responders with thyroid cancer, Endocrine-Related Cancer (2018) 25, 699–704
Kawalec 2016	Kawalec, P., Malinowska-Lipień, I., Brzostek, T., & Kózka, M. (2016). Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. Expert Review of Anticancer Therapy, 16(12), 1303–1309
Kim 2019	S.Y. Kim, S-M. Kim, H. Chang, Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: Real-World Use of Lenvatinib and Sorafenib in Korea, Front. Endocrinol. 10:384. doi: 10.3389/fendo.2019.00384
Kish 2020	J.K. Kish . D. Chatterjee . Y. Wan, Lenvatinib and Subsequent Therapy for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Real-World Study of Clinical Effectiveness in the United States, Adv Ther. 2020 Jun;37(6):2841-2852. doi: 10.1007/s12325-020-01362-6. Epub 2020 May 7.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Jarząb 2018	Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, et al. Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy”. Aktualizacja na rok 2018 Endokrynol Pol. 2018;69(1):34-74.
NICE 2018	Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine Technology appraisal guidance [TA535] Published date: 08 August 2018
SIE 2018	Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies J Endocrinol Invest. 2018 Jul;41(7):849-876

Pozostałe publikacje

Berdelou 2018	Berdelou A, Lamartina L, Klain M., et al., Treatment of refractory thyroid cancer, Endocrine-Related Cancer (2018) 25, R209–R223
ChPL Lenvima	Charakterystyka Produktu leczniczego Lenvima
ChPL Nexavar	Charakterystyka Produktu leczniczego Nexavar
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.
OT.422.47.2018	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73)
OT.422.34.2019	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla) tarczycy (ICD10: C73)
OT.422.70.2019	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73)
Szczeklik 2017	P. Gajewski, A. Szczeklik, Interna Szczeklika 2017
Szczeklik 2018	P. Gajewski, A. Szczeklik, Interna Szczeklika 2018

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 18.08.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	Search: (((((Nonmedulla*[Title/Abstract] OR (Papilla*[Title/Abstract])) AND (("Thyroid Gland"[Mesh]) OR (Thyroid*[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract] OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]))) OR ("Thyroid Cancer, Papillary"[Mesh]) AND ("lenvatinib" [Supplementary Concept]) OR (((Lenvatinib[Title/Abstract] OR (Lenvima[Title/Abstract]) OR (E 7080[Title/Abstract]) OR (E-7080[Title/Abstract]) OR (E7080[Title/Abstract]))) Sort by: Most Recent	48
2	(((Nonmedulla*[Title/Abstract] OR (Papilla*[Title/Abstract])) AND (("Thyroid Gland"[Mesh]) OR (Thyroid*[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract] OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]))) OR ("Thyroid Cancer, Papillary"[Mesh]) Sort by: Most Recent	19,137
1	Search: ("lenvatinib" [Supplementary Concept]) OR (((Lenvatinib[Title/Abstract] OR (Lenvima[Title/Abstract]) OR (E 7080[Title/Abstract]) OR (E-7080[Title/Abstract]) OR (E7080[Title/Abstract])) Sort by: Most Recent	727