



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lenvima (lenwatynib)

we wskazaniu:

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

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

Nr: OT.422.118.2020

Data ukończenia: 30 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: dane osobowe ekspertów

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	European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports
AE	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CBR	odsetek korzyści klinicznych (ang. clinical benefit rate)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
DOR	czas trwania ogólnej odpowiedzi (ang. durability of response)
DTC	zróżnicowany rak tarczycy (ang. differentiated thyroid cancer)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. European Society of Medical Oncology)
ESMO-MCBS	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale
ETA	European Thyroid Association
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
FTC	pęcherzykowy rak tarczycy (ang. follicular thyroid cancer)
HCC	rak tarczycy z komórek Hurthla (ang. Hürthle cell carcinoma)
IS	wynik istotny statystycznie
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. mucosa-associated lymphoid tissue)
MKI	inhibitor receptorowy kinaz (ang. multikinase inhibitor)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
ORR	rzeczywisty odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rates)
OS	czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival)
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival)
PLC	placebo
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
PTC	brodawkowy rak tarczycy (ang. papillary thyroid cancer)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life year)
RAI	jod promieniotwórczy (ang. radioactive iodine)

RCT	randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. randomized clinical trial)
RECIST	radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. response evaluation criteria in solid tumors)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RR-DTC	zróżnicowany raki tarczycy, oporny na leczenie jodem promieniotwórczym (ang. radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang risk sharing scheme)
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SIE	Italian Society of Endocrinology
SOR	sorafenib
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 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. World Health Organization)
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.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	16
3.2. Dodatkowe informacje.....	22
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	25
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	26
6. Konkurencyjność cenowa	29
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	31
8. Piśmiennictwo	32
9. Załączniki.....	33
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	33

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Lenvima (lenwatynib)**, kapsułki twarde á 4 mg oraz á 10 mg we wskazaniu: niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „Pacjent w stanie ogólnym dobrym (ECOG 0) z rozpoznaniem zaawansowanym, rakiem pęcherzykowym tarczycy w stadium rozsiewu do kośćca i płuc, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym, w fazie progresji choroby.
- Przebieg leczenia: 04.2013 usunięcie prawego płata i cieśni tarczycy - retrospektywnie rozpoznano raka pęcherzykowego tarczycy. 01.2014 usunięcie guza okolicy ciemieniowej lewej - potwierdzono przerzut raka tarczycy. 03.2014 usunięcie lewego płata tarczycy z układem chłonnym centralnym szyi i biopsją węzłów chłonnych obustronnie. 04.2014-05.2018 8-krotne leczenie radiojodem, aktywność skumulowana 896,3 mCi. 08.2015 paliatywna radioterapia na obszar przerzutu do kości krzyżowej i okolicy stawu krzyżowo-biodrowego po stronie lewej. 04.2018 wertebroplastyka kręgu Th6 z powodu patologicznego złamania spowodowanego przerzutem raka pęcherzykowego tarczycy. 05.2018 paliatywna radioterapia na obszar przerzutów w kręgach C, Th i L - 20 Gy. 04.2019 wznowa w łożu guza czaszki w okolicy ciemieniowej lewej. 07.2019 radioterapia metodą Cyber knife na obszar wznowy w kości ciemieniowej lewej. 10.2019 MR - progresja mnogie przerzuty w kościach czaszki. 01.2020 - paliatywna radioterapia na obszar nacieku kości krzyżowej i okolicy lewego stawu krzyżowo-biodrowego 20 Gy. 02.2020 – radioterapia stereotaktyczna na obszar przerzutu kości ciemieniowej prawej 6 Gy. 02.2020 - radioterapia stereotaktyczna na obszar przerzutu do podstawy czaszki 30 Gy.”

W zleceniu przedstawiono również następujące uzasadnienie dla przedmiotowego wniosku:

„Skuteczność lenwatynibu w raku pęcherzykowym tarczycy, pod postacią wydłużenia czasu do progresji choroby, jednoznacznie dokumentuje badanie rejestracyjne SELECT, gdzie 20,3% (53 osoby) w grupie otrzymującej sorafenib stanowili chorzy z rozpoznaniem raka pęcherzykowego tarczycy.

Powyższe przesłanki uzasadniają terapię lenwatynibem w ramach RDTL. Terapia ta stanowi obecnie najskuteczniejszą opcję terapeutyczną dla pacjenta. Z uwagi na progresję raka leczenie to powinno być wdrożone w trybie pilnym.”

W Agencji dwukrotnie oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonych wskazaniach co analizowane, tj. brodawkowaty rak tarczycy oraz oksyfilny rak tarczycy, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości znaleźli uzasadnienie dla rekomendowania objęcia produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib) finansowaniem ze środków publicznych (RDTL nr OT.422.93.2020: SRP: 214/2020, ORP: 104/2020, RDTL nr OT.422.97.2020: SRP: 215/2020, ORP: 105/2020).

Ponadto lek Lenvima (lenwatynib) nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych zarówno w chemioterapii, jak i w programie lekowym.

Problem zdrowotny

Rak pęcherzykowy tarczycy jest nowotworem złośliwym zaliczanym do raków zróżnicowanych.

Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 umęczone i 2924 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, w porównaniu z pacjentami z rakiem z odpowiedzią na leczenie jodem promieniotwórczym.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Przedstawione informacje pochodzą z raportu RDTL nr: OT.422.26.2019 Nexavar, w którym oceniano zbliżone (szersze) wskazanie: „rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73)”.

Wskazane przez 2 ekspertów klinicznych następstwa choroby lub stanu zdrowia obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Dodatkowo jeden z ekspertów wymienił również niezdolność do samodzielnej egzystencji.

Profesor Lewiński (Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii) 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.”

 podkreśliła również, że „ok 1/3 chorych wskazuje oporność na radiojod. Ta grupa charakteryzuje się znamienne gorszym rokowaniem – 10-letnie przeżycie całkowite wynosi 10%, a 15-letnie przeżycie całkowite jedynie 6%.”

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące badanie spełniające kryteria włączenia: przegląd systematyczny Fleeman 2019. W niniejszym raporcie uwzględniono również publikacje odnalezione i uwzględnione we wcześniejszych opracowaniach Agencji dotyczących zbliżonych wskazań (rak brodawkowy tarczycy, RDTL nr: OT.422.93.2020 oraz rak oksyfilny tarczycy, RDTL nr: OT.422.97.2020) – Kish 2020 (skuteczność praktyczna), Kim 2019 (bezpieczeństwo) oraz Gianoukakis 2018 (dłuższy okres obserwacji badania rejestracyjnego SELECT dotyczącego lenwatynibu), a także dwa przeglądy systematyczne (Kawalec 2016 i Donato 2018) dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lenwatynibu.

Wyniki skuteczności klinicznej

W ramach porównania pośredniego przeprowadzonego w przeglądzie systematycznym Fleeman 2019 wykazano, iż PFS w grupie lenwatynibu był dłuższy niż w grupie sorafenibu, z różnicą istotną statystycznie (IS), natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych (OS, obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby) nie wykazano IS różnic pomiędzy lekami. W publikacji Donato 2018 wskazano, iż korzyści ze stosowania sorafenibu i lenwatynibu w zakresie poprawy OS nie zostały jeszcze dowiedzione. Wyniki przedstawione w przeglądzie systematycznym Kawalec są zgodne z wynikami przeglądu Fleeman 2019.

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; HR = 0,24; (99% CI: 0,17-0,35, p <0,0001), co jest zgodne z wynikami otrzymanymi w macierzystym badaniu SELECT (18,3 vs. 3,6 miesiąca). 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.

Wyniki skuteczności praktycznej

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 przerywali 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%).

Wyniki bezpieczeństwa

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. Relację korzyści zdrowotnych do ryzyka oceniono jako pozytywną. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż dotyczy typu niejedochwytnego pęcherzykowego raka tarczycy.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

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

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: sorafenib (inhibitor kinazy tyrozynowej zarejestrowany w w/w wskazaniu na terenie Unii Europejskiej). Jego skuteczność kliniczna została opisana w ramach rozdz. 3 niniejszego opracowania (Efektywność kliniczna i praktyczna).

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, zawierającym sorafenib, wynosi 43 003 PLN brutto (cena na podstawie obwieszczenia MZ).

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 40 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ████████ PLN brutto, natomiast dla technologii alternatywnej (Nexavar) wyniesie on: 1 720 120 PLN brutto (cena na podstawie obwieszczenia 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 leków (w tym oryginalnych oraz ewentualnie pojawiających się generyków dla Nexavaru), liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.09.2020 r., znak PLD.4530.2270.2020.1.AB (data wpływu do AOTMiT 11.09.2020 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, opakowanie 30 kapsułek,
- Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde á 10 mg, opakowanie 30 kapsułek,

we wskazaniu: niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73).

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

- „Pacjent w stanie ogólnym dobrym (ECOG 0) z rozpoznaniem zaawansowanym, rakiem pęcherzykowym tarczycy w stadium rozsiewu do kośćca i płuc, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym, w fazie progresji choroby.
- Przebieg leczenia: 04.2013 usunięcie prawego płata i cieśni tarczycy - retrospektywnie rozpoznano raka pęcherzykowego tarczycy. 01.2014 usunięcie guza okolicy ciemieniowej lewej - potwierdzono przerzut raka tarczycy. 03.2014 usunięcie lewego płata tarczycy z układem chłonnym centralnym szyi i biopsją węzłów chłonnych obustronnie. 04.2014-05.2018 8-krotne leczenie radiojodem, aktywność skumulowana 896,3 mCi. 08.2015 paliatywna radioterapia na obszar przerzutu do kości krzyżowej i okolicy stawu krzyżowo-biodrowego po stronie lewej. 04.2018 wertebroplastyka kręgu Th6 z powodu patologicznego złamania spowodowanego przerzutem raka pęcherzykowego tarczycy. 05.2018 paliatywna radioterapia na obszar przerzutów w kręgach C, Th i L - 20 Gy. 04.2019 wznowa w łożu guza czaszki w okolicy ciemieniowej lewej. 07.2019 radioterapia metodą Cyber knife na obszar wznowy w kości ciemieniowej lewej. 10.2019 MR - progresja mnogie przerzuty w kościach czaszki. 01.2020 - paliatywna radioterapia na obszar nacieku kości krzyżowej i okolicy lewego stawu krzyżowo-biodrowego 20 Gy. 02.2020 – radioterapia stereotaktyczna na obszar przerzutu kości ciemieniowej prawej 6 Gy. 02.2020 - radioterapia stereotaktyczna na obszar przerzutu do podstawy czaszki 30 Gy.”

W zleceniu przedstawiono również następujące uzasadnienie dla przedmiotowego wniosku:

„Skuteczność lenwatynibu w raku pęcherzykowym tarczycy, pod postacią wydłużenia czasu do progresji choroby, jednoznacznie dokumentuje badanie rejestracyjne SELECT, gdzie 20,3% (53 osoby) w grupie otrzymującej sorafenib stanowili chorzy z rozpoznaniem raka pęcherzykowego tarczycy.

Powyższe przesłanki uzasadniają terapię lenwatynibem w ramach RDTL. Terapia ta stanowi obecnie najskuteczniejszą opcję terapeutyczną dla pacjenta. Z uwagi na progresję raka leczenie to powinno być wdrożone w trybie pilnym.”

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia MZ zawarto również opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Wiesława Bala, który stwierdza, że niniejszy wniosek jest uzasadniony medycznie.

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) był przedmiotem oceny Agencji dwukrotnie. Ocena produktu leczniczego Lenvima była przeprowadzona w zbliżonych wskazaniach, co analizowane, tj. we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) oraz oksyficzny rak tarczycy (ICD-10: C73) w ramach RDTL (OT.422.93.2020 oraz OT.422.97.2020). W obu przypadkach zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i opinia Prezesa Agencji była pozytywna i uznawała za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniach: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) oraz oksyficzny rak tarczycy (ICD-10: C73)¹.

¹ Rak brodawkowaty tarczycy: stanowisko Rady Przejrzystości: 214/2020, opinia Prezesa Agencji: 104/2020, nr BIP: 181, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6903-181-2020-zlc> (data dostępu: 24.09.2020). Oksyficzny rak tarczycy: stanowisko Rady Przejrzystości: 215/2020, opinia Preseza Agencji: 105/2020, nr BIP: 194, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6929-194-2020-zlc> (data dostępu: 24.09.2020).

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 nieziarnicznego.

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 gruczolów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność wynosi ok. 7,4 / 100 000 / rok 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 3 529 osób, z czego około 605 zachorowań wystąpiło u mężczyzn i 2 924 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 pęcherzykowego 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.

Leczenie

Wśród metod leczenia różnicowanego raka tarczycy wyróżnia się:

- Leczenie operacyjne:
 - raka rozpoznanego przed operacją – całkowite pozatarczycowe wycięcie tarczycy uzupełnione owycięciem węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi, a w razie przerzutów węzłowych również wycięcie węzłów chłonnych bocznych przedziałów szyi. Aktualnie dopuszcz się odstępianie od profilaktycznej operacji wycięcia węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi w przypadku niewielkiego zaawansowania choroby i gdy nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych.
 - raka rozpoznanego po operacji – wtórne całkowite wycięcie pozostawionej części tarczycy (zwyjątkiem rozpoznania mikroraka). Należy precyzyjnie ustalić zakres potrzebnej operacji węzłów chłonnych;
- Leczenie jodem radioaktywnym – przez optymalnie 3 miesiące przed wycięciem tarczycy, również z zastosowaniem rekombinowanej tyreotropiny:
 - leczenie uzupełniające – w przypadku gdy nie występują przerzuty odległe;
 - leczenie radykalne – po operacji tyreoidektomii w przypadku występowania przerzutów odległych. W jodochwytnych przerzutach do płuc szanse na wyleczenie są duże i można uzyskać kompletną remisję po całkowitym wycięciu gruczołu;
 - leczenie paliatywne – w przypadkach chorych z nieoperacyjnym guzem pierwotnym, nieoperacyjną wznową lub z przerzutami odległymi gromadzącymi jod w stopniu niewystarczającym. W przerzutach do kości szanse na wyleczenie są znacznie mniejsze w porównaniu do przerzutów do płuc. Leczenie ma na celu zmniejszenie objętości i spowolnienie wzrostu nowotworu, a także złagodzenie objawów, np. bólu w przerzutach do kości.

Oprócz teloradioterapii, wśród innych metod leczenia przerzutów do kości wymienia się także leczenie ukierunkowane molekularnie. Inhibitory kinaz tyrozynowych, m.in. sorafenib czy lenwatynib stosuje się w zaawansowanym raku tarczycy po wyczerpaniu możliwości leczenia jodem promieniotwórczym. Wyniki takiej terapii są obiecujące, ale jest ona obciążona licznymi działaniami niepożądanymi i w efekcie daje stabilizację choroby, a nie prowadzi do wyleczenia (nie niszczy guza). Trwają badania nad innymi lekami z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych.

Źródło: RDTL Lenvima 2020, Szczeklik 2017 i 2018, KRN 2018, Berdelou 2018

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W związku z tym, że rak pęcherzykowy tarczycy, podobnie jak rak brodawkowy tarczycy, który był oceniany przez AOTMiT w grudniu 2018 roku, należy do grupy zróżnicowanych raków tarczycy, w ramach raportu OT.422.26.2019 wystąpiono do ekspertów klinicznych ankietowanych przy pracy nad raportem Nexavar 2018, z zapytaniem czy swoją opinię podtrzymują również dla wskazania raka pęcherzykowy tarczycy. Otrzymało pozytywną odpowiedź od Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii, prof. Andrzeja Lewińskiego, oraz opinię od [REDAKTOWANE]. Przetoczone opinie ekspertów z raportu OT.422.26.2019 zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Oboje ekspertów zaznaczyło, 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.

Eksperti w przesłanych opiniach wskazali 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	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane w formularzu eksperckim?	Chorzy z zaawansowaną chorobą są bezobjawowi lub najczęściej skarżą się na duszność (w przypadku przerzutów do śródpiersia i płuc), osłabienie, bóle kostne (w przypadku przerzutów do kośćca), spadek masy ciała. Znaczny odsetek chorych, mimo rozsiaanej choroby, zachowuje zdolność do pracy zawodowej.	Objawy związane z obecnością przerzutów odległych, głównie do płuc, oraz nacieku miejscowego. Bardzo dotkliwym objawem choroby zaawansowanej jest duszność.

Prof. 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.”

podkreśliła również, że „ok 1/3 chorych wskazuje oporność na radiojod. Ta grupa charakteryzuje się zniżej gorszym rokowaniem – 10-letnie przeżycie całkowite wynosi 10%, a 15-letnie przeżycie całkowite jedynie 6%.”

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	<ul style="list-style-type: none"> Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde á 4 mg, opakowanie 30 kapsułek Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde á 10 mg, opakowanie 30 kapsułek
Wnioskowane wskazanie	Niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73)
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt Lenvima jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowy/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p>Produkt Lenvima jest wskazany jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu.</p>
Wnioskowane dawkowanie	24 mg na dobę w dawce jednorazowej
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym (jest węższe) 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 pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73) wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.09.2020 r. 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 pęcherzykowym rakiem tarczycy. W przypadku braku odnalezienia publikacji dotyczących pęcherzykowego 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)	Sorafenib	
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.	Dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: prace pogładowe, listy, przeglądy niesystematyczne
Inne	Publikacje w języku angielskim i polskim oraz dostępne w pełnym tekście.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/ posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących niniejszego wskazania, tj. niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy. Z tego względu zdecydowano o możliwości włączenia do analizy

publikacji, w których oceniano skuteczność interwencji w szerszym wskazaniu tj.: w zróżnicowanym raku tarczycy opornym na leczenie jodem promieniotwórczym RR-DTC (ang. radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer). Odnaleziono następującą publikację spełniającą kryteria włączenia: przegląd systematyczny Fleeman 2019, przygotowany na potrzeby wniosków refundacyjnych w Wielkiej Brytanii dla leków lenwatynib i sorafenib.

W niniejszym raporcie uwzględniono również publikacje odnalezione i uwzględnione we wcześniejszych opracowaniach Agencji dotyczących zbliżonych wskazań (rak brodawkowaty tarczycy, RDTL nr: OT.422.93.2020 oraz rak oksyficzny tarczycy, RDTL nr: OT.422.97.2020) – Kish 2020 (efektywność praktyczna), Kim 2019 (bezpieczeństwo), Gianoukakis 2018 (dłuższy okres obserwacji badania rejestracyjnego SELECT [Schlumberger 2015]) oraz 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 Źródło finansowania: <i>Eisai Inc.</i></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 odcięcia danych – 1 września 2016 r.</p> <p><u>Dawkowanie:</u> Lenvatynib: 24 mg/dzień</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> <i>Faza główna badania SELECT:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 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, <p><i>Faza przedłużona badania SELECT:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub odpowiedzi częściowej (PR) w fazie głównej badania według kryteriów odpowiedzi RECIST. <p><u>Liczba pacjentów:</u> <i>Całkowita populacja badania SELECT</i></p> <ul style="list-style-type: none"> LEV – 261 (125 mężczyzn i 136 kobiet), PLC – 131 (75 mężczyzn i 56 kobiet) <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.</p> <p><i>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie LEV</i></p> <ul style="list-style-type: none"> LEV – 157 bez odpowiedzi na leczenie – 104 <p>DOR (czas trwania ogólnej odpowiedzi) był analizowany w podgrupach wydzielonych ze względu na: wiek, płeć, rodzaj nowotworu tarczycy, obciążenie chorobą, ogólną sprawność.</p> <p>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).</p>
<p>Kish 2020 Źródło finansowania: <i>Cardinal Health Specialty Solutions</i></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>Dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorta 1: 24 mg LEV raz dziennie. <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; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym dotyczącym skuteczności LEV, współwystępowanie raka anaplastycznego. <p><u>Liczba pacjentów</u> Pacjenci podzieleni zostali na dwie kohorty:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg – 1 osoba; • 14 mg - osoba. <p>60% pacjentów zmniejszyło dawkę z 24 mg na 20 mg LEV.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 2: 24 mg LEV raz dziennie. <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>	<ul style="list-style-type: none"> • 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 leczenia II linii, N=181, <p>Przyczyny przerwania terapii I linii LEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresji choroby n=162, • toksyczność n=3, • wybór własny n=16, <p>Pacjenci byli w przeważającej mierze płci żeńskiej. Występujące wśród pacjentów postaci nowotworu tarczycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brodawkowaty (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), • aksytynib (n = 6), • skojarzone substancje dabrafenib/ trametinib (n = 5), • pembrolizumab (n = 2)
<p>Kim 2019 Źródło finansowania: 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 (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>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: brodawkowatym (69%), pęcherzykowy (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 ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, którzy byli leczeni LEV lub SOR przez ponad 6 miesięcy w ośrodku w okresie, gdy przeprowadzano badanie.</p>

Ograniczenia analizy:

- Pod kątem jakości oba badania (Kim 2019 i Kish 2020) zostały ocenione wg skali NICE² (zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT 2016). Badania 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 pęcherzykowego 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.
- Jakość przeglądów systematycznych oceniono w skali AMSTAR 2. Przegląd systematyczny Kawalec 2016 cechuje się wysoką jakością. 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. Z kolei przegląd systematyczny Fleeman 2019 był opracowaniem także o niskiej jakości.
- Brak wyników dotyczących jakości życia (nie odnaleziono danych w przytoczonych publikacjach).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu**Skuteczność kliniczna**

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

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

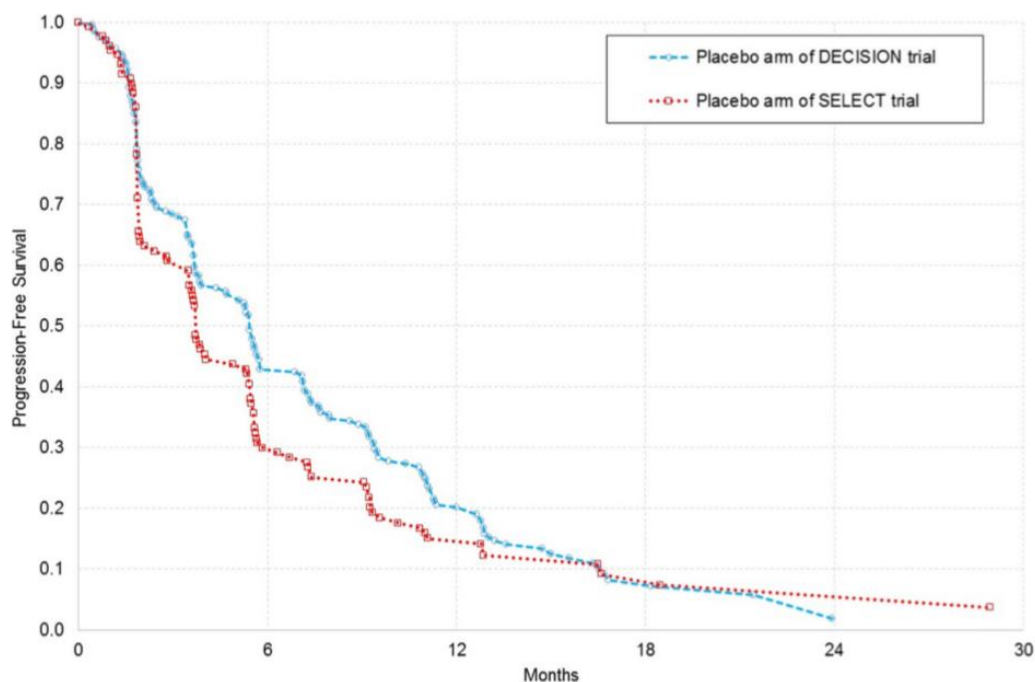
Źródło	Metodyka	Wyniki
LEV vs SOR		
Fleeman 2019 Źródło finansowania: Instytut NIHR (ang. National Institute of Health Research), program HTA (ang. Health Technology Assessment) prowadzony przez NICE (ang. National Institute of Health and Care Excellence) Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.	<u>Rodzaj badania:</u> Przegląd systematyczny, w którym dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu vs. sorafenibu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym DTC po leczeniu jodem radioaktywnym. W publikacji wykorzystano model przeżycia podzielonego, korzystając z wyników badań klinicznych SELECT (analiza dla lenwatynibu) oraz DECISION (analiza dla sorafenibu) oraz porównania	Autorzy przeprowadzili ocenę możliwości zrealizowania porównania pośredniego skuteczności oraz bezpieczeństwa LEV oraz SOR w oparciu o dane z badań SELECT oraz DECISION na podstawie porównania przez wspólny komparator – placebo. <ul style="list-style-type: none"> • Oceniano charakterystykę grup zawartych w populacjach obu prób. Szczegółowa analiza tego zestawienia wykazała znaczące różnice pomiędzy grupami placebo. • Oceniano przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów w grupach przyjmujących placebo na podstawie danych z raportu NICE, dotyczącego lenwatynibu i sorafenibu w leczeniu DTC – w tym przypadku również stwierdzono IS różnice, uniemożliwiające porównanie obu grup. Uzyskane wyniki zostały przedstawione na rysunku nr 1. Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w grupie placebo w badaniu SELECT był krótszy niż w grupie badania DECISION, co sugeruje, że populacja badania SELECT mogła cierpieć na bardziej zaawansowaną lub bardziej aktywną chorobę niż w badaniu DECISION.

² NICE: Quality assessment for Case series (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> dostęp: 17.09.2020 r.)

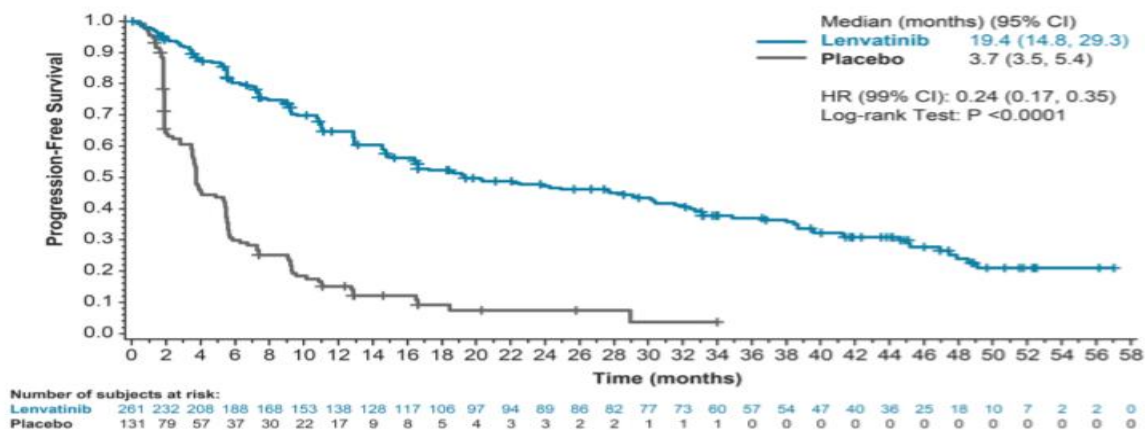
Źródło	Metodyka	Wyniki												
	<p>pośredniego pomiędzy sorafenibem i lenwatynibem.</p> <p><u>Przegląd systematyczny:</u></p> <p>W badaniu dokonano przeglądu baz Embase (Ovid), MEDLINE (Ovid), PubMed oraz Cochrane Library – artykuły publikowane od 1 stycznia 1999 do 10 stycznia 2017, przeszukano również bazy clinicaltrials.gov, ICTRP, EU Clinical Trails Register w celu wyszukania badań w toku z datą odcięcia danych 16 maja 2017, ograniczono wyszukanie do publikacji w języku angielskim, dotyczącym ludzi.</p> <p><u>Włączone badania:</u></p> <p>RCT, prospektywne badania obserwacyjne, przeglądy systematyczne/oparte na dowodach. Ogółem włączono 93 publikacje, w tym: 24 dotyczące niezależnych badań: 2 badania RCT (SELECT i DECISION), 9 prospektywnych badań obserwacyjnych oraz 13 przeglądów opartych na dowodach.</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u></p> <p>Niska wiarygodność.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Całkowita populacja badania SELECT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LEV – 261 (125 mężczyzn i 136 kobiet), • PLC – 131 (75 mężczyzn i 56 kobiet). <p>Całkowita populacja badania DECISION:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOR – 207 (104 mężczyzn i 104 kobiety), • PLC – 210 (95 mężczyzn i 115 kobiet) 	<ul style="list-style-type: none"> • Oceniano założenie proporcjonalnego hazardu (ang. the validity of the proportional hazards assumption) dla analizy OS, analizy OS skorygowanej o wpływ crossover pacjentów z placebo na sorafenib metodą RPSFT oraz analizy PFS w populacjach obu prób – wszystkie założenia za wyjątkiem podstawowej analizy OS zostały złamane. <p>W związku z powyższym, nie można było przeprowadzić oceny porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa sorafen b vs. lenwatynib.</p> <p>Porównanie pozostałych punktów końcowych zostało przeprowadzone w przeglądzie Kawalec 2016, dlatego zdecydowano o nieumieszczeniu ich w wynikach niniejszego przeglądu. Wyniki dla OS nie były IS, natomiast stwierdzono IS wyn k dla oceny PFS, wskazujący na korzyść lenwatynibu (HR = 0,36 [95%CI: 0,22; 0,57]).</p> <p>Z kolei wyniki skuteczności terapii lenwatynibem oraz sorafenibem z badań obserwacyjnych i metaanaliz przedstawione zostały w poniższej tabeli:</p> <p>Tabela 6. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności terapii z badań obserwacyjnych i metaanaliz</p> <table border="1" data-bbox="678 772 1444 940"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>LEV</th> <th>SOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mediana OS (miesiące)</td> <td>31,8-32,2</td> <td>23-34,5</td> </tr> <tr> <td>Mediana PFS (miesiące)</td> <td>12,6-25,8</td> <td>12-22,1</td> </tr> <tr> <td>ORR (%)</td> <td>50-68</td> <td>15-38,3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Danych HRQoL dla lenwatyn bu nie zostały zabrane ani z badania SELECT, ani z uzupełniających badań obserwacyjnych. Jedynie w badaniu DECISION zebrano dane HRQoL dla pacjentów leczonych sorafenibem i tylko do czasu zakończenia leczenia.</p> <p><u>Bezpieczeństwo w populacji z DTC:</u></p> <p>Dowody z badań obserwacyjnych i metaanaliz wskazują, że wiele częstych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia lenwatyn bem i sorafen bem w badaniach RCT występuje również u pacjentów leczonych tymi lekami w innych badanych populacjach. Przytoczone dowody wskazują, że niektóre zdarzenia niepożądane są bardzo częste zarówno dla lenwatynibu, jak i sorafenibu (np. biegunka), podczas gdy inne są zwykle bardziej specyficzne dla leków (np. nadciśnienie tętnicze w przypadku lenwatynibu i zespół ręka-stopa w przypadku sorafenibu).</p>	Punkt końcowy	LEV	SOR	Mediana OS (miesiące)	31,8-32,2	23-34,5	Mediana PFS (miesiące)	12,6-25,8	12-22,1	ORR (%)	50-68	15-38,3
Punkt końcowy	LEV	SOR												
Mediana OS (miesiące)	31,8-32,2	23-34,5												
Mediana PFS (miesiące)	12,6-25,8	12-22,1												
ORR (%)	50-68	15-38,3												
<p>Donato 2018</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania. Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny</p> <p><u>Cel opracowania:</u></p> <p>Przegląd systematyczny dowodów dotyczących stosowania nowych, zaawansowanych metod terapii w leczeniu zaawansowanego, agresywnego DTC</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u></p> <p>PubMed, Embase, Cochrane Library 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</p>	<p><u>Włączone badania dot. sorafenibu:</u></p> <p>Spośród 59 artykułów włączonych do przeglądu, 2 RCT dotyczyły terapii sorafen bem – SELECT (Klein Hesselink 2015, Brose 2014), a 2 RCT terapii lenwatynibem – DECISION (Schlumberger 2015, Brose 2017)</p> <p><u>Skuteczność lenwatynibu w populacji z DTC – badanie SELECT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LEV vs PLC IS wydłużył 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 • 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%) • Progresa 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 wydłużył PFS (mediana odpowiednio: 10,8 vs 5,8 miesiąca) • OS – nie odnotowano IS różnic 												

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<p>i kontekstu rozpatrywanego problemu).</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> Niska wiarygodność.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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><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>
<p>Kawalec 2016 Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania. Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny Cel opracowania: Ocena potencjału terapeutycznego lenwatynibu i porównanie go z sorafenibem u dorosłych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym (ang. radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer; RR-DTC) <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, EMBASE, Cochrane Library i www.clinicaltrials.gov do maja 2016 r. <u>Włączone badania:</u> randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu i lenwatynibu; korzystano również z doniesień dotyczących badań w formie abstraktów <u>Sposób przeprowadzenia porównania:</u> Porównanie dostosowane, pośrednie zmodyfikowaną metodą Buchera. <u>Ocena AMSTAR 2:</u> Najwyższy stopień wiarygodności</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 (okres obserwacji: 21 miesięcy). • SELECT – leczenie pacjentów z RR-DTC lenwatynibem (okres obserwacji: 36 miesięcy). <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 różnic • Kontrola choroby <ul style="list-style-type: none"> ◦ RB=0,98; 95%CI (0,74, 1,31) – brak IS różnic <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,</p>

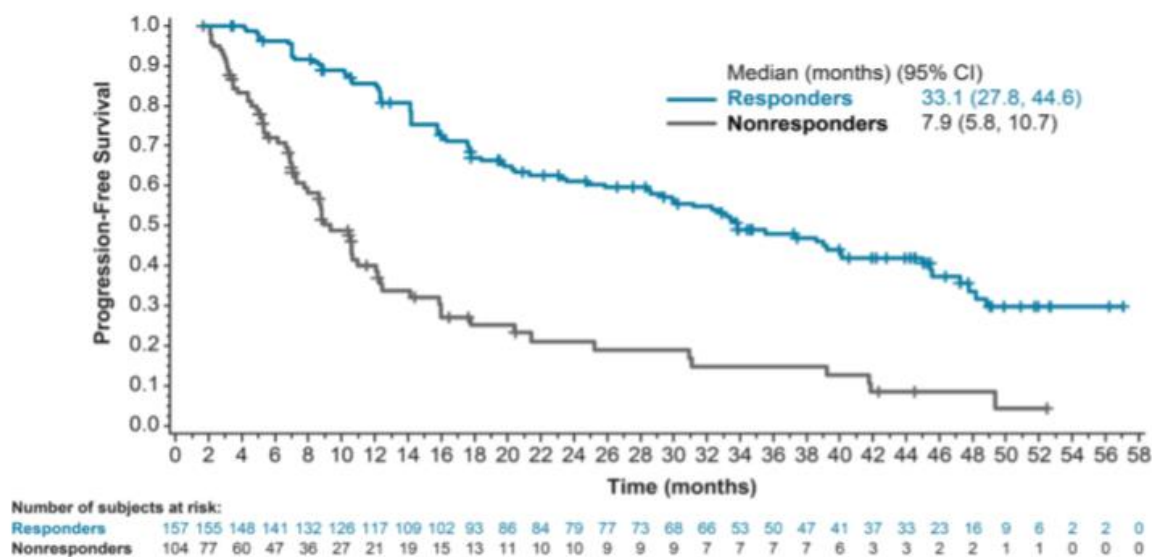
Źródło	Metodyka	Wyniki
		<p>osłabienia, zmniejszonego apetytu lub anoreksji, zmniejszenia masy ciała, zapalenia jamy ustnej, wymiotów, bólu głowy, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (reakcja skórna ręka-stopa), wysypki, dysfonii, zaparc, bólu brzucha, bólu jamy ustnej i gardła oraz hipokalcemii.</p> <p><u>Komentarz autorów przeglądu:</u></p> <p>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></p> <p>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>



Rysunek 1. Porównanie PFS w ramionach placebo w badaniach klinicznych DECISION i SELECT, Fleeman 2019



Rysunek 2. Przeżycie wolnego od progresji choroby dla osób, u których wystąpiła odpowiedź na lenwatynib, faza przedłużona całego badania SELECT, Gianoukakis 2018.



Rysunek 3. Przeżycie wolnego od progresji choroby dla wszystkich osób (zarówno z odpowiedzią jak i bez na terapię lenwatynibem), faza przedłużona badania SELECT, Gianoukakis 2018.

W badaniu Gianoukakis 2018 wykazano, 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 macierzystym badaniu SELECT (18,3 vs. 3,6 miesiąca). Wykazano także, że u pacjentów z odpowiedzią na leczenie LEV (CR lub PR) w macierzystym badaniu 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 macierzystym badaniu SELECT nie wystąpiła.

Mediana DOR dla wszystkich pacjentów z otrzymujących LEV w badaniu Gianoukakis 2018 wynosiła 30,0 miesiący (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 7. Aktualizacja wyników dla PK obejmująca wszystkich uczestników badania SELECT

Punkt końcowy	LEV (n=261) n (%)	PLC (n=131) n (%)
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)
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)
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 8. 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 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%).

Bezpieczeństwo

Kim 2019

Tabela 9. 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 10. 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 postępowaniem 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.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

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 erytrodyzestezji 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 11. 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
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	proteinuria
	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 a bumin 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.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima> (dostęp: 24.09.2020)

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 17.09.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)* [<https://ptok.pl/>]
 - *Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynych,*
 - *Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne* [<https://www.ptendo.org.pl/esmo>],
 -
- ogólnoeuropejskie:
 - *European Society of Medical Oncology (ESMO)* [<https://www.esmo.org>],
 - *European Thyroid Association (ETA)* [<https://www.eurothyroid.com/>],
- 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. W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne polskie i europejskie opublikowane w latach 2018 i 2019 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Jarzęb 2018 Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy przedstawili informacje o konflikcie interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz częściowo finansowane przez program „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania in vivo alizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego „MILESTONE”.</i></p>	<p>Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów tarczycy. Lenwatynib zalecany jest w terapii zaawansowanego, nieresekcyjnego, zróżnicowanego raka tarczycy (w tym pęcherzykowego) opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Leczenie farmakologiczne zróżnicowanych raków tarczycy (w tym pęcherzykowego):</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>Siła zaleceń: G1 – Silna rekomendacja (za lub przeciw) dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych, stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta; 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.</p> <p>Siła dowodów: +++ Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji; ++ Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski; + Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych; 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ETA 2019 Rekomendacje Europejskiego Stowarzyszenia Chorób Tarczycy (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili informacje o konflikcie interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka tarczycy opornego na jod. Sorafenib i lenwatynib mogą zostać rozważone jedynie u pacjentów zpostępującą postacią raka tarczycy opornego na leczenie radiojodem, cechującego się znacznym rozmiarem guza.</p> <p><u>Terapia miejscowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jeżeli progresja choroby jest ograniczona do pojedynczej zmiany lub więcej niż jednej zmiany zlokalizowanej w jednym narządzie, należy rozważyć możliwość przeprowadzenia terapii miejscowej. Terapia miejscowa może być również rozważona podczas terapii ogólnej, w przypadku jeśli tyko jedna zmiana ulega zwiększeniu. W tym przypadku terapia miejscowa może być przeprowadzona bez przerywania terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej lub z jej czasowym wstrzymaniem na okres kilku dni. <p><u>Rozpoczęcie terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ze względu na fakt, iż obecnie brak jest terapii lekowych, które leczyłyby raka tarczycy opornego na terapię jodem radioaktywnym, natomiast terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, eksperci uznali, że inhibitory mogą zostać rozważone jedynie u pacjentów z progresywną postacią raka tarczycy opornego na leczenie radiojodem (RAI-R, z ang. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer), cechującego się znacznym rozmiarem guza (z ang. considerable tumour load). Ponadto, zaleca się rozważenie powyższych terapii, gdy decyzją wielodyscyplinarnej grupy specjalistów, odstępnie od leczenia może skutkować znacznymi szkodami zdrowotnymi lub komplikacjami klinicznymi w przyszłości. Przed rozpoczęciem terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych należy rozważyć terapie miejscowe. Decyzja dotycząca rozpoczęcia terapii powinna być podjęta w oparciu o indywidualne cechy pacjenta (np.: stan zdrowia, choroby współistniejące i przeciwwskazania) i jego preferencje, uwzględniając cele terapii oraz akceptowalne zdarzenia niepożądane. <p><u>Dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych powinno być rozpoczynane z zastosowaniem zarejestrowanych dawek (zalecaną dawką sorafenibu jest 400 mg (2 x 200 mg) podawane dwa razy na dobę, a w przypadku lenwatynibu – 24 mg raz na dobę (2 x 10 mg i 1 x 4 mg)), z wyjątkiem terapii pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby. U pacjentów powinna być prowadzona aktywna kontrola zdarzeń niepożądanych, w celu obniżenia dawki leków w przypadku ich wystąpienia. Szczególną uwagę należy poświęcić osobom starszym, ze względu na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych. <p><u>Kontynuacja leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych powinna być kontynuowana, dopóki istnieje korzyść kliniczna. Terapia ta powinna zostać wstrzymana jedynie w momencie, gdy dostępne są inne opcje terapeutyczne lub działania niepożądane lub brak tolerancji leczenia przyczynia się do braku uzyskiwania korzyści klinicznej lub zakończenie terapii odbywa się na życzenie pacjenta. W przypadku działań niepożądanych, dzienna dawka inhibitorów powinna zostać zredukowana tak, aby utrzymać równowagę pomiędzy dobrą jakością życia o kontrolą choroby. Pacjenci muszą być rygorystycznie monitorowani podczas dwóch pierwszych miesięcy leczenia poprzez przeprowadzanie badań krwi, EKG i monitoring kliniczny. Pierwsze badanie obrazowe weryfikujące skuteczność terapii powinno być przeprowadzone po 2-3 miesiącach. Wizyty follow-up powinny być przeprowadzane co 2 tygodnie podczas 2 pierwszych miesięcy terapii, następnie co miesiąc do 6 miesiąca terapii, co 3 miesiące do roku terapii. Po roku leczenia wizyty powinny być przeprowadzane co 4 miesiące. <p><u>Kontrola zdarzeń niepożądanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przed rozpoczęciem terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej powinna być przeprowadzona dokładna ocena pacjenta przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów. Przed rozpoczęciem terapii pacjenci powinni być przeszkoleni w zakresie toksyczności i jej kontroli. Pacjent powinien być poinstruowany o konieczności raportowania zdarzeń niepożądanych, nawet jeśli są one niewielkiego stopnia. Kontrola kliniczna i biochemiczna (ocena kliniczna, ocena występujących zdarzeń niepożądanych, morfologia krwi, badanie moczu, badanie funkcji wątroby i nerek, TSH, wapń) powinna być przeprowadzana co 2 tygodnie podczas pierwszych 2 miesięcy terapii. <p><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</i></p>
<p>ESMO 2019 Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach tarczycy.</p> <p>Lenwatynib i sorafenib należy traktować jako standardowe leczenie systemowe pierwszego rzutu w leczeniu opornego na jod zróżnicowanego raka tarczycy (w tym pęcherzykowego) [I, A, skala ESMO-MCBS v1.1: 3 dla LEV, 2 dla SOR].</p> <p><u>Terapia systemowa i medycyna spersonalizowana:</u></p> <p>Decyzja o zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych powinna być podjęta przy uwzględnieniu preferencji pacjenta oraz stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem poszczególnych leków.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>	<p>Lenwatynib i sorafenib powinny zostać rozważone jako standardowe terapie systemowe pierwszej linii u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na jodoterapię (I, A. punktacja: 3 dla lenwatynibu i 2 dla sorafenibu).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.</p> <p>II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</p> <p>III – Badania kohortowe prospektywne.</p> <p>IV – Badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne.</p> <p>V – Badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</p> <p>B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</p> <p>C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna</p> <p>D – Umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana</p> <p>E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</p>
<p>SIE 2018</p> <p>Rekomendacje Włoskich Towarzystw Naukowych</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</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 pęcherzykowego), opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p>Zalecenia w zakresie terapii systemowej (inh bitory kinazy tyrozynowej, chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inh bitory 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 inh bitory 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><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</i></p>

MKI – inh bitor receptopowy kinaz (ang. multikinase inh bitor, np. sorafen b and lenvatinib), ESMO-MCBS – ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale,

Wszystkie wytyczne wskazują na lenwatynib jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym pęcherzykowy 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 technologią 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 kapsułka 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 kapsułek 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);

Dla technologii alternatywnej (sorafenib) istnieją leki generyczne. Należą do nich Sorafenib Alvogen oraz Sorafenib Sandoz, które nie są aktualnie objęte finansowaniem ze środków publicznych.

Źródło: URPL: http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn_2020-08_GTIN.pdf

Nie odnaleziono cen w.w. generyków.

Uwzględnione powyżej dawkowania leków są zgodne z dawkowaniem z ChPL Lenvima³ i ChPL Nexavar⁴. 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 – [redacted]^A • Lenvima 10 mg [redacted]^A 	[redacted] (4 mg) + [redacted] (10 mg) / [redacted] (4 mg) + [redacted] (10 mg)
Nexavar (sorafenib)		
według obwieszczenia MZ (z dnia 24.08.2020 r.)	Nexavar 200 mg – 14 334 ^B	43 003 (brutto)^B

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

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

³ 24 mg/dzień

⁴ 800 mg/dzień

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 43 003 brutto (cena na podstawie obwieszczenia MZ).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. 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

Wg wspomnianych w podrozdziale 2.2 ekspertów klinicznych, których wypowiedzi były uwzględnione w raporcie OT.422.26.2019, populacja docelowa w analizowanym wskazaniu wyniesie od 10 do 70 pacjentów rocznie. Do obliczeń przyjęto średnią z tych szacunków (40 osób) oraz założono, że leczenie daną technologią lekową rozpoczyna i zakończy wszyscy pacjenci w danym roku, otrzymując 3 pełne cykle leczenia (3 opakowania leku á 4 mg oraz 6 opakowań leku á 10 mg). Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego. Cenę leku Nexavar, stanowiącą technologię alternatywną, zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ.

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 40 pacjentów
Lenvima (lenwatyn b)	
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
Nexavar (sorafenib)	
według obwieszczenia MZ (z dnia 24.08.2020 r.)	1 720 120

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej (Lenvima) w ramach RDTL u 40 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ PLN brutto, natomiast dla technologii alternatywnej (Nexavar) wyniesie on: 1 720 120 PLN brutto (cena na podstawie obwieszczenia 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, <i>International Journal of Endocrine Oncology</i> , 2018, 5(1).
Gianoukakis 2018	A.G. Gianoukakis, C.E. Dutcus, N. Batty, Prolonged duration of response in Lenvatinib responders with thyroid cancer, <i>Endocrine-Related Cancer</i> (2018) 25, 699–704.
Fleeman 2019	Fleeman N., Houten R., Chaplin M., Beale S., Boland A., Dundar Y., Greenhalgh J., Duarte R., Shenoy A. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. <i>BMC Cancer.</i> , 2019, 19. 1209. 10.
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. <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> , 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, <i>Front. Endocrinol.</i> 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, <i>Adv Ther.</i> 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 <i>Endokrynol. Pol.</i> 2018;69(1):34-74.
ESMO 2019	S. Filetti, C. Durante, D. Hartl, S. Lebouleux, L. D. Locati, K. Newbold, M. G. Papotti, A. Berruti. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> , 2019, 1;30(12):1856-1883.
ETA 2019	Fugazzola L., Elisei R., Fuhrer D., Jarzab B., Lebouleux S., Newbold K., Smit J. European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. <i>Eur. Thyroid J.</i> , 2019; 8:227–245.
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 <i>J Endocrinol Invest.</i> 2018 Jul;41(7):849-876.

Pozostałe publikacje

Berdelou 2018	Berdelou A, Lamartina L, Klain M., et al., Treatment of refractory thyroid cancer, <i>Endocrine-Related Cancer</i> (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 brodawkowy tarczycy (ICD10: C73)
OT.422.26.2019	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy 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)
OT.422.93.2020	Lenvima (lenwatyn b) we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowy tarczycy (ICD-10: C73).
OT.422.97.2020	Lenvima (lenwatyn b) we wskazaniu: rak oksyfilny tarczycy (ICD-10: C73).
Szczeklik 2017	P. Gajewski, A. Szczeklik, <i>Interna Szczeklika</i> 2017
Szczeklik 2018	P. Gajewski, A. Szczeklik, <i>Interna Szczeklika</i> 2018

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.09.2020)

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, Follicular"[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	24
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, Follicular"[Mesh]) Sort by: Most Recent	11 000
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	749