Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lenvima (lenwatynib)
we wskazaniu:
rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD-10: C73)

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

Nr: OT.422.146.2020

Data ukończenia: 25.11.2020 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 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).*

***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 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).*

***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.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) 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**: osoba fizyczna.*

Wykaz skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CT	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
DTC	zróżnicowany rak tarczycy (ang. differentiated thyroid cancer)
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
ORR	rzeczywisty odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rates)
OS	czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PDTC	niskozróżnicowany rak tarczycy (ang. poorly differentiated thyroid cancer)
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival)
PLC	placebo
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
PTC	brodawkowaty 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)
RTG	badanie radiologiczne, rentgen (ang. Röntgen radiation, X-ray)
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncolog
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.)
TG	tyreoglobulina
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 ... **11**
2.1. Problem zdrowotny ... 12
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek ... 13
2.3. Oceniana technologia ... 14
3. Efektywność kliniczna i praktyczna ... **15**
3.1. Przegląd Agencji ... 15
3.1.1. Opis metodyki przeglądu ... 15
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu ... 15
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu ... 16
3.2. Dodatkowe informacje ... 18
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ... **21**
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna ... **22**
6. Konkurencyjność cenowa ... **26**
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców ... **27**
8. Piśmiennictwo ... **28**
9. Załączniki ... **30**
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji ... 30

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: rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD10: 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:

- „69-letnia pacjentka w stanie ogólnym dobrym (ECOG 0) z rozpoznanym zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem niskozróżnicowanym tarczycy w stadium rozsiewu do węzłów chłonnych i płuc, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym, w fazie progresji choroby. (…)
- 07.06.2018 rozpoznano guz PP tarczycy naciekający przełyk, niejasny stosunek do naczyń, obustronnie przerzuty do węzłów chłonnych szyi, podejrzenie przerzutów do płuc;
- BACC - niskozróżnicowany rak tarczycy;
- 03.08.2018 Dyskwalifikacja z leczenia operacyjnego;
- 07.09.2018 Leczenie 131-130 mCi, Scyntygrafia - gromadzenie 131-1 w tarczycy; Tg 0,62 ng/ml;
- 11-12.2018 Radioterapia na obszar tarczycy, węzłów chłonnych szyi i śródpiersia; dawka całkowita 70Gy;
- 17.12.2018 Leczenie 131-1 30 mCi, Scyntygrafia - gromadzenie 131-1 w tarczycy, węzłach chłonnych i śródpiersiu; Tg 1,08 ng/ml;
- 22.03.2019 Leczenie 131-1 100 mCi, Scyntygrafia - gromadzenie 131-1 w tarczycy, węzłach chłonnych i śródpiersiu; Tg 0,98 ng/ml;
- 05.07.2019 Leczenie 131-1 30 mCi, Scyntygrafia - gromadzenie 131-1 w tarczycy; Tg 0,04 ng/ml;
- 21.07.2020 TK progresja przerzutów w płucach i śródpiersiu;”

W zleceniu przedstawiono również następujące uzasadnienie dla przedmiotowego wniosku:

„(…) Skuteczność lenwatynibu w raku niskozróżnicowanym tarczycy, pod postacią wydłużenia czasu do progresji choroby, jednoznacznie dokumentuje badanie rejestracyjne SELECT, gdzie 10,7% (28 osób) w grupie otrzymującej lenwatynib stanowili chorzy z rozpoznaniem raka niskozróżnicowanego tarczycy. Jednocześnie wykazano, lenwatynib stosowany u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy opornego na radiojod > 65 roku życia wydłuża przeżycie całkowite.

Powyższe przesłanki uzasadniają terapię lenwatynibem w ramach RDTL. Terapia ta stanowi obecnie najskuteczniejszą możliwą opcję terapeutyczną dla w/w pacjentki. Z uwagi na progresję raka leczenie to powinno być wdrożone w trybie pilnym. Lenwatynib, jako najskuteczniejszy, jest obecnie uważany z lek 1 - szego rzutu w leczeniu raka tarczycy opornego na radiojod.”

Do przedmiotowego wniosku dołączono następującą opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej – dr n. med. Wiesława Bala:

„Stwierdzam, że w/w wniosek jest uzasadniony medycznie.”

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r. produkt leczniczy Lenvima (lenwatynib) aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Produkt leczniczy Lenvima (lenwatynib) był przedmiotem oceny Agencji trzykrotnie. Ocena produktu leczniczego Lenvima była przeprowadzona w ramach RDTL w zbliżonych wskazaniach, co analizowane, tj. we wskazaniach:

- niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73), nr raportu: OT.422.93.2020;
- oksyfilny rak tarczycy (ICD-10: C73), nr raportu: OT.422.97.2020;
- niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73), nr raportu: OT.422.118.2020;

We wszystkich przypadkach zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i opinia Prezesa Agencji były pozytywne i uznawały za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib)

we wspomnianych wskazaniach (SRP 214/2020, RPA 104/2020, SRP 215/2020, RPA 105/2020, SRP 257/2020, RPA 127/2020).

Problem zdrowotny

Rak niskozróżnicowany tarczycy (PDTC) jest nowotworem złośliwym zaliczanym do raków zróżnicowanych (DTC), jednak o gorszym niż DTC rokowaniu. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 u mężczyzn i 2924 u kobiet. Niskozróżnicowany rak tarczycy (PDTC) stanowi od 2% do 15% wszystkich raków tarczycy. Objawia się najczęściej w nieco późniejszym wieku (mediana 59 lat) niż zróżnicowany rak tarczycy (mediana 51 lat) i częściej, niż DTC, występuje u mężczyzn.

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) wiąże się z przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat. Nieleczony rak zróżnicowany tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub niewydolności oddechowej wskutek przerzutów do płuc.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, zamieszczonymi w rozdziale 5. niniejszego opracowania, ETA 2019, „niskozróżnicowany rak tarczycy jest bardzo często oporny na jod i wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu lub przerzutów choroby oraz zgonu związanego z rakiem".

[redacted], opiniująca raport Agencji dotyczący takiego samego wskazania jak przedmiotowy (OT.422.70.2019, rak niskozróżnicowany tarczycy), wskazała, że większość chorych na niskozróżnicowanego raka tarczycy nie prezentuje żadnych objawów choroby. U chorych z zaawansowaną chorobą mogą wystąpić: duszność (w przypadku nieoperacyjnej wznowy miejscowej lub przerzutów do śródpiersia i płuc), zaburzenia połykania (w przypadku zlokalizowania choroby na szyi i w śródpiersiu), osłabienie, bóle kostne (przy przerzutach do kośćca) i spadek masy ciała. [redacted] zaznaczyła, że znaczny odsetek chorych z zaawansowanym rakiem tarczycy zachowuje zdolność pracy zawodowej.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 3 publikacje stanowiące opisy przypadków: Molinaro 2019, Gay 2019, Uchida 2019:

- Molinaro 2019: 62-letnia pacjentka, po całkowitej tyreoidektomii (2015 r.) po rozpoznaniu histologicznie raka brodawkowatego tarczycy. W marcu 2016 r. podano radiojod oraz dokonano badań biochemicznych krwi. W 2017 r. w związku z objawami zajęcia przez chorobę przełyku i naciekami w tchawicy zdecydowano o założeniu zgłębnika nosowo-żołądkowego (z uwagi na problemy z przełykaniem). Wykonano biopsję, a badanie histologiczne wykazało raka niskozróżnicowanego tarczycy. Radioterapię wykluczono ze względu na pojawienie się martwiczych zmian. Terapię lenwatynibem rozpoczęto niezwłocznie i podawano lek w dawce 20 mg/dobę, poprzez zgłębnik. Po miesiącu od rozpoczęcia terapii pacjentkę poddano ponownej ocenie. W badaniu CT wykazano zmniejszenie zmian martwiczych. W bronchoskopii potwierdzono porażenie lewej struny głosowej oraz zwiększenie światła w najbardziej zwężonym odcinku tchawicy z 50% do 75%. W gastroskopii nie wykazano zwężenia przełyku, ale stwierdzono podwójną perforację, w wyniku czego przerwano terapię lenwatynibem na tydzień, aby umożliwić zagojenie się rany. Kolejna kontrola wykazała obecność jedynie pojedynczej perforacji (jedna z dwóch perforacji została wyleczona, a druga uległa zmniejszeniu). Podawanie lenwatynibu wznowiono w niższej dawce 10 mg/dobę. Po miesiącu druga perforacja wydawała się być zmniejszona. Miesiąc później pacjentka zmarła z powodu zatorowości płucnej.
- Gay 2019: w listopadzie 2017 r. 81-letnia kobieta zgłosiła się z powodu utrzymującego się kaszlu i duszności, odpornych na leczenie sterydami. W badaniu USG stwierdzono obecność woli wieloguzkowych z głównymi guzkami wielkości 18 mm i 40 mm (guzy lite i hipoechogeniczne umiejscowione na lewym i prawym płacie). W badaniu CT ujawniono dużą masę zlokalizowaną w obszarze szyjno-śródpiersiowym. Nie stwierdzono zajęcia tarczycy. Pacjentkę poddano naświetlaniu radiojodem, pobrano biopsję i założono stent dotchawiczy. Dwa miesiące od diagnozy pacjentka ponownie trafiła do kliniki w związku z umiarkowanymi dusznościami i wyczuwalną twardą, nieruchomą masą w przedniej części szyi. USG tarczycy potwierdziło obecność woli wieloguzkowych ze zmianami, które nie uległy progresji od ostatniej oceny. Zdiagnozowano raka tarczycy pochodzenia pęcherzykowego na podstawie biopsji. Rozpoczęto leczenie lewotyroksyną (brak informacji o podanej dawce) a także terapię neoadiuwantową podając niską dawkę lenwatynibu (10 mg/dzień). Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia terapii pacjentka była w dobrym stanie klinicznym, za wyjątkiem występowania działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem lenwatynibu takich jak: zmęczenie, zapalenie skóry kończyn górnych, osłabienie w kończynach dolnych i łagodne nadciśnienie tętnicze kontrolowane

amlodypiną (dawka 5 mg/dzień). Pojawiła się także umiarkowana dysfonia. Rozmiar zmian w tarczycy został nieznacznie zmniejszony. Po dwóch tygodniach od przerwania terapii lenwatynibem przeprowadzono zabieg całkowitej tyreoidektomii z częściową resekcją mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego i usunięciem zmian z lewej zewnętrznej ściany tarczycy. Zaobserwowano niewielką, gęstą kremową ciecz pochodzenia martwiczego jako efekt wcześniejszej radioterapii i stosowania lenwatynibu. Po badaniu histologicznym zdiagnozowano niskozróżnicowany rak tarczycy pochodzenia pęcherzykowego, atakujący otaczające tkanki miękkie. 10 dni po operacji usunięto stent i przeprowadzono bronchoskopię, która wykazała dobrą reepitelializację wewnętrznej ściany tchawicy, z trwałym niewielkim zwężeniem światła tchawicy. Po 5 miesiącach od pierwszej diagnozy, pacjentka nie wykazywała żadnych objawów przedmiotowych. USG szyi wykazało obecność hiperekrogennej tkanki bliznowatej, bez dowodów nawrotu choroby i patologicznych zmian w węzłach chłonnych. Przeprowadzono również badanie biochemiczne krwi. Ostatecznie nie wykazano nawrotu choroby ani przerzutów.

- Uchida 2019: u 73-letniej kobiety z powodów niejednoznacznych wyników badania RTG klatki piersiowej wykonano badanie CT, które wykazało obecność guzów litych w prawej przedniej części szyi, płucach i prawej opłucnej. Zdiagnozowano niskozróżnicowanego raka tarczycy. Zastosowano terapię paklitakselem w dawce 80 mg/m^2 przez 18 tygodni. Guzy w okolicy szyjnej wzrosły z 4,8 do 6,4 cm, a stężenie tyreoglobuliny (Tg) wzrosło do wartości 18 800 ng/mL. Z powodu licznych przerzutów w płucach i opłucnej zdecydowano o podaniu lenwatynibu w dawce 24 mg/dzień. Po dwóch tygodniach leczenia wielkość guzów w okolicy szyjnej i opłucnej zmniejszyła się. W 28 dniu przerwano leczenie lenwatynibem na tydzień ze względu na trombocytopenię (52 000 /µL) i wystąpienie wybroczyn. Po 7 dniach od przerwania stosowania lenwatynibu pacjentka została skierowana do szpitala z powodu duszności. Stwierdzono niską wartość saturacji krwi. RTG klatki piersiowej wykazało widoczny płyn w prawej jamie opłucnowej. Przeprowadzono odsączanie płynu z opłucnej i ponownie rozpoczęto leczenie lenwatynibem (20 mg/dzień). 12 miesięcy od rozpoczęcia drugiej terapii lenwatynibem stężenie Tg uległo obniżeniu do 450 ng/mL. Badania CT i PET wykazały brak nowych przerzutów i zmniejszenie guza w okolicy szyjnej do 4 cm. W związku ze stopniowo rozwijającą się niedoczynnością tarczycy, podczas przyjmowania lenwatynibu, zdecydowano o włączeniu lewotyroksyny w dawce 150 µg/dzień. Wystąpiła ciężka anoreksja jako działanie niepożądane lenwatynibu. Zmniejszenie dawki lenwatynibu do 14 mg/dzień i podanie deksametazonu (brak informacji o podanej dawce) nie poprawiło stanu pacjentki. Niedożywienie i zachłystowe zapalenie płuc (ang. aspiration pneumonia) doprowadziły do złego stanu ogólnego pacjentki. Po 13 miesiącach od rozpoczęcia terapii lenwatynibem pacjentka zmarła z powodu niewydolności oddechowo-krążeniowej. Badanie histopatologiczne podczas sekcji zwłok wykazało rozległą martwicę w miejscu zmian pierwotnych i przerzutowych, co mogło być związane z zaostrzeniem choroby u opisywanej pacjentki, wywołanym odstawieniem lenwatynibu.

Autorzy odnalezionych i włączonych do przeglądu publikacji wskazywali na powodzenie terapii lenwatynibem, pomimo często występujących działań niepożądanych związanych z podaniem leku oraz dwóch przypadkach zgonów (Molinaro 2019, Uchida 2019):

- Molinaro 2019 – według autorów badania lenwatynib okazał się niezwykle skuteczny, nawet przy zastosowaniu rzadko używanej metody aplikacji leku, który podano w tej samej dawce, jaką zwykło się podawać w przypadku podania doustnego[1]. Wskazano, że po miesiącu od rozpoczęcia terapii lenwatynibem badanie tomografii komputerowej szyi wykazało zmniejszenie się zmian martwiczych w tarczycy[2];
- Gay 2019 – według autorów u pacjentki w następstwie leczenia farmakologicznego (obniżona[3] dawka lenwatynibu podana neoadjuwantowo) oraz operacyjnego nie wykazano nawrotu choroby ani przerzutów. Wskazano, że trakcie 3-miesięcznej terapii obserwowano znaczną stabilność wielkości zmian w tarczycy: jednakże trudno było ustalić, czy było to spowodowane działaniem lenwatynibu, czy też wynikiem wcześniejszego zastosowania radioterapii, historii choroby, czy też wszystkich z powyższych. Stwierdzono, iż w momencie diagnozy nie spodziewano się otrzymanego efektu zastosowanej terapii,

[1] Molinaro 2019: „*The multikinase inhibitor lenvatinib was extremely effective, even utilizing a not established administration method at the same dose that would have been chosen in the case of oral administration*"
[2] Molinaro 2019: „*After one month from the start of therapy, the patient was re-evaluated. Neck CT showed the reduction of the fluid component, volume, and compressive effects of the cervical necrotic pathology*"
[3] **Komentarz Analityka Agencji:** W publ kacji odnaleziono informację, iż zastosowano obniżoną dawkę lenwatynibu, w celu zminimalizowania wystąpienia działań niepożądanych u pacjentki, która pozostawała w dobrym stanie ogólnym, ale z kilkoma chorobami współistniejącymi.

z akceptowalnymi działaniami niepożądanymi i bez znaczącego pogorszenia stanu ogólnego pacjentki po 8 miesiącach od rozpoczęcia leczenia[4];

- Uchida 2019 – w wyniku niepowodzenia terapii paklitakselem, rozpoczęto doustne podawanie lenwatynibu, który według autorów, przyczynił się do zmniejszenia rozmiarów guza oraz spowodował obniżenie poziomu tyreoglobuliny w surowicy[5]. Przerwanie terapii lenwatynibem z uwagi na wystąpienie działań niepożądanych spowodowało zaostrzenie się stanu pacjentki. Ponowne podanie leku w zmniejszonej dawce (z uwagi na działania niepożądane) nie przyniosło spodziewanego rezultatu. Pacjentka zmarła, lecz autorzy publikacji sugerują, iż mogła nastąpić odpowiedź na wznowę leczenia lenwatynibem ze względu na zaobserwowane podczas sekcji zwłok zmiany martwicze w miejscu guza[6].

Głównymi ograniczeniami analizy jest niski poziom klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT (opisy przypadków). Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować ze szczególną ostrożnością. Ponadto, nie odnaleziono dowodów pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu, również w porównaniu z jakąkolwiek technologią alternatywną.

Warto zaznaczyć, że we włączonych publikacjach dawkowanie lenwatynibu było różne. W opisie przypadku Molinaro 2019 lenwatynib podawano w dawce 20 mg/dobę, a następnie zmniejszono dawkę do 10 mg/dobę. W publikacji Gay 2019 zastosowano lenwatynib w obniżonej dawce 10 mg/dzień. Z kolei w publikacji Uchida 2019 rozpoczęto terapię lenwatynibem w dawce 24 mg/dobę, a po czasowym zaprzestaniu terapii, wznowiono leczenie podając dawkę 20 mg/dzień, po czym zmniejszono ją do14 mg/dzień.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek mieści się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Lenvima. Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA. Relację korzyści zdrowotnych do ryzyka oceniono jako pozytywną.

EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Lenvima przewyższają ryzyko. U pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy lek wykazał istotną klinicznie poprawę czasu przeżycia pacjentów bez progresji choroby. Odnośnie bezpieczeństwa, EMA uznała, że większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Lenvima można odpowiednio opanować poprzez zmniejszenie dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia.

Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż analizowane wskazanie uwzględnia jedynie raka niskozróżnicowanego tarczycy.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W odnalezionych rekomendacjach nie ma spójności dotyczącej sposobu leczenia niskozróżnicowanego typu raka tarczycy (PDTC). Wytyczne ESMO 2019 i ETA 2019 przedstawiają PDTC jako stadium raka zróżnicowanego o gorszym rokowaniu i rekomendują leczenie w ten sam sposób co raka zróżnicowanego (DTC). W takim przypadku u pacjentów opornych na leczenie radioaktywnym jodem (RAI), zalecane jest stosowanie inhibitorów multikinaz: lenwatynibu i sorafenibu. Lenwatynib jest opcją preferowaną, aczkolwiek decyzja o wyborze konkretnego leku powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, stanu chorego oraz chorób współistniejących.

Rekomendacje Jarząb 2018 i SEOM 2019 wyróżniają osobny schemat leczenia dla niskozróżnicowanego raka tarczycy ze względu na bardziej agresywny niż u raka zróżnicowanego przebieg. Jako zalecane pooperacyjne opcje terapeutyczne w przypadku jodoopornych raków wymieniają: teleradioterapię EBRT czy chemioterapię doksorubicyną lub inne schematy wielolekowe, natomiast nie wymieniają lenwatynibu ani sorafenibu jako rekomendowanych opcji terapeutycznych. Wytyczne SEOM 2019 jedynie podają, iż podstawą leczenia systemowego w chorobie opornej na jod powinny być inhibitory kinaz tyrozynowych. Jednakże autorzy nie wymieniają konkretnych inhibitory kinaz tyrozynowych, które mogłyby być zastosowane w leczeniu niskozróżnicowanego raka tarczycy. Rekomendacje Jarząb 2018 nadmieniają także, że terapia lekami ukierunkowanymi molekularnie (m.in. inhibitory multikinaz) powinna być prowadzona w ramach badań klinicznych.

Poza tym wytyczne wskazują na inhibitory kinaz tyrozynowych jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Jako inhibitor kinazy

[4] Gay 2019: „*What we can say is that this solution lead to a therapeutic goal that we would have hardly expected at the time of the diagnosis, with acceptable side effects and with no significant reduction of patient's performance status after 8 months from the beginning of the treatments*"
[5] Uchida 2019: „*Oral administration of lenvatinib, a multi-target tyrosine kinase inhibitor, reduced the size of cervical and thoracic tumors and lowered serum thyroglobulin levels*."
[6] Uchida 2019: „*Autopsy revealed extensive necrosis with primary and metastatic lesions, suggesting that the patient responded to lenvatinib*."

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.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej komparatorem jest sorafenib.

Efektywność kliniczną sorafenibu przedstawiono na podstawie ChPL Nexavar (sorafenib). Kliniczna skuteczność sorafenibu była badana u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) w badaniu rejestracyjnym DECISION. 11,6% (24 osoby) w grupie otrzymującej sorafenib stanowili chorzy z rozpoznaniem raka niskozróżnicowanego tarczycy.

Przeżycie bez progresji choroby choroby (PFS) było pierwszorzędowym punktem końcowym badania. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS), odsetek odpowiedzi nowotworu na leczenie i czas trwania odpowiedzi.

Mediana czasu PFS wynosiła 10,8 miesiąca w grupie otrzymującej sorafenib w porównaniu z 5,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo: HR = 0,587 [95%CI = 0,454; 0,758], p<0,0001. Wpływ leczenia sorafenibem na PFS był spójny, niezależnie od pochodzenia pacjentów, wieku powyżej lub poniżej 60 lat, płci, podtypu histologicznego raka i obecności lub nieobecności przerzutów do kości.

W uaktualnionej analizie przeprowadzonej 9 miesięcy po odcięciu danych, mediana OS w momencie przeprowadzania analizy nie została osiągnięta i nie wykazano różnic pomiędzy grupą sorafenibu oraz placebo w przeżyciu całkowitym: HR=0,884 [95%CI = 0,633; 1,236), p=0,236. W grupie otrzymującej sorafenib nie osiągnięto mediany OS, natomiast w grupie otrzymującej placebo mediana OS wyniosła 36,5 miesiąca. 157 (75%) pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo i 61 (30%) pacjentów przydzielonych losowo do grupy sorafenibu otrzymało leczenie sorafenibem w otwartej próbie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii preparatem Lenvima wynosi: [redacted] PLN brutto.

Koszt 3 miesięcy terapii technologią alternatywną, tj. sorafenibem (Nexavar) wynosi 43 002,99 PLN 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).

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

W oparciu o oszacowania eksperta klinicznego przedstawione w raporcie RDTL Nexavar (OT.422.70.2019) z 2019 roku, dotyczącym tego samego wskazania – niskozróżnicowanego raka tarczycy, można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. 20 osób rocznie. Założono również, że leczenie lenwatynibem rozpoczną i zakończą wszyscy pacjenci w danym roku, otrzymując 3 pełne cykle leczenia (3 opakowania leku), co odpowiada wnioskowanemu okresowi terapii.

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej (Lenvima, lenwatynib) w ramach RDTL u 20 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [redacted] PLN brutto, natomiast dla technologii alternatywnej (Nexavar, sorafenib) wyniesie on: 860 059,60 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.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 04.11.2020 r., znak PLD.4530.3327.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 04.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 4 mg oraz 10 mg, opakowanie á 4 mg – 90 kapsułek, opakowanie á 10 mg – 180 kapsułek we wskazaniu: rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „69-letnia pacjentka w stanie ogólnym dobrym (ECOG 0) z rozpoznanym zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem niskozróżnicowanym tarczycy w stadium rozsiewu do węzłów chłonnych i płuc, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym, w fazie progresji choroby. (…)
- 07.06.2018 rozpoznano guz PP tarczycy naciekający przełyk, niejasny stosunek do naczyń, obustronnie przerzuty do węzłów chłonnych szyi, podejrzenie przerzutów do płuc;
- BACC - niskozróżnicowany rak tarczycy;
- 03.08.2018 Dyskwalifikacja z leczenia operacyjnego;
- 07.09.2018 Leczenie 131-130 mCi, Scyntygrafia - gromadzenie 131-1 w tarczycy; Tg 0,62 ng/ml;
- 11-12.2018 Radioterapia na obszar tarczycy, węzłów chłonnych szyi i śródpiersia; dawka całkowita 70Gy;
- 17.12.2018 Leczenie 131-1 30 mCi, Scyntygrafia - gromadzenie 131-1 w tarczycy, węzłach chłonnych i śródpiersiu; Tg 1,08 ng/ml;
- 22.03.2019 Leczenie 131-1 100 mCi, Scyntygrafia - gromadzenie 131-1 w tarczycy, węzłach chłonnych i śródpiersiu; Tg 0,98 ng/ml;
- 05.07.2019 Leczenie 131-1 30 mCi, Scyntygrafia - gromadzenie 131-1 w tarczycy; Tg 0,04 ng/ml;
- 21.07.2020 TK progresja przerzutów w płucach i śródpiersiu;”

W zleceniu przedstawiono również następujące uzasadnienie dla przedmiotowego wniosku:

„(…) Skuteczność lenwatynibu w raku niskozróżnicowanym tarczycy, pod postacią wydłużenia czasu do progresji choroby, jednoznacznie dokumentuje badanie rejestracyjne SELECT, gdzie 10,7% (28 osób) w grupie otrzymującej lenwatynib stanowili chorzy z rozpoznaniem raka niskozróżnicowanego tarczycy. Jednocześnie wykazano, lenwatynib stosowany u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy opornego na radiojod > 65 roku życia wydłuża przeżycie całkowite.

Powyższe przesłanki uzasadniają terapię lenwatynibem w ramach RDTL. Terapia ta stanowi obecnie najskuteczniejszą możliwą opcję terapeutyczną dla w/w pacjentki. Z uwagi na progresję raka leczenie to powinno być wdrożone w trybie pilnym. Lenwatynib, jako najskuteczniejszy, jest obecnie uważany z lek 1 - szego rzutu w leczeniu raka tarczycy opornego na radiojod.”

Do przedmiotowego wniosku dołączono następującą opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej – dr n. med. Wiesława Bala:

„Stwierdzam, że w/w wniosek jest uzasadniony medycznie.”

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r. produkt leczniczy Lenvima (lenwatynib) aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Produkt leczniczy Lenvima (lenwatynib) był przedmiotem oceny Agencji trzykrotnie. Ocena produktu leczniczego Lenvima była przeprowadzona w ramach RDTL w zbliżonych wskazaniach, co analizowane, tj.:

- niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73), nr raportu: OT.422.93.2020;
- oksyfilny rak tarczycy (ICD-10: C73), nr raportu: OT.422.97.2020;
- niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73), nr raportu: OT.422.118.2020;

We wszystkich przypadkach zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i opinia Prezesa Agencji były pozytywne i uznawały za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib) w w/w wskazaniach[7].

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, ang. papillary thyroid cancer),
    - rak pęcherzykowy (FTC, ang. follicular thyroid cancer),
    - rak z komórek Hurthla, oksyfilny (HCC, ang. Hürthle cell carcinoma),
  - rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2-5%),
- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę,
  - rak rdzeniasty (5%),

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

W 2004 roku WHO zaproponowało wyodrębnienie spośród DTC niskozróżnicowanego raka tarczycy (PDTC, ang. poorly differentiated thyroid cancer). PDTC ma bardziej agresywny przebieg i gorsze rokowanie niż DTC.

Źródło: Raport Agencji nr: OT.422.70.2019

Epidemiologia

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

Niskozróżnicowany rak tarczycy (PDTC) stanowi od 2% do 15% wszystkich raków tarczycy. Objawia się najczęściej w nieco późniejszym wieku (mediana 59 lat) niż zróżnicowany rak tarczycy (mediana 51 lat) i częściej, niż DTC, występuje u mężczyzn.

Źródło: Raport Agencji nr: OT.422.70.2019

Rokowanie

Przebieg naturalny raka tarczycy ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześnie (95-98% pacjentów przeżywa co najmniej 5 lat). 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.

Wzrost raków tarczycy 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 gorsze i mimo leczenia ok. 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych.

[7] 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: 10.11.2020).
Oksyfilny rak tarczycy: stanowisko Rady Przejrzystości: 215/2020, opinia Prezesa 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: 10.11.2020).
Rak pęcherzykowy tarczycy: stanowisko Rady Przejrzystości: 257/2020, opinia Prezesa Agencji: 127/2020, nr BIP: 218, https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6977-218-2020-zlc (data dostępu: 10.11.2020)

W jodochwytnych przerzutach do płuc można osiągnąć remisję całkowitą. W przerzutach do kości, nawet jodochwytynych, rokowanie jest znacznie gorsze. Przerzuty do węzłów chłonnych wiążą się z pogorszeniem rokowania.

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

Źródło: opracowanie Szczeklik 2018

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Postać niskozróżnicowana nowotworu tarczycy ma bardziej agresywny przebieg i gorsze rokowanie niż pozostałe raki zróżnicowane.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, zamieszczonymi w rozdziale 5. niniejszego opracowania, ETA 2019, „niskozróżnicowany rak tarczycy jest bardzo często oporny na jod i wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu lub przerzutów choroby oraz zgonu związanego z rakiem".

Według amerykańskich wytycznych (ATA 2015) zamieszczonych w raporcie RDTL Nexavar, nr: OT.422.70.2019 (w którym oceniano skuteczność sorafenibu we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy) rokowanie w niskozróżnicowanych rakach tarczycy jest gorsze niż u chorych ze zróżnicowanymi rakami tarczycy. Czas bez nawrotu choroby jest krótszy niż 12 mies., 5-letnie przeżycie całkowite wynosi ok. 72%, a ok. 54% pacjentów umiera w ciągu 10 lat.

W ramach pracy nad wspomnianym wcześniej raportem OT.422.70.2019, wystąpiono także o opinię do ekspertów klinicznych. Otrzymano pozytywną odpowiedź od [redacted]. Przedstawiona we wspomnianym raporcie opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

[redacted] wskazała, że większość chorych na niskozróżnicowanego raka tarczycy nie prezentuje żadnych objawów choroby. U chorych z zaawansowaną chorobą mogą wystąpić: duszność (w przypadku nieoperacyjnej wznowy miejscowej lub przerzutów do śródpiersia i płuc), zaburzenia połykania (w przypadku zlokalizowania choroby na szyi i w śródpiersiu), osłabienie, bóle kostne (przy przerzutach do kośćca) i spadek masy ciała. [redacted] zaznaczyła, że znaczny odsetek chorych z zaawansowanym rakiem tarczycy zachowuje zdolność pracy zawodowej.

Wskazane przez [redacted] skutki następstw analizowanej choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	[redacted]
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane w formularzu eksperckim?	Większość chorych na niskozróżnicowanego raka tarczycy nie prezentuje żadnych objawów choroby. U chorych z zaawansowaną chorobą mogą wystąpić: duszność (w przypadku nieoperacyjnej wznowy miejscowej lub przerzutów do śródpiersia i płuc), zaburzenia połykania (w przypadku zlokalizowania choroby na szyi i w śródpiersiu), osłabienie, bóle kostne (przy przerzutach do kośćca) i spadek masy ciała.

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	• Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 4 mg, opakowanie 30 kapsułek • Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 10 mg, opakowanie 30 kapsułek
Wnioskowane wskazanie	Rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD10: C73)
Wskazania zarejestrowane	• 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. • Produkt Lenvima jest wskazany jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu.
Wnioskowane dawkowanie	24 mg na dobę
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowanie 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 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia lenwatynibem pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy dokonano przeszukiwania w bazie informacji medycznej: PubMed (via Medline). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19 listopada 2020 r. Zastosowana strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazie 1 osoba.

Przeprowadzono także wyszukiwanie niesystematyczne, niezależnie od wyników przeglądu systematycznego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.11.2020 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej Google (http://google.com). Zastosowano następujące słowa kluczowe: „*lenvatinib*" oraz „*poorly differentiated thyroid carcinoma*".

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 niskozróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC, ang. poorly differentiated thyroid cancer).	Niezgodne z wskazanym w kryteriach włączenia.
Interwencja (**I**)	Lenwatynib	
Komparator (**C**)	Dowolny	
Punkty końcowe (**O**)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.	Dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Rodzaj badania (**S**)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: • 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 poglądowe, listy, przeglądy niesystematyczne
Inne	• Publikacje w języku angielskim i polskim oraz dostępne w pełnym tekście.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: • 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

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W dwóch opisach przypadków odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania lenwatynibu u pacjentek z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 3 publikacje stanowiące opisy przypadków:

- Molinaro 2019 – opis pacjentki z rakiem niskozróżnicowanym tarczycy, leczonej lenwatynibem;
- Gay 2019 – opis pacjentki z rakiem niskozróżnicowanym tarczycy, leczonej neoadjuwantowo lenwatynibem;
- Uchida 2019 – opis pacjentki z rakiem niskozróżnicowanym tarczycy oraz przerzutami do opłucnej, leczonej lenwatynibem w ramach II linii leczenia;

W ramach dodatkowo przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego przy użyciu wyszukiwarki internetowej nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia.

Ograniczenia analizy:

- Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących lenwatynib we wnioskowanym wskazaniu z alternatywną technologią;
- Wszystkie dostępne dowody są klasyfikowane na najniższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT – opisy przypadków. Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością;
- Brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lewnatynibu;
- Mała liczebność pacjentów we włączonych badaniach – jedyne odnalezione badania to opisy przypadków, jednakże należy mieć na uwadze, że szacowana częstość występowania ocenianego podtypu raka tarczycy (niskozróżnicowanego, PDTC) waha się od 2% do 15% wszystkich raków tarczycy;
- We włączonych publikacjach dawkowanie lenwatynibu było różne. W opisie przypadku Molinaro 2019 lenwatynib podawano w dawce 20 mg/dobę, a następnie zmniejszono dawkę do 10 mg/dobę. W publikacji Gay 2019 natomiast zastosowano lenwatynib w obniżonej dawce 10 mg/dzień. Z kolei w publikacji Uchida 2019 rozpoczęto terapię lenwatynibem w dawce 24 mg/dobę, a po czasowym zaprzestaniu terapii, wznowiono leczenie podając dawkę 20 mg/dzień, po czym zmniejszono ją do 14 mg/dzień. Mając powyższe na uwadze, należy zaznaczyć, że we wnioskowanej populacji (zgodnie z załączonym do zlecenia wnioskiem) dawkowanie wynosi 24 mg na dobę (przez okres 3 miesięcy). Ograniczenie analizy może stanowić fakt stosowania innej dawki lenwatynibu w opisywanych publikacjach niż dawkowanie podane w przedmiotowym wniosku;
- W publikacji Molinaro 2019 z uwagi na problemy z przełykaniem u pacjentki, zdecydowano o podaniu lenwatynibu poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy, rozcieńczając produkt z 10 ml roztworu soli fizjologicznej, natomiast we wnioskowanej populacji lenwatynib będzie podawany doustnie;
- U pacjentów w analizowanych opisach przypadków często stosowano kilka terapii lekowych (poza lenwatynibem), np. deksametazon (Uchida 2019), lewotyroksyna (Gay 2019 oraz Uchida 2019), co ogranicza wnioskowanie o wpływie ocenianej technologii na stan pacjenta;
- W publikacji Uchida 2019 lenwatynib podawano w ramach II linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia paklitakselem. Poddanie aktywnemu leczeniu pacjentki we wspomnianej publikacji przed rozpoczęciem terapii lenwatynibem, może zaburzać interpretację wyników dla ocenianej interwencji;
- W odnalezionych opisach tylko w jednym przypadku (Uchida 2019) raportowano przerzuty do opłucnej (w przedmiotowym wniosku podano informację, iż wnioskowany pacjent ma przerzuty w płucach i śródpiersiu).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Molinaro 2019

62-letnia pacjentka w 2015 r. poddana całkowitej tyreoidektomii po rozpoznaniu histologicznie raka brodawkowatego tarczycy (o rozmiarze 1,7 cm). W marcu 2016 r. podano radiojod oraz dokonano badań biochemicznych krwi (badano m.in. poziom w surowicy tyreoglobuliny)[8]. W grudniu 2017 r. pacjentka zgłosiła się

[8] Wartość tyreoglobuliny podano w publikacji źródłowej.

ponownie, tym razem z zaburzeniami połykania oraz dysfonią. Wykonano badanie otorynolaryngologiczne, w którym stwierdzono porażenie strun głosowych. Bronchoskopia wykazała również nacieki na tchawicy. Gastroskopia wykazała zwężenie przełyku w odcinku szyjnym spowodowane uciskiem zewnątrzpochodnym. Zdecydowano o założeniu zgłębnika nosowo-żołądkowego o średnicy 4,9 mm z uwagi na problemy z przełykaniem. Wykonano także biopsję, a badanie histologiczne wykazało raka niskozróżnicowanego tarczycy. Radioterapię wykluczono ze względu na pojawienie się martwiczych zmian. Terapię lenwatynibem rozpoczęto niezwłocznie i podawano lek w dawce 20 mg/dobę, poprzez zgłębnik, otwierając kapsułkę leku i rozcieńczając proszek z 10 ml roztworu soli fizjologicznej. Po miesiącu od rozpoczęcia terapii pacjentkę poddano ponownej ocenie. Skuteczność leczenia została potwierdzona poprzez badanie tomografii komputerowej szyi, które wykazało zmniejszenie się zmian martwiczych[9]. Bronchoskopia potwierdziła porażenie lewej struny głosowej, jednakże światło w najbardziej zwężonym odcinku tchawicy zwiększyło się z 50% do 75%. Przeprowadzona gastroskopia nie wykazała zwężenia przełyku. Niemniej jednak, stwierdzono podwójną perforację przełyku, w wyniku czego przerwano terapię lenwatynibem na tydzień, aby umożliwić zagojenie się rany. Następna kontrola z gastroskopią wykazała obecność jedynie pojedynczej perforacji (jedna z dwóch perforacji została wyleczona, a druga uległa zmniejszeniu)[10]. Podawanie lenwatynibu wznowiono w niższej dawce 10 mg/dobę. Po miesiącu druga perforacja wydawała się być zmniejszona. Miesiąc później pacjentka zmarła z powodu zatorowości płucnej.

Gay 2019

W listopadzie 2017 r. 81-letnia kobieta zgłosiła się z powodu utrzymującego się kaszlu i duszności, odpornych na leczenie sterydami. Pacjentka była pod opieką lekarską od 1995 r. związku z występowaniem innych schorzeń. Z powodu pogłębiającego się uczucia ciężkości w klatce piersiowej zdecydowaniu o wykonaniu USG. W wyniku badania stwierdzono obecność woli wieloguzkowych z głównymi guzkami wielkości 18 mm i 40 mm. W obu przypadkach były to guzy lite i hipoechogeniczne umiejscowione na lewym i prawym płacie. W związku z utrzymującymi się dusznościami, pacjentka została poddana tomografii komputerowej, która ujawniła dużą masę zlokalizowaną w obszarze szyjno-śródpiersiowym[11].

W wyniku przeprowadzonych kolejnych badań nie stwierdzono zajęcia tarczycy. Pacjentkę poddano naświetlaniu radiojodem, pobrano biopsję i założono stent dotchawiczy. Dwa miesiące od diagnozy pacjentka ponownie trafiła do kliniki w związku z umiarkowanymi dusznościami i wyczuwalną twardą, nieruchomą masą[12] w przedniej części szyi. USG tarczycy potwierdziło obecność woli wieloguzkowych ze zmianami, która nie uległy progresji od ostatniej oceny. Wyniki badań biochemicznych krwi pozostały w normie. Zdiagnozowano raka tarczycy pochodzenia pęcherzykowego na podstawie biopsji. Wystąpiła także rozległa choroba zakrzepowo-zatorowa płuc, która spowodowała głęboką zakrzepicę żylną prawej kończyny dolnej, zdecydowano więc o podaniu leków przeciwzakrzepowych (nie podano informacji o stosowanym leku oraz dawce).

Rozpoczęto leczenie lewotyroksyną (brak informacji o podanej dawce) a także terapię neoadiuwantową podając niską dawkę lenwatynibu (10 mg/dzień). Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia terapii pacjentka była w dobrym stanie klinicznym[13], za wyjątkiem występowania działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem lenwatynibu takich jak: zmęczenie, zapalenie skóry kończyn górnych, osłabienie w kończynach dolnych i łagodne nadciśnienie tętnicze kontrolowane amlodypiną (dawka 5 mg/dzień). Pojawiła się także umiarkowana dysfonia. Nie zaobserwowano objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakrzepicy kończyn dolnych w badaniu USG ani choroby zakrzepowo-zatorowej w badaniu tomografii komputerowej (CT). Rozmiar zmian w tarczycy został nieznacznie zmniejszony[14].

Po dwóch tygodniach od przerwania terapii lenwatynibem przeprowadzono zabieg całkowitej tyreoidektomii z częściową resekcją mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego i usunięciem zmian z lewej zewnętrznej ściany tarczycy. Zaobserwowano niewielką, gęstą kremową ciecz pochodzenia martwiczego jako efekt wcześniejszej radioterapii i stosowania lenwatynibu. Po badaniu histologicznym zdiagnozowano niskozróżnicowany rak tarczycy pochodzenia pęcherzykowego, atakujący otaczające tkanki miękkie. 10 dni po operacji usunięto stent i przeprowadzono bronchoskopię, która wykazała dobrą reepitelializację (ang. re-epithelialization) wewnętrznej ściany tchawicy, z trwałym niewielkim zwężeniem światła tchawicy. Po 5 miesiącach od pierwszej diagnozy, pacjentka nie wykazywała żadnych objawów przedmiotowych. Zanotowano utratę 10 kg w ciągu 8 miesięcy. USG szyi wykazało obecność hiperekrogennej tkanki bliznowatej, bez dowodów nawrotu choroby i patologicznych zmian w węzłach chłonnych. Przeprowadzono badanie biochemiczne krwi (wyniki dostępne w publikacji źródłowej). Nie wykazano nawrotu choroby ani przerzutów.

[9] Molinaro 2019: „*Neck CT showed the reduction of the fluid component, volume, and compressive effects of the cervical necrotic pathology*"
[10] Molinaro 2019: „*one of the two perforations was healed and the other one reduced*"
[11] Gay 2019 „*huge cervico-madistinal mass"*
[12] Gay 2019: „*immobile cervical mass*"
[13] Gay 2019: „*the patient was in a good clinical status*"
[14] Gay 2019: „*The lesion size, on the other hand, was slightly reduced*"

Uchida 2019

73-letnia kobieta została skierowana do szpitala z powodu nietypowego zaciemnienia na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Tomografia komputerowa wykazała guzy lite w prawej przedniej części szyi, płucach i prawej opłucnej. Po serii wykonanych badań zdiagnozowano niskozróżnicowanego raka tarczycy. U pacjentki zastosowano terapię paklitakselem w dawce 80 mg/m^2 przez 18 tygodni. Guzy w okolicy szyjnej wzrosły z 4,8 do 6,4 cm, a stężenie tyreoglobuliny (Tg) wzrosło do wartości 18 800 ng/mL[15]. Z powodu licznych przerzutów w płucach i opłucnej zdecydowano o podaniu lenwatynibu w dawce 24 mg/dzień.

Po dwóch tygodniach leczenia wielkość guzów w okolicy szyjnej i opłucnej zmniejszyła się. W 28 dniu przerwano leczenie lenwatynibem na tydzień ze względu na trombocytopenię (52 000 /µL[16]) i wystąpienie wybroczyn. Po 7 dniach od przerwania stosowania lenwatynibu pacjentka została skierowana do szpitala z powodu duszności. Po serii przeprowadzonych badań stwierdzono niską wartość saturacji krwi, a podczas osłuchiwania płuc nie były słyszalne szmery oddechowe w prawnym polu płucnym[17]. RTG klatki piersiowej wykazało widoczny płyn w prawej jamie opłucnowej, spowodowany rakiem tarczycy. Przeprowadzono odsączanie płynu z opłucnej i ponownie rozpoczęto leczenie lenwatynibem (20 mg/dzień).

12 miesięcy od rozpoczęcia drugiej terapii lenwatynibem stężenie Tg uległo obniżeniu do 450 ng/mL Badania CT i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. positron emission tomography) wykazały brak nowych przerzutów i zmniejszenie guza w okolicy szyjnej do 4 cm. W związku ze stopniowo rozwijającą się niedoczynnością tarczycy, podczas przyjmowania lenwatynibu, zdecydowano o włączeniu lewotyroksyny w dawce 150 µg/dzień. Wystąpiła ciężka anoreksja jako działanie niepożądane lenwatynibu. Zmniejszenie dawki lenwatynibu do 14 mg/dzień i podanie deksametazonu (brak informacji o podanej dawce) nie poprawiło stanu pacjentki. Niedożywienie i zachłystowe zapalenie płuc (ang. aspiration pneumonia) doprowadziły do złego stanu ogólnego pacjentki[18]. Po 13 miesiącach od rozpoczęcia terapii lenwatynibem pacjentka zmarła z powodu niewydolności oddechowo-krążeniowej. Badanie histopatologiczne podczas sekcji zwłok wykazało rozległą martwicę w miejscu zmian pierwotnych i przerzutowych, co mogło być związane z zaostrzeniem choroby u opisywanej pacjentki, wywołanym odstawieniem lenwatynibu.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Badanie rejestracyjne SELECT

W ChPL Lenvima opisano skuteczność kliniczną lenwatynibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (**Komentarz Analityka Agencji**: wskazanie szersze od przedmiotowego) na podstawie badania rejestracyjnego SELECT, gdzie 10,7% (28 osób) w grupie otrzymującej lenwatynib stanowili chorzy z rozpoznaniem raka niskozróżnicowanego tarczycy. Badanie kliniczne SELECT było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, badaniem kontrolowanym placebo, które zostało przeprowadzone z udziałem 392 pacjentów. Głównym punktem końcowym skuteczności było przeżycie bez progresji, zgodnie z zaślepioną, niezależną oceną radiologiczną z wykorzystaniem Kryteriów Odpowiedzi na Leczenie w przypadku Guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RECIST) wersja 1.1. Do drugorzędowych punktów końcowych skuteczności zaliczała się całkowita odpowiedź na leczenie oraz przeżycie całkowite. Nie podano osobnych wyników dla przedmiotowej subpopulacji. Spełniający warunki pacjenci z mierzalną chorobą zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 zostali randomizowani 2:1 do grupy otrzymujących lenwatynib w dawce 24mg raz na dobę (n=261) lub placebo (n=131).

Wyniki skuteczności:

- Analiza czasu całkowitego przeżycia (OS, ang. overall survival) była utrudniona przez fakt, że pacjenci w grupie przyjmującej placebo z potwierdzoną progresją choroby mieli możliwość przejścia do grupy leczonej lenwatynibem w badaniu otwartym. Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w OS w czasie pierwszej analizy skuteczności: HR=0,73 [95%CI=0,50; 1,07], p=0,1032. Mediana OS nie została osiągnięta ani w grupie leczonej lenwatynibem, ani w grupie pacjentów, którzy przeszli z grupy otrzymującej placebo.

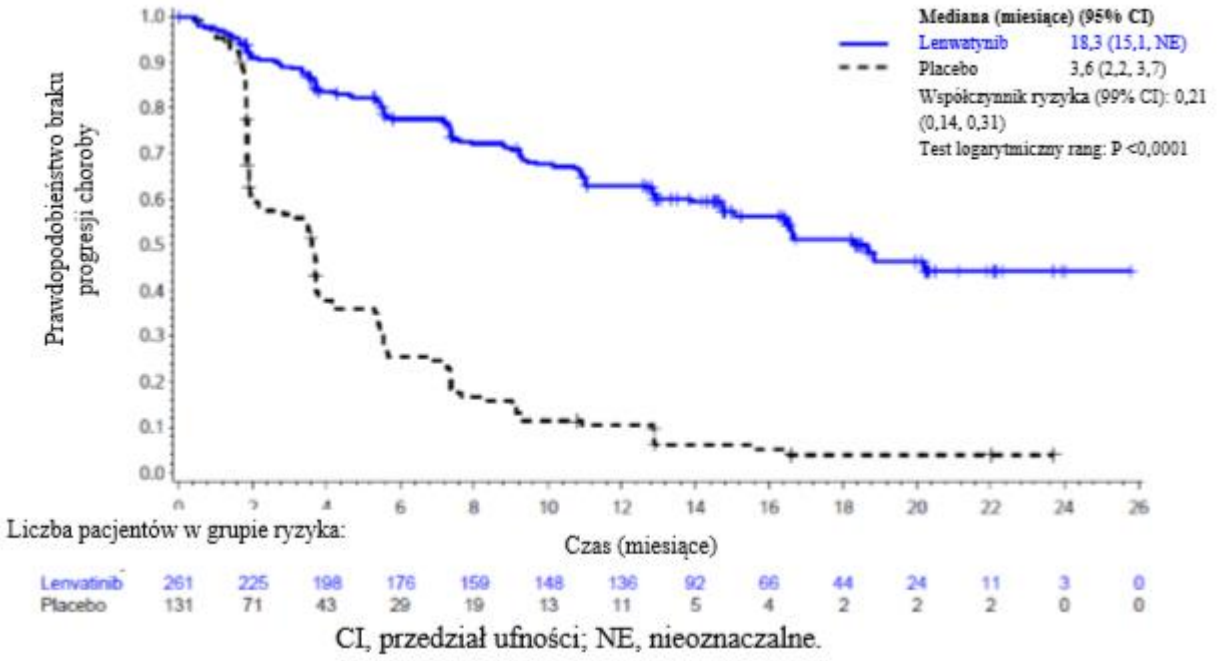
[15] Tyreoglobulina – wartość referencyjna 1–30 µg/l, po całkowitym wycięciu tarczycy z powodu raka zróżnicowanego: <0,2 µg/l w czasie leczenia tyroksyną, <1 µg/l po stymulacji tyreotropiną [Medycyna praktyczna 2020, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.164.]

[16] Trombocyty – wartość referencyjna 150 000–400 000/µl [Medycyna Praktyczna 2020, https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/99884,morfologia-krwi]

[17] Uchida 2019: „*Auscultation revealed no breath sounds in the right lung field*."

[18] Uchida 2019 „*poor systemic condition"*

- Statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji (PFS, ang. progression-free survival) zostało wykazane u pacjentów leczonych lenwatynibem, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (p<0,0001). **Pozytywny wpływ leczenia na PFS widoczny był we wszystkich podgrupach stworzonych w oparciu o** wiek (ponad lub poniżej 65 lat), płeć, rasę, **podtyp histologiczny**, czy region geograficzny.
- Obiektywny współczynnik odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate)[19] w niezależnym badaniu radiologicznym był istotnie statystycznie (p<0,0001) wyższy w grupie pacjentów leczonych lenwatynibem (64,8%) niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (1,5%).
- Mediana czasu do obiektywnej odpowiedzi w grupie pacjentów leczonych lenwatynibem wynosiła 2,0 miesiąca [95%CI = 1,9; 3,5]. Spośród pacjentów u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa na lenwatynib, u 70,4% odpowiedź raportowano po 30 dniach lub w czasie 30 dni przy podawaniu dawki 24 mg.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera czasu wolnego od progresji wśród badanej populacji

Zdarzenia niepożądane

U pacjentów leczonych LEV działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL we wskazaniu zróżnicowany rak tarczycy (**Komentarz Analityka Agencji**: wskazanie szersze od przedmiotowego) 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. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ≥1/10.

Tabela 4. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia układu moczowego
Zaburzenia krwi i kładu chłonnego	trombocytopenia, leukopenia, neutropenia
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokalcemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu

[19] Definiowana jako odpowiedź całkowita (CR, ang. complete response) łącznie z odpowiedzią częściową (PR, ang. partial response)

Zaburzenia psychiczne	bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	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
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból w obrębie kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	proteinuria
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, niedobór albumin we krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek mieści się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Lenvima. Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA. Relację korzyści zdrowotnych do ryzyka oceniono jako pozytywną.

EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Lenvima przewyższają ryzyko. U pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy lek wykazał istotną klinicznie poprawę czasu przeżycia pacjentów bez progresji choroby. Odnośnie bezpieczeństwa, EMA uznała, że większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Lenvima można odpowiednio opanować poprzez zmniejszenie dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia.

Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż analizowane wskazanie uwzględnia jedynie raka niskozróżnicowanego tarczycy.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima (dostęp: 17.11.2020)

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 17.11.2020 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/],*
  - *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/].*
- Trip Medical Database: https://www.tripdatabase.com/.

Wytycznych poszukiwano również w trakcie selekcji badań do przeglądu przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania oraz poprzez wyszukiwarkę internetową *Google.com*, zastosowawszy słowa kluczowe: „*poorly differentiated thyroid carcinoma”*, „*PDTC”*, „*guidelines”*.

W ramach wyszukiwania odnaleziono jedną wytyczną polską i trzy europejskie, opublikowane w latach 2018 i 2019.Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Jarząb 2018 Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych *Konflikt interesów:* *autorzy przedstawili informacje o konflikcie interesów.* *Źródło finansowania:* *Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz częściowo finansowane przez program „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego „MILESTONE”.*	**Rekomendacje dotyczące leczenia raka niskozróżnicowanego i niezróżnicowanego (anaplastycznego) tarczycy:** • wyn k badania histopatologicznego musi zawierać informację, czy w utkaniu tych guzów widoczne są pozostałości zróżnicowanego raka tarczycy; • W leczeniu chemicznym stosuje się monoterapię doksorubicyną lub schematy wielolekowe, nie udowodniono jednak wyższej skuteczności tych ostatnich. Jednoczesne stosowanie radio- i chemioterapii nadal ma status terapii doświadczalnej [G1; +++]; • Nowe schematy chemioterapii i terapia lekami ukierunkowanymi molekularnie powinny być prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych [G1; PolCon]; Wytyczne wymieniają terapię sorafen bem oraz **lenwatynibem** [G1; +++], ale w przypadku leczenia zróżnicowanych raków tarczycy. Autorzy wytycznych podkreślili, że różnicowanie chłoniaków z niskozróżnicowanymi rakami i rakami rdzeniastymi tarczycy wymaga przeprowadzenia badań immunohistochemicznych. Dodatkowo w rakach niskozróżnicowanym i niezróżnicowanym (anaplastycznym) wskazana jest elektywna limfadenektomia [G1; +++] Wytyczne wskazują, iż terapie powinny być prowadzona w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w jej prowadzeniu oraz monitorowaniu objawów ubocznych [G1; PolCon 62/62]. *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.* *Poziom 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 postawie 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)*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ETA 2019 Rekomendacje Europejskiego Stowarzyszenia Chorób Tarczycy (Europa) *<u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili informacje o konflikcie interesów.* *<u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.*	**Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka tarczycy opornego na jod (w tym raka niskozróżnicowanego).** **Niskozróżnicowany rak tarczycy jest bardzo często oporny na jod i wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu lub przerzutów choroby oraz zgonu związanego z rakiem.** <u>Terapia miejscowa:</u> • 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 tylko 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. <u>Rozpoczęcie terapii inhbitorami kinazy tyrozynowej:</u> • 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 inhbitory 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, odstąpienie 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. <u>Dawkowanie:</u> • 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. <u>Kontynuacja leczenia:</u> • 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. *Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2019 Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (Europa) *<u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.* *<u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.*	**Wytyczne dotyczą postępowania w zróżnicowanym (DTC) oraz niskozróżnicowanym roku tarczycy (ang. poorly differentiated TC, <u>Komentarz Analityka Agencji</u>: pisownia zachowana oryginalnie, jak w publikacji).** **Lenwatynib i sorafenib należy traktować jako standardowe leczenie systemowe pierwszego rzutu w leczeniu opornego na jod zróżnicowanego raka tarczycy (w tym niskozróżnicowanego) [I, A, skala ESMO-MCBS v1.1: 3 dla LEV, 2 dla SOR).** <u>Terapia systemowa i medycyna spersonalizowana:</u> Decyzja o zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych powinna być podjęta przy uwzględnieniu preferencji pacjenta oraz stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem poszczególnych leków. **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). *<u>Poziom dowodów naukowych:</u>* *I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.* *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.* *III– Badania kohortowe prospektywne.* *IV – Badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne.* *V – Badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów.* *<u>Kategorie rekomendacji:</u>* *A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.* *B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany* *C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna* *D – Umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana* *E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana*
SEOM 2019 Rekomendacje Hiszpańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej *<u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów.* *<u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.*	**Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w raku tarczycy, w tym w raku niskozróżnicowanym.** Do chwili wydania rekomendacji nie ustalono znormalizowanego leczenia niskozróżnicowanego raka tarczycy. Przyjmuje się, że do leczenia tego typu raka potrzebne jest bardziej agresywne podejście niż przy zróżnicowanym raku tarczycy. • Jeśli to możliwe, należy wykonać całkowitą tyreoidektomię, w tym dokonać wycięcia węzłów chłonnych. • Leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) jest skuteczne ty ko w pewnej grupie pacjentów, niemniej jednak, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści terapeutyczne, obecnie u wszystkich pacjentów zaleca się stosowanie dużej dawki RAI. • Radioterapię z pól zewnętrznych EBRT (ang. external beam radiation therapy) zaleca się stosować w przypadku dużych guzów> 4 cm w stadium T3 i T4 oraz u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych. • Podstawą leczenia systemowego w chorobie opornej na RAI powinny być **MKI** (tak jak w przypadku raka zróżnicowanego DTC, ponieważ ten podtyp histologiczny uwzględniono w rejestracyjnych badaniach III fazy). **<u>Komentarz Analityka Agencji:</u>** nie podano jakie dokładnie inh bitory kinaz tyrozynowych mogłyby być zastosowane. • Chemioterapia nie jest obecnie standardem postępowania, chociaż u niektórych pacjentów ze schematami opartymi na platynie i antracyklinach rzadko obserwowano pozytywne efekty. *Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.*

MKI – inh bitor receptopowy kinaz (ang. multikinase inhibitor), np. sorafenib i lenwatynib.

W odnalezionych rekomendacjach nie ma spójności dotyczącej sposobu leczenia niskozróżnicowanego typu raka tarczycy (PDTC). Wytyczne ESMO 2019 i ETA 2019 przedstawiają PDTC jako stadium raka zróżnicowanego o gorszym rokowaniu i rekomendują leczenie w ten sam sposób co raka zróżnicowanego (DTC). W takim przypadku u pacjentów opornych na leczenie radioaktywnym jodem (RAI), zalecane jest stosowanie inhibitorów multikinaz: lenwatynibu i sorafenibu. Lenwatynib jest opcją preferowaną, aczkolwiek decyzja o wyborze konkretnego leku powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, stanu chorego oraz chorób współistniejących.

Rekomendacje Jarząb 2018 i SEOM 2019 wyróżniają osobny schemat leczenia dla niskozróżnicowanego raka tarczycy ze względu na bardziej agresywny niż u raka zróżnicowanego przebieg. Jako zalecane pooperacyjne opcje terapeutyczne w przypadku jodoopornych raków wymieniają: teleradioterapię EBRT czy chemioterapię doksorubicyną lub inne schematy wielolekowe, natomiast nie wymieniają lenwatynibu ani sorafenibu jako rekomendowanych opcji terapeutycznych. Wytyczne SEOM 2019 jedynie podają, iż podstawą leczenia systemowego w chorobie opornej na jod powinny być inhibitory kinaz tyrozynowych. Jednakże autorzy nie wymieniają konkretnych inhibitory kinaz tyrozynowych, które mogłyby być zastosowane w leczeniu

niskozróżnicowanego raka tarczycy. Rekomendacje Jarząb 2018 nadmieniają także, że terapia lekami ukierunkowanymi molekularnie (m.in. inhibitory multikinaz) powinna być prowadzona w ramach badań klinicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe, jako potencjalne komparatory dla ocenianej technologii w niniejszym raporcie rozważano chemioterapię doksorubicyną oraz teleradioterapię EBRT. Obie te terapie są obecnie refundowane przez NFZ, zatem w świetle przepisów o RDTL nie stanowią komparatora dla ocenianej interwencji.

Poza tym wytyczne wskazują na inhibitory kinaz tyrozynowych jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów z niskozróżnicowanym 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.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach oceniana technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej komparatorem jest sorafenib.

Efektywność kliniczna technologii alternatywnej

Efektywność kliniczną sorafenibu przedstawiono na podstawie ChPL Nexavar (sorafenib). Kliniczna skuteczność sorafenibu była badana u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) w badaniu rejestracyjnym DECISION.

Badanie DECISION było międzynarodowym, wieloośrodkowym (uczestniczyły w nim również ośrodki z Polski), randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem III fazy, które objęło 417 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Raka niskozróżnicowanego raportowano u 11,6% pacjentów w grupie sorafenibu (n/N=24/207) i u 7,6% w grupie placebo (n/N=16/210).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było PFS oceniane z wykorzystaniem niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, w oparciu o kryteria RECIST. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OS, odsetek odpowiedzi nowotworu na leczenie i czas trwania odpowiedzi. Po progresji pacjenci mogli otrzymywać leczenie sorafenibem w próbie otwartej. Wyjściowa demografia i charakterystyka pacjentów były dobrze zrównoważone dla obu grup terapeutycznych. 11,6% (24 osoby) w grupie otrzymującej sorafenib stanowili chorzy z rozpoznaniem raka niskozróżnicowanego tarczycy.

Mediana czasu PFS wynosiła 10,8 miesiąca w grupie otrzymującej sorafenib w porównaniu z 5,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo: HR = 0,587 [95%CI = 0,454; 0,758], p<0,0001. Wpływ leczenia sorafenibem na PFS był spójny, niezależnie od pochodzenia pacjentów, wieku powyżej lub poniżej 60 lat, płci, podtypu histologicznego raka i obecności lub nieobecności przerzutów do kości.

W uaktualnionej analizie przeprowadzonej 9 miesięcy po odcięciu danych, mediana OS w momencie przeprowadzania analizy nie została osiągnięta i nie wykazano różnic pomiędzy grupą sorafenibu oraz placebo w przeżyciu całkowitym: HR=0,884 [95%CI = 0,633; 1,236), p=0,236. W grupie otrzymującej sorafenib nie osiągnięto mediany OS, natomiast w grupie otrzymującej placebo mediana OS wyniosła 36,5 miesiąca. 157 (75%) pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo i 61 (30%) pacjentów przydzielonych losowo do grupy sorafenibu otrzymało leczenie sorafenibem w otwartej próbie.

Nie raportowano odpowiedzi całkowitej (CR) wg kryteriów RECIST. Całkowity odsetek odpowiedzi według niezależnej oceny radiologicznej, był istotnie statystycznie większy w grupie otrzymującej sorafenib (24 pacjentów, 12,2%) niż w grupie otrzymującej placebo (1 pacjent, 0,5%), p<0,0001. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 309 dni [95%CI = 226; 505] u pacjentów leczonych sorafenibem, u których wystąpiła częściowa odpowiedź.

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. Lekiem zawierającym substancję czynną sorafenib, zarejestrowanym w przedmiotowym wskazaniu jest produkt Nexavar.

Dla technologii alternatywnej (sorafenib) istnieją leki generyczne. Należą do nich Sorafenib Alvogen oraz Sorafenib Sandoz, które nie są aktualnie objęte finansowaniem ze środków publicznych. [URPL: *http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn_2020-08_GTIN.pdf*]

Nie odnaleziono cen w.w. generyków.

Wnioskowana ilość opakowań preparatu Lenvima pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii. Dawkowanie podane w przedmiotowym wniosku jest także zgodne z dawkowaniem podanym w ChPL Lenvima[20]. Uwzględnione poniżej dawkowanie sorafenibu jest zgodne z dawkowaniem z ChPL Nexavar[21].

Przy szacowaniu kosztów wykorzystano dane z wniosku dołączonego do zlecenia MZ oraz obwieszczenia 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;
- cena jednostkowa ocenianej technologii (Lenvima) na podstawie przedmiotowego wniosku;
- cena technologii alternatywnej (sorafenib, produkt leczniczy Nexavar) z obwieszczenia MZ (technologia jest finansowana w innych wskazaniach niż oceniane);

Tabela 6. 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	• Lenvima á 4 mg – [redacted] [A] • Lenvima á 10 mg – [redacted] [A]	[redacted] **(netto)** [redacted] (á 4 mg) + [redacted] (á 10 mg)] / [redacted] **(brutto)** [A] [[redacted] (á 4 mg) + [redacted] (á 10 mg)]
Nexavar (sorafenib)		
według obwieszczenia MZ (z dnia 21.10.2020 r.)	Nexavar 200 mg – 14 334,33 [B]	**43 002,99 (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%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii preparatem Lenvima wynosi: [redacted] PLN brutto.

Koszt 3 miesięcy terapii technologią alternatywną (sorafenibem) wynosi 43 002,99 PLN brutto.

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

[20] 24 mg/dzień
[21] 800 mg/dzień

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

W oparciu o oszacowania eksperta klinicznego przedstawione w raporcie RDTL Nexavar[22] z 2019 roku, dotyczącym tożsamego wskazania – niskozróżnicowanego raka tarczycy, można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. 20 osób rocznie.

Założono również, że leczenie lenwatynibem rozpoczną i zakończą wszyscy pacjenci w danym roku, otrzymując 3 pełne cykle leczenia (3 opakowania leku),co odpowiada wnioskowanemu okresowi terapii.

Tabela 7. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto terapii 3 miesięcy w populacji docelowej [PLN] na 20 pacjentów
Lenvima (lenwatyn b)	
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[redacted]
Nexavar (sorafenib)	
według obwieszczenia MZ (z dnia 21.10.2020 r.)	**860 059,80**

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej (Lenvima) w ramach RDTL u 20 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [redacted] PLN brutto, natomiast dla technologii alternatywnej (Nexavar) wyniesie on: 860 059,60 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.

[22] Raport Agencji nr: OT.422.70.2019, Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Gay 2019	Gay, S., Monti, E., Trambaiolo Antonelli, C., Mora, M., Spina, B., Ansaldo, G. Giusti, M.i wsp. (2019). Case report: lenvatinib in neoadjuvant setting in a patient affected by invasive poorly differentiated thyroid carcinoma. Future Oncology.
Molinaro 2019	Molinaro, E., Viola, D., Viola, N., Falcetta, P., Orsolini, F., Torregrossa, L. Elisei, R. i wsp. (2019). Lenvatinib Administered via Nasogastric Tube in Poorly Differentiated Thyroid Cancer. Case Reports in Endocrinology, 2019, 1–4.
Uchida 2019	Uchida T, Yamaguchi H, Nagamine K, Yonekawa T, Nakamura E, Shibata N, Kawano F, Asada Y, Nakazato M. Rapid pleural effusion after discontinuation of lenvatinib in a patient with pleural metastasis from thyroid cancer. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2019 Mar 18;2019:18-0158.
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2019	S. Filetti, C. Durante, D. Hartl, S. Leboulleux, L. D. Locati, K. Newbold, M. G. Papotti, A. Berruti. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2019, 1;30(12):1856-1883.
ETA 2019	Fugazzola L., Elisei R., Fuhrer D., Jarzab B., Leboulleux S., Newbold K., Smit J. European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. Eur. Thyroid J., 2019; 8:227–245.
Jarząb 2018	Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, et al. Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy". Aktualizacja na rok 2018 Endokrynol. Pol. 2018;69(1):34-74.
SEOM 2019	Gallardo, E., Medina, J., Sánchez, J.C. i wsp. SEOM clinical guideline thyroid cancer (2019). Clin Transl Oncol 22, 223–235.
Pozostałe publikacje	
ATA 2015	Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid;26(1):1-133.
ChPL Lenvima	Charakterystyka Produktu leczniczego Lenvima (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 24.06.2020)
ChPL Nexavar	Charakterystyka Produktu leczniczego Nexavar (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 18.11.2019)
OT.422.118.2020	Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73)
OT.422.70.2019	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73)
OT.422.93.2020	Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73)
OT.422.97.2020	Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: rak oksyfilny tarczycy (ICD-10: C73)
RPA 104/2020	Opinia nr 104/2020z dnia10 września2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib),we wskazaniu niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/181/REK/2020_09_10_Opinia_RDTL_nr_104_2020_Lenvima_czarna_DO_BIP.pdf
RPA: 105/2020	Opinia nr 105/2020z dnia 11 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib), we wskazaniu rak oksyfilny tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/194/REK/2020_09_11_Opinia_RDTL_nr_105_2020_Lenvima_czarna_DO_BIP.pdf
RPA: 127/2020	Opinia nr 127/2020z dnia 9 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib),we wskazaniu niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/218/REK/127_2020_Lenvima.pdf

SRP: 214/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2020 z dnia 7 września 2020rokuw sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy(ICD10:C73), https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/181/ORP/U_36_279_07092020_o_214_Lenvima_lenwatynib_rak_niejodochwytny_brodawkowaty_tarczycy_RDTL_zacz.pdf
SRP: 215/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 215/2020 z dnia 7 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: rak oksyfilny tarczycy (ICD10: C73), https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/194/ORP/U_36_280_07092020_o_215_Lenvima_lenwatynib_rak_oksyfilny_tarczycy_RDTL_zacz.pdf
SRP: 257/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 257/2020 z dnia 5 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73), https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/218/ORP/U_40_330_05102020_o_257_Lenvima_lenwatynib_RDTL.pdf
Szczeklik 2018	Jarząb B., Płaczkiewicz-Jankowska E. Rak tarczycy. Gajewski P., red. Interna Szczeklika. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2018: 1344-1349.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 19.11.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
24	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])) AND (((((((cancer*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms"[Mesh])) AND (((Thyroid*[Title/Abstract]) OR ("Thyroid Neoplasms"[Mesh])) OR ("Thyroid Gland"[Mesh]))) AND (((poorly[Title/Abstract]) OR (poor[Title/Abstract])) AND (differentiated[Title/Abstract])))**	34
23	Search: **((((((cancer*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms"[Mesh])) AND (((Thyroid*[Title/Abstract]) OR ("Thyroid Neoplasms"[Mesh])) OR ("Thyroid Gland"[Mesh]))) AND (((poorly[Title/Abstract]) OR (poor[Title/Abstract])) AND (differentiated[Title/Abstract]))**	1,906
22	Search: **((((cancer*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms"[Mesh])**	4,269,989
21	Search: **"Neoplasms"[Mesh]** Sort by: **Most Recent**	3,383,960
20	Search: **tumor*[Title/Abstract]**	1,489,984
19	Search: **neoplasm*[Title/Abstract]**	279,116
18	Search: **carcinoma*[Title/Abstract]**	680,350
17	Search: **cancer*[Title/Abstract]**	1,848,664
16	Search: **((Thyroid*[Title/Abstract]) OR ("Thyroid Neoplasms"[Mesh])) OR ("Thyroid Gland"[Mesh])**	212,512
15	Search: **((poorly[Title/Abstract]) OR (poor[Title/Abstract])) AND (differentiated[Title/Abstract])**	27,025
14	Search: **Thyroid*[Title/Abstract]**	200,020
13	Search: **"Thyroid Neoplasms"[Mesh]** Sort by: **Most Recent**	53,274
12	Search: **"Thyroid Gland"[Mesh]** Sort by: **Most Recent**	57,420
11	Search: **differentiated[Title/Abstract]**	175,203
10	Search: **(poorly[Title/Abstract]) OR (poor[Title/Abstract])**	840,328
9	Search: **poor[Title/Abstract]**	589,923
8	Search: **poorly[Title/Abstract]**	267,386
7	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])**	815
6	Search: **E7080[Title/Abstract]**	54
5	Search: **E-7080[Title/Abstract]**	3
4	Search: **E 7080[Title/Abstract]**	3
3	Search: **lenvima[Title/Abstract]**	18
2	Search: **lenvatinib[Title/Abstract]**	770
1	Search: **lenvatinib[Supplementary Concept]**	309