



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Lenvima (lenwatynib)
w ramach programu lekowego:

Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na
leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.48.2020

Data ukończenia: 5 lutego 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eisai GmbH w 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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) 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.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna..

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BSC	najlepsza terapia wspomagająca
CBR	współczynnik korzyści klinicznej (ang. clinical benefit rate)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCR	współczynnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DSD	trwała stabilizacja choroby (ang. durable stable disease)
DTC	raki zróżnicowane (ang. differentiated thyroid cancer)
ECOG	skala sprawności, określająca stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (inaczej: skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, skalą Zubroda-ECOG-WHO)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ETA	<i>European Thyroid Association</i>
fatal AE	zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (ang. fatal adverse events)
fatal TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu (ang. fatal treatment-related adverse events)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HCC	rak z komórek Hurthla, oksyfilny (ang. Hürthle cell carcinoma)

HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności ang. (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITC	porównanie pośrednie (ang. indirect treatment comparison);
ITT	wyniki w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
LEN	lenwatynib
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNTB	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)
NNTH	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional harmful endpoint)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	odpowiedź całkowita (ang. overall response)
pCODR	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PD	progresja choroby (ang. progressed disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTC	rak brodawkowaty (ang. papillary thyroid cancer)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RAI	jod promieniotwórczy (radioaktywny)

RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RPSFTM	<i>Rank-preserving structural failure time model</i>
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RR-DTC	rak zróżnicowany tarczycy oporny na jod (ang. radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SIE	<i>Italian Society of Hematology</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SOR	sorafenib
STRAE	poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. serious treatment-related adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNM	system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. tumour, node and metastasis)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Opracowano na podstawie t.j. Dz. U. z 2020 r. poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45
4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	61
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	62
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	67
6.4.	Komentarz Agencji	68
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	71
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	73
11.	Kluczowe informacje i wnioski	75
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	79
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85
14.	Źródła.....	86
15.	Załączniki.....	89

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.11.2020 r., znak PLR.4500.763.2020.17.KK, PLR.4500.762.2020.17.KK (data wpływu do AOTMiT: 23.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 4 mg, 30 sztuk, kod EAN: 05036519003763;
- Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 10 mg, 30 sztuk, kod EAN: 05036519003770.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.12.2020 r. znak OT.4331.48.2020.KP.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.01.2021 r. pismem znak PLR.4500.762.2020.19.PJ z dnia 18.01.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lenvima (lenwatynib) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”, [REDAKTOWANE] Warszawa, maj 2020 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Lenvima (lenwatynib) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”, [REDAKTOWANE] Warszawa, maj 2020 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Lenvima (lenwatynib) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”, [REDAKTOWANE], Warszawa, maj 2019 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Lenvima (lenwatynib) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”, [REDAKTOWANE], Warszawa, maj 2020 r.
- Odpowiedź na pismo AOTMiT znak: OT.4331.48.2020.KP.2, [REDAKTOWANE], Warszawa, styczeń 2020 r. Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Lenvima¹, Zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lenvima (lenwatyn b), kapsułki twarde, 4 mg, 30 sztuk, kod EAN: 05036519003763 Lenvima (lenwatyn b), kapsułki twarde, 10 mg, 30 sztuk, kod EAN: 05036519003770																
Kod ATC	L01XE29 (leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych)																
Substancja czynna	lenwatynib																
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”																
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka dobową lenwatynibu to 24 mg (dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg) raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki przez pacjenta i braku możliwości przyjęcia jej w ciągu 12 godzin, dawkę należy pominąć i przyjąć kolejną o zwykłej porze podawania.</p> <p>Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyść kliniczną lub do momentu, kiedy wystąpią objawy toksyczności na nieakceptowalnym poziomie.</p> <p>Modyfikacja dawki</p> <p>Wystąpienie objawów niepożądanych o natężeniu łagodnym do umiarkowanego (np. stopnia 1. lub 2.) nie musi prowadzić do przerwania stosowania lenwatynbu, chyba że są one nieakceptowalne dla pacjenta, niezależnie od zastosowanych środków zaradczych. Wystąpienie ciężkich (np. stopnia 3.) lub nieakceptowalnych dla pacjenta objawów niepożądanych wymaga przerwania podawania lenwatynibu do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub do powrotu do stanu początkowego.</p> <p>Tabela 2. Modyfikacja dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poziom dawki</th> <th>Dawka dobową</th> <th>Liczba kapsułek</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zalecana dawka dobową</td> <td>24 mg doustnie raz a dobę</td> <td>Dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg</td> </tr> <tr> <td>Pierwsze zmniejszenie dawki</td> <td>20 mg doustnie raz na dobę</td> <td>Dwie kapsułki 10 mg</td> </tr> <tr> <td>Drugie zmniejszenie dawki</td> <td>14 mg doustnie raz na dobę</td> <td>Jedna kapsułka 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg</td> </tr> <tr> <td>Trzecie zmniejszenie dawki</td> <td>10 mg doustnie raz na dobę^a</td> <td>Jedna kapsułka 10 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a U poszczególnych pacjentów należy rozważyć dalsze zmniejszanie dawki, ponieważ istnieją tyko ograniczone dane dotyczące stosowania dawek poniżej 10 mg.</p> <p>Należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia objawów zagrażających życiu (np. stopnia 4.), z wyłączeniem sytuacji, w których występują uznane za niezagrażające życiu nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Działania takie powinny być traktowane podobnie jak ciężkie objawy niepożądane (np. stopnia 3.).</p>		Poziom dawki	Dawka dobową	Liczba kapsułek	Zalecana dawka dobową	24 mg doustnie raz a dobę	Dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg	Pierwsze zmniejszenie dawki	20 mg doustnie raz na dobę	Dwie kapsułki 10 mg	Drugie zmniejszenie dawki	14 mg doustnie raz na dobę	Jedna kapsułka 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg	Trzecie zmniejszenie dawki	10 mg doustnie raz na dobę ^a	Jedna kapsułka 10 mg
Poziom dawki	Dawka dobową	Liczba kapsułek															
Zalecana dawka dobową	24 mg doustnie raz a dobę	Dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg															
Pierwsze zmniejszenie dawki	20 mg doustnie raz na dobę	Dwie kapsułki 10 mg															
Drugie zmniejszenie dawki	14 mg doustnie raz na dobę	Jedna kapsułka 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg															
Trzecie zmniejszenie dawki	10 mg doustnie raz na dobę ^a	Jedna kapsułka 10 mg															
Droga podania	doustna																
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lenwatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> ; VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) oraz VEGFR3 (FLT4), oprócz innych kinaz tyrozynowych uczestniczących w szlakach proangiogennych i onkogennych, w tym receptory dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. <i>fibroblast growth factor</i> ; FGF) FGFR1, 2, 3 oraz 4, czy receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. <i>platelet derived growth factor</i> ; PDGF) PDGFR α , KIT oraz RET.																

Dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej są także opakowania obu dawek po 60 i 90 kapsułek.

¹ Ostatnia aktualizacja ChPL pochodzi z 15.01.2021 r.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Lenvima, Zlecenie MZ]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Rejestracja centralna EMA 28.05.2015 r., (data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu) 20.05.2020 r., (data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Lenvima jest wskazany w monoterapii i w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> , PSURs) Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy PSUR w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać PSUR zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas produkt leczniczy Lenvima (lenwatynib) kilkakrotnie był przedmiotem oceny Agencji, we wskazaniach:

- niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73),
- rak oksyficzny tarczycy (ICD10: C73),
- niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73),
- rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD10: C73).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Poza powyższymi wskazaniami produkt leczniczy Lenvima nie był przedmiotem oceny Agencji, niemniej jednak warto dodać, że obecnie równocześnie z przedmiotowym wnioskiem trwają prace analityczne nad analizą weryfikacyjną dot. produktu leczniczego Lenvima finansowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 214 z dnia 07.09.2020 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków: <ul style="list-style-type: none"> Lenvima (lenwatyn b), kapsułki twarde á 4 mg Lenvima (lenwatyn b), kapsułki twarde á 10 mg, we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73) . <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie następujących badań: Kish 2020 (skuteczność praktyczna), Kim 2019 (bezpieczeństwo) oraz Gianoukakis 2018 (dłuższy okres obserwacji badania rejestracyjnego SELECT [Schlumberger 2015]). Zaktualizowana analiza danych dla całego badania SELECT (Gianoukakis 2018) wskazała, że terapia lenwatynibem spowodowała wydłużenie PFS w porównaniu z placebo (19,4 vs. 3,7 miesiąca), co jest zgodne z wynikami otrzymanymi w pierwotnym badaniu SELECT (18,3 vs. 3,6 miesiąca) (...) Wytyczne wskazują na lenwatynib jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów zpostępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym brodawkowatym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wytyczne kliniczne wskazują: sorafenib, zarejestrowany w powyższym wskazaniu w procedurze centralnej. Lek ten nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 104 z dnia 10.09.2020 r.	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u>



	<p>W zakresie oceny klinicznej odnaleziono 3 badania i 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia. Wyniki badania Gianoukakis 2018 wykazały, że terapia lenwatynbem, u chorych ze zróżnicowanymi nowotworami tarczycy, wiąże się ze znamiennie dłuższym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w porównaniu z placebo (19,4 vs 3,7 miesiąca), a mediana czasu trwania ogólnej odpowiedzi (DOR) wśród pacjentów LEV (z odpowiedzią całkowitą lub częściową) wynosiła 30 m-cy. Rak brodawkowaty był zdiagnozowany u 146 chorych włączonych do dwóch z kohort analizowanych w badaniu Kish 2020. Odsetek odpowiedzi (ORR) dla kohorty nr1 liczącej 71 chorych (w tym 44 z rakiem brodawkowatym), dla LEV zastosowanego w I linii leczenia wynosił 64,8%. W kohorcie 2 liczącej 181 chorych (w tym 102 z rakiem brodawkowatym) ORR, dla LEV w I linii, wyniósł 53,6%, podczas gdy ORR dla terapii zastosowanych w drugiej linii leczenia wynosił 15,5%. W tej grupie (kohorta 2) odnotowano ponadto medianę PFS równą 14-m-cy oraz dwuletni OS na poziomie 66,9%.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 215 z dnia 07.09.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde á 4 mg, • Lenvima (lenwatyn b), kapsułki twarde á 10 mg, <p>we wskazaniu: rak oksyfilny tarczycy (ICD 10: C73).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie następujących badań: Kish 2020 (skuteczność praktyczna), Kim 2019 (bezpieczeństwo) oraz Gianoukakis 2018 (dłuższy okres obserwacji badania rejestracyjnego SELECT [Schlumberger 2015]). Zaktualizowana analiza danych dla całego badania SELECT (Gianoukakis 2018) wskazała, że terapia lenwatynbem spowodowała wydłużenie PFS w porównaniu z placebo (19,4 vs. 3,7 miesiąca), co jest zgodne z wynikami otrzymanymi w pierwotnym badaniu SELECT (18,3 vs. 3,6 miesiąca). Mediana DOR (czasu trwania ogólnej odpowiedzi) dla wszystkich pacjentów otrzymujących lenwatyn b w fazie przedłużonej badania SELECT wynosiła 30,0miesiący i była podobna we wszystkich analizowanych podgrupach, z wyjątkiem pacjentów z większym rozmiarem guza oraz z przerzutami do mózgu i wątroby, u których wykazano istotnie krótszy DOR.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 105/2020 z dnia 11.09.2020 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: rak oksyfilny tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W zakresie oceny klinicznej odnaleziono 3 badania i 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia. Wyniki badania Gianoukakis 2018 wykazały, że terapia lenwatynbem, u chorych ze zróżnicowanymi nowotworami tarczycy, wiąże się ze znamiennie dłuższym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w porównaniu z placebo (19,4 vs 3,7 miesiąca), a mediana czasu trwania ogólnej odpowiedzi (DOR) wśród pacjentów z LEV (z odpowiedzią całkowitą lub częściową) wynosiła 30 m-cy. Rak oksyfilny był zdiagnozowany u 5 chorych włączonych do jednej z kohort analizowanych w badaniu Kish 2020. Odsetek odpowiedzi (ORR) w tej grupie (wynik dla całej kohorty liczącej 181 chorych) dla LEV zastosowanego w I linii leczenia wyniósł 53,6%. Wskazanie, którego dotyczy zlecenie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Lenvima. Ponadto odnaleziono wytyczne potwierdzające, że lenwatynib jest zalecany w terapii zaawansowanego, niesekcyjnego, zróżnicowanego raka tarczycy (w tym oksyfilnego) opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Na podstawie analizy treści wytycznych klinicznych, należy również stwierdzić, że alternatywną technologią dla wnioskowanego leku stanowi sorafenib.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 257/2020 z dnia 05.10.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde á 4 mg, • Lenvima (lenwatyn b), kapsułki twarde á 10 mg, <p>we wskazaniu: niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W ramach porównania pośredniego, przeprowadzonego w przeglądzie systematycznym Fleeman 2019, wykazano, iż PFS w grupie lenwatynibu był dłuższy niż w grupie sorafenibu, z różnicą istotną statystycznie (IS), natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych (OS, obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby) nie wykazano różnic pomiędzy lekami. W publikacji Donato 2018 wskazano, iż korzyści ze stosowania sorafenibu i lenwatynibu, w zakresie poprawy OS, nie zostały jeszcze dowiedzione (...) Z powodu różnic metodologicznych i różnego okresu obserwacji w badaniu SELECT, dotyczącym stosowania lenwatynibu, i DECISION, dotyczącym sorafenibu, wyniki dotyczące porównania pośredniego, w zakresie PFS i OS, powinny być interpretowane z ostrożnością. Do badania SELECT włączano pacjentów z bardziej zaawansowaną i agresywną chorobą niż do badania DECISION, co może wpływać na uzyskanie lepszych wyników dla LEV względem PLC, a co za tym idzie, w porównaniu z SOR. Ponadto, w badaniu SELECT wykorzystano kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST w wersji 1.1, co również może wpływać na lepsze wyniki uzyskiwane w populacji pacjentów przyjmujących LEV. Istnieją silne dowody wskazujące na skuteczność SOR i LEV w leczeniu pacjentów z RR-DTC, z istotną statystycznie różnicą w PFS. Profil bezpieczeństwa obu leków był akceptowalny i porównywalny, chociaż LEV zdaje się w większym stopniu zwiększać nadciśnienie tętnicze (...) Istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących LEV i SOR.</p>

<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 127/2020 z dnia 09.10.2020 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W zakresie oceny klinicznej uwzględniono 3 badania i 3 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia. Wyniki badania Gianoukakis 2018 wykazały, że terapia lenwatynbem, uchorych ze zróżnicowanymi nowotworami tarczycy, wiąże się ze znamienne dłuższym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w porównaniu z placebo (19,4 vs 3,7 miesiąca), a mediana czasu trwania ogólnej odpowiedzi (DOR) wśród pacjentów LEV (z odpowiedzią całkowitą lub częściową) wynosiła 30 m-cy. Rak pęcherzykowy był zdiagnozowany u 101 chorych włączonych do dwóch z kohort analizowanych w badaniu Kish 2020. Odsetek odpowiedzi (ORR) dla kohorty nr 1 liczącej 71 chorych (w tym 27 z rakiem pęcherzykowym), dla LEV zastosowanego w I linii leczenia wynosił 64,8%. W kohorcie 2 liczącej 181 chorych (w tym 74 z rakiem pęcherzykowym) ORR, dla LEV w I linii, wynosił 53,6%, podczas gdy ORR dla terapii zastosowanych w drugiej linii leczenia wynosił 15,5%. W tej grupie (kohorta 2) odnotowano ponadto medianę PFS równą 14-m-cy oraz dwuletni OS na poziomie 66,9%.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 321/2020 z dnia 30.11.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 4 mg oraz 10 mg, opakowanie à 4 mg – 90 kapsulek, opakowanie à 10 mg – 180 kapsulek, we wskazaniu: rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD-10: C73).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Odnaleziono 3 publikacje (Molinario 2019, Gay 2019, Uchida 2019), dotyczące omawianej sytuacji klinicznej, stanowią oneopisy przypadków. Autorzy tych publikacji wskazywali, generalnie, na powodzenie terapii lenwatynbem, pomimo często występujących działań niepożądanych związanych z podaniem leku. Eksperci wskazali także, że skuteczność stosowania lenwatynibu w raku niskozróżnicowanym tarczycy, pod postacią wydłużenia czasu do progresji choroby, dokumentują wyniki badania rejestracyjnego SELECT, gdzie 10,7% (28 osób) w grupie otrzymującej lenwatynib stanowili chorzy z rozpoznaniem raka niskozróżnicowanego tarczycy (...) W charakterystyce produktu leczniczego Lenvima wśród najczęściej występujących działań niepożądanych leku wymieniana się 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%). W odniesieniu do omawianej sytuacji klinicznej nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu, również w porównaniu z jakąkolwiek technologią alternatywną. Stanowi to istotne ograniczenie dla rzetelnej oceny bezpieczeństwa stosowania lenwatynibu w omawianym wskazaniu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 160/2020 z dnia 04.12.2020 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD-10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem występowania oporności na leczenie jodem promieniotwórczym.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Skuteczność lenwatynbu (LEV) oceniano w badaniu rejestracyjnym SELECT, gdzie wykazano, że terapia LEV, u chorych ze zróżnicowanymi nowotworami tarczycy, wiąże się ze znamienne dłuższym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w porównaniu z placebo (19,4vs3,7 miesiąca). W badaniu ok. 11% (28) chorych stanowili pacjenci z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy, przy czym pozytywny wpływ leczenia na PFS widoczny był we wszystkich podgrupach w badaniu stworzonych w oparciu o wiek, płeć, rasę, podtyp histologiczny, czy region geograficzny. Do analizy włączono 3 opisy przypadków (Molinario 2019, Gay 2019, Uchida 2019), dotyczące chorych z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy. Autorzy tych publikacji wskazywali na powodzenie terapii lenwatynbem, pomimo często występujących działań niepożądanych związanych z podaniem leku. Na podstawie analizy treści wytycznych klinicznych, należy stwierdzić, że alternatywną technologią dla wnioskowanego leku stanowi sorafenib. Wyniki badań rejestracyjnych dla tych leków SELECT i DECISION wskazują, że lenwatynib i sorafenib są skuteczne w porównaniu z placebo w zakresie dłuższego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz odpowiedzi na leczenie (ORR). Jednocześnie brak jest dowodów naukowych bezpośrednio porównujących te terapie. Ponadto najnowsze wytyczne kliniczne (ESMO 2019 i ETA 2019) definiują niskozróżnicowanego raka tarczycy jako stadium raka zróżnicowanego o gorszym rokowaniu i rekomendują leczenie w ten sam sposób co raka zróżnicowanego. Wówczas u pacjentów opornych na leczenie jodem radioaktywnym, zalecane jest stosowanie: lenwatynibu i sorafenbu, przy czym lenwatynib stanowi opcję preferowaną.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<ul style="list-style-type: none"> •  PLN (Lenvima, lenwatynib, 4 mg, 30 kapsulek, kod EAN: 05036519003763) •  PLN (Lenvima, lenwatynib, 10 mg, 30 kapsulek, kod EAN: 05036519003770)
--	---

Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy, tj. brodawkowego, pęcherzykowego lub z komórek Huerthla; 2) potwierdzenie miejscowego zaawansowania lub przerzutów w narządach odległych na podstawie wyników badań obrazowych; 3) udokumentowana nieskuteczność lub oporność na leczenie radioaktywnym jodem rozumiana jako obecność co najmniej jednej zmiany niewychytującej jodu lub progresji pomimo wychwyty jodu lub wyczerpanie łącznej kumulatywnej dawki jodu wynoszącej co najmniej 600 mCi; 4) progresja choroby w okresie do 14 miesięcy przed włączeniem do programu; 5) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych mierzalnych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST 1.1; 6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 7) wiek powyżej 18. roku życia; 8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$, b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl; 9) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, c) stężenie kreatyniny w granicach normy, 10) wykluczenie ciąży u kobiet; 11) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania lenwatynibu, którymi są alergia na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni lenwatynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:	<ol style="list-style-type: none"> 1) wcześniejsze leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych; 2) brak udokumentowanego rozpoznania raka tarczycy zgodnie z kryteriami włączenia; 3) współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry, raka szyjki macicy <i>in situ</i>; 4) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 5) zabieg operacyjny i/lub radioterapia w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; 6) obecność istotnych schorzeń współistniejących:

	<ul style="list-style-type: none"> a) niekontrolowane infekcja; b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA; c) źle kontrolowane nadciśnienie 7) obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania lenwatynibu; 8) ciąża lub karmienie piersią; 9) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji (u mężczyzn lub u kobiet w okresie prokreacyjnym).
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.
Kryteria wyłączenia z programu	<ul style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lenwatynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) brak korzyści klinicznej w ocenie lekarza prowadzącego leczenie; 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, w tym istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej; 4) stan sprawności 4 wg WHO; 5) istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy; 6) rezygnacja świadczeniobiorcy.
Dawkowanie	Dawkowanie leku w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z ChPL.
Badania przy kwalifikacji do leczenia lenwatynibem	<ul style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka tarczycy; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia, kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny; 4) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny; 5) EKG; 6) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 7) pomiar ciśnienia tętniczego; 8) echokardiografia lub scyntygrafia serca; 9) badanie ogólne moczu; 10) TSH, tyreoglobulina, przeciwciała aTg, poziom wapnia. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.
Monitorowanie leczenia	Co 8-12 tygodni (lub 2-3 miesiące): <ul style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem, 2) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny w surowicy, 3) elektrokardiogram, 4) echokardiografia lub scyntygrafia serca co 6 miesięcy 5) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny odpowiedniego obszaru ciała, 6) inne - w razie wskazań klinicznych. 7) ocena białkomoczu (test paskowy, w razie wyn ku >++ dobowy zbiórka moczu, 8) TSH, tyreoglobulina, aTg. Pierwsze badanie obrazowe wykonuje się po 12 tyg. leczenia, a kolejne co 6 miesięcy, o ile nie występują dodatkowe wskazania kliniczne. Ponadto badania należy wykonać w chwili podjęcia decyzji o wyłączeniu z programu z powodu innego niż progresja choroby.

RECIST – (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours); Zubroda-WHO (ECOG) – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; NYHA – (ang. New York Heart Association) klasyfikacja niewydolności serca; AspAT – aminotransferaza asparaginowa; AlAT – aminotransferaza alaninowa; TSH – hormon tyreotropowy; aTg – przeciwciała przeciw tyreoglobulinie

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Lenvima w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C.73)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Produkt leczniczy Lenvima miałby być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także

systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje

Ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii, ankietowany przez Agencję, jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazał: „Potencjalnym problemem jest fakt, że zgodnie z zapisami programu lekowego do leczenia lenwatynibem nie będą mogli być zakwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej preparatem sorafenib.”

Jako rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji ekspert wskazał: „Dostęp do leczenia w ramach programu lekowego.”

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy

Definicja

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - raki zróżnicowane (DTC, ang. 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 nieziarnicznego.

[OT.4331.68.2019 Nexavar]

Klasyfikacja

Klasyfikacja TNM opiera się na ocenie trzech cech w rozwoju choroby nowotworowej:

- **Cecha T** określa wielkość guza pierwotnego (ang. tumor). Skala od 0 do 4 określa stopień rozrostu guza pierwotnego i jego stosunek do otaczających tkanek. Im wyższy stopień T, tym nowotwór jest bardziej zaawansowany;
- **Cecha N** opisuje stan regionalnych węzłów chłonnych (ang. nodes) określając stopień rozprzestrzenienia nowotworu do regionalnych węzłów chłonnych. Jeśli nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych, to cechę N opisuje się jako N0, zaś przypadku obecności przerzutów opisuje się ją jako N1 (pojedyncze przerzuty), N2, N3 (mnogie przerzuty lub konglomerat przerzutów);
- **Cecha M** opisuje brak lub obecność przerzutów odległych (ang. metastases). Skala od 0 do 1. M0 oznacza brak przerzutów odległych, M1 oznacza obecność przerzutów odległych.

Tabela 6. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC 2017 — stopnie zaawansowania klinicznego

Stopień	T	N	M
Rak brodawkowaty, pęcherzykowy, oksyfilny; wiek < 55. roku życia			
Stopień I	Każde T	Każde N	M0
Stopień II	Każde T	Każde N	M1
Rak brodawkowaty, pęcherzykowy, oksyfilny; wiek ≥ 55. roku życia			
Stopień I	T1a, T1b, T2	N0	M0
Stopień II	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0

Stopień III	T4a	Każde N	M0
Stopień IVA	T4b	Każde N	M0
Stopień IVB	Każde T	Każde N	M1

TNM — *tumour, node and metastasis*, UICC — *Union for International Cancer Control*

[Jarzab 2018, https://www.onkonet.pl/dp_klasyfikacja_tnm_ocena_zaaw.php, data dostępu: 01.02.2021 r.]

Etiologia i patogeneza

Na występowanie nowotworów tarczycy mają wpływ:

- dostępność jodu w środowisku – na terenach ubogich w jod przewaga częstości występowania raka brodawkowatego nad rakiem pęcherzykowym zmniejsza się;
- ekspozycja na promieniowanie jonizujące – jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka brodawkowatego, szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii;
- uwarunkowania genetyczne – ok. 25% przypadków raka rdzeniastego tarczycy to nowotwoy dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET;
- onkogeny.

HCC występuje częściej na terenach bogatych w jod oraz u osób po napromienianiu szyi.

[Szczeklik 2018]

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 3 529 osób, z czego około 605 zachorowań wystąpiło u mężczyzn i 2 924 u kobiet. W ciągu ostatnich dwóch dekad liczba zachorowań znacząco wzrosła. Częstość raka tarczycy wzrasta w krajach rozwiniętych, a dzięki dobremu rokowaniu w tym nowotworze populacja chorych wymagających leczenia i monitorowania po zakończonym leczeniu jest stosunkowi duża i w Polsce obejmuje prawdopodobnie > 20 000 osób.

[Szczeklik 2018]

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny raka tarczycy nie jest charakterystyczny. Rozwijający się guzek nie różni się od guzków łagodnych, dlatego wczesne rozpoznanie jest możliwe wyłącznie za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC). Częstsze w przypadku HCC w porównaniu z FTC są przerzuty do węzłów chłonnych.

W części przypadków pierwszym zauważonym objawem choroby są powiększone wskutek przerzutów węzły chłonne szyjne. W ok. 5% przypadków już w chwili rozpoznania raka tarczycy istnieją przerzuty odległe i to one mogą jako pierwsze naprowadzić na rozpoznanie.

Szybki wzrost guzka, jego nieprzesuwalność względem skóry lub chryпка (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w stadium zaawansowanym.

[Szczeklik 2018]

Rokowanie

Przebieg naturalny raka tarczycy ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześniej (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.

W jodochwytnych przerzutach do płuc można osiągnąć remisję całkowitą. W przerzutach do kości, nawet jodochwytnych, 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.

[Szczeklik 2018, OT.422.118.2020 Lenvima]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję.

Tabela 7. Liczebność populacji według ekspertów klinicznych

Oceniana populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii				
Dorośli pacjenci z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym	200-300	100-150	50-75%	-

W trakcie prac nad niniejszym raportem nie występowało do NFZ z prośbą o pozyskanie danych dot. liczebności populacji.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym przeszukano następujące źródła:

- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
 - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się onkologią:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK [<https://ptok.pl/>]
 - National Comprehensive Cancer Network, NCCN [<https://www.nccn.org/>]
 - European Society for Medical Oncology, ESMO [<https://www.esmo.org/>]

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych: polskie (Jarząb 2018), europejskie (ETA 2019, ESMO 2019), amerykańskie (NCCN 2.2020, NCI 2018 i ATA 2015) oraz włoskie (SIE 2018).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.12.2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
<p>Jarżąb 2018 Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych*</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili informacje o konflikcie interesów. <u>Źródło finansowania:</u> Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz częściowo finansowane przez program „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego „MILESTONE”.</p>	<p>Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów tarczycy. W rekomendacji przedstawiono zalecenia dla Lenwatynibu. Leczenie farmakologiczne zróżnicowanych raków tarczycy (w tym pęcherzykowego):</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie L-tyroksyną stanowi terapię hormonalną. (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++) Brak jest udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych. (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +) <u>Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniająca kryteria progresji według RECIST 1.1 (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — terapia ta jest zarejestrowana w Unii Europejskiej, ale nie jest finansowana w Polsce. (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++)</u> Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie sorafenibu lub lenwatynibu należy dołożyć wszelkich starań, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych. (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++) <p><u>Siła zaleceń:</u> G1 – Silna rekomendacja (za lub przeciw) dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych, stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta; G2 - Słaba rekomendacja (za lub przeciw); optymalne postępowanie może różnić się w zależności od sytuacji epidemiologicznej lub wyników badań chorego. Stosowanie się do tej rekomendacji pozostawione jest do decyzji lekarza leczącego.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> +++ Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji; ++ Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski; + Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych; PolCon – Brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską. Stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich (podajemy liczbę Ekspertów, która poparła przedstawione stwierdzenie)</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>ESMO 2019 (europejskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach tarczycy. W rekomendacji przedstawiono zalecenia dla Lenwatynibu. <u>Terapia systemowa i medycyna spersonalizowana</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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: dla lenwatynibu i dla sorafenibu). <p><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-analizy 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</p> <p><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 – Umiarkowane silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</i>
<p>ETA 2019 (europejskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka tarczycy opornego na jod. W rekomendacji przedstawiono zalecenia dla Lenwatynibu.</p> <p><u>Terapia miejscowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli progresja choroby jest ograniczona do pojedynczej zmiany lub więcej niż jednej zmiany zlokalizowanej w jednym narządzie, należy rozważyć możliwość przeprowadzenia terapii miejscowej. • Terapia miejscowa może być również rozważona podczas terapii ogólnej, w przypadku jeśli 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. <p><u>Rozpoczęcie terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na fakt, iż obecnie brak jest terapii lekowych, które leczyłyby raka tarczycy opornego na terapię jodem radioaktywnym, natomiast terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, eksperci uznali, że inhibitory mogą zostać rozważone jedynie u pacjentów z progresywną postacią raka tarczycy opornego na leczenie radiojodem (RAI-R, ang. <i>Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer</i>), cechującego się znacznym rozmiarem guza (ang. <i>considerable tumour load</i>). Ponadto, zaleca się rozważenie powyższych terapii, gdy decyzją wielodyscyplinarnej grupy specjalistów, odstępnie od leczenia może skutkować znacznymi szkodami zdrowotnymi lub komplikacjami klinicznymi w przyszłości. Przed rozpoczęciem terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych należy rozważyć terapię miejscową. • Decyzja dotycząca rozpoczęcia terapii powinna być podjęta w oparciu o indywidualne cechy pacjenta (np.: stan zdrowia, choroby współistniejące i przeciwwskazania) i jego preferencje, uwzględniając cele terapii oraz akceptowalne zdarzenia niepożądane. <p><u>Dawkowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych powinno być rozpoczynane z zastosowaniem zarejestrowanych dawek (zalecaną dawką sorafenibu jest 400 mg (2 x 200 mg) podawane dwa razy na dobę, a w przypadku lenwatynibu – 24 mg raz na dobę (2 x 10 mg i 1 x 4 mg)), z wyjątkiem terapii pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby. U pacjentów powinna być prowadzona aktywna kontrola zdarzeń niepożądanych, w celu obniżenia dawki leków w przypadku ich wystąpienia. Szczególną uwagę należy poświęcić osobom starszym, ze względu na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych. <p><u>Kontynuacja leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych powinna być kontynuowana, dopóki istnieje korzyść kliniczna. • Terapia ta powinna zostać wstrzymana jedynie w momencie, gdy dostępne są inne opcje terapeutyczne lub działania niepożądane lub brak tolerancji leczenia przyczynia się do braku uzyskiwania korzyści klinicznej lub zakończenie terapii odbywa się na życzenie pacjenta. • W przypadku działań niepożądanych, dzienna dawka inhibitorów powinna zostać zredukowana tak, aby utrzymać równowagę pomiędzy dobrą jakością życia o kontrolą choroby. • Pacjenci muszą być rygorystycznie monitorowani podczas dwóch pierwszych miesięcy leczenia poprzez przeprowadzanie badań krwi, EKG i monitoring kliniczny. • Pierwsze badanie obrazowe weryfikujące skuteczność terapii powinno być przeprowadzone po 2-3 miesiącach. • Wizyty follow-up powinny być przeprowadzane co 2 tygodnie podczas 2 pierwszych miesięcy terapii, następnie co miesiąc do 6 miesiąca terapii, co 3 miesiące do roku terapii. Po roku leczenia wizyty powinny być przeprowadzane co 4 miesiące. <p><u>Kontrola zdarzeń niepożądanych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej powinna być przeprowadzona dokładna ocena pacjenta przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów. • Przed rozpoczęciem terapii pacjenci powinni być przeszkoleni w zakresie toksyczności i jej kontroli. • Pacjent powinien być poinstruowany o konieczności raportowania zdarzeń niepożądanych, nawet jeśli są one niewielkiego stopnia. • Kontrola kliniczna i biochemiczna (ocena kliniczna, ocena występujących zdarzeń niepożądanych, morfologia krwi, badanie moczu, badanie funkcji wątroby i nerek, TSH, wapń) powinna być przeprowadzana co 2 tygodnie podczas pierwszych 2 miesięcy terapii. <p><u>Sila rekomendacji i jakość dowodów:</u> <i>brak informacji</i></p>
<p>NCCN 2020 (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka tarczycy. W rekomendacji przedstawiono zalecenia dla Lenwatynibu.</p> <p>Zasady leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym i/lub z przerzutowym (przerzuty do tkanek miękkich), rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib lub lenwatynib (opcja preferowana)^a należy rozważyć w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby^b.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Źródło finansowania:</u> NCCN Member Institutions, brak wsparcia przemysłu farmaceutycznego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inne drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych nie zatwierdzone przez FDA w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy (np. aksytynib, ewerolimus, pazopan b, sunitynib, vandetanib, wemurafen b, dabrafenib, kabozantynib) można rozważyć, jeśli uczestnictwo w badaniach klinicznych lub inne systemowe terapie nie są wskazane bądź dostępne. Inhibitory kinaz tyrozynowych mogą nie być odpowiednie dla pacjentów ze stabilną chorobą lub, u których progresja następuje powoli. • Resekcję odległych przerzutów i/ lub napromienianie wiązką zewnętrzną (ERBT), stereotaktyczne pozycjonowanie pacjenta w radioterapii (SBRT), radioterapię z modulacją intensywności wiązki (IMRT) lub inne leczenie miejscowe zmian przerzutowych można rozważyć w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby. • Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, przy braku przerzutów do mózgu. <p>Zasady leczenia pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym i przerzutami do kości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć operację paliatywną i/lub EBRT/SBRT lub inne leczenie miejscowe zmian przerzutowych w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby. • W wybranych przypadkach należy rozważyć embolizację lub inne procedury jako alternatywne dla resekcji/ EBRT/IMRT. • Należy rozważyć podanie dożylnie bifosfonianów lub denosumab. • Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, przy braku przerzutów do mózgu. • Sorafenib lub lenwatynib (opcja preferowana)^a należy rozważyć w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby^b. Terapie innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych mogą być rozważone, jeśli brak jest dostępu do badań klinicznych lub innych terapii systemowych. <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u> Wszystkie zalecenia są zakwalifikowane jako kategoria 2A, <u>jeśli nie podano inaczej</u>. 1 – zalecenia oparte na dowodach na wysokim poziomie, istnieje zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa 2A – zalecenia oparte na dowodach na niskim poziomie, jednogłośna zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa 2B – zalecenia oparte na dowodach na niskim poziomie, istnieje niejednogłośna zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa 3 – zalecenia oparte o dowody niskiego poziomu, nie ma zgodności ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</p>
<p>NCI 2018 (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> publiczne, United States Congress</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka tarczycy. W rekomendacji przedstawiono zalecenia dla Lenwatynibu. Standardowe opcje leczenia przerzutowego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie L-tyroksyną; • terapię celowaną: sorafen b lub lenwatynib (poziom dowodów 1i); • leczenie operacyjne: resekcja przerzutów; • radioterapię z pól zewnętrznych (ang. external beam radiation therapy, EBRT). <p>Standardowe opcje leczenia nawrotowego raka tarczycy obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie operacyjne z lub bez terapii jodem radioaktywnym; • terapię celowaną: sorafenib lub lenwatynib u pacjentów opornych na leczenie jodem radioaktywnym (poziom dowodów 1i); • radioterapię z pól zewnętrznych; • chemioterapię. <p><u>Poziom dowodów:</u> 1i – badania RCT podwójnie zaślepienie 1ii – badania RCT, niez zaślepienie 2i – nierandomizowane badania kliniczno-kontrolne 3i – serie przypadków oparte na większej populacji 3ii – opisy przypadków 3iii – pojedyncze przypadki</p>
<p>SIE 2018 Rekomendacje Włoskich Towarzystw Naukowych <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów tarczycy. W rekomendacji przedstawiono zalecenia dla Lenwatynibu. Zalecenia w zakresie terapii systemowej (inhibitory kinazy tyrozynowej, chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory kinazy tyrozynowej zatwierdzone przez FDA i EMA (tj. sorafenib i lenwatynib) uznaje się obecnie za pierwszą linię terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. • Tradycyjna chemioterapia nie jest zalecana, z wyjątkiem pacjentów, u których inhibitory kinazy tyrozynowej nie są skuteczne lub nie mogą być stosowane.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i>	<ul style="list-style-type: none"> Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, bez zmian przerzutowych zagrażających życiu. <p><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</i></p>
<p>ATA 2015 (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów:</u> <i>autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>ATA, bez wsparcia komercyjnego</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych pacjentów z guzkami tarczycy i zróżnicowanym rakiem tarczycy W rekomendacji przedstawiono zalecenia dla Lenwatynibu. Zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (w tym lenwatynibu):</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej powinno być rozważone w leczeniu opornego na leczenie jodem radioaktywnym, przerzutowego, szybko postępującego, objawowego i/lub zagrażającego życiu zróżnicowanego raka tarczycy, w przypadku braku możliwości zastosowania innych dostępnych metod leczenia. Zalecanym sposobem postępowania jest udział w badaniu klinicznym. (Siła rekomendacji: słaba, jakość dowodów: umiarkowana). Chorzy kwalifikujący się do terapii inhibitorami kinaz powinni być poinformowani o potencjalnych zagrożeniach i korzyściach wynikających z tej terapii, a także z alternatywnego podejścia obejmującego najlepsze leczenie wspomagające. (Siła rekomendacji: mocna, jakość dowodów: słaba). <p><u>Siła zaleceń:</u> <i>silna rekomendacja (za lub przeciw) – korzyści zdecydowanie przeważają nad ryzykiem (lub odwrotnie)</i> <i>słaba rekomendacja (za lub przeciw) – zrównoważony stosunek korzyści do ryzyka</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u> <i>umiarkowana – na podstawie RCT z poważnymi ograniczeniami lub silnych dowodów z badań obserwacyjnych</i> <i>słaba – na podstawie badań obserwacyjnych lub opisów przypadków</i></p>

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

a – w badaniu III fazy, w populacji pacjentów powyżej 65. roku obserwowano przewagę lenwatynibu vs placebo w ocenie przeżycia całkowitego.

b– decyzja o zastosowaniu lenwatynibu lub sorafenibu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, stanu chorego oraz współistnienia chorób towarzyszących.

Wszystkie wytyczne wskazują na lenwatynib jako terapię zalecaną bądź możliwą do zastosowania w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym 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). Najnowsze amerykańskie wytyczne NCCN 2020, określają lenwatynib jako terapię preferowaną w stosunku do sorafenibu. Lek ten nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii,
Aktualnie stosowane technologie medyczne	„Sorafenib”
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	„-”
Najskuteczniejsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	„-”
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego	„-”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C73 refundowane są następujące substancje czynne:

- cisplatyna,
- karboplatyna,
- cyklofosfamid,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- etopozyd,
- ifosfamid,
- winkrystyna,
- winorelbina.

Należy jednak zauważyć, iż rozpoznanie C73 obejmuje szerszą grupę wskazań określonych wspólną nazwą „Nowotwór złośliwy tarczycy”, obejmującą różne typy oraz wszystkie stadia zaawansowania choroby.

Z kolei w ramach programu lekowego we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C73, jednakże odnoszące się do leczenia agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy refundowana jest następująca substancja czynna:

- wandetanib.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WD Ś [zł]
Program lekowy							
Wandetanib: Vandetanibum (Caprelsa, tabl. powł., 100 mg)	30 szt.	0590999093 5437	6490,8 0	6815,3 4	6225,6 6	bezpłatny	0 zł
Wandetanib: Vandetanibum (Caprelsa, tabl. powł., 300 mg)	30 szt.	0590999093 5444	17787, 60	18676, 98	18676, 98	bezpłatny	0 zł
Chemioterapia							
Cisplatyna							
Cisplatinum (Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)	1 fiol.a 100 ml	0590999095 8535	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0 zł
Cisplatinum (Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)	1 fiol.po 10 ml	0590999095 8481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0 zł
Cisplatinum (Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)	1 fiol.po 50 ml	0590999095 8504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0 zł
Cisplatinum (Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)	1 fiol. a 10 ml	0590999083 8745	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0 zł
Cisplatinum (Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)	1 fiol. a 100 ml	0590999089 4772	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0 zł
Cisplatinum (Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)	1 fiol. a 50 ml	0590999083 8769	31,32	32,98	32,89	bezpłatny	0 zł
Karboplatyna							
Carboplatinum (Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. po 100 ml	0590999081 6194	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. po 15 ml	0590999081 6163	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0 zł

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WD Ś [zł]
Carboplatinum (Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	173,88	182,57	182,57	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml)	1 fiol. po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml)	1 fiol. po 45 ml	05909990477432	102,28	107,39	107,39	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum (Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml)	1 fiol. po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0 zł
Cyklofosfamid							
Cyclophosphamidum (Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g)	1 fiol. po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0 zł
Cyclophosphamidum (Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg)	1 fiol. po 10 ml	05909990240913	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0 zł
Cyclophosphamidum (Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg)	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0 zł
Dakarbazyne							
Dacarbazine (Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg)	10 fiol. po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0 zł
Dacarbazine (Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg)	1 fiol. po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0 zł
Dacarbazine (Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg)	10 fiol. po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0 zł
Dacarbazine (Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg)	1 fiol. po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0 zł
Doksorubicyna							
Doxorubicini hydrochloridum (Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg)	1 fiol. po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0 zł
Doxorubicini hydrochloridum (Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg)	1 fiol. po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0 zł

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WD Ś [zł]
Doxorubicini hydrochloridum (Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg)	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0 zł
Doxorubicini hydrochloridum (Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg)	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0 zł
Doxorubicinum (Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml)	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0 zł
Doxorubicinum (Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml)	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0 zł
Doxorubicinum (Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml)	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00	bezpłatny	0 zł
Doxorubicinum (Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml)	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0 zł
Doxorubicinum (Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml)	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0 zł
Doxorubicinum (Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml)	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0 zł
Doxorubicinum (Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml)	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0 zł
Doxorubicinum (Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg)	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21	bezpłatny	0 zł
Etopozyd							
Etoposidum (Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg)	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0 zł
Etoposidum (Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg)	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0 zł
Etoposidum (Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg)	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0 zł
Etoposidum (Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg)	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0 zł
Etoposidum (Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml)	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0 zł
Etoposidum (Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml)	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0 zł
Etoposidum (Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml)	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0 zł
Ifosfamid							
Ifosfamidum (Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g)	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0 zł
Ifosfamidum (Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g)	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0 zł
Winkrystyna							
Vincristini sulfas (Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml)	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0 zł
Vincristini sulfas (Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml)	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0 zł
Winorelbina							
Vinorelbinum (Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	10 fiol.po 1 ml	05909990173617	529,20	555,66	226,80	bezpłatny	0 zł
Vinorelbinum (Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	10 fiol.po 5 ml	05909990173624	2646,00	2778,30	1134,00	bezpłatny	0 zł
Vinorelbinum (Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg)	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	136,08	bezpłatny	0 zł
Vinorelbinum (Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg)	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	204,12	bezpłatny	0 zł
Vinore binum (Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	540,00	567,00	226,80	bezpłatny	0 zł
Vinore binum (Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1285,20	1349,46	1134,00	bezpłatny	0 zł

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WD Ś [zł]
Vinorelbinum (Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68	bezpłatny	0 zł
Vinorelbinum (Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40	bezpłatny	0 zł
Vinorelbinum (Vinore bine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0 zł
Vinorelbinum (Vinore bine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0 zł
Vinorelbinum (Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg)	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0 zł
Vinorelbinum (Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg)	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	204,12	bezpłatny	0 zł
Vinorelbinum (Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg)	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	544,32	bezpłatny	0 zł

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Sorafenib	<p>„Zgodnie z informacjami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (...), obecnie nie ma refundowanej żadnej substancji w leczeniu pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, po uprzednim niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym. Nie zidentyfikowano programu lekowego poświęconego tej jednostce chorobowej.</p> <p>Sorafenib jest aktualnie stosowany w Polsce w analizowanym wskazaniu jako terapia w ramach dostępu ratunkowego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie AOTMiT, sorafenib został pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa AOTMiT do stosowania we wnioskowanej populacji pacjentów w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [Rak pęcherzykowy 2019, Rak oksyficzny 2019, Rak bodawkowaty 2018]. Ponadto w 2020 roku uzyskał pozytywną opinię RP oraz prezesa AOTMiT do stosowania we wnioskowanej populacji w ramach programu lekowego”.</p>	<p>Wybrany przez wnioskodawcę komparator dla ocenianej technologii lekowej jest poprawny. Sorafenib jest zalecany do stosowania w ocenianym wskazaniu w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz jest stosowany i refundowany w Polsce w ramach RDTL.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania lenwatynibu (Lenvima) w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia badań do AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych, efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Pacjenci po wcześniejszym leczeniu systemowym (leczenie drugiej i kolejnej linii). 	Wskazana w kryteriach włączenia populacja jest zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego
Interwencja	Lenwatynib (Lenvima) w dawce: <ul style="list-style-type: none"> 24 mg (dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg) raz na dobę. 	Lenwatynib podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Wskazany w kryteriach włączenia sposób dawkowania LEN jest zgodny z zapisami w ChPL oraz wnioskowanym programem lekowym.
Komparatory	Badania pierwotne: Sorafenib (Nexavar) w dawce: <ul style="list-style-type: none"> 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). 	<ul style="list-style-type: none"> Sorafenib podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Inna terapia 	Wybór zasadny.
	Badania efektywności praktycznej: Dowolne.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.	
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	W ramach wyszukiwania nie uwzględniono punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu. 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do przeglądu wnioskodawcy. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne). 	Wybór zasadny.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji. 	
	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, real world evidence): <ul style="list-style-type: none"> prospektywne; retrospektywne; obserwacyjne; bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	<ul style="list-style-type: none"> Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. 	
	Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> Opracowania, w których przeszukano co najmniej 2 bazy danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy. 	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wsze kie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych spośród: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. 	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, dokonano przeszukania w medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), The Cochrane Library oraz Embase. Strategię wyszukiwania skonstruowano za pomocą haseł odnoszących się do zakresu: populacji, interwencji, komparatora (dla badań pierwotnych) oraz populacji i interwencji (skuteczność praktyczna i opracowania wtórne). Datę ostatniego wyszukiwania wskazano 11.05.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). Strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania.

Ponadto wnioskodawca przeprowadził również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych. W procesie wyszukiwania korzystano także z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych oraz rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych (<http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>). W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 11.05.2020.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej, wnioskowanej interwencji i komparatora. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 10.12.2020 r. W wyniku wyszukiwania własnego odnaleziono dwa przeglądy systematyczne spełniające kryteria selekcji do przeglądu wnioskodawcy (Bai 2019

oraz Lin 2019) oraz pięć badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (Nakashima 2020, Nervo 2020, Nervo 2019, Takahashi 2020 oraz Jasim 2017). Wyniki przedmiotowego przeglądu zostały częściowo uzupełnione przez wnioskodawcę w związku z odpowiedzią na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych.

Przegląd Bai 2019 nie został włączony przez wnioskodawcę, ponieważ nie przedstawiono w nim wyników dla porównania lenwatynibu z sorafenibem, co jest przedmiotem analizy klinicznej. Publikacja Lin 2019 nie została włączona przez wnioskodawcę, ponieważ w opracowaniu dane dla wszystkich leków, tj. lenwatynibu, sorafenibu, kabozantynibu i wandetanibu były metaanalizowane i przedstawiane en bloc vs placebo, co oznacza, że brak jest wyników dla porównania lenwatynibu z sorafenibem.

Badanie Jasim 2017 było uwzględnione w pierwotnej analizie wnioskodawcy w tabeli w rozdziale 7. Analizy Efektywności Klinicznej, jednak było opatrzone referencją Jasim 2016 zamiast Jasim 2017. Referencja została zmieniona na właściwą przez wnioskodawcę.

Podsumowując, pomimo wskazanych uchybień, zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był wystarczający do odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do AKL oraz zgodny z wytycznymi HTA AOTMiT.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu badań pierwotnych odnaleziono dwa badania kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo lenwatynibu (badanie SELECT) oraz sorafenibu (badanie DECISION) w porównaniu z placebo, których wyniki opisano w 11 publikacjach (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktach konferencyjnych).

Do analizy efektywności praktycznej lenwatynibu wnioskodawca włączył 32 prace opisujące 29 badań: Nakashima 2020; Nervo 2020a; Nervo 2020b; Takahashi 2020; Schlumberger 2017 (Schlumberger 2017; Berdelou 2017); Balmelli 2018; Denaro 2019; Locati 2019; Giani 2018; Nervo 2018; Tardelli 2017; Werner 2016; Sorko 2017; Romanov 2016; Jasim 2017 (Jasim 2016; Jasim 2017); Hudgens 2016; Robbins 2016; Sugino 2018; Masaki 2018; Lee 2018 (Lee 2018; Lee 2019); Kim 2019; Somashekhar 2018; Thungappa 2018; Kish 2020; Jerkovich 2020, Masaki 2020, Aydemirli 2020; Teo 2019 oraz Miwa 2019.

W ramach przeglądu badań wtórnych wnioskodawcy zidentyfikowano 3 opracowania spełniające kryteria włączenia: Kawalec 2016; Yu 2019; Fleeman 2019 (Fleeman 2019; Fleeman 2020).

W ramach poszerzonej analizy skuteczności wnioskodawca zdecydował o uwzględnieniu 3 publikacji opisujących 1 badanie kliniczne 2 fazy: Cabanillas 2015, Sherman 2013 oraz Ball 2011. Jest to badanie kliniczne 2 fazy, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe (30 ośrodków w 6 krajach), dotyczące leczenia lenwatynibem pacjentów z zaawansowanym, opornym na radiojod, zróżnicowanym rakiem tarczycy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis badań SELECT oraz DECISION – badań RCT włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badania SELECT oraz DECISION włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
LEN vs. PLC			
BADANIE SELECT <i>Źródło finansowania: Eisai Inc.</i>	<u>Badanie III fazy:</u> randomizowane, dwuramiennie, międzynarodowe, wieloośrodkowe (włączono pacjentów z ośrodków z obu Ameryk, Europy, Azji oraz Australii), podwójnie zaślepienie, równoległe. <u>Interwencja:</u> lenwatynib doustnie 24 mg/dobę <u>Komparator:</u> placebo <u>Czas obserwacji:</u> w momencie odcięcia danych (15.11.2013 r.) mediana czasu obserwacji wynosiła 17,1 m-ca (95% CI: 16,0 do 17,6; IQR: 14,4 do 20,4) w grupie lenwatynibu i 17,4 m-ca (95% CI: 15,9 do 19,0; IQR: 14,8 do 20,4) w grupie placebo <u>Hipoteza:</u> superiority	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza jednego z następujących podtypów DTC: raka brodawkowatego tarczycy (PTC) lub raka pęcherzykowego tarczycy (FTC). Mierzalna choroba zgodnie z RECIST 1.1, potwierdzona przez niezależny komitet radiograficzny. Choroba oporna na leczenie jodem radioaktywnym. Udokumentowana progresja choroby w ciągu 12 miesięcy przed podpisaniem świadomej zgody (okno przesiewowe +1 miesiąc). Wcześniejsze leczenie za pomocą 0 lub 1 ukierunkowanego leczenia naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) lub naczyniowych śródbłonkowych receptorów czynnika wzrostu (VEGFR). Stan sprawności wg ECOG: 0 do 2. Odpowiednio kontrolowane ciśnienie krwi ($\leq 150/90$ mmHg). Odpowiednie funkcje nerek, wątroby, szpiku kostnego i krzepnięcia krwi, zgodnie z protokołem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Rak anaplastyczny lub rdzeniasty tarczycy. 2 lub więcej wcześniejszych terapii ukierunkowanych na VEGF/VEGFR. Jakiegokolwiek leczenia przeciwnowotworowego w ciągu 21 dni lub dowolny lek eksperymentalny podawany w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku. <u>Liczba pacjentów:</u> N=392 (ITT) Lenwatynib: n=261 Placebo: n=131	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS) <u>Pozostałe</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), przeżycie całkowite (OS), zdarzenia niepożądane.
SOR vs. PLC			
BADANIE DECISION <i>Źródło finansowania:</i>	<u>Badanie III fazy:</u> randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe (włączono pacjentów z ośrodków z	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zróżnicowany rak tarczycy zlokalizowany lub z przerzutami 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS). <u>Pozostałe:</u>

<p><i>Bayer HealthCare Pharmaceuticals i Onyx Pharmaceuticals Inc.</i></p>	<p>Ameryki Północnej, Europy oraz Azji), podwójnie zaślepienie, równoległe.</p> <p><u>Interwencja:</u> sorafenib 400 mg dwa razy na dobę</p> <p><u>Komparator:</u> placebo</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu leczenia wyniosła 10,6 m-ca (zakres, 0,07–31,1) dla sorafenibu i 6,5 m-ca (zakres, 0,4–30,4) dla placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<p>(komórki brodawkowe, pęcherzykowe i Hurthle'a).</p> <ul style="list-style-type: none"> Słabo zróżnicowane i inne rodzaje raków tarczycy (np. ITC, TCV itp.) kwalifikowały się, pod warunkiem że w histologii nie ma rdzeniastego różnicowania ani cech anaplastycznych. Progresja w ciągu 14 miesięcy wg kryteriów RECIST. Oporność na radioaktywny jod. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Histologiczne podtypy raka tarczycy inne niż zróżnicowane (tj. np. rak anaplastyczny i rdzeniasty, chłoniak lub mięsak). Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe inhibitorami kinazy tyrozynowej, przeciwciałami monoklonalnymi (zarejestrowanymi lub eksperymentalnymi) ukierunkowanymi na VEGF lub receptory VEGF lub inne ukierunkowane leki. Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe raka tarczycy z zastosowaniem chemioterapii (dozwolona jest chemioterapia niskimi dawkami w celu uwrażliwienia na promieniowanie) lub talidomid, lub dowolna jego pochodna. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=417 (ITT) Sorafenib: n=207 Placebo: n=209</p>	<ul style="list-style-type: none"> odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), przeżycie całkowite (OS), czas do progresji (TTP), zdarzenia niepożądane.
--	--	---	---

ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat); mRECIST – zmodyfikowane kryteria odpowiedzi w guzach litych (ang. modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalised ratio); ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.2. oraz 7. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oceniano narzędziem Cochrane Handbook. przeglądy systematyczne oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości danych w badaniach według skali opisowej Cochrane Handbook dla badań randomizowanych dla badań SELECT oraz DECISION.

Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Błąd selekcji		Błąd wykonania	Błąd wykrycia	Błąd wykluczenia	Błąd raportowania	Ogólna jakość
	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowane wyników	
SELECT	niskie*	niskie*	niskie**	niskie ^s	wysokie [^]	niskie	wysokie
DECISION	niskie ^{^^}	niskie ^{^^}	niskie**	niskie ^s	wysokie [#]	niskie	wysokie

* Randomizację blokową przeprowadzono centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i internetowej. ** Badanie było opisane jako podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów). \$ Wyniki badań obrazowych były oceniane przez zaślepiiony niezależny komitet. ^ Różnica pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów utraconych z obserwacji wynosi 14%. ^^ Randomizację przeprowadzono poprzez interaktywny system głosowy. # Różnica pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów utraconych z obserwacji wynosi 25%.

W analizie wnioskodawcy ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono na niskie dla większości domen (randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów oraz selektywne raportowanie), z wyjątkiem wysokiego ryzyka błędu w domenie kompletności danych (uzyskane wyniki przekraczają granicę akceptowalną przez Cochrane aby uznać je za niosące niskie ryzyko błędu). Poza tym w przypadku badania DECISION, różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji pomiędzy grupami wynosi 25%, natomiast w przypadku badania SELECT, różnica pomiędzy grupami wynosi 14%, co powoduje obniżenie oceny w skali Cochrane w obrębie wspomnianej domeny, a także w zakresie wyniku ogólnego.

Analitycy Agencji zweryfikowali ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg skali Cochrane i zgadzają się z przedstawioną przez wnioskodawcę oceną jakości badań.

Badania wtórne włączone do analizy wnioskodawca ocenił za pomocą skali AMSTAR 2. Większość (2 z 3) włączonych przeglądów cechowała się krytycznie niską jakością. Jedynie jakość przeglądu Fleeman 2019 oceniono jako niską. Poniższa tabela zawiera, przeprowadzoną przez wnioskodawcę, ogólną ocenę przeglądów włączonych do analizy w skali AMSTAR 2. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych przedstawiono w aneksie 14. AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji dokonali oceny przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 i zgadzają się z przedstawioną przez wnioskodawcę oceną jakości badań.

Tabela 15. Ogólna ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Typ badania wtórnego	Publikacja	Ocena
Przeglądy systematyczne z metaanalizą	Yu 2019	krytycznie niska*
Przeglądy systematyczne bez metaanalizy	Fleeman 2019	niska^
	Kawalec 2016	krytycznie niska*

*Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. ^ Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

Ewaluacja jakości badań została przeprowadzona zgodnie z zaleceniami polskich wytycznych HTA.

W materiałach przekazanych przez wnioskodawcę nie odnaleziono przeprowadzonej oceny jakości badań obserwacyjnych (badań bez grupy kontrolnej). Poniżej w tabeli analitycy Agencji przygotowali ocenę jakości badań jednoramiennych wg skali NICE. Ocenę przeprowadzono dla badań, których wyniki przedstawiono w niniejsze AWA: z populacją europejską lub prowadzone na terenie Europy i z populacją liczącą >30 chorych.

Tabela 16. Ogólna ocena badań jednoramiennych wg skali NICE

Badanie i kraj	Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny	Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Czy opisano jasno wyniki badania?	Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Podsumowanie punktacji
Schlumberger 2017 Berdelou 2017 Francja	TAK, 1/0	TAK, 1/0	TAK, 1/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	NIE, 0/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	5/8
Locati 2019 Włochy	TAK, 1/0	TAK, 1/0	TAK, 1/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	NIE, 0/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	5/8
Giani 2018 Włochy	NIE, 0/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	NIE, 0/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	3/8
Nervo 2020b	NIE, 0/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	NIE, 0/0	NIE, 0/0	NIE, 0/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	2/8
Tardelli 2017 Włochy	NIE, 0/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	NIE, 0/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	3/8
Aydemirli 2020 Holandia	TAK, 1/0	TAK, 1/0	TAK, 1/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	NIE, 0/0	TAK, 1/0	NIE, 0/0	5/8

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 8.2 w AKL wnioskodawcy):

- „niezidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących lenwatynib z sorafenibem i konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego;
- zidentyfikowanie wyłącznie jednego RCT oceniającego zastosowanie lenwatynibu w analizowanej populacji;
- zwiększone ryzyko błędu systematycznego wg skali Cochrane dla obu badań (SELECT i DECISION), wynikające z niekompletności danych zaadresowanych (utrata pacjentów z obserwacji odpowiednio 14% i 25% w badaniach SELECT i DECISION);
- różnica między badaniami SELECT i DECISION polegająca na tym, iż w badaniu SELECT, w przeciwieństwie do DECISION, dopuszczalne było włączenie pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię przeciw VEGF; ograniczenie to minimalizuje fakt, iż przedstawiono analizę w subpopulacjach ze względu na wcześniejsze leczenie VEGFR lub jego brak;
- w badaniu DECISION około 20% pacjentów miało wyjściowo objawową chorobę, natomiast odsetek pacjentów z objawową chorobą w badaniu SELECT nie był jasny;
- ryzyko progresji choroby wśród pacjentów z obu ramion placebo (z badania SELECT i DECISION) było niespójne z biegiem czasu;
- paliatywna radioterapia (powszechnie stosowana jako część najlepszego leczenia wspomagającego w praktyce klinicznej) nie była popuszczona w badaniu SELECT;
- badania cechowały pewne różnice pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów, takie jak region geograficzny pochodzenia, czy czas od diagnozy choroby;
- założenie statystyczne proporcjonalnego ryzyka nie zostało spełnione dla żadnego z punktów końcowych z wyjątkiem nieskorygowanego przeżycia całkowitego w badaniu DECISION.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- wysoka heterologiczność badań SELECT oraz DECISION pod względem charakterystyki populacji, okresu aktywnej terapii;
- w analizie wnioskodawcy nie oceniono jakości badań obserwacyjnych. Do oceny badań obserwacyjnych służyła skala NICE, którą stosuje się w ocenie wiarygodności badań bez grupy kontrolnej. Poza tym metodykę badań opisano bardzo pobieżnie;
- celem badania SELECT była ocena efektywności lenwatynibu w populacji pacjentów z przerzutowym i miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy. Jednocześnie, występowanie choroby przerzutowej raportowano u 99% pacjentów włączonych do badania. W związku z tym, dane dotyczące efektywności klinicznej lenwatynibu u pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym są w znacznym stopniu ograniczone;
- w badaniu SELECT oraz DECISION u pacjentów po progresji choroby dopuszczalne było zastosowanie innego leczenia przeciwnowotworowego, co może zaburzać wyniki analizy przeżycia;
- w publikacji głównej badań, zarówno SELECT oraz DECISION wskazano, iż sponsorzy badania tj. firmy Eisai (przy przypadku lenwatynibu) oraz Bayer (w przypadku sorafenibu), uczestniczyli w opracowaniu projektu badania, w procesie zbierania i analizy danych, ale także w interpretacji wyników, co wpływa na wzrost ryzyka popełnienia błędu systematycznego;
- protokół badań SELECT oraz DECISION pozwalał na ciągłe stosowanie leków, nawet po wystąpieniu progresji choroby, co mogło mieć wpływ na wyniki analizy OS. Jednocześnie progresja choroby stanowi kryterium wyłączenia z proponowanego programu lekowego. W związku z powyższym, w rzeczywistej praktyce wyniki dotyczące przeżycia mogą okazać się inne niż te obserwowane w niniejszych badaniach.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy**

Wnioskodawca poza zidentyfikowanymi ograniczeniami badań, zawartymi w rozdz. 8.2 w ALK wnioskodawcy, nie przedstawił innych ograniczeń niniejszej analizy. Wspomniane ograniczenia zostały przedstawione w rozdz. 4.1.3.2 niniejszego opracowania.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego do leczenia lenwatynibem kwalifikowani będą pacjenci o statusie sprawności 0-2 wg skali ECOG (inaczej: klasyfikacji Zubroda-WHO). Jednocześnie do badania SELECT włączono głównie pacjentów, których status sprawności wg skali ECOG wynosił 0 lub 1. Drugi stopień sprawności wg ECOG raportowano jedynie u 5% uczestników badania;
- pacjenci z rakiem tarczycy: brodawkowatym, pęcherzykowym i HCC, opornym na leczenie jodem radioaktywnym, stanowili odpowiednio 51%, 19% oraz 18% pacjentów włączonych do badania SELECT. Około 12% populacji badania stanowili pacjenci z rakiem nisko zróżnicowanym. Wyniki dla poszczególnych subpopulacji przedstawiono jedynie w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego. Pozostałe wyniki raportowano w populacji całkowitej badania. Biorąc pod uwagę w niski udział pacjentów z pęcherzykowym rakiem tarczycy i HCC, wyniki uzyskane w badaniu mogą nie być w pełni reprezentatywne dla przedmiotowej populacji;
- odnalezione badanie RCT SELECT porównujące lenwatynib z placebo w docelowej populacji chorych charakteryzowało się dobrą jakością, należy jednak uwzględnić fakt, że zróżnicowany rak tarczycy należy do chorób rzadkich, a jego stadium zaawansowane z opornością na leczenie jodem radioaktywnym dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono: wyniki porównania pośredniego lenwatynib vs. sorafenib, wyniki uzyskane w randomizowanym badaniu SELECT oraz wyniki raportowane w badaniach skuteczności praktycznej oraz przeglądach systematycznych.

W niniejszym rozdziale prezentację wyników ograniczono do wyników porównania pośredniego, badania SELECT oraz wybranych wyników z badań skuteczności praktycznej, włączonych do AKL wnioskodawcy. Szczegółowe wyniki badań skuteczności praktycznej oraz przeglądów systematycznych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 4 i 8.3 AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie – lenwatynib vs sorafenib

Ze względu na niezidentyfikowanie badania bezpośrednio porównującego przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

W ramach porównania uwzględniono badania:

- dla lenwatynibu: SELECT (N=392; LEN: n=261; PLC: n=131; LEN: 24 mg 1 x dobę w 28 dniowych cyklach);
- dla sorafenibu: DECISION (N=417; SOR: n=207 ; PLC: n=210; SOR: 400 mg 1 x dobę).

Porównanie pośrednie przeprowadzono przy zastosowaniu dwóch metod:

- porównanie pośrednie metodą Buchera;

Przeżycie wolne od progresji

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji – lenwatynib vs sorafenib

Technika porównania	Populacja badania SELECT	PFS (ocena badacza) [HR (95% CI)]*		
		SELECT lenwatynib	DECISION sorafenib	

Przeżycie całkowite

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Przeżycie całkowite – lenwatynib vs sorafenib

Technika porównania	Populacja badania SELECT	OS [HR (95% CI)]*			OS z korektą crossover [HR (95% CI)]*		
		SELECT lenwatynib	DECISION sorafenib		SELECT lenwatynib	DECISION sorafenib	

--	--	--	--	--	--	--	--

a

[Redacted text]

Odpowiedź na leczenie – częściowa odpowiedź na leczenie

W badaniu DECISION raportowano współczynnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate), jednak zaznaczono, że wszystkie uzyskane odpowiedzi miały charakter odpowiedzi częściowej.

Odnotowano IS różnicę na korzyść lenwatynibu w porównaniu do sorafenibu pod względem różnicy ryzyka (RD), ale nie ilorazu szans (OR). W przypadku ilorazu szans interwencje były porównywalne pod względem odsetka pacjentów osiągających częściową odpowiedź. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Częściowa odpowiedź na leczenie

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Interwencja vs placebo							
SELECT lenwatynib	165/261 (63,2%)	2/131 (1,5%)	110,86 (26,82; 458,23)	<0,0001	61,69 (55,48; 67,91)	<0,0001	1,62 (1,47; 1,80)
Komparator vs placebo							
DECISION sorafenib	24/196 (12,2%)	1/201 (0,5%)	27,91 (3,74; 208,44)	0,0012	11,75 (7,06; 16,44)	<0,0001	8,51 (6,08; 14,17)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			3,97 (0,34; 46,53)		49,94 (42,15; 57,73)		-

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)

Odpowiedź na leczenie – trwała stabilizacja choroby

W przypadku badania SELECT trwałą stabilną chorobę (DSD, ang. durable stable disease) zdefiniowano jako stabilną chorobę trwającą ≥ 23 tygodnie, natomiast w przypadku badania DECISION – jako stabilną chorobę trwającą ≥ 6 miesięcy. Przy założeniu, że miesiąc ma średnio 30,4 dnia, można szacować, iż 6 miesięcy odpowiada ok. 26 tygodniom. Różnicę ok. 3 tygodni w czasie trwania stabilizacji choroby, przyjęto w definicjach punktów końcowych obu badań i należy ją mieć na uwadze przy interpretacji wyników.

Zarówno w przypadku wyniku mierzonego przy użyciu ilorazu szans, jak i różnicy ryzyka, wykazano IS przewagę lenwatynibu względem sorafenibu. Szczegółowe dane przedstawiono poniższej tabeli.

Tabela 19. Trwała stabilna choroba

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Interwencja vs placebo							
SELECT lenwatynib	40/261 (15,3%)	39/131 (29,8%)	0,43 (0,26; 0,71)	0,0009	-14,45 (23,41; -5,48)	0,0016	6,92 (4,27; 18,25)
Komparator vs placebo							
DECISION sorafenib	82/196 (41,8%)	67/202 (33,2%)	1,45 (0,96; 2,18)	0,0745	8,67 (-0,81; 18,15)	0,0731	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,30 (0,16; 0,57)		-23,12 (-36,17; -10,07)		-

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint).

Odpowiedź na leczenie – współczynnik kontroli choroby

Współczynnik kontroli choroby (DCR, ang. disease control rate) zgodnie z definicją obejmuje całkowite odpowiedzi, częściowe odpowiedzi oraz stabilizację choroby. W przypadku badania DECISION, DCR obejmuje trwałą stabilizację choroby, trwającą ≥ 6 miesięcy, natomiast w definicji DCR przedstawionej w badaniu SELECT nie wspomniano o ograniczeniu dotyczącym stabilizacji choroby wchodzącej w skład tego punktu końcowego. Należy to mieć na uwadze przy interpretacji wyniku.

Pod względem wyniku wyrażonego jako iloraz szans, ale nie różnica ryzyka, uzyskano wynik IS na korzyść lenwatynibu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Współczynnik kontroli choroby

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Interwencja vs placebo							
SELECT lenwatynib	229/261 (87,7%)	73/131 (55,7%)	5,69 (3,43; 9,43)	<0,0001	32,01 (22,62; 41,40)	<0,0001	3,12 (2,42; 4,42)
Komparator vs placebo							
DECISION sorafenib	106/196 (54,1%)	68/201 (33,8%)	2,30 (1,54; 3,45)	<0,0001	20,25 (10,69; 29,81)	<0,0001	4,94 (3,35; 9,36)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			2,47 (1,30; 4,72)		11,76 (-1,64; 25,16)		-

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint).

Badanie SELECT – lenwatynib vs. placebo

Przeżycie wolne od progresji

Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji podano za danymi w publikacji do badania SELECT. W przypadku lenwatynibu mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,3 miesiąca w porównaniu do 3,6 miesiąca w grupie placebo. W przypadku pacjentów otrzymujących lenwatynib, nie osiągnięto górnej granicy przedziału ufności. Ryzyko względne było IS na korzyść lenwatynibu. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności (przeżycie wolne od progresji choroby – lenwatynib vs. placebo) z badania SELECT

Lenwatynib			Placebo			Różnica efektu	
N	Mediana	95%CI	N	Mediana	90%CI	HR (99%CI)	Wartość p
261	18,3	15,1 – n.e.	131	3,6	2,2 – 3,7	0,21 (0,14-0,31)	<0,0001

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); N – liczba pacjentów uwzględnionych w każdej z grup badania; HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio).

Przeżycie całkowite

W przypadku pierwotnej daty odcięcia dla analizy pierwotnej, przypadającej w listopadzie 2013 r., dane z zakresu OS były niedojrzałe – nie osiągnięto mediany OS. Większość pacjentów, którzy otrzymywali placebo przeszło do grupy lenwatynibu (109 ze 131, 83,2%). Nieistotnie statystycznie wydłużenie OS dla lenwatynibu obserwowano podczas wprowadzenia korekty RPSFT (ang. rank-preserving structural failure time model) ze względu na skrzyżowanie (ang. cross-over) (skorygowana wartość HR, 0,62). W momencie ostatniego odcięcia danych dla OS (sierpień 2015 r.), w przypadku nieskorygowanej wartości OS, wartość HR wyniosła 0,84 (95% CI: 0,62–1,13; p=0,2475). Ponownie, większość pacjentów otrzymujących placebo zostało skrzyżowanych do grupy lenwatynibu (115 z 131 [87,8%]). Wskutek korekty o skrzyżowanie (ang. cross-over), wartość HR pomiędzy badanymi grupami dla OS uzyskała istotność statystyczną (HR=0,54; 95% CI: 0,36–0,80, p=0,025). Mediana OS wyniosła 41,6 miesiąca (95% CI: 31,2–nie można oszacować) dla ramienia lenwatynibu i 19,1 miesiąca (95% CI: 14,3–nie można oszacować) w ramieniu placebo poddanym następnie skrzyżowaniu. W zaktualizowanej analizie uwzględniającej korektę RPSFT o skrzyżowanie, lenwatynib istotnie statystycznie wydłużał OS w porównaniu z placebo.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności (przeżycie całkowite – lenwatynib vs. placebo) z badania SELECT

Przeprowadzona analiza	Lenwatynib			Placebo			Różnica efektu	
	N	Mediana	95%CI	N	Mediana	90%CI	HR (99%CI)	Wartość p
Analiza główna (odcięcie danych – 15 listopada 2013)								
Analiza bez korekty, ITT	261	n.e.*	22,0 – n.e.*	131	n.e.*	20,3 – n.e.*	0,73 (0,50-1,07)	0,1032
Analiza z korektą, metoda RPSFT	261	n.e.*	22,0 – n.e.*	131	n.e.*	14,3 – n.e.*	0,62 (0,40-1,00)	0,0510
Analiza uaktualniona (odcięcie danych – 31 sierpnia 2015)								
Analiza bez korekty, ITT	261	41,6*	31,2 – n.e.*	131	34,5*	21,7 – n.e.*	0,84 (0,62-1,13)*	0,2475*
Analiza z korektą, metoda RPSFT	261	41,6*	31,2 – n.e.*	131	19,1*	14,3 – n.e.*	0,54 (0,36-0,80)*	0,0025*

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); N – liczba pacjentów uwzględnionych w każdej z grup badania; HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio); n.e. – nie można oszacować (ang. non-estimable); RPSFT (ang. rank-preserving structural failure time model); * Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Eisai.

Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1

Pod względem odsetka pacjentów osiągających częściową odpowiedź (PR), współczynnik kontroli choroby (DCR), oraz współczynnik korzyści klinicznej (CBR), a także mających progresję choroby (PD) uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść lenwatynibu. Pod względem stabilizacji choroby, w tym także trwałej stabilizacji choroby, tj. trwającej min. 23 tygodnie odnotowano wyniki istotne statystycznie na niekorzyść lenwatynibu. W przypadku całkowitej odpowiedzi nie uzyskano poziomu istotności statystycznej, przy czym należy mieć na uwadze, że w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku całkowitej odpowiedzi, podczas gdy w grupie lenwatynibu odnotowano 4 takie przypadki (1,5% pacjentów). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, lenwatynib vs. placebo z badania SELECT

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI), p	Wartość p	
Całkowita odpowiedź na leczenie – CR	4/261 (1,5%)	0/131 (0,0%)	4,60 (0,25; 86,02)	0,3075	1,53 (-0,36; 3,42)	0,1120	-
Częściowa odpowiedź na leczenie – PR	165/261 (63,2%)	2/131 (1,5%)	110,86 (26,82; 458,23)	<0,0001	61,69 (55,48; 67,91)	<0,0001	1,62 (1,47;1,80)
Stabilna choroba – SD	60/261 (23,0%)	71/131 (54,2%)	0,25 (0,16; 0,40)	<0,0001	-31,21 (41,15; 21,27)	<0,0001	3,20 (2,43; 4,70)
Trwała stabilizacja choroby – DSD ≥23 tyg.	40/261 (15,3%)	39/131 (29,8%)	0,43 (0,26; 0,71)	0,0009	-14,45 (23,41; -5,48)	0,0016	6,92 (4,27; 18,25)
Progresja choroby – PD	18/261 (6,9%)	52/131 (39,7%)	0,11 (0,06; 0,20)	<0,0001	-32,80 (41,72; -23,87)	<0,0001	3,05 (2,40; 4,19)
Niemożliwa ocena	14/261 (5,4%)	6/131 (4,6%)	1,18 (0,44; 3,15)	0,7396	0,78 (-3,72; 5,29)	0,7330	-
Wskaźnik kontroli choroby – DCR (CR + PR + SD)	229/261 (87,7%)	73/131 (55,7%)	5,69 (3,43; 9,43)	<0,0001	32,01 (22,62; 41,40)	<0,0001	3,12 (2,42;4,42)
Współczynnik korzyści klinicznej – CBR	209/261 (80,1%)	41/131 (31,3%)	8,82 (5,47; 14,23)	<0,0001	48,78 (39,48; 58,08)	<0,0001	2,05 (1,72; 2,53)

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint); NNTH – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional harmful endpoint); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease); DSD – trwała stabilizacja choroby (ang. durable stable disease); PD – progresja choroby (ang. progressed disease); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. disease control rate); CBR – współczynnik korzyści klinicznej (ang. clinical benefit rate).

Efektywność praktyczna – wyniki badań jednoramiennych

Analiza zidentyfikowanych przez wnioskodawcę 29 badań z zakresu efektywności praktycznej dowodzi, iż lenwatynib wykazuje znaczącą skuteczność w praktyce klinicznej wśród pacjentów z RR-DTC, a wyniki są porównywalne z wynikami uzyskanymi w badaniu SELECT.

Podsumowanie metodyki poszczególnych badań oraz wyników w nich uzyskanych przedstawiono w tabeli poniżej. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki badań odnoszących się do populacji europejskiej (lub badań przeprowadzonych w krajach europejskich) oraz takich, w których liczba pacjentów włączonych do badania przekraczała 30 chorych. Wyniki dla pozostałych badań zamieszczone są w rozdziale 7 ALK wnioskodawcy.

Tabela 24. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań z zakresu efektywności praktycznej - lenwatynib.

Badanie i kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Schlumberger 2017 Berdelou 2017 Francja	Retrospektywny przegląd kart medycznych	RR-DTC (N=88)	Średnio 7 m-cy	Mediana PFS: 10 m-cy (zakres: 0,1-14,8) <u>Najlepsza odpowiedź guza:</u> PR, n=23 (30,6%) SD, n=38 (50,6%) PD, n=11 (14,7%) <u>OSR:</u> 6 m-cy: 89% 12 m-cy: 79%	Jakiegolwiek AE: n=44 (59%) przerwanie leczenia: n=23 (31%) redukcja dawki: n=44 (59%) zgon: n=11
Locati 2019 Włochy	Badanie retrospektywne na pacjentach korzystających z programu indywidualnego stosowania	RR-DTC (N=94)	Od listopada 2014 do września 2016	<u>Odpowiedź:</u> PR: 36% SD: 41% PD: 14% <u>Mediana PFS:</u> 10,8 miesiąca (95% CI, 7,7-12,6) <u>Mediana OS:</u> 23,8 miesiąca (95% CI, 19,7-25,0)	TRAE: najczęstsze były zmęczenie (13,6%) i nadciśnienie (11,6%)
Giani 2018 Włochy	Retrospektywna analiza praktyki klinicznej	Postępujący RR-DTC (N=74)	Średnio 16 mcy	<u>Odpowiedź:</u> Nadal leczeni, n=30 (40,5%) PR, n=14 (47%) SD, n=12 (40%) PD, n=4 (13%)	TRAE: 93% pacjentów. Najczęstszymi AE były: zmęczenie (81%), nudności i anoreksja (74%), utrata masy ciała (68%), nadciśnienie tętnicze (67%), zaburzenia smaku (45%), biegunka (33%) i białkomocz (20%).
Nervo 2020b	Retrospektywna analiza praktyki klinicznej	Postępujący RR-DTC (N=34)	Pomiędzy czerwcem 2012 a grudniem 2018	B.d.	U 5 pacjentów (14,7%) wystąpiła objawowa potwierdzona radiologicznie choroba dróg żółciowych po medianie 4,4 miesiąca leczenia lenwatynibem [IQR 3,4-14,4 m-ca], w związku z czym przeszli oni cholecystektomię. Planowy zabieg był możliwy tylko u 2 pacj.; u pozostałych pacjentów przedoperacyjne przerwanie TKI trwało krócej niż tydzień. Po wygojeniu rany wszyscy badani wznowili leczenie. Trzech pacjentów wykazywało łagodne zmiany biochemiczne podczas dwóch poprzednich

Badanie i kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność	Bezpieczeństwo
					comiesięcznych wizyt kontrolnych.
Tardelli 2017 Włochy	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Postępujący przerzutowy RR-DTC (n=33)	12 m-cy	Mediana OS: 19,9 m-ca OS w 12. m-cu: 18/33 (54,5%) <u>PD (wg kryteriów PERCIST):</u> Ogółem: 21/33 (63,6%) Po 1 m-cu: 14/21 (66,7%) <u>PR lub SD w zależności od umiejscowienia:</u> Zmiana źródłowa: 100% we wszystkich punktach czasowych (1, 2, 6 i 12 mcy) Węzły chłonne: 82% Płuca: 89% Kości: 70%	Redukcja dawki lenwatynibu z powodu AE u wszystkich pacj. wciąż żyjących w 12. m-cu
Aydemirli 2020 Holandia	Retrospektywne badanie obserwacyjne	RR-DTC (N=39)	B.d.	Mediana PFS i mediana OS wyniosły odpowiednio 9,7 (95% przedział ufności (CI): 4,0-15,5) i 18,3 (95% CI: 4,931,7) miesięcy, odpowiednio odsetek odpowiedzi wynosił 38% (95% CI: 23-54%) . PFS w rzeczywistej sytuacji w Holandii był porównywalny z wcześniejszymi badaniami RWE, ale gorszy od PFS, uzyskanego w badaniu SELECT (p=0,04).	Najczęstsze działania toksyczne stopnia ≥ 3 to nadciśnienie (n = 11, 28%), biegunka (n = 7, 18%), wymioty (n = 4, 10%) i choroba pęcherzyka żółciowego (n = 3, 8%).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa lenwatynibu zawartle w ALK wnioskodawcy, opracowane na podstawie danych raportowanych w analizie głównej badania SELECT. Mediana okresu leczenia wyniosła 13,8 mies. w grupie lenwatynibu oraz 3,9 mies. w grupie placebo. Średnia dawka lenwatynibu wyniosła 17,2 mg.

Działania niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. treatment-related adverse events) dowolnego stopnia, które wystąpiły u ponad 40% pacjentów w grupie lenwatynibu, to nadciśnienie tętnicze (u 67,8% pacjentów), biegunka (u 59,4% pacjentów), zmęczenie lub osłabienie (u 59,0% pacjentów), zmniejszenie apetytu (u 50,2% pacjentów), zmniejszenie masy ciała (u 46,4% pacjentów) i nudności (u 41,0% pacjentów). Przerwanie stosowania badanego leku z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 37 pacjentów otrzymujących lenwatynib (14,2%) i 3 pacjentów otrzymujących placebo (2,3%). W grupie lenwatynibu 6 z 20 zgonów, które miały miejsce w okresie leczenia, uznano za związane z leczeniem. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

W tabeli poniżej zaprezentowano zdarzenia niepożądane występujące u > 10% chorych stosujących lenwatynib w badaniu SELECT.

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia w badaniu SELECT ogółem.

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNHT (95% CI)
	Lenwatynib	Placebo	(95% CI)	Wartość p	(95% CI)	Wartość p	
TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	254/261 (97,3%)	78/131 (59,5%)	24,66 (10,77; 56,43)	<0,0001	37,78 (29,15; 46,41)	<0,0001	2,65 (2,15; 3,43)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNHT (95% CI)
	Lenwatynib	Placebo	(95% CI)	Wartość p	(95% CI)	Wartość p	
SAE – poważne zdarzenia niepożądane	130/261 (49,8%)	30/131 (22,9%)	3,34 (2,08; 5,37)	<0,0001	26,91 (17,50; 36,32)	<0,0001	3,72 (2,75; 5,72)
STRAE – poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	79/261 (30,3%)	8/131 (6,1%)	6,67 (3,11; 14,30)	<0,0001	24,16 (17,24; 31,08)	<0,0001	4,14 (3,22; 5,80)
Fatal AE – zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	20/261 (7,7%)	6/131 (4,6%)	1,73 (0,68; 4,42)	0,2524	3,08 (- 1,74; 7,90)	0,2100	-
Fatal TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu	6/261 (2,3%)	0/131 (0,0%)	6,69 (0,37; 119,69)	0,1965	2,30 (0,14; 4,45)	0,0366	43,50 (22,45; 696,97)

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNHT – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint); TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events); SAE – poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); STRAE – poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. serious treatment-related adverse events); fatal AE – zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (ang. fatal adverse events); fatal TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu (ang. fatal treatment-related adverse events).

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu SELECT jakiegokolwiek stopnia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNHT (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Nadciśnienie	177/261 (67,8%)	12/131 (9,2%)	20,90 (10,93; 39,95)	<0,0001	58,66 (51,14; 66,17)	<0,0001	1,70 (1,51; 1,96)
Biegunka	155/261 (59,4%)	11/131 (8,4%)	15,95 (8,20; 31,02)	<0,0001	50,99 (43,37; 58,61)	<0,0001	1,96 (1,71; 2,31)
Zmęczenie	154/261 (59,0%)	36/131 (27,5%)	3,80 (2,41; 5,99)	<0,0001	31,52 (21,83; 41,22)	<0,0001	3,17 (2,43; 4,58)
Spadek apetytu	131/261 (50,2%)	15/131 (11,5%)	7,79 (4,32; 14,06)	<0,0001	30,74 (30,58; 46,90)	<0,0001	2,58 (2,13; 3,27)
Spadek wagi	121/261 (46,4%)	12/131 (9,2%)	8,57 (4,51; 16,28)	<0,0001	37,20 (29,39; 45,01)	<0,0001	2,69 (2,22; 3,40)
Nudności	107/261 (41,0%)	18/131 (13,7%)	4,36 (2,50; 7,60)	<0,0001	27,26 (18,87; 35,64)	<0,0001	3,67 (2,81; 5,30)
Zapalenie żołądka	93/261 (35,6%)	5/131 (3,8%)	13,95 (5,51; 35,32)	<0,0001	31,82 (25,14; 38,49)	<0,0001	3,14 (2,60; 3,98)
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	83/261 (31,8%)	1/131 (0,8%)	60,62 (8,33; 441,11)	0,0001	31,04 (25,19; 36,88)	<0,0001	3,22 (2,71; 3,97)
Proteinuria	81/261 (31,0%)	2/131 (1,5%)	29,03 (7,01; 120,20)	<0,0001	29,51 (23,52; 35,50)	<0,0001	3,39 (2,82; 4,25)
Wymioty	74/261 (28,4%)	8/131 (6,1%)	6,08 (2,83; 13,06)	<0,0001	22,25 (15,41; 29,08)	<0,0001	4,50 (3,44; 6,49)
Ból głowy	72/261 (27,6%)	8/131 (6,1%)	5,86 (2,73; 12,59)	<0,0001	21,48 (14,68; 28,28)	<0,0001	4,66 (3,54; 6,81)
Dysfonia	63/261 (24,1%)	4/131 (3,1%)	10,10 (3,59; 28,44)	<0,0001	21,08 (15,12; 27,05)	<0,0001	4,74 (3,70; 6,62)
Bóle stawów	47/261 (18,0%)	1/131 (0,8%)	28,55 (3,89; 209,43)	0,0010	17,24 (12,35; 22,14)	<0,0001	5,80 (4,52; 8,10)
Zaburzenia smaku	44/261 (16,9%)	2/131 (1,5%)	13,08 (3,12; 54,85)	0,0004	15,33 (10,33; 20,34)	<0,0001	6,52 (4,92; 9,68)
Wysypka	42/261 (16,1%)	2/131 (1,5%)	12,37 (2,95; 51,96)	0,0006	14,57 (9,64; 19,49)	<0,0001	6,87 (5,13; 10,38)
Zaparcia	38/261 (14,6%)	11/131 (8,4%)	1,86 (0,92; 3,77)	0,0856	6,16 (-0,23; 12,56)	0,0588	-

Mialgia	38/261 (14,6%)	3/131 (2,3%)	7,27 (2,20; 24,03)	0,0011	12,27 (7,28; 17,26)	<0,0001	8,15 (5,79; 13,73)
Suchość w ustach	36/261 (13,8%)	5/131 (3,8%)	4,03 (1,54; 10,54)	0,0044	9,98 (4,66; 15,29)	0,0002	10,02 (6,54; 21,46)
Ból nadbrzusza	34/261 (13,0%)	5/131 (3,8%)	3,77 (1,44; 9,89)	0,0069	9,21 (3,97; 14,45)	0,0006	10,86 (6,92; 25,18)
Ból brzucha	30/261 (11,5%)	1/131 (0,8%)	16,88 (2,28; 125,24)	0,0057	10,73 (6,58; 14,88)	<0,0001	9,32 (6,72; 15,19)
Obrzęk obwodowy	29/261 (11,1%)	0/131 (0,0%)	33,37 (2,02; 550,64)	0,0142	11,11 (7,14; 15,08)	<0,0001	9,00 (6,63; 14,00)
Łysienie	29/261 (11,1%)	5/131 (3,8%)	3,15 (1,19; 8,34)	0,0209	7,29 (2,26; 12,32)	0,0045	13,71 NNT (8,11; 44,17) NNT
Niestrawność	26/261 (10,0%)	0/131 (0,0%)	29,59 (1,79; 489,60)	0,0180	9,96 (6,16; 13,76)	<0,0001	10,04 (7,27; 16,23)
Ból jamy ustnej i gardła	26/261 (10,0%)	1/131 (0,8%)	14,38 (1,93; 107,22)	0,0093	9,20 (5,27; 13,13)	<0,0001	10,87 (7,62; 18,97)
Hipokalcemia	18/261 (6,9%)	0/131 (0,0%)	19,98 (1,19; 334,24)	0,0372	6,90 (3,62; 10,17)	<0,0001	14,50 (9,83; 27,61)
Zatorowość płucna	7/261 (2,7%)	2/131 (1,5%)	1,78 (0,36;8,68)	0,4771	1,16 (-1,72; 4,03)	0,4305	-

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional harmful endpoint).

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane \geq 3. stopnia w badaniu SELECT ogółem

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNHT (95% CI)
	Lenwatynib	Placebo	(95% CI)	Wartość p	(95% CI)	Wartość p	
TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	198/261 (75,9%)	13/131 (9,9%)	28,53 (15,06; 54,05)	<0,0001	65,94 (58,65; 73,23)	<0,0001	1,52 (1,37; 1,71)

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional harmful endpoint); TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events).

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem \geq 3. stopnia nasilenia odnotowane u $>$ 2% pacjentów, badanie SELECT

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Nadciśnienie	109/261 (41,8%)	3/131 (2,3%)	30,60 (9,49; 98,67)	<0,0001	39,47 (32,96; 45,98)	<0,0001	2,53 (2,17; 3,03)
Biegunka	21/261 (8,0%)	0/131 (0,0%)	23,51 (1,41; 391,29)	0,0277	8,05 (4,56; 11,53)	<0,0001	12,43 (8,67; 21,92)
Zmęczenie	24/261 (9,2%)	3/131 (2,3%)	4,32 (1,28; 14,63)	0,0187	6,91 (2,56; 11,25)	0,0018	14,48 (8,89; 39,01)
Spadek apetytu	14/261 (5,4%)	0/131 (0,0%)	15,41 (0,91; 260,36)	0,0580	5,36 (2,40; 8,32)	0,0004	18,64 (12,01; 41,60)
Spadek wagi	25/261 (9,6%)	0/131 (0,0%)	28,36 (1,71; 469,61)	0,0195	9,58 (5,84; 13,32)	<0,0001	10,44 (7,51; 17,12)
Nudności	6/261 (2,3%)	1/131 (0,8%)	3,06 (0,36; 25,68)	0,3030	1,54 (-0,82; 3,89)	0,2005	-
Zapalenie żołądka	11/261 (4,2%)	0/131 (0,0%)	12,07 (0,71; 206,52)	0,0855	4,21 (1,52; 6,91)	0,0022	23,73 (14,48; 65,72)
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	9/261 (3,4%)	0/131 (0,0%)	9,90 (0,57; 171,35)	0,1152	3,45 (0,95; 5,94)	0,0067	29,00 (16,83; 104,84)
Proteinuria	26/261 (10,0%)	0/131 (0,0%)	29,59 (1,79; 489,60)	0,0180	9,96 (6,16; 13,76)	<0,0001	10,04 (7,27; 16,23)

Wymioty	5/261 (1,9%)	0/131 (0,0%)	5,64 (0,31; 102,77)	0,2428	1,92 (-0,11; 3,94)	0,0641	-
Ból głowy	7/261 (2,7%)	0/131 (0,0%)	7,75 (0,44; 136,76)	0,1620	2,68 (0,41; 4,96)	0,0208	37,29 (20,17; 245,67)
Dysfonia	3/261 (1,1%)	0/131 (0,0%)	3,56 (0,18; 69,46)	0,4021	1,15 (-0,59; 2,89)	0,1956	-
Bóle stawów	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,000	-
Zaburzenia smaku	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,000	-
Wysypka	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Zaparcia	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Mialgia	4/261 (1,5%)	0/131 (0,0%)	4,60 (0,25; 86,02)	0,3075	1,53 (-0,36; 3,42)	0,1120	-
Suchość w ustach	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	1/261 (0,4%)
Ból nadbrzusza	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,000	-
Ból brzucha	1/261 (0,4%)	1/131 (0,8%)	0,50 (0,03; 8,06)	0,6250	-0,38 (-2,05; 1,29)	0,6551	-
Obrzęk obwodowy	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Łysienie	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,000	-
Niestrawność	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,000	-
Ból jamy ustnej i gardła	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Hipokalcemia	7/261 (2,7%)	0/131 (0,0%)	7,75 (0,44; 136,76)	0,1620	2,68 (0,41; 4,96)	0,0208	37,29 (20,17; 245,67)
Zatorowość płucna	7/261 (2,7%)	2/131 (1,5%)	1,78 (0,36; 8,68)	0,4771	1,16 (-1,72; 4,03)	0,4305	-

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint) * Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii. Odnaleziono opracowania wtórne omówiono w rozdziale 4.3. niniejszej AWA.

Poszerzona analiza skuteczności

W ramach poszerzonej analizy skuteczności zdecydowano się uwzględnić w ALK wnioskodawcy 3 publikacje (Cabanillas 2015; Sherman 2013 oraz Ball 2011) opisujące 1 badanie kliniczne 2 fazy. Skrótową charakterystykę zidentyfikowanego jednego z badania, a także najważniejsze wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Poszerzona analiza skuteczności

Kod badania	Rodzaj badania	Populacja	Wyniki
Cabanillas 2015	<u>Badanie kliniczne 2. fazy</u> : otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe (30 ośrodków w 6 krajach).	Do badania włączono 58 pacjentów z postępującym RR-DTC (34 mężczyzn i 24 kobiety).	Po co najmniej 14-miesięcznym okresie obserwacji ORR wyniósł 50% (95% CI, 37% – 63%), przy czym obejmował tylko PR. Nie zaobserwowano różnic w ORR w zależności od wieku i płci. Ponadto ORR w zależności od historii wcześniejszej terapii ukierunkowanej na VEGFR był podobny (ORR wynosił 59% [10 z 17 pacjentów] dla tych, którzy otrzymali wcześniej terapię ukierunkowaną na VEGFR i 46% [19 z 41 pacjentów] dla tych, którzy nie otrzymali takiej terapii). Ogółem 29 pacjentów (50%) osiągnęło PR, 25

	<p><u>Wielkość próby:</u> N=58</p> <p><u>Terapie:</u> LEN: 24 mg QD przez minimum 8 28-dniowych cykli.</p>	<p>Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres 34–77).</p> <p>Większość pacjentów miało wyjściowe wyniki ECOG wynoszące 0 lub 1, a tylko 7% pacjentów miało wynik 2.</p>	<p>pacjentów (43%) osiągnęło SD (≥ 7 tygodni), a 16 pacjentów (28%) doświadczyło trwałej SD (≥ 23 tygodni). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 3,6 miesiąca (95% CI, 1,8–3,7 miesiąca), a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12,7 miesiąca (95% CI, 8,8 miesiąca- nie osiągnięto). Mediana PFS wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI, 9,9– 16,1 miesiący) i był podobny u pacjentów, którzy otrzymywali lub nie otrzymywali wcześniej terapii celowanej VEGFR. 6miesięczny wskaźnik PFS wyniósł 78% (95% CI, 64% –87%), a 12-miesięczny wskaźnik PFS wyniósł 55% (95% CI, 40% –67%). W momencie analizy nie można było wiarygodnie oszacować mediany OS.</p> <p>W tym badaniu lenwatynib miał akceptowalny profil bezpieczeństwa. Działania niepożądane doprowadziły do zmniejszenia dawki, przerwania podawania i przerwania leczenia odpowiednio u 66%, 74% i 26% pacjentów.</p>
--	--	---	--

LEN – lenwatynib; QD – dziennie; RR-DTC – zróżnicowany rak tarczycy odporny na leczenie jodem radioaktywnym (ang. radioiodine resistant differentiated thyroid cancer); ECOG - skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate); VEGFR – receptor czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor receptor); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); SD – stabilna choroba (ang. stable disease); PD – progresja choroby (ang. progressive disease); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); RR – wskaźnik odpowiedzi (ang. response rate).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

VigiAccess

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) wnioskodawca zidentyfikował zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania preparatu Lenvima. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 33 w rozdz. 6.2.1 ALK wnioskodawcy.

ADRReports

Wnioskodawca zidentyfikował także zestawienie działań niepożądanych na stronie europejskiej bazy danych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Lenvima. Zestawienie przedstawiono w tabeli 24 w rozdz. 6.2.2 ALK wnioskodawcy.

Analitik Agencji w dniu 29.012021 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie w powyższych bazach. Nie zidentyfikowano nowszych komunikatów poza zawartymi w ALK wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania została podana przez wnioskodawcę: 13.05.2020.

EMA

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lenvima (mogące wystąpić u więcej niż 3 na 10 osób) to: nadciśnienie, biegunka, zmniejszenie apetytu i masy ciała, zmęczenie, nudności, białkomocz, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, dysfonia, ból głowy i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

Najważniejsze poważne działania niepożądane to niewydolność nerek i zaburzenia ich czynności; zaburzenia związane z sercem i krążeniem, takie jak: niewydolność serca, zakrzepy w tętnicach prowadzące do udaru mózgu lub zawału serca, krwawienie w mózgu, zespół znany jako „zespół tylnej odwracalnej encefalopatii”

charakteryzujący się bólem głowy, splątaniem, napadami i utratą wzroku, niewydolność wątroby, encefalopatia wątrobowa (uszkodzenie mózgu spowodowane niewydolnością wątroby), udar i zawał serca.

Lenvima nie może być przyjmowana przez kobiety karmiące piersią. [EMA Lenvinma]

FDA

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych lenwatynibem z HCC ($\geq 20\%$) w kolejności malejącej częstości były: nadciśnienie, zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu, bóle stawów, bóle mięśni, zmniejszenie masy ciała, ból brzucha, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, białkomocz, dysfonia, zdarzenia krwotoczne, niedoczynność tarczycy i nudności.

Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszystkie poważne zdarzenia niepożądane podejrzewane o związek ze stosowaniem jleku do systemu raportowania MedWatch FDA. [FDA Lenvima]

Lareb

W niderlandzkiej bazie Lareb zidentyfikowano 5 zgłoszeń dotyczących kwestii bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem produktu Lenvima. 3 zgłoszenia dotyczyły zdarzeń niepożądanych innych niż poważne, natomiast 2 dotyczyły poważnych zdarzeń:

- zespół ręka-stopą: 1;
- ropień: 1;
- ostry brzuch: 1;
- biegunka: 2;
- zapalenie jelit: 1;
- nudności: 1;
- ból w górnej części brzucha: 1;
- przetoka: 1;
- zmniejszenie masy ciała: 1;
- zakrzep w śródczaszkowej zatoce żyłnej: 1.

Na pozostałych stronach internetowych nie zidentyfikowano żadnych doniesień z zakresu bezpieczeństwa zastosowania produktu Lenvima.

Analitik Agencji w dniu 29.01.2021 r. również dokonał wyszukania informacji na wymienionych wyżej stronach internetowych urzędów. Nie odnaleziono innych komunikatów poza wymienionymi wyżej oraz w AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu wnioskodawcy odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie **SELECT**), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo lenwatynibu (produkt Lenvima) w porównaniu do placebo u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, w tym rakiem brodawkowatym, oksyfilnym - z komórek Hürthle'a oraz pęcherzykowym.

W zakresie porównania przez wnioskodawcę lenwatynibu z aktywnym komparatorem (sorafenibem) dokonano porównania pośredniego metodą Buchera, [REDACTED]

Poza tym odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść LEN w przypadku częściowej odpowiedzi (PR), a za to odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść LEN w zakresie trwałej stabilizacji choroby (DSD).

Wśród pacjentów z postępującym RR-DTC, lenwatynib wydłużył medianę PFS o 15,7 miesiąca w porównaniu z placebo oraz wpłynął na poprawę pod względem RR (64,8% w porównaniu z 1,5%). Lenwatynib również znacząco poprawił OS w porównaniu z placebo w zaktualizowanej analizie przeżycia z zastosowaniem korekty RPSFT dla crossover (41,6 w porównaniu z 19,1 miesiąca). Ponadto, lenwatynib zapewnił bardziej trwałą odpowiedź w porównaniu z placebo w postępującym RR-DTC, jak podano w badaniu SELECT (mediana DOR: 30,0 w porównaniu z 14,7 miesiący). Mimo iż działania niepożądane były znaczne, większość wystąpiła na wczesnym etapie leczenia i można je było zminimalizować za pomocą modyfikacji dawki.

Ponadto w toku przeszukiwania przez wnioskodawcę baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo lenwatynibu w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy, **Kawalec 2016** i **Yu 2019** oraz publikację **Fleeman 2019**, stanowiącą analizę z zakresu HTA, w ramach której przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu także porównanie lenwatynibu z sorafenibem.

W ramach analizy Kawalec 2016 przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie nie pozwoliło na zidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących LEN z SOR, dlatego porównanie przeprowadzono metodą pośrednią Buchera. Na podstawie obecnie dostępnych danych klinicznych lenwatynib okazał się bardziej skuteczny niż sorafenib w terapii RR-DTC. Profil bezpieczeństwa leków był akceptowalny i porównywalny.

W analizie Yu 2019 wykazano iż, częstotliwość działań niepożądanych była różna dla obu leków. U pacjentów w grupie sorafenibu odnotowano znacznie wyższą częstotliwość zespołu dłoniowo-podeszwowego, hipokalcemii, wysypki, podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i podwyższonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST). W grupie lenwatynibu częściej występowała zmiana głosu, nadciśnienie, nudności i wymioty.

W analizie Fleeman 2019 wykazano, że zarówno LEN, jak i SOR poprawiają medianę PFS w porównaniu z placebo: 18,3 m-ca (LEN) vs 3,6 m-ca (placebo) i 10,8 m-ca (SOR) vs 5,8 m-ca (placebo). Wykorzystując dane OS skorygowane o *crossover*, autorzy badania stwierdzili statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów leczonych LEN w porównaniu z tymi otrzymującymi placebo (SELECT), ale nie dla pacjentów leczonych SOR w porównaniu z tymi, którym podano placebo (DECISION). Zarówno lenwatynib, jak i sorafenib zwiększały częstość zdarzeń niepożądanych (AE) i konieczne było zmniejszenie dawki (u > 60% pacjentów).

Poza tym wnioskodawca zidentyfikował 5 raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) odnalezionych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia (NICE 2018, SMC 2016, HAS 2015, IQWiG 2018 i CADTH 2016). Wyniki i wnioski płynące z powyższych analiz w dużej mierze pokrywają się z wynikami i wnioskami płynącymi z niniejszej analizy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego. Wnioskowana jest refundacja preparatu w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C.73).”

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie lenwatynib (LEN) z sorafenibem (SOR).

W opisie analizy ekonomicznej przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), natomiast model ekonomiczny wnioskodawcy uwzględnia również przedstawienie wyników z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano „zakładany sposób finansowania lenwatynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz sposób finansowania uwzględnionej technologii opcjonalnej (RDTL)” oraz związany z tym brak współpłacenia przez pacjenta.

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym wynoszącym 37 lat. Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał: „Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.” „Osiągnięcie wieku 100 lat jest powszechną górną granicą stosowaną w modelach ekonomicznych, tj. przyjmuje się, że w tym wieku doszło do zgonu niemal całej kohorty. Średni wiek pacjentów włączanych do modelu wynosi 63 lata, w związku z czym horyzont dożywotni wynosi 37 lat.”

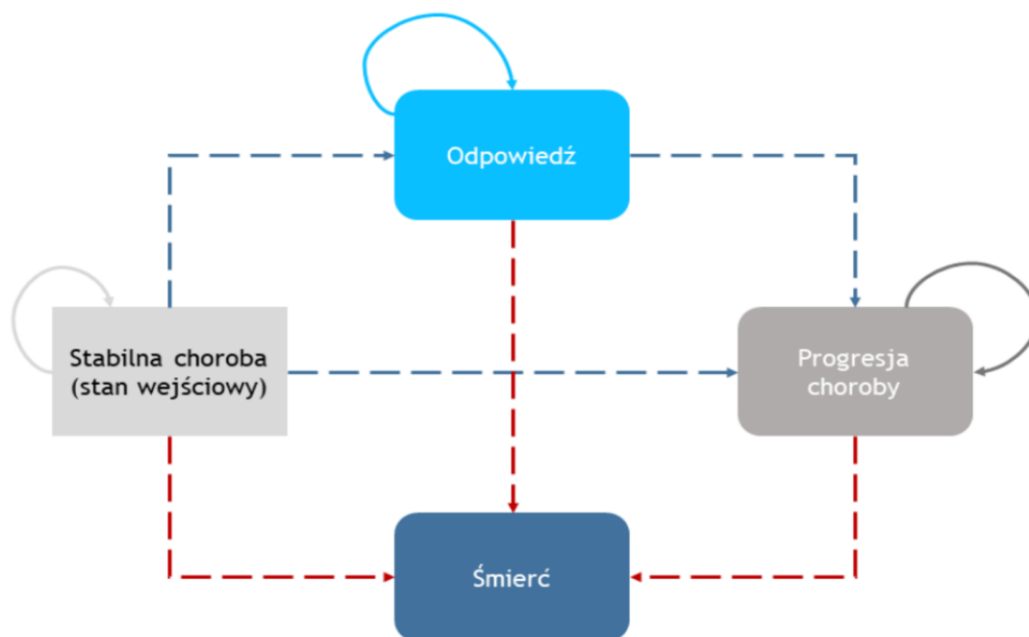
Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Wnioskodawca wskazał, iż w AE wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich globalny model: uwzględniono polskie dane kosztowe i prawdopodobieństwa zgonu dla polskiej populacji. „Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. partitioned survival model). PSM wykorzystuje niezależnie modelowane, niewykluczające się wzajemnie krzywe przeżycia pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych.” „Odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia szacowane są na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych pochodzących z badań klinicznych.”

W modelu uwzględniono 4 wzajemnie wykluczające się stany zdrowia:

- stabilna choroba – stan wolny od progresji lub przed progresją u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie,
- odpowiedź na leczenie – stan wolny od progresji lub przed progresją u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie; wystąpienie odpowiedzi na leczenie wiąże się z lepszymi efektami zdrowotnymi,
- progresja choroby – stan, w którym nastąpiła progresja choroby,
- zgon.

„Krzywa PFS określa, jaki odsetek pacjentów znajduje się w stanie wolnym od progresji, zaś krzywa OS określa, jaki odsetek pacjentów żyje w danym momencie modelu. Pacjenci w stanie progresji choroby to różnica pacjentów żyjących i pacjentów w stanie wolnym od progresji. Wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie stabilna choroba.”

Schemat struktury modelu oraz zasady przechodzenia między poszczególnymi stanami przedstawiono na poniższym rysunku.



Ryc. 1. Struktura modelu wnioskodawcy – stany zdrowia oraz zasady przechodzenia

„W modelu uwzględniono dane dotyczące leczenia pacjentów w pierwszej i drugiej linii. W przypadku I linii leczenia, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, przyjęto, że czas leczenia lenwatynibem jest równy czasowi do zakończenia leczenia (TTD, ang. time to treatment discontinuation) z badania SELECT. (...) Pacjenci w drugiej linii otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC). Koszty i użyteczności związane z poszczególnymi liniami leczenia przypisywane są w każdym cyklu. Model nie uwzględnia skuteczności kolejnej linii leczenia po lenwatynibie i sorafenibie. Wynika to z faktu, że dane dotyczące wpływu kolejnych linii leczenia na OS są ograniczone.”

Pojedynczy cykl modelu trwa 1 miesiąc (tj. 30,43 dni). „Cykl leczenia lenwatynibem i sorafenibem wynosi 28 dni. Koszty leczenia liczone są na cykl 28- dniowy, a następnie przeliczane na miesięczny cykl w modelu.” W modelowaniu zaimplementowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy (dla lenwatynibu wyniki z badania SELECT, a dla sorafenibu wyniki z badania DECISION) oraz przeprowadzonego w ramach AKL wnioskodawcy porównania pośredniego, z wykorzystaniem dwóch metod: [redacted] oraz metody Buchera² (w ramach analizy wrażliwości).

Włączono dane dotyczące następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS) i czas do przerwania leczenia (TTD).

„Wartości HR uzyskane z porównania pośredniego, odniesiono do krzywych z badania SELECT, w celu wygenerowania krzywych dla sorafenibu. Zważywszy na fakt, że horyzont badania SELECT był krótszy niż przyjęty w analizie, konieczna była ekstrapolacja danych.” „W celu dokonania ekstrapolacji danych zaktualizowano zestaw danych z badania SELECT dla PFS i OS. Pacjenci, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu bądź zostali utraceni z obserwacji zostali usunięci z zestawu danych. W analizie wykorzystano dane z uwzględnieniem korekty cross-over. Potrzebę ekstrapolacji danych uznano za krytyczną, gdyż 50% pacjentów żyło w punkcie, w którym nastąpiła data odcięcia danych. Ekstrapolacja PFS została przeprowadzona w celu zachowania spójności.” W ramach analizy podstawowej wykorzystano parametryczny model proporcjonalnego

² W AE wnioskodawcy wskazani, iż metoda Buchera „nie uwzględnia różnic w badaniach i wykorzystuje podstawowe założenie, że próby zawarte w badaniach są podobne i porównywalne. [redacted] miały na celu uwzględnienie danych dotyczących efektywności klinicznej sorafenibu w modelu ekonomicznym.”

hazardu ze współzmiennymi leczenia, natomiast w analizie wrażliwości testowano modele częściowe oraz indywidualne modele z najlepiej dopasowanymi krzywymi.

W celu korekty efektu cross-over w badaniu SELECT zastosowano metodę RPSTFM (ang. Rank Preserving Structural Failure Time). Opis metody RPSTFM znajduje się w rozdz. 2.3.3.1. AE wnioskodawcy.

„Metoda RPSTFM jest nieparametryczna i wymaga jedynie informacji dotyczących czasu przeżycia i czasu trwania leczenia, zatem nie zaimplementowano korekcji dla zmiennych towarzyszących. Skorygowane krzywe OS zostały oszacowane metodą Kaplana-Meiera, natomiast skorygowany HR został oszacowany przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa po korekcie danych metodą RPSTFM. Wartość p i 95% przedział ufności dla HR zostały oszacowane za pomocą metody wielokrotnego losowania ze zwracaniem.”

OS

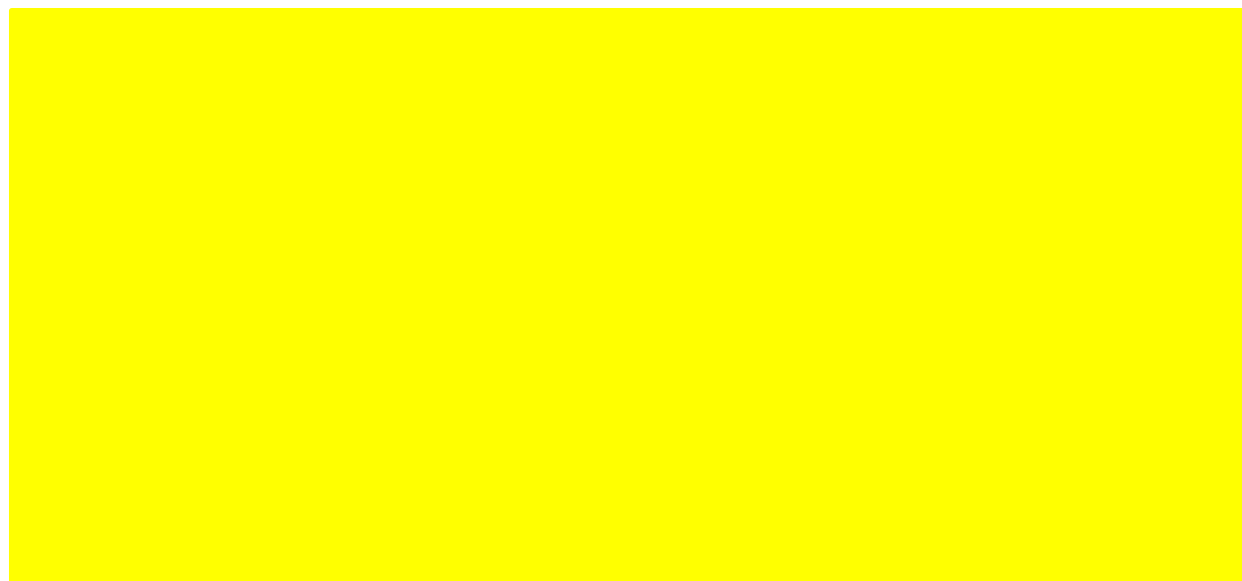
W modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej w odniesieniu do OS uwzględniono rozkład eksponentialny, jako uzasadnienie wskazując, iż jest on „najkorzystniejszy ze względu na kształt wykresów i wartości AIC³ i BIC⁴.”

³ Kryterium Akaike dopasowania modelu

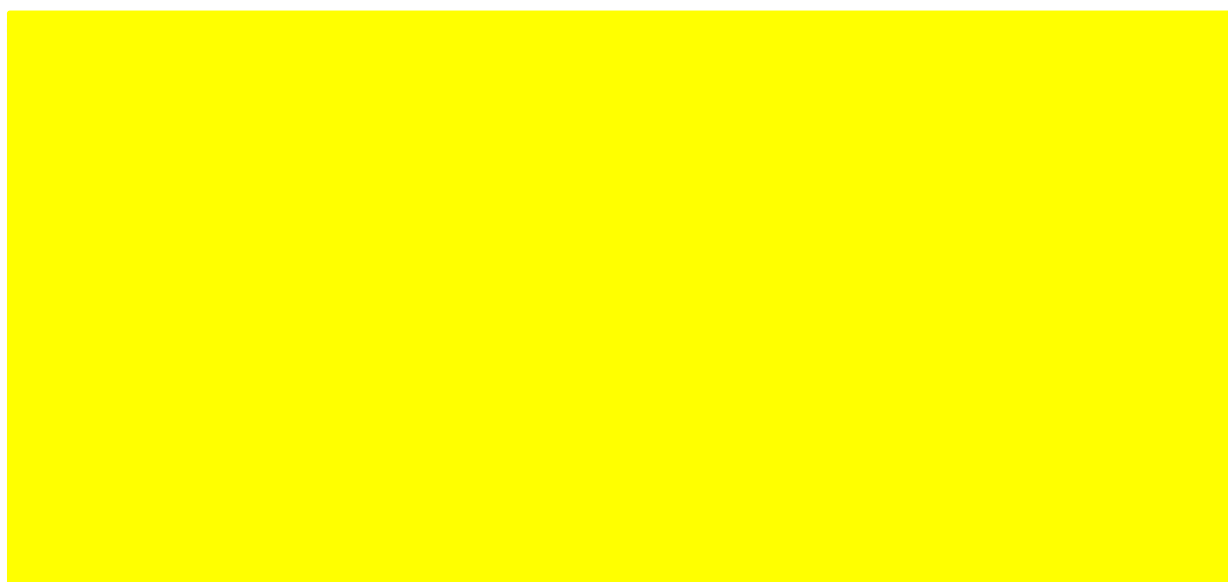
⁴ Kryterium Bayesowskie dopasowania modelu

PFS

W modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej w odniesieniu do PFS uwzględniono rozkład uogólniony gamma.

TTD

W modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej w odniesieniu do TTD uwzględniono rozkład eksponentialny.



W modelu wnioskodawcy uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, do których doszło w trakcie leczenia. Ich częstość oszacowano na podstawie badań SELECT i DECISION. „W modelu przyjęto, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest stała w czasie.”

„W modelu, pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby mają możliwość przejścia do leczenia II linii. W modelu nie uwzględniono skuteczności leczenia II linii, tj. BSC. Założono, że skuteczność kolejnych linii leczenia została uwzględniona w krzywych przeżycia obserwowanych dla I linii leczenia. Kolejne linie leczenia wpływają jedynie na koszty oraz szacunki użyteczności.” Wnioskodawca założył, iż leczenie II linii trwa 9,96 miesięcy i w tym czasie nie występują zdarzenia niepożądane.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków: lenwatynibu i sorafenibu;
- koszty monitorowania leczenia, koszty wizyt u specjalistów oraz koszty hospitalizacji, tzw. koszty medyczne;

koszty leczenia po progresji choroby: BSC, obejmujące

- opiekę terminalną;
- leczenie zdarzeń niepożądanych.

„Jako podstawę konstrukcji, zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.”

Użyteczności stanów zdrowia

„W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano by wartości użyteczności dla wnioskowanej populacji pacjentów.” Ostatecznie w analizie podstawowej wnioskodawcy wartości użyteczności dla stanów:

- stan stabilny i progresja choroby – zaczerpnięto z wniosku refundacyjnego dla sorafenibu złożonego do agencji Scottish Medicines Consortium (SMC 2015), w którym zostały one oszacowane na podstawie badania DECISION,
- stan odpowiedzi na leczenie – oszacowano na podstawie danych przedstawionych w badaniu winietowym Fordham 2015 – ustalono mnożnik dla brakującej w SMC 2015 wartości użyteczności (stan odpowiedzi na leczenie), który następnie odniesiono do wartości użyteczności dla stanu stabilnej choroby z badania DECISION.

Dyskontowanie

W trakcie modelowania uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 30. Uwzględnione koszty i założenia – podsumowanie

Parametr		Wartość / założenie	Źródło
Dyskontowanie		koszty: 5%, efekty: 3,5%	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy		dożywotni (37 lat)	założenie wnioskodawcy, wytyczne AOTMiT
Parametry demograficzne pacjentów	wiek [lata]	63	badanie SELECT
Odsetek pacjentów stosujących leczenie BSC po progresji podczas leczenia w ramach I linii			opinia eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę
Skuteczność i bezpieczeństwo			
Typ modelu			założenie wnioskodawcy (na podstawie wyników testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych wg NICE DSU)
Krzywe parametryczne			
Skuteczność			AKL wnioskodawcy

Parametr	Wartość / założenie		Źródło
Dyskontowanie	koszty: 5%, efekty: 3,5%		Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy	dożywotni (37 lat)		założenie wnioskodawcy, wytyczne AOTMiT
Odpowiedź na leczenie	[REDAKTOWANE]		AKL wnioskodawcy (porównanie pośrednie metodą Buchera)
Bezpieczeństwo	[REDAKTOWANE]		AKL wnioskodawcy
Częstość występowania AEs >3. stopnia	Częstość występowania AEs > 3. stopnia uwzględniona w AE wnioskodawcy		
	AEs	LEN	SOR
	Nadciśnienie	[REDAKTOWANE]	9,70%
	Zmniejszenie masy ciała	[REDAKTOWANE]	5,80%
	Biegunka	[REDAKTOWANE]	5,80%
	Oslabienie apetytu	[REDAKTOWANE]	0,00%
	Hipokalcemia	[REDAKTOWANE]	9,20%
	Hipokaliemia	[REDAKTOWANE]	0,00%
	Astenia	[REDAKTOWANE]	0,00%
	Zmęczenie	[REDAKTOWANE]	5,80%
	Zespół dłoniowo-podeszwowy	[REDAKTOWANE]	20,30%
	Proteinuria	[REDAKTOWANE]	0,00%
	dla LEN: badanie SELECT, dla SOR: badanie DECISION		
Częstość zdarzeń nieporządkanych wymagających hospitalizacji	Częstość występowania AEs wymagających hospitalizacji uwzględniona w AE wnioskodawcy		
	AEs	LEN	SOR
	Nadciśnienie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Zmniejszenie masy ciała	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Biegunka	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Oslabienie apetytu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Hipokalcemia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Hipokaliemia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Astenia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Zmęczenie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Zespół dłoniowo-podeszwowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Proteinuria	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	dla LEN: badanie SELECT, dla SOR: badanie DECISION, założenia wnioskodawcy		
Koszty i zużycie zasobów			
Lenwatyn b	dawkowanie	[REDAKTOWANE]	badanie SELECT
	koszt za 1 cykl	[REDAKTOWANE]	założenie wnioskodawcy
Sorafenib	dawkowanie	651 mg/dzień	badanie DECISION
	koszt za 1 cykl	12 680,00 PLN	Obwieszczenie MZ
BSC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	opinia eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę, Obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2020 r., sprawozdania NFZ za IV kwartał 2019 roku, Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ, Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 23/2020/DSOZ
Koszt podania leczenia (koszt na cykl)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	ChPL Lenvima, ChPL Nexavar

Parametr		Wartość / założenie	Źródło
Dyskontowanie		koszty: 5%, efekty: 3,5%	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy		dożywotni (37 lat)	założenie wnioskodawcy, wytyczne AOTMiT
Koszt monitorowania leczenia do progresji choroby (koszt na cykl)			Gianoukakis 2016, zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ, zarządzenie Prezesa NFZ Nr 182/2019/DSOZ
Koszt opieki terminalnej (ostatnie 3 miesiące życia)			opinia eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę, Obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2020 r., sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019 roku, Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 23/2020/DSOZ, Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 74/2018/DSOZ
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	lenwatyn b		statystyki JGP, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 180/2019/DGL, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 24/2020/DGL, Obwieszczenie MZ, sprawozdanie za IV kwartał 2019
	sorafenib		
Użyteczności			
Stan stabilny/brak odpowiedzi		0,80	SMC 2015, Fordham 2015
Odpowiedź na leczenie		0,86	
Progresja choroby		0,64	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	LEN	SOR	LEN	SOR
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie LEN w miejsce SOR jest . Oszacowany ICUR dla porównania lenwatynib vs sorafenib, z perspektywy NFZ wyniósł i , natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł .

Wartości te znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast znajdują się tego progu.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przeprowadzonej dla porównania lenwatynib vs. sorafenib, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej wynosi:

- [redacted];
- [redacted].

Oszacowane wartości progowe dla leku Lenvima (lenwatynib), [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto, natomiast [redacted].

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badania: SELECT (porównanie: lenwatynib vs. placebo) i DECISION (porównanie: sorafenib vs placebo), w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano przewagę lenwatynibu z sorafenibem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych;
- alternatywne wartości użyteczności;
- alternatywne krzywe parametryczne dla OS, PFS i TTD;
- alternatywne typy modelu ekstrapolacji OS, PFS i TTD;
- alternatywny czas leczenia lenwatynibem do progresji choroby;
- brak uwzględnienia odpowiedzi na leczenie;
- równoważną odpowiedź na leczenie lenwatynibem i sorafenibem;
- uwzględnienie populacji ITT z badania SELECT;
- wykorzystanie wyników z porównania Buchera w populacji nieleczonych anty-VEGF;
- horyzont czasowy wynoszący 3 lata.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości ICUR, które są poniżej progu opłacalności.

Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 3.2. AE wnioskodawcy.

Tabela 32. Wybrane wyniki analizy wrażliwości

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
Wynik analizy podstawowej		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

⁵ 155 514 PLN

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
Scenariusz A – dyskontowanie	koszty: 0%, efekty:0%				
Scenariusz D3 – alternatywny model ekstrapolacji danych	TTD: model częściowy KM z parametrycznym ogonem — krzywa eksponentialna				
Scenariusz E2 – alternatywny model ekstrapolacji	PFS: indywidualny model wykorzystujący krzywą uogólnioną gamma				
Scenariusz G — leczenie do progresji	czas leczenia lenwatynibem zgodny z czasem leczenia w badaniu SELECT				
Scenariusz H1 – odpowiedź na leczenie	brak uwzględnienia odpowiedzi na leczenie				
Scenariusz I – populacja	populacja ITT z badania SELECT				
Scenariusz K – horyzont czasowy	3 lata				

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że

W perspektywie NFZ, dla wszystkich analizowanych scenariuszy, wartość współczynnika ICUR, natomiast

W perspektywie wspólnej,

Zarówno w perspektywie NFZ i perspektywie wspólnej, najwyższe wartości ICUR otrzymano w przypadku uwzględnienia, a także:

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, zarówno dla perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej, prawdopodobieństwo opłacalności terapii lenwatynibem w porównaniu z sorafenibem, przy założonym progu opłacalności

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W wytycznych jako inhibitor kinazy tyrozynowej stosowany w I rzucie obok lenwatynibu wymienia się sorafenib, zarejestrowany w powyższym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej (procedura centralna). W Polsce sorafenib stosowany jest w leczeniu w analizowanym wskazaniu jako terapia w ramach dostępu ratunkowego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych oraz ustawą o refundacji.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono badania randomizowane SELECT (porównanie: LEN vs PLC) i DECISION (porównanie: SOR vs PLC), na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie LEN vs SOR.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W AE wnioskodawcy przyjęto horyzont dożywni czasowy (37 lat). Jest to podejście zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże w jego wyniku nie odnaleziono badań, w których wartości użyteczności raportowano dla wnioskowanej populacji. Ostatecznie do analizy włączono dane z publikacji SMC 2015, dotyczące wniosku refundacyjnego dla sorafenibu (dla stanów: stabilna choroba i progresja) oraz na podstawie badania winietowego Fordham 2015 (dla stanu: odpowiedź na leczenie).
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

„Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących lenwatynib z sorafenibem źródłem danych w modelu jest porównanie pośrednie. Badania dla obu interwencji posiadają różnice w charakterystyce wejściowej. W badaniu SELECT włączano pacjentów, którzy uprzednio stosowali terapię anti-VEGF, podczas gdy w przypadku badania DECISION tacy pacjenci byli wykluczani z kohorty. Ponadto, populacja z badania SELECT może być populacją o gorszym rokowaniu niż populacja z badania DECISION. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej oraz zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego w analizie podstawowej uwzględniono subpopulację z badania SELECT nieleczoną anti-VEGF. Wyniki uzyskane w populacji ITT z badania SELECT analizowano w scenariuszowej analizie wrażliwości.

„W analizie wykorzystano dane nieopublikowane, dostarczone przez wnioskodawcę, tj. w analizie wykorzystano najnowsze dane z badania SELECT (data odcięcia 31 sierpnia 2015 r.), natomiast w aktualnie dostępnej publikacji, przedstawione są dane z datą odcięcia 15.11.2013. Dane z najnowszą datą odcięcia z badania SELECT, zostały również wykorzystane w jednej ze zidentyfikowanych analiz [Fleeman 2020] i są również publicznie dostępne w raporcie zamieszczonym na stronie NICE [NICE 2018]. Ponadto,

- „Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w analizie podstawowej uwzględniono wyniki uzyskane w populacji pacjentów naiwnych na wcześniejsze leczenie anti-VEGF. W przypadku punktu końcowego dotyczącego odsetka obiektywnych odpowiedzi, dysponowano jedynie wynikami uzyskanymi w populacji ITT.”
- „Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi

AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywnotnego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. w ramach analizy wrażliwości testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont czasowy analizy — horyzont zbliżony do mediany obserwacji z badania SELECT.”

- „W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań, w których uwzględniono by wartości użyteczności dla stanów zdrowia opisanych w modelu. Również w badaniu SELECT (badanie stanowiące główne źródło danych dla lenwatynibu), nie oceniano jakości życia pacjentów. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, za autorami modelu w analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania DECISION oraz badania winietowego [Fordham 2015]. Oba powyżej wymienione badania, stanowiły również główne źródła wartości użyteczności w dwóch zidentyfikowanych analizach ekonomicznych.”
- „W modelu uwzględniono dane dotyczące leczenia pacjentów w pierwszej i drugiej linii (w II linii leczenia uwzględniono leczenie BSC). Model nie uwzględnia skuteczności kolejnej linii leczenia po lenwatynibie i sorafenibie. Wynika to z faktu, że dane dotyczące wpływu kolejnych linii leczenia na OS są ograniczone. Założono, że skuteczność kolejnych linii leczenia została uwzględniona w krzywych przeżycia obserwowanych dla I linii leczenia.”
- „Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej, które umożliwiałyby walidację ekstrapolacji krzywych w modelu.”
- „Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania lenwatynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz sposób finansowania uwzględnionej technologii opcjonalnej (RDTL) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [lenwatynib, sorafenib], koszt monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia podtrzymującego, kosztach opieki terminalnej oraz przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie). W związku z powyższym, wyniki uzyskane zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej byłyby zbliżone, dlatego odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).”
- „Nie dysponowano danymi, dotyczącymi kosztu stosowania sorafenibu w ramach RDTL. Na potrzeby niniejszej analizy założono, że koszt sorafenibu stosowanego w ramach RDTL jest taki sam jak koszt sorafenibu przedstawiony w aktualnym Obwieszczeniu MZ. Jak wspomniano powyżej, koszty ponoszone na terapię sorafenibem oszacowano wyłącznie na podstawie informacji przedstawionych w Obwieszczeniu MZ. Wynika to z faktu, że od kwietnia 2019 w komunikatach DGL nie jest raportowana liczba sprzedanych opakowań poszczególnych refundowanych preparatów, w związku z czym niemożliwe jest zaadresowanie w analizie potencjalnie zaproponowanego RSS dla preparatu Nexavar.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji w ramach przeprowadzonego w AKL porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie różnice w skuteczności klinicznej. Mając jednak na uwadze ograniczenia samego porównania pośredniego, jak i heterogeniczność zastosowanych badań, trudno jednoznacznie wskazać czy dla przedmiotowego porównania zastosowano prawidłową technikę analityczną.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W AE wnioskodawca wskazał, iż w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem, w ramach AKL przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólne ramie z badań SELECT i DECISION — placebo. Ponadto, w ramach AE wnioskodawcy konieczna była ekstrapolacja danych – potrzebę tą wnioskodawca uznał za krytyczną: „Potrzebę ekstrapolacji danych uznano za krytyczną, gdyż 50% pacjentów żyło w punkcie, w którym nastąpiła data odcięcia danych.” W związku z powyższym, wartości uwzględnionych w modelu parametrów skuteczności klinicznej zostały oszacowane na podstawie dopasowanych do dostępnych danych krzywych parametrycznych co wpływa na ograniczenie ich wiarygodności.

Nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano wartości użyteczności dla wnioskowanej populacji pacjentów. W analizie wnioskodawcy w analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania DECISION oraz badania Fordham 2015. Należy zauważyć, że te same źródła uwzględnionych wartości użyteczności wskazano w odnalezionych analizach ekonomicznych.

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

W AE wnioskodawcy uwzględnionym sposobem finansowania technologii opcjonalnej (sorafenibu) jest ratunkowy dostęp do technologii lekowej (RDTL). Natomiast wskazano, iż „Nie dysponowano danymi, dotyczącymi kosztu stosowania sorafenibu w ramach RDTL. Na potrzeby niniejszej analizy założono, że koszt sorafenibu stosowanego w ramach RDTL jest taki sam jak koszt sorafenibu przedstawiony w aktualnym Obwieszczeniu MZ.” W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnego kosztu sorafenibu.

Ostatnia zmiana obwieszczenia nastąpiła po dacie złożenia wniosku (aktualne Obwieszczenie MZ: z dnia 21.12.2020 r.), względem Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku zmianie uległy ceny bisfosfonianów, NLPZ i opioidów, jednakże nie miały one istotnego wpływu na wyniki przedstawione w AE wnioskodawcy oraz nie wpłynęły na zmianę wnioskowania AE.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania:

- „podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii);”
- „zrównywano wartości parametrów wejściowych w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY)”.

Wnioskodawca wskazał, iż przeprowadzona walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawne działanie modelu. „W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii. Natomiast w przypadku przypisania sorafenibowi skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu, tj. przyjęcia HR dla OS i PFS na poziomie 1 oraz uwzględnienia częstości zdarzeń niepożądanych dla sorafenibu na takim samym poziomie jak dla lenwatynibu, uzyskano brak różnic w zakresie QALY, tj. w przypadku obu interwencji uzyskano QALY na poziomie 3,31.”

W ramach walidacji zewnętrznej przeanalizowano odnalezione w ramach przeszukiwania danych w AKL badania efektywności praktycznej. Wnioskodawca wskazał, iż „w przypadku większości zidentyfikowanych prac, obserwacja trwała krócej niż mediana czasu obserwacji w badaniu SELECT, tj. krócej niż 38 miesięcy, co uniemożliwiło weryfikację poprawności przeprowadzanej ekstrapolacji. Zidentyfikowano dwa badania obserwacyjne [Denaro 2019, Teo 2019], które charakteryzowały się obserwacją dłuższą niż czas badania (odpowiednio, 48 miesięcy i 44-51 miesięcy), jednakże nie przedstawiono w tych badaniach krzywych PFS i OS, co uniemożliwiło porównanie wyników ekstrapolacji z modelu, z tymi uzyskanymi w omawianych badaniach obserwacyjnych.”

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 2 analizy ekonomiczne (Fleeman 2020, Wilson 2017), które spełniały kryteria włączenia. W obu odnalezionych analizach wykorzystano dane z badań SELECT i DECISION. Analizę Fleeman 2020 przeprowadzono na tym samym źródłowym modelu, co wykorzystany w AE wnioskodawcy (przed dostosowaniem modelu do warunków polskich i dodaniem czwartego stanu zdrowia: odpowiedzi na leczenie).

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że terapia lenwatynibem w porównaniu z terapią sorafenibem jest technologią droższą i skuteczniejszą.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność lenwatynibu względem sorafenibu, a w związku z tym, koniecznością przeprowadzenia porównań pośrednich. Ponadto, konieczność ekstrapolowania wyników również wiąże się z ograniczeniem ich wiarygodności, a zatem i AE wnioskodawcy.

Wnioskowanie w odnalezionych analizach ekonomicznych (Fleeman 2020, Wilson 2017) jest zbieżne z wnioskowaniem z AE wnioskodawcy, tj. terapia lenwatynibem była droższa, ale wiązała się z przyrostem QALY względem leczenia sorafenibem.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) związanych z objęciem refundacją lenwatynibu (LEN, Lenvima) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Założono, że LEN finansowany będzie w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W AWB wnioskodawcy wskazano, że z uwagi na „wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie)” w AWB przedstawiono perspektywę płatnika publicznego. Przekazany wraz z AWB wnioskodawcy model elektroniczny nie umożliwia oszacowania wydatków z perspektywy wspólnej (uwzględniającej NFZ i pacjenta).

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (w AWB określone jako I i II rok refundacji, obejmujący okres: marzec 2021 r. – luty 2023 r.).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Lenvima nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci z populacji docelowej przyjmują sorafenib (SOR) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (patrz. również rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której Lenvima jest objęta finansowaniem w ramach nowej grupy limitowej i przejmuje udziały sorafenibu. Wielkości dotyczące rozpowszechnienia LEN [redacted].

W modelu elektronicznym wnioskodawcy założono stopniowe (liniowe) włączenie pacjentów w ciągu każdego roku analizy – w każdym cyklu przyjętym w analizie wpływu na budżet (tj. w każdym miesiącu) włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów.

AWB wnioskodawcy uwzględniła analizę scenariuszy skrajnych (opisanych w rozdz. 6.1.2. i 6.3.2. niniejszej AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z progresją, z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca szacował z wykorzystaniem kilku alternatywnych źródeł danych.

W kolejnych oszacowaniach wykorzystano dane literaturowe (odsetek pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy: 88%) oraz [redacted]

Ponadto, wnioskodawca w swoich oszacowaniach wykorzystał również [redacted], natomiast w toku weryfikacji analiz wnioskodawcy oraz dołączonych do nich materiałów dodatkowych nie zidentyfikowano takich danych. W związku z powyższym przyjęto, że jest to założenie wnioskodawcy.

W analizie uwzględniono następujące koszty (modelowane w oparciu o model ekonomiczny, patrz. rozdz. 5. AWA):

- leków (LEN i SOR),
- koszty medyczne: „koszty monitorowania leczenia, wizyt u specjalistów oraz hospitalizacji”,
- leczenia po progresji choroby (koszt BSC),
- koszty opieki terminalnej (ostatnich trzech miesięcy życia),
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

„Ze względu na fakt, że wszystkie koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet szacowane były również na potrzeby analizy ekonomicznej” w AWB wnioskodawcy przedstawiono jedynie zestawienie wartości wejściowych do modelu. Szczegóły dotyczące sposobu oraz źródeł szacowań w/w danych przedstawiono w rozdz. 5. niniejszej AWA oraz w AE wnioskodawcy.

W odniesieniu do udziałów LEN w populacji docelowej w scenariuszu nowym, wnioskodawca wskazał, że [redacted]

wskazano w rozdz. 6.1.1 niniejszej AWA dane dotyczące udziałów LEN

W odniesieniu do udziałów [redacted]

W analizie testowano również alternatywne wielkości udziałów leków (analiza wrażliwości rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA).

Tabela 34. Rozpowszechnienie leków na rynku wg oszacowań wnioskodawcy

Technologia lekowa	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
LEN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SOR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

⁶ OT.422.47.2018 Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) – opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 2018 (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5792-211-2018-zlc>); OT.422.34.2019 Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilyny (z komórek Hürthla) (ICD-10: C73) – opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 2019 (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6007-74-2019-zlc>); OT.422.26.2019 Nexavar (sorafen b) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 2019 (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5974-60-2019-zlc>).

Należy zwrócić uwagę, iż sorafenib według aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 21.12.2020 r. nie jest refundowany we wskazaniach zgodnych z wnioskowanym. Wnioskodawca założył, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują w/w substancję na zasadach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W modelu przedstawiono obliczenia

W modelu elektronicznym wnioskodawcy założono stopniowe (liniowe) włączenie pacjentów w ciąg każdego roku analizy – w każdym cyklu przyjętym w analizie wpływu na budżet (tj. w każdym miesiącu) włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty LEN				
Koszty SOR				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty LEN				
Koszty SOR				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty LEN				
Koszty SOR				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				

* koszty leków po progresji, koszty medyczne, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty trzech ostatnich miesięcy życia.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika. Wydatki te wyniosą: PLN w I roku i PLN w II roku (odpowiednio PLN i PLN).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Większość założeń wnioskodawcy zostało wystarczająco uzasadnione. W ramach oszacowań uwzględniono opinię eksperta klinicznego ankietowanego przez wnioskodawcę. Należy jednak mieć na uwadze, że (jak wskazano w rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA) wnioskodawca w swoich oszacowaniach wykorzystał również [REDAKTOWANE]. W toku weryfikacji analiz wnioskodawcy oraz dołączonych do nich materiałów dodatkowych nie zidentyfikowano takich danych. W związku z powyższym przyjęto, że jest to założenie wnioskodawcy. Powyższe niepewności podkreśla również fakt, iż ankietowany przez AOTMiT Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii, prof. Lewiński, wskazał, że obecna liczba chorych w Polsce pacjentów z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana jest wyższa niż populacja docelowa wskazana przez wnioskodawcę (patrz. rozdz. 3.3. niniejszej AWA). Ponadto, należy mieć na uwadze, że prognozując liczebność populacji wnioskodawca ekstrapolował dane, co może mieć wpływ na niepewność tych oszacowań.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że wynika on z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez LEN nie jest możliwe. Jak wskazał wnioskodawca w rozdz. 4. AWB, [REDAKTOWANE]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Komparatory przyjęte w BIA są zgodne z założeniami AE wnioskodawcy. Natomiast w swojej AKL, wnioskodawca przedstawił również porównanie lenwatyn bu z placebo.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt Lenvima nie jest aktualnie refundowany, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Założenia wnioskodawcy są spójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży w zakresie scenariusza podstawowego i minimalnego analizy. Natomiast, deklarowana we wniosku ilość opakowań (zarówno dawki 4 mg jak i 10 mg) jest niewystarczająca w sytuacji przyjęcia scenariusza maksymalnego analizy wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „Niepewności dotyczące liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia lenwatynibem/sorafenibem. W ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego wykorzystano szacunki eksperta klinicznego. Powyższe dane zweryfikowano w oparciu o dane literaturowe oraz dane przedstawione w opracowaniach AOTMiT, tj. zastosowano kilka alternatywnych sposobów szacowania wielkości populacji docelowej. Na podstawie alternatywnych sposobów, uzyskano zbliżone wartości odnośnie do liczebności populacji docelowej. Niepewności odnośnie do liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenwatynibem/sorafenibem testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym.

-

Nie dysponowano danymi, dotyczącymi kosztu stosowania sorafenibu w ramach RDTL. Na potrzeby niniejszej analizy założono, że koszt sorafenibu stosowanego w ramach RDTL jest taki sam jak koszt sorafenibu przedstawiony w aktualnym Obwieszczeniu MZ. Jak wspomniano powyżej, koszty ponoszone na terapię sorafenibem oszacowano wyłącznie na podstawie informacji przedstawionych w Obwieszczeniu MZ. Wynika to z faktu, że od kwietnia 2019 w komunikatach DGL nie jest raportowana liczba sprzedanych opakowań poszczególnych refundowanych preparatów, w związku z czym niemożliwe jest zaadresowanie w analizie potencjalnie zaproponowanego RSSu dla preparatu Nexavar.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdziale powyżej). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Porównanie danych wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji docelowej z otrzymaną przez Agencję opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii, prof. Lewińskiego nie pozwala na jednoznaczną ocenę poprawności przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań. Na podstawie przedstawionych przez eksperta danych oszacowano, że liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana wynosi od 100 do 225 osób (średnia: 163). W związku z różnicami w liczebności populacji analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne wpływu na budżet, przedstawione w rozdz. 6.3.3. AWA.

⁷ Komentarz Analityka Agencji: zakładając, iż SOR także będzie finansowany w ramach programu lekowego, a na razie nie jest finansowany.

W prognozie szacowania populacji wykorzystano liniową linię trendu, przy czym nie podano uzasadnienia dla wyboru tej linii oraz nie testowano wariantu alternatywnego tego parametru. Brak argumentacji dla wyboru linii trendu oraz łączenie różnych źródeł danych, które cechują się ograniczeniami może mieć wpływ na wiarygodność przedstawionych oszacowań.

Ponadto, wnioskodawca w swoich oszacowaniach wykorzystał również [redacted]. W toku weryfikacji analiz wnioskodawcy oraz dołączonych do nich materiałów dodatkowych nie zidentyfikowano takich danych. W związku z powyższym przyjęto, że jest to założenie wnioskodawcy. Założeniem jest również [redacted].

Wyniki oszacowań opartych na założeniach należy traktować ze szczególną ostrożnością, a wnioskowanie oparte na takich danych jest obciążone niepewnością.

Zmiany cen bisfosfonianów, NLPZ, opioidów w aktualnym Obwieszczeniu MZ (z dn. 21.12.2020 r.) nie miały istotnego wpływu na wyniki oraz wnioski przedstawione w AWB wnioskodawcy.

W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości wykonał analizę scenariuszy skrajnych. W AWB wnioskodawcy analizowano alternatywne parametry dotyczące liczebności populacji oraz udziałów leków w rynku.

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametry [źródło]	Perspektywa NFZ ([redacted]) [mln PLN]	
	I rok	II rok
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miało przyjęcie [redacted], dla których wydatki płatnika w stosunku do wariantu podstawowego analizy zwiększyły się **ponad trzykrotnie** w obu latach horyzontu czasowego analizy. Scenariusz minimalny analizy wykazał natomiast nieznaczne zmniejszenie kosztów inkrementalnych w stosunku do wariantu podstawowego analizy (zmiana o około 20%).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami, o których mowa w rozdz. 6.3. niniejszej AWA oraz z faktem, iż w opinii ankietowanego przez Agencję Konsultanta Krajowego liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana może wynieść więcej niż przewiduje to maksymalny wariant AWB wnioskodawcy, w niniejszym rozdziale przeprowadzono oszacowania własne wpływu na budżet płatnika publicznego.

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto, że liczebność populacji obejmującej pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wyniesie 225 w I roku i oraz 232 pacjentów w II roku [redacted].

Tabela 39. Obliczenia własne Agencji – koszty inkrementalne

Parametry [źródło]	Perspektywa NFZ () [mln PLN]	
	I rok	II rok
Wariant podstawowy		
Alternatywna liczebność populacji docelowej (I rok: 225; II rok: 232) [oszacowania własne Agencji, opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii]		

Przyjęcie maksymalnej liczebności populacji oszaowanej na podstawie danych eksperta ankietowanego przez Agencję spowodowało wzrost wydatków inkrementalnych płatnika niemal pięciokrotnie w porównaniu z wariantem podstawowym analizy wnioskodawcy.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej . Głównie ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków .

Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące testowane w analizie wariantów skrajnych oraz oszacowaniach własnych Agencji miały istotny wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

W analizie weryfikacyjnej OT.4331.68.2019 Nexavar, w której populację docelową również stanowili pacjenci z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym z komórek Hürthle'a rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym liczebność populacji docelowej wynosiła 150 pacjentów w I roku i 155 pacjentów w II roku analizy. Natomiast populacja docelowa wskazana w ocenianej AWB wnioskodawcy jest ponad trzykrotnie niższa niż, ta wskazana w raporcie dot. produktu Nexavar (stanowiącego komparator w niniejszej analizie). Różnice te wynikają z wykorzystania różnych źródeł w celu oszacowania populacji docelowych wspomnianych analiz.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było wskazanie rozwiązań, których „wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu lenwatynib (Lenvima) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym”.

Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę pozwoli na wygenerowanie oszczędności rocznie (z perspektywy NFZ). Powyższe oszczędności pozwoliłyby na pokrycie wydatków płatnika publicznego spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej w wariantach analizy wskazanych przez wnioskodawcę,

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lenvima w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Lenvima*, *lenvatinib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji. 4 rekomendacje są pozytywne (NICE 2018, SMC 2016, AWMSG 2017 oraz HAS 2015). W przypadku rekomendacji NCPE 2015 nie podano, czy rekomendacja jest pozytywna czy negatywna, z kolei rekomendacja pCORD 2016 została wydana warunkowo. Dodatkowo na stronie AWMSG zidentyfikowano informację, iż odstąpiono od oceny leku w związku z oceną przeprowadzoną przez NICE.

W pozytywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na fakt, iż lenwatynib (wraz z sorafenibem) stanowią jedyne opcje leczenia dla pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na terapię jodem radioaktywnym. Wskazywano również na przewagę terapii lenwatynibem nad placebo. W neutralnej rekomendacji kanadyjskiej eksperci stwierdzili, iż nie można uznać cząsteczki za kosztowo użyteczną w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla leku Lenvima (lenwatynib)

Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018 (Wielka Brytania)	Postępujący, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, zróżnicowany (brodawkowaty / pęcherzykowy / z komórek Hürthle'a) rak tarczycy u pacjentów dorosłych, po terapii jodem radioaktywnym	<p><u>Rekomendacja:</u> pozytywna, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku uprzedniego stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej; • przerwania terapii inhbitem kinazy tyrozynowej w ciągu 3 miesięcy od jej rozpoczęcia ze względu na wystąpienie toksyczności (szczególnie, w przypadku braku reakcji na opóźnienie podania dawki lub na modyfikację dawkowania). <p>Lenwatynib i sorafenib są rekomendowane do stosowania jedynie w przypadku, gdy zostaną dostarczone zgodnie z umową podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lenwatynib i sorafenib stanowią obecnie jedyne opcje leczenia progresywnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy dla pacjentów po przebytej operacji i terapii jodem radioaktywnym. Dla chorych, u których nie można zastosować sorafenibu lub lenwatynib, BSC stanowi jedyną formę terapii.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność sorafenibu (SOR) względem lenwatynibu (LEN). Wyniki badań klinicznych SOR vs placebo oraz LEN vs placebo wskazują na ich porównywalną skuteczność w zakresie wydłużenia czasu bez progresji choroby, przy czym wyższy wskaźnik odpowiedzi obserwowano u pacjentów leczonych lenwatynibem. Wskazuje się, iż uzyskanie odpowiedzi przekłada się na poprawę objawów, co wpływa na jakość życia pacjenta. Zarówno dla SOR i LEN raportowano poprawę w zakresie oceny przeżycia całkowitego względem placebo, jednocześnie wyniki obarczone są dużą niepewnością.</p> <p>Oszacowana wartość współczynnika kosztów-efektywności przekracza przyjmowany standardowo przez NICE próg 30 000 funtów/QALY. Przy czym należy podkreślić, iż obie terapie wpływają na wydłużenie czasu przeżycia oraz brak obecnie innych dostępnych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu. Ponadto, analiza kosztów-efektywności nie</p>

Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		uwzględnić bezpośrednich korzyści dla pacjentów, u których występuje odpowiedź na leczenie, tj. poprawy w zakresie nasilenia objawów.
SMC 2016 (Szkocja)	Postępujący, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, zróżnicowany rak tarczycy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: Lenwatynib, w porównaniu z placebo, znacząco poprawił przeżycie bez progresji choroby u dorosłych pacjentów z postępującym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na jod radioaktywny. Rekomendacja bierze pod uwagę korzyści z zastosowania cząsteczki z porozumieniem podziału ryzyka (ang. patient access schemes), który uwzględnia poprawę stosunku kosztów do efektów zdrowotnych. Rekomendacja ma zastosowanie w przypadkach, gdy stosuje się zatwierdzony podział ryzyka (PAS) lub gdy cena kontraktowa jest równa lub niższa od ceny PAS.
AWMSG 2017 (Walia)	Postępujący, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, zróżnicowany (brodawkowaty / pęcherzykowy / z komórek Hürthle'a) rak tarczycy oporny na radioaktywny jod, u pacjentów dorosłych	Rekomendacja: pozytywna, warunkowa Rekomendacja ma zastosowanie w przypadkach, gdy stosuje się zatwierdzony walijski podział ryzyka (ang. Wales Patient Access Scheme, WPAS) lub gdy cena kontraktowa jest równa lub niższa od ceny WPAS. Zgodnie z AWMSG produkt leczniczy Lenvima jest lekiem sierocym. Uzasadnienie: Rekomendacja zgodna z rekomendacją NICE 2018. Rekomendację wydano na podstawie dokumentacji sporządzonej przez AWMSG, obejmującej raport z oceny, wstępną rekomendację (Preliminary Appraisal Recommendation, PAR) oraz odpowiedź wnioskodawcy na PAR, a także opinie eksperckie i pacjentów. Rekomendacja ta została ratyfikowana przez walijski rząd i będzie poddawana ponownej ocenie co trzy lata.
NCPE 2015 (Irlandia)	Postępujący, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, zróżnicowany (brodawkowaty / pęcherzykowy / z komórek Hürthle'a) rak tarczycy, oporny na radioaktywny jod	Rekomendacja wydana wskutek przyspieszonej oceny. Wskazano, iż zalecana jest pełna HTA w celu oceny efektywności kosztowej lenwatyn bu, która obecnie nie może być udowodniona.
pCORD 2016 (Kanada)	Miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, zróżnicowany rak tarczycy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym	Rekomendacja: warunkowa pERC zaleca refundację lenwatynibu (Lenvima) w leczeniu pacjentów z miejscowo nawracającym lub przerzutowym, postępującym, radioaktywnym jodoopornym zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC), pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Leczenie powinno być przeznaczone dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym, którzy poza tym spełniają kryteria kwalifikacji do badania SELECT, i powinno być kontynuowane do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Uzasadnienie: pERC uznał, że przy przedstawionej cenie lenwatynibu nie można uznać cząsteczki za kosztowo użyteczną w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą. Wskazano, że lenwatynib w porównaniu z placebo wykazał ogólną korzyść kliniczną opartą na znaczącej klinicznie i statystycznie istotnej poprawie przeżycia bez progresji choroby i możliwej do opanowania toksyczności. Komitet Ekspertów (ang. Expert Review Committee, pERC) uznał również, że lenwatynib może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z placebo. Ponadto pERC zwrócił uwagę na wyraźną niezaspokojoną potrzebę pacjentów z miejscowo nawracającym lub przerzutowym, postępującym DTC opornym na jod radioaktywny. Potwierdzono również, że stosowanie lenwatynibu zapewnia opcję leczenia pacjentom z niezaspokojoną potrzebą, ma możliwy do opanowania profil skutków ubocznych, jest podawany jako terapia doustna i zapewnia opóźnienie postępu choroby.
HAS 2015 (Francja)	Postępujący, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, zróżnicowany (brodawkowaty/ pęcherzykowy/ oksyfilny – z komórek Hürthle'a) rak tarczycy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym	Rekomendacja: pozytywna Organizacja rekomenduje refundację leku Lenvima w ramach listy leków wydawanych przez farmaceutów i stosowanych w szpitalach. Uzasadnienie: Rzeczywista korzyść ⁸ ze stosowania produktu Lenvima jest wysoka. Zapewnia on niewielką kliniczną wartość dodaną ⁹ (CAV IV) w zakresie skuteczności w analizowanym wskazaniu, w taki sam sposób jak produkt leczniczy Nexavar (sorafenib).

⁸ Rzeczywista korzyść kliniczna (ang. actual clinical benefit, ACB) produktu leczniczego określana jest na podstawie wyników klinicznych oraz ciężkości leczonej choroby. Komitet ds. przejrzystości HAS szacuje ACB jako: wysoką, umiarkowaną, niską lub niewystarczającą, aby dany produkt leczniczy był finansowany ze środków publicznych.

⁹ Kliniczna wartość dodana (ang. clinical added value, CAV) odpowiada klinicznej poprawie powodowanej przez oceniany produkt leczniczy w porównaniu z terapiami alternatywnymi. Komitet ds. przejrzystości HAS szacuje CAV od poziomu I (tj. duża kliniczna wartość dodana) do poziomu IV (tj. niewielka kliniczna wartość dodana). Poziom V odpowiada brakowi klinicznej wartości dodanej.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Status refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Zgodnie z ChPL; indywidualne zgody na pacjenta	Nie
Belgia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Bułgaria	Nie dotyczy ¹⁰	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie ¹¹	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Dania	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Francja	Tak	Zgodnie z ChPL; tylko rak tarczycy	Nie
Grecja	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Hiszpania	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Holandia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Irlandia	Tak	Zgodnie z ChPL; tylko rak tarczycy	Nie
Islandia	Nie ¹²	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg – dawka 4mg	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Luksemburg – dawka 10 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa – dawka 4 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa – dawka 10 mg	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Malta	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Niemcy	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Norwegia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Portugalia	Tak	Zgodnie z ChPL	Tak
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Szwecja	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Węgry	Tak	Indywidualne wnioski pacjenta	Nie
Wielka Brytania	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Włochy	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2018 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; data dostępu: 02.02.2021 r.)

¹⁰ Nie dotyczy – oznacza, że lek w danym kraju nie jest dostępny w obrocie.

¹¹ Według przedmiotowego wniosku obie dawki są dostępne w obrocie, pomimo braku refundacji.

¹² Według przedmiotowego wniosku obie dawki są dostępne w obrocie, pomimo braku refundacji.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Lenvima jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 5 spośród 9 krajów o PKB zbliżonym do Polski. We Francji i Irlandii finansowanie produktu leczniczego Lenvima jest ograniczone tylko do raka tarczycy, a w Austrii i na Węgrzech lek jest refundowany na indywidualne wnioski pacjenta. W większości rozpatrywanych krajów warunkiem refundacji produktu leczniczego Lenvima jest zastosowanie cząsteczki we wskazaniach zgodnych z ChPL Lenvima. Należy zauważyć, że w przypadku Luksemburga oraz Łotwy nie refundowane są obie dawki preparatu Lenvima, a jedynie wybrane – dawka 4 mg w Luksemburgu oraz dawka 10 mg na Łotwie. Natomiast jedynie w Portugalii wprowadzono instrument podziału ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 4 mg, 30 sztuk, kod EAN: 05036519003763 oraz kapsułki twarde, 10 mg, 30 sztuk, kod EAN: 05036519003770 w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C.73)”. [redacted] oraz utworzenie nowej grupy limitowej. Dotychczas produkt leczniczy Lenvima (lenwatynib) kilkakrotnie był przedmiotem oceny Agencji, we wskazaniach: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73), rak oksyfilny tarczycy (ICD-10: C73), niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73) oraz rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD-10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Problem zdrowotny

Raki zróżnicowane (brodawkowaty, pęcherzykowy i rak z komórek Hürthle'a) tarczycy to nowotwory złośliwe wywodzące się z komórek pęcherzykowych. Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/ 100 000/ rok u mężczyzn. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 u mężczyzn i 2924 u kobiet. W większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny i odznacza się dobrymi współczynnikami prognostycznymi. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego. Około 5 –15% pacjentów staje się opornych na terapię jodem radioaktywnym(RAI). Rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy z opornością na terapię jodem promieniotwórczym uznaje się za wskazanie rzadkie. Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 –3,5 lat.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator uwzględniono sorafenib. W chwili obecnej w ramach refundacji we wskazaniu rak tarczycy dostępne są substancje stosowane w ramach chemioterapii: cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winkrystyna, winorelbina oraz wandetanib w ramach programu lekowego. Chemioterapia nie stanowi jednak odpowiedniego komparatora, gdyż wytyczne wskazują na brak udokumentowanych naukowo wskazań do jej stosowania w terapii zróżnicowanego raka tarczycy. Wytyczne jako produkt zalecany we wskazaniu postępujący, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, zróżnicowany rak tarczycy obok lenwatynibu wymieniają również sorafenib. Nie jest on jednak refundowany ze środków publicznych w Polsce. Dodatkowo zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii, w analizowanej populacji pacjentów stosuje się aktualnie sorafenib. Tym samym wybór sorafenibu jako komparatora dla lenwatynibu stosowanego w analizowanym wskazaniu jest uzasadniony.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu badań pierwotnych odnaleziono dwa badania kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo lenwatynibu (badanie SELECT) oraz sorafenibu (badanie DECISION) w porównaniu z placebo. Do analizy efektywności praktycznej lenwatynibu wnioskodawca włączył 32 prace opisujące 29 badań. W ramach przeglądu badań wtórnych wnioskodawcy zidentyfikowano 3 opracowania spełniające kryteria włączenia: Kawalec 2016; Yu 2019; Fleeman 2019 (Fleeman 2019; Fleeman 2020).

Ze względu na niezidentyfikowanie badania bezpośrednio porównującego przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. Porównanie pośrednie przeprowadzono przy zastosowaniu dwóch metod:

- porównanie pośrednie metodą Buchera;

Analiza zidentyfikowanych przez wnioskodawcę 29 badań z zakresu efektywności praktycznej dowodzi, iż lenwatynib wykazuje znaczącą skuteczność w praktyce klinicznej wśród pacjentów z RR-DTC, a wyniki są porównywalne z wynikami uzyskanymi w badaniu SELECT.

W ramach analizy Kawalec 2016 przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie nie pozwoliło na zidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących LEN z SOR, dlatego porównanie przeprowadzono metodą pośrednią Buchera. Na podstawie obecnie dostępnych danych klinicznych lenwatynib okazał się bardziej skuteczny niż sorafenib w terapii RR-DTC. Profil bezpieczeństwa leków był akceptowalny i porównywalny.

W analizie Yu 2019 wykazano, że częstotliwość działań niepożądanych była różna dla obu leków. U pacjentów w grupie sorafenibu odnotowano znacznie wyższą częstotliwość zespołu dłoniowo-podeszwowego, hipokalcemii, wysypki, podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i podwyższonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST). W grupie lenwatynibu częściej występowała zmiana głosu, nadciśnienie, nudności i wymioty.

W analizie Fleeman 2019 wykazano, że zarówno LEN, jak i SOR poprawiają medianę PFS w porównaniu z placebo: 18,3 m-ca (LEN) vs 3,6 m-ca (placebo) i 10,8 m-ca (SOR) vs 5,8 m-ca (placebo). Wykorzystując dane OS skorygowane o *crossover*, autorzy badania stwierdzili statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów leczonych LEN w porównaniu z tymi otrzymującymi placebo (SELECT), ale nie dla pacjentów leczonych SOR w porównaniu z tymi, którym podano placebo (DECISION). Zarówno lenwatynib, jak i sorafenib zwiększały częstość zdarzeń niepożądanych (AE) i konieczne było zmniejszenie dawki (u > 60% pacjentów).

Analiza bezpieczeństwa

Badanie SELECT – lenwatynib vs. placebo

Działania niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. treatment-related adverse events) dowolnego stopnia, które wystąpiły u ponad 40% pacjentów w grupie lenwatynibu, to nadciśnienie tętnicze (u 67,8% pacjentów), biegunka (u 59,4% pacjentów), zmęczenie lub osłabienie (u 59,0% pacjentów), zmniejszenie apetytu (u 50,2% pacjentów), zmniejszenie masy ciała (u 46,4% pacjentów) i nudności (u 41,0% pacjentów). Przerwanie stosowania badanego leku z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 37 pacjentów otrzymujących lenwatynib (14,2%) i 3 pacjentów otrzymujących placebo (2,3%). W grupie lenwatynibu 6 z 20 zgonów, które miały miejsce w okresie leczenia, uznano za związane z leczeniem. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

EMA

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lenvima (mogące wystąpić u więcej niż 3 na 10 osób) to: nadciśnienie, biegunka, zmniejszenie apetytu i masy ciała, zmęczenie, nudności, białkomocz, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, dysfonia, ból głowy i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

Najważniejsze poważne działania niepożądane to niewydolność nerek i zaburzenia ich czynności; zaburzenia związane z sercem i krążeniem, takie jak: niewydolność serca, zakrzepy w tętnicach prowadzące do udaru mózgu lub zawału serca, krwawienie w mózgu, zespół znany jako „zespół tylnej odwracalnej encefalopatii” charakteryzujący się bólem głowy, splątaniem, napadami i utratą wzroku, niewydolność wątroby, encefalopatia wątrobowa (uszkodzenie mózgu spowodowane niewydolnością wątroby), udar i zawał serca.

Lenvima nie może być przyjmowana przez kobiety karmiące piersią.

FDA

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych lenwatynibem z HCC (≥20%) w kolejności malejącej częstości były: nadciśnienie, zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu, bóle stawów, bóle mięśni, zmniejszenie masy ciała, ból brzucha, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, białkomocz, dysfonia, zdarzenia krwotoczne, niedoczynność tarczycy i nudności.

Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszystkie poważne zdarzenia niepożądane podejrzanego o związek ze stosowaniem jleku do systemu raportowania MedWatch FDA.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Lenvima (lenwatynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W ramach AE wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, dla porównania lenwatynibu (LEN) z sorafenibem (SOR). Model wnioskodawcy umożliwił przedstawienie wyników z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie LEN w miejsce SOR jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania lenwatynib vs sorafenib, z perspektywy NFZ wyniósł [redacted].

[redacted], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł: [redacted].

Wartości te [redacted] znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast [redacted] znajdują się [redacted] tego progu.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przeprowadzonej dla porównania lenwatynib vs. sorafenib, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej wynosi:

- [redacted];
- [redacted].

Oszacowane wartości progowe dla leku Lenvima (lenwatynib), [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto, natomiast [redacted].

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badania: SELECT (porównanie: lenwatynib vs. placebo) i DECISION (porównanie: sorafenib vs placebo), w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano przewagę lenwatynibu z sorafenibem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi z dodatkowymi kosztami z każdej analizowanej perspektywy [redacted]. Wydatki z perspektywy NFZ wyniosą: [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku ([redacted] PLN i [redacted] PLN).

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miało [redacted], dla których wydatki płatnika w stosunku do wariantu podstawowego analizy zwiększyły się ponad trzykrotnie w obu latach horyzontu czasowego analizy.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami, o których mowa w rozdz. 6.3. niniejszej AWA oraz z faktem, iż w opinii ankietowanego przez Agencję Konsultanta Krajowego liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana może wynieść więcej niż przewiduje to maksymalny wariant AWB wnioskodawcy, w niniejszym rozdziale przeprowadzono oszacowania własne wpływu na budżet płatnika publicznego (przyjęto, że liczebność populacji obejmującej pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wyniesie 225 w I roku i oraz 232 pacjentów w II roku).

Uwzględnienie alternatywnej liczebności populacji w ramach obliczeń własnych Agencji spowodowało wzrost wydatków inkrementalnych płatnika niemal pięciokrotnie w porównaniu z wariantem podstawowym analizy wnioskodawcy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lenvima w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym przeprowadzono wyszukiwanie na stronach europejskich, australijskich oraz kanadyjskich agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji. 4 rekomendacje są pozytywne (NICE 2018, SMC 2016, AWMSG 2017 oraz HAS 2015). W przypadku rekomendacji NCPE 2015 nie podano, czy rekomendacja jest pozytywna czy negatywna, z kolei rekomendacja pCORD 2016 została wydana warunkowo. Dodatkowo

na stronie AWMSG zidentyfikowano informację, iż odstąpiono od oceny leku w związku z oceną przeprowadzoną przez NICE.

W pozytywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na fakt, iż lenwatynib (wraz z sorafenibem) stanowią jedyne opcje leczenia dla pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na terapię jodem radioaktywnym. Wskazywano również na przewagę terapii lenwatynibem nad placebo. W neutralnej rekomendacji kanadyjskiej eksperci stwierdzili, iż nie można uznać cząsteczki za kosztowo użyteczną w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych




Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono informacji z poniżej cytowanych wytycznych klinicznych z 2019 r.:</p> <ul style="list-style-type: none"> N. Reed, H. Glen 2, G. Gerrard, Expert Consensus on the Management of Adverse Events During Treatment with Lenvatin b for Thyroid Cancer, Clin Oncol (R Coll Radiol) 2020 May;32(5):e145-e153. doi: 10.1016/j.clon.2019.11.010. 	-	<p>Wnioskodawca słusznie zwrócił uwagę, iż wymienione opracowanie nie stanowi wytycznych klinicznych w rozumieniu zaleceń postępowania terapeutycznego w analizowanej chorobie, ale obejmuje kwestie postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia lenwatynibem. Jego przedmiotem nie jest zatem leczenie raka tarczycy jako takiego, ale leczenie zdarzeń niepożądanych. Tym samym opracowanie to nie spełnia kryterium włączenia do analizy i z tego względu nie uwzględniono go w analizie wnioskodawcy.</p>
<p>Analiza kliniczna nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji do przeglądu wnioskodawcy (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Y. Bai, J-Y. Li, J Li, Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review, Oncotarget, 2019, Vol. 10, (No. 41), pp: 4205-4212. 	-	<p>Wnioskodawca zwrócił wagę, że w przeglądzie systematycznym Bai 2019 nie przedstawiono wyników dla porównania lenwatynibu z sorafenibem, co jest właściwym przedmiotem analizy klinicznej. Z tego względu, wspomniany przegląd został pierwotnie odrzucony już na etapie selekcji prac po tytułach i abstraktach. Dodatkowo, należy podkreślić, że w opracowaniu Bai 2019 dane dla wszystkich leków są metaanalizowane i przedstawiane en bloc vs placebo. Obecnie wnioskodawca dodał referencję opracowania do listy prac wykluczonych wraz z uzasadnieniem przyczyny wykluczenia.</p>
<p>Analiza kliniczna nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji do przeglądu wnioskodawcy (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> S. Lin, J. Shen, W. Zhao, Evaluating the effectiveness of targeted therapies for thyroid carcinoma: an updated meta-analysis, Annals of Translational Medicine, Vol 7, No 24 (December 2019). 	-	<p>Wnioskodawca zauważył, iż w opracowaniu Lin 2019 dane dla wszystkich leków, tj. lenwatynibu, sorafenibu, kabozantyn bu i wandetanibu są metaanalizowane i przedstawiane en bloc vs placebo, co oznacza, że brak jest wyników dla porównania lenwatyn bu z sorafenibem. Co więcej, publikacja dotyczy różnych nowotworów tarczycy, a nie tylko nowotworu stanowiącego przedmiot wniosku (tj. miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego [brodawkowego/pęcherzykowego/z komórek Hürthla] raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym). Z tego względu, wspomniany przegląd został przez wnioskodawcę pierwotnie odrzucony już na etapie selekcji prac po tytułach i abstraktach. Obecnie dodano referencję opracowania do listy prac wykluczonych wraz z uzasadnieniem przyczyny wykluczenia.</p>
<p>Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badania dotyczące skuteczności praktycznej spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Y. Nakashima, T. Ando, A. Nozaki, Age, Symptomatic Metastatic Disease, and Malignant Pleural Effusion as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Treated with Lenvatinib Bring me the horizon, Acta Medica Nagasakiensia 2020 Volume 63 Issue 2 Pages 71-77; A. Nervo, A. Ragnia, A. Piovesan, Quality of Life during Treatment with Lenvatin b for Thyroid Cancer: 	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>The Patients' Perspective beyond the Medical Evaluation, European Thyroid Journal, 2020 DOI: 10.1159/000508186;</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Nervo, A. Ragni, M. Gallo, Symptomatic Biliary Disorders During Lenvatinib Treatment for Thyroid Cancer: An Underestimated Problem, Thyroid 2020 Feb;30(2):229-236. doi: 10.1089/thy.2019.0355; S. Takahashi, M. Tahara, K Ito, Safety and Effectiveness of Lenvatinib in 594 Patients with Unresectable Thyroid Cancer in an All-Case Post-Marketing Observational Study in Japan, Adv Ther (2020) 37:3850–3862. 		
<p>Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badania dotyczące skuteczności praktycznej spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jasim,S., Iniguez-Ariza, N.M., Hilger, C.R., Chintakuntlawar, A.V., Ryder, M.M., Morris,J.C., III, and Bible,K.C. 2017. Optimizing lenvatin b therapy in patients with metastatic radioactive iodine-resistant differentiated thyroid cancers. Endocr.Pract., 23(10): 12541261. 	TAK	Wnioskodawca poinformował, iż badanie było uwzględnione w analizie w tabeli w rozdziale 7 Analizy Efektywności Klinicznej, jednak było opatrzone referencją Jasim 2016 zamiast Jasim 2017. Referencję wnioskodawca zmienił na właściwą.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych w Analizie Klinicznej wnioskodawcy nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia). W ramach AKL wnioskodawca nie przedstawił charakterystyki badań SELECT i DECISON w zakresie: wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia) oraz pełnej charakterystyki pacjentów – grupa placebo z badania DECISON (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia).</p>	TAK	-
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono szczegółowych wyników badania DECISON dla ramienia komparatora, w związku z czym niemożliwa jest kompletna weryfikacja danych wykorzystanych w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego.</p>	TAK	-
<p>Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań do przeglądu w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania pośredniego badań SELECT i DECISON, natomiast nie przedstawiono pełnej analizy heterologiczności danych wejściowych, ze szczególnym uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> charakterystyki wejściowej pacjentów z obu ramion (interwencja i placebo) uwzględnionych badań (w tym: pochodzenia etnicznego, regionu zamieszkania, mediany czasu od diagnozy, statusu wejściowego ECOG, typu histologicznego nowotworu, lokalizacji przerzutów, wcześniejszego stosowania leków z grupy TKI oraz radioterapii). 	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań do przeglądu w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania pośredniego badań SELECT i DECISION, natomiast nie przedstawiono pełnej analizy heterologiczności danych wejściowych, ze szczególnym uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profilu hazardu dla wspólnego komparatora, który powinien być podobny we włączonych do porównania badaniach, a co nie zostało przetestowane w analizach wnioskodawcy (np. zgodność ryzyka wystąpienia PFS w ramionach komparatorów obu badań). • przedstawienia wyników testu zasadności założenia proporcjonalnego hazardu w obu badaniach (dla: PFS, OS). 	TAK	<p>Wnioskodawca poinformował, że ocenę profilu hazardu dla wspólnego komparatora przeprowadzono jedynie w oparciu o odtworzone na podstawie rycin krzywych PFS (odtworzono z wykorzystaniem narzędzia WebPlotDigitizer 4.4 dostępnego na stronie: https://apps.automeris.io/wpd/).</p>
<p>Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; • oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; • kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia). <p>W analizie klinicznej nie odnaleziono badań randomizowanych, które bezpośrednio wykazałyby wyższość lenwatynibu nad jakimkolwiek refundowanym komparatorem. W analizie klinicznej wykonano porównanie pośrednie, którego nie można uznać za badanie randomizowane, m.in. ze względu na brak przedstawienia właściwej oceny heterogeniczności uwzględnionych w analizie danych.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca poinformował, że art. 13 ust. 3 nie zawiera sformułowania dotyczącego tego, że badania RCT zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej muszą bezpośrednio porównywać wnioskowaną interwencję z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi. Zgodnie z brzmieniem art. 13 ust. 3 w analizie klinicznej należy powołać się randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego nad technologiami medycznymi już refundowanymi w danym wskazaniu, przy czym jak zaznaczono powyżej zapis zawarty w ustawie refundacyjnej nie definiuje jednocześnie czy powyższe należy wykazać w ramach porównania bezpośredniego czy w ramach porównania pośredniego opartego na RCT. Zarówno badanie SELECT (badanie porównujące lenwatynib z BSC) jak i badanie DECISION (badanie porównujące sorafenib z BSC), które uwzględniono w ramach przedłożonej analizy klinicznej, są badaniami randomizowanymi. W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego przez wnioskodawcę, wykazano wyższość lenwatynibu nad sorafenibem. W celu podwyższenia wiarygodności wniosków płynących z porównania pośredniego, oprócz porównania pośredniego wykonanego metodą Buchera, zarówno w ramach analizy klinicznej jak i analizy ekonomicznej, [redacted].</p> <p>[redacted]. Podsumowując, w ramach analizy klinicznej uwzględniono 2 RCT, na podstawie których (przy zastosowaniu wiarygodnych metod umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego), wykazano wyższość lenwatynibu z sorafenibem, co dowodzi, że zapisy art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej nie mają zastosowania w analizowanym przypadku.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W modelu analizy ekonomicznej odnaleziono następujące błędy:</p> <ul style="list-style-type: none"> w arkuszu „Costs” w komórkach J8/J10 nie wskazano ceny za tabletkę. 	TAK	<p>Wnioskodawca zwrócił uwagę, że cena za tabletkę, w przypadku preparatu zawierającego 10 mg, podana jest w arkuszu „Model inputs”, komórka H69, tj. z tego miejsca cena jest następnie uwzględniana w obliczeniach kosztów ponoszonych na leczenie lenwatynibem (uwzględnienie ceny za tabletkę preparatu 10 mg w arkuszu „Costs” w komórkach J8/J10 nie wpływa na wyniki analizy).</p>
<p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W modelu analizy ekonomicznej odnaleziono następujące błędy:</p> <ul style="list-style-type: none">  	TAK	
<p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W modelu analizy ekonomicznej odnaleziono następujące błędy:</p> <ul style="list-style-type: none"> w modelu nie przedstawiono danych źródłowych dla parametrów uwzględnionych przy szacowaniu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych: liczba i długość hospitalizacji (arkusz „Costs”). 	TAK	<p>Wnioskodawca podał, że zgodnie z informacjami podanymi w kolumnie C (komórka C509), źródłem danych z zakresu liczby oraz długości hospitalizacji są statystyki raportowane w Jednorodnych Grupach Pacjentów. W rozdziale 2.5.6, wyjaśniono: „Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP, na podstawie której określono czas hospitalizacji w przypadku leczenia poszczególnych AE (ang. adverse event). W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, oszacowano średni czas leczenia, ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie JGP.” W trakcie tworzenia analizy (jak zaznaczono w komórkach D509 i E509), dysponowano danymi z 2018 roku. Statystyki JGP dostępne są na stronie: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a. Dodatkowo w modelu ekonomicznym, w komórce B508, uzupełniono szczegółowe źródło, tj. podano adres strony, na której dostępne są statystyki JGP.</p>
<p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności nie przedstawiono:</p> <ul style="list-style-type: none"> opinii eksperta na podstawie której oszacowano koszt 3 ostatnich miesięcy życia pacjentów. 	TAK	
<p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności nie przedstawiono:</p> <ul style="list-style-type: none"> które dane z publikacji Gianoukakis 2016 zostały uwzględnione w modelu przy szacowaniu kosztów wizyt specjalistycznych i hospitalizacji. 	TAK	<p>Wnioskodawca uzasadnił, że w przypadku publikacji Gianoukakis 2016, za autorami modelu, uwzględniono dane dotyczące częstość wizyt specjalistycznych i hospitalizacji pacjentów z rakiem tarczycy dla stanu przed progresją oraz po progresji choroby. Przy czym te dane nie zostały podane bezpośrednio w publikacji, a przekazane przez autorów publikacji Gianoukakis 2016, autorom modelu ekonomicznego przygotowanego dla lenwatynibu.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności nie przedstawiono:</p> <ul style="list-style-type: none"> uzasadnienia dla wskazanej w modelu liczby rocznych hospitalizacji (arkusz „Costs” komórka F335 – nieznane źródło wpisanych wartości). 	TAK	Wnioskodawca poinformował, że w komentarzu, w komórce F334, zaznaczono, że źródłem danych są statystyki JGP, raportowane dla grupy K58 — dane z 2018 roku. Komentarz uzupełniono o szczegółowe źródło, tj. podano adres strony, na której dostępne są statystyki JGP.
<p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności nie przedstawiono:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczegółowych danych wnioskodawcy uwzględnionych przy szacowaniu częstości zdarzeń niepożądanych. 	TAK	Wnioskodawca podał, iż jak zaznaczono w opisie przedstawionym w rozdziale 2.3.4. Analizy ekonomicznej wnioskodawcy, częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku ramienia lenwatyn bu przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu SELECT, natomiast w przypadku sorafenibu zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu DECISION. Częstości zdarzeń niepożądanych, uwzględnionych w modelu, podsumowano w tabeli 12, rozdział 2.3.4. Opis z rozdziału 2.3.4. Analizy ekonomicznej wnioskodawcy, poszerzono o dodatkowe informacje.
<p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności nie przedstawiono:</p> <ul style="list-style-type: none"> powodu następującej rozbieżności: w papierowej wersji analizy wskazano, iż „Koszt bisfosfonianów oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 oraz sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2019 roku” natomiast w modelu jako źródło wskazano „Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.”. 	TAK	Wnioskodawca poprawił błędny zapis.
<p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności nie przedstawiono:</p> <ul style="list-style-type: none"> dekrementów użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie ekonomicznej. 	TAK	Wnioskodawca uzupełnił opis w rozdziale 2.4 Analizy ekonomicznej o dekrementy użyteczności.
<p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności nie przedstawiono:</p> <ul style="list-style-type: none"> powodu, dlaczego przy szacowaniu czasu leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono różne dane dla obu porównywanych interwencji (medianę czasu leczenia dla lenwatynibu i PFS dla sorafenibu), bez wskazania uzasadnienia dla takiego podejścia. Nie wskazano również źródła danych dla uwzględnionego średniego czasu leczenia zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej lenwatynib. 	TAK	Opis uzupełniony został przez wnioskodawcę w rozdziale 2.3.4. w dokumencie analizy ekonomicznej.
<p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności nie przedstawiono:</p> <ul style="list-style-type: none"> dłaczego jako źródło danych klinicznych dla PFS sorafenibu wskazano „dane PFS z datą odcięcia 31 sierpnia 2012 r.”, podczas gdy w AKL przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji (7.2015 – AKL s 33). 	TAK	Błąd poprawiono w analizie klinicznej.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
[REDAKTOWANE]	TAK	[REDAKTOWANE]
Pomimo iż wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia). Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie nie odnosi się do zapisów art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji.	TAK	Opis uzasadnienia kwalifikacji do odrębnej grupy limitowej został zmodyfikowany przez wnioskodawcę (rozdział 2.5.1.1. w dokumencie analizy wpływu na budżet).
[REDAKTOWANE]	TAK	[REDAKTOWANE]
W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono wszystkich danych bibliograficznych dotyczących materiałów wykorzystanych w analizach (materiały niepublikowane dostarczone przez firmę Eisai, treści wykorzystanych w analizach opinii ekspertów), umożliwiających przeprowadzenie weryfikacji tych danych (§ 8 pkt 1-2 Rozporządzenia).	TAK	W ramach odpowiedzi na spełnienie wymagań minimalnych dostarczono dane przekazane przez ekspertów klinicznych

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Niezgodności w odniesieniu do wytycznych HTA AOTMiT 2016 r. omówiono w poszczególnych rozdziałach niniejszej Analizy Weryfikacyjnej.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Aydemirli 2020 Aydemirli MD, Kapiteijn E, Ferrier KRM, Ottevanger PB, Links TP, van der Horst-Schrivers ANA, Broekman KE, Groenwold RHH, Zwaveling J. Effectiveness and toxicity of lenvatinib in refractory thyroid cancer: Dutch real-life data. *Eur J Endocrinol.* 2020 Feb;182(2):131-138.
- Ball 2011 Ball D, Sherman S, Jarzab B. A phase II trial of the multi-targeted kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC): Correlation of treatment outcomes with tumor genetic analysis, serum biomarkers and pharmacokinetics. *Thyroid.* 2011; 21(A6-A7).
- Berdelou 2018 Berdelou A, Borget I, Godbert Y, et al. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid cancer in real-life practice. *Thyroid.* 2018; 28(1):72-8.
- Bockisch 2017 Bockisch A, Elisei R, Jarzab B, Giannetta L, Bastholt L, De La Fouchardiere F, Pacini F, Paschke R, Kappeler C, Brose M. Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: an exploratory crossover adjustment analyses. 2017, 56(2).
- Brose 2014a Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Jul 26;384(9940):319-28.
- Brose 2014b Brose MS, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De La Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Nutting C, Shong YK. Updated overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib on the phase 3 DECISION trial. *Journal of clinical oncology.* 2014(32).
- Cabanillas 2015 Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. *Cancer.* 2015; 121(16):2749-56; <pełne dane bibliograficzne wg wzorów powyżej>
- Fleeman 2019 Fleeman N, Houten R, Chaplin M, Beale S, Boland A, Dundar Y, Greenhalgh J, Duarte R, Shenoy A. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. *BMC Cancer.* 2019 Dec 12;19(1):1209.
- Giani 2018 Giani C, Valerio L, Pieruzzi L, Agate L, Viola D, Bottici V, Piaggi P, Lorusso L, Cappagli V, Puleo L, Matrone A, Mazzeo S, Contillo BP, Ribechini A, Vitti P, Molinaro E, Elisei R. Lenvatinib therapy in progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid carcinoma: Analysis of 74 cases followed in a single centre. *European Thyroid Journal (2018) 7 Supplement 1 (30).* Date of Publication: 2018.
- Gianoukakis 2018 Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, Guo M, Baig M. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2018 Jun;25(6):699-704.
- Haddad 2017 Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, Dutcus CE, Teng A, Gianoukakis AG, Sherman SI. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine.* 2017 Apr;56(1):121-128.
- Kawalec 2016 Kawalec P, Malinowska-Lipień I, Brzostek T, Kózka M. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016 Dec;16(12):1303-1309.
- Locati 2019 Locati LD, Piovesan A, Durante C, Bregni M, Castagna MG, Zovato S, Giusti M, Ibrahim T, Puxeddu E, Fedele G, Pellegriti G, Rinaldi G, Giuffrida D, Verderame F, Bertolini F, Bergamini C, Nervo A, Grani G, Rizzati S, Morelli S, Puliafito I, Elisei R. Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy. *European Journal of Cancer (2019) 118 (35-40).* Date of Publication: 1 Sep 2019.
- Nervo 2018 Nervo A, Gallo M, Sama MT, et al. Lenvatinib in Advanced Radioiodine-refractory Thyroid Cancer: A Snapshot of Real-life Clinical Practice. *Anticancer research.* 2018; 38(3):1643-9.
- Newbold 2015 Newbold K, Elisei R, Taylor MH, Krzyzanowska M, Shah MH, Hoff AO, Robinson B, Dutcus C, Song J, Hughes B. Efficacy and safety of lenvatinib for the treatment of patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer with and without prior VEGF-targeted therapy. *Asiatic journal of clinical oncology.* 2015.

- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 12;372(7):621-30.
- Schlumberger MB, A. Borget, I. Godbert, Y. Nguyen, T. Garcia, M. Chougnet, N. Cécile; Ferru, A. Leenhardt, . Chabre, Olivier. Huillard, Olivier. Leboulleux, Sophie. Lenvatinib for the treatment of radio-iodine refractory thyroid cancer in real-life after phase III trial. *World Congress on Thyroid Cancer Boston, USA. 27-30 July 2017. OP90.*
- Sherman EJ, Ho AL and Fury MG. A phase II study evaluating the combination of everolimus and sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 2013<pełne dane bibliograficzne wg wzorów powyżej>
- Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, Dutcus CE, Gianoukakis A. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106:61-68.
- Tahara M, Kiyota N, Hoff AO, Badiu C, Owonikoko TK, Dutcus CE, Suzuki T, Ren M, Misir S, Wirth LJ. Impact of lung metastasis on overall survival (OS) in the phase III SELECT study with lenvatinib (LEN) in patients (pts) with radioiodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). *Annals of oncology*. 2019;30:v756.
- Tardelli E, Puccini G, Boni G, et al. The role of [18F]FDG PET/CT in monitoring therapy with lenvatinib in radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer patients. *Clin Trans Imag*. 2017; 5:S37.
- Tardelli E, Puccini G, Boni G, et al. The role of [18F]FDG PET/CT in monitoring therapy with Lenvatinib in radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(2):S392.
- Wirth LJ, Leboulleux S, Kiyota N, Tahara M, Muro K, Ahn M-J, Ando Y, Taylor MH, Takahashi S, Kim S-B, et al. Influence of tumor size and Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) at baseline on patient (pt) outcomes in lenvatinib-treated radioiodinerefractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). *Journal of clinical oncology*. 2019;37.
- Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, Fugazzola L, Ando Y, Hasegawa Y, Park DJ, Shong YK, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Meinhardt G, Schlumberger M, Brose MS. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Dec;22(6):877-87.
- Yu ST, Ge JN, Luo JY, Wei ZG, Sun BH, Lei ST. Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019 Feb 14;11:1525-1532.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- 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*. 2016; 26(1): 1–133.
- AWMSG 2017 Dostęp online: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/lenvatinib-lenvima1/>, dostęp: 04.02.2021 r.
- ESMO 2019 S Filetti, C Durante, D Hartl, S Leboulleux, L D Locati, K Newbold, M G Papotti, A Berruti, ESMO Guidelines Committee, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, *Annals of Oncology* 30: 1856–1883, 2019.
- ETA 2019 Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, Smit J. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019 Oct;8(5):227245.
- HAS 2015 Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2581320/fr/lenvima-lenvatinibinhibiteur-de-proteine-kinase, dostęp: 04.02.2021 r.
- Jarzab 2016 Jarzab B, Dedecjus M, Handkiewicz-Junak D, et al. Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. *Endokrynol Pol*. 2016; 67(1): 74–107.
- NCCN 2020 Dostęp online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 04.02.2021 r.
- NCI 2019 Dostęp online: https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq#_1, dostęp: 04.02.2021 r.
- NCPE 2015 Dostęp online: <http://www.ncpe.ie/drugs/lenvatinib-lenvima/>, dostęp: 04.02.2021 r.
- NICE 2018 Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535>, dostęp: 04.02.2021 r.

pCORD 2016	Dostęp online: https://www.cadth.ca/lenvima-differentiated-thyroid-cancer-details , dostęp: 04.02.2021 r.
SIE 2018	Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies J Endocrinol Invest. 2018 Jul;41(7):849-876
SMC 2016	Dostęp online: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenvatinib-lenvima-fullsubmission-117916/ , dostęp: 04.02.2021 r.

Pozostałe publikacje

ChPL Lenvima	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenvima, data ostatniej aktualizacji EMA: 15.01.2021 r.
ChPL Nexavar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar, data ostatniej aktualizacji EMA: 18.11.2019 r.
Fleeman 2020	Fleeman N., et al.: Lenvatinib and sorafenib for differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2020 Jan; 24(2): 1-180.
Fordham 2015	Fordham B.A, et al.: Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Patient Prefer Adherence 2015;9: 1561–72.
Gianoukakis 2016	Gianoukakis A.G., et al.: Treatment patterns, health state, and health care resource utilization of patients with radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. Cancer Management and Research. 2016; 8: 67–76.
Lenvima 2020	OT.422.118.2020, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73).
Nexavar 2018	OT.422.47.2018, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73).
Nexavar 2019	OT.4331.68.2019, Analiza weryfikacyjna : Wniosek o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle’a rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)”. OT.422.34.2019, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla) tarczycy (ICD10: C73).
Nexavar 2019	OT.422.26.2019, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73).
Obwieszczenie MZ z dn. 21.12.2020 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. (Dz.U. Min. Zdr. 2020, poz. 116).
Obwieszczenie MZ z dn. 18.02.2020 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz.Urz. Min. Zdr. 2020, poz. 11), http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2020/11/
Szczeklik 2018	Jarząb B., Płaczekiewicz-Jankowska E. Rak tarczycy. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018. Interna Szczeklika 2018, strona od 1344 do 1349.
Wilson 2017	Wilson L., et al.: Cost Effectiveness of Lenvatinib, Sorafenib and Placebo in Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2017 Aug; 27(8): 1043-1052

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lenvima stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym, [REDACTED], Warszawa 2020;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Lenvima stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym, [REDACTED], Warszawa, 2020.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Lenvima stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym, [REDACTED], Warszawa, 2020.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lenvima stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym, [REDACTED], Warszawa, 2020.
- Zał. 5. Odpowiedź na pismo OT.4331.48.2020. KP.2 z dnia 23.12.2020 r., [REDACTED], Warszawa, 2020.