

## Rekomendacja nr 17/2021

z dnia 17 lutego 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”, **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie lenwatynibu u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy jest skuteczniejsze w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo (HR= 0,21 [99% CI: 0,14-0,31]) oraz w porównaniu z sorafenibem [REDACTED]

Należy jednak zauważyć, że wnioskowanie w zakresie wyższej skuteczności lenwatynibu względem sorafenibu wiąże się z dużą niepewnością, ponieważ opiera się na przeprowadzonym porównaniu pośrednim (brak dostępnych badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje). Jednocześnie obie terapie są postępowaniem zalecanym w rekomendacjach klinicznych odnoszących się do analizowanego wskazania.

[REDACTED]  
Z kolei wyniki analizy wpływu na budżet wykazały [REDACTED]

Znacznym ograniczeniem analizy jest niepewność w zakresie przyjętej wielkości populacji pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, która w rzeczywistej praktyce może być kilkakrotnie wyższa od przedłożonych oszacowań. W związku z czym pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka jest tym bardziej uzasadnione.

Ujęto również, że aktualnie jedyną możliwością terapeutyczną dla chorych z analizowanej populacji tj. z zaawansowanym rakiem tarczycy opornym na jod radioaktywny, jest leczenie na zasadach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym także [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], zasadnym wydaje się finansowanie leku Lenvima (lenwatynib) pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka lub jego rozszerzenia o mechanizm ograniczający całkowite wydatki z budżetu płatnika z tytułu finansowania wnioskowanej technologii.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 4 mg, 30 sztuk, kod EAN: 05036519003763, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]
- Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 10 mg, 30 sztuk, kod EAN: 05036519003770, cena zbytu netto [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

### **Problem zdrowotny**

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
  - raki zróżnicowane (DTC, ang. differentiated thyroid cancer):
    - rak brodawkowy (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.

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 stosunkowo duża i w Polsce obejmuje prawdopodobnie > 20 000 osób.

Przebieg naturalny raka tarczycy ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześnie (95-98% pacjentów przeżywa co najmniej 5 lat). O ile w większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat. Około 5 – 15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI.

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

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano sorafenib.

W Polsce sorafenib jest stosowany w analizowanym wskazaniu w ramach dostępu ratunkowego.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

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

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

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową w analizach stanowią chorzy z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenwatynibu z sorafenibem w analizowanej populacji.

Do analizy klinicznej włączono następujące badania:

- SELECT – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie randomizowane porównujące lenwatynib podawany doustnie w dawce 24 mg/dobę (LEN) z placebo (PLC) u 392 chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (brodawkowaty, pęcherzykowy tarczycy);
- DECISION – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie randomizowane porównujące sorafenib w dawce 400 mg/dwa razy na dobę (SOR) z placebo (PLC) u 417 chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy zlokalizowanym lub z przerzutami (komórki brodawkowate, pęcherzykowe i Hurthle'a).

Przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem dwóch metod:

- porównanie pośrednie metodą Buchera;

Przedstawiono ponadto wyniki 3 opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia: Kawalec 2016, Yu 2019, Fleeman 2019/2020.

Do analizy efektywności praktycznej lenwatynibu wnioskodawca włączył 32 prace opisujące 29 badań dotyczących leczenia lenwatynibem pacjentów z zaawansowanym, opornym na radiojod, zróżnicowanym rakiem tarczycy.

W badaniach pierwotnych oceniono następujące punkty końcowe:

- Pierwszorzędowe:
  - przeżycie wolne od progresji (PFS);
- Pozostałe (wybrane):
  - przeżycie całkowite (OS);
  - całkowita odpowiedź (CR);

- częściowa odpowiedź (PR);
- stabilizacja choroby (SD);
- trwała stabilizacja choroby (DSD  $\geq$  23 tyg.);
- progresja choroby (PD);
- wskaźnik kontroli choroby (DCR);
- wskaźnik korzyści klinicznej (CBR);
- bezpieczeństwo leczenia.

Ocenę wiarygodności badań SELECT i DECISION przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane, natomiast przeglądy systematyczne oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

Ogólna jakość badań RCT (SELECT i DECISION) oceniona została jako wysoka (niskie ryzyko błędu systematycznego dla większości domen za wyjątkiem wysokiego ryzyka w domenie kompletności danych). Z kolei włączone przeglądy systematyczne charakteryzują się krytycznie niską (Yu 2019, Kawalec 2016) oraz niską (Fleeman 2019) jakością.

### Skuteczność

#### SELECT LEN vs PLC

Znamienne korzyści lenwatynibu względem placebo wykazano w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji: HR= 0,21 (99% CI: 0,14-0,31),  $p < 0,0001$ ;
- częściowej odpowiedzi: OR = 110,86 (95% CI: 26,82; 458,23),  $p < 0,0001$ ;
- progresji choroby: RD = -32,80 (95% CI: 41,72; -23,87),  $p < 0,0001$
- wskaźnika kontroli choroby (DCR): OR = 5,69 (95% CI: 3,43; 9,43),  $p < 0,0001$
- wskaźnika korzyści klinicznej (CBR): OR = 8,82 (95% CI: 5,47; 14,23),  $p < 0,0001$

Należy zauważyć, że w badaniu wykazano wyniki istotnie statystycznie na korzyść placebo względem lenwatynibu w zakresie stabilizacji choroby (SD) oraz trwałej stabilizacji choroby (DSD  $\geq$  23 tyg.).

#### Porównanie pośrednie LEN vs SOR

Wyniki na korzyść LEV uzyskano ponadto w zakresie odpowiedzi częściowej oraz współczynnika kontroli choroby (dla OR).

#### Kawalec 2016

W przeglądzie stwierdzono, że na podstawie obecnie dostępnych danych klinicznych lenwatynib jest bardziej skuteczny niż sorafenib w terapii RR-DTC. Profil bezpieczeństwa leków był akceptowalny i porównywalny.

#### Yu 2019

Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych była różna dla obu leków. U pacjentów w grupie sorafenibu odnotowano znacznie większą częstość występowania 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.

#### Fleeman 2019

Potwierdzono, że zarówno LEN, jak i SOR poprawiają medianę PFS w porównaniu z placebo: 18,3 m-ca (LEN) vs 3,6 m-ca (PLC) i 10,8 m-ca (SOR) vs 5,8 m-ca (PLC).

Wykorzystując dane OS skorygowane o crossover, autorzy badania stwierdzili statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów leczonych LEN w porównaniu chorymi otrzymującymi placebo (SELECT), nie przedstawiono takich wniosków dla SOR względem placebo (DECISION).

Lenwatynib i sorafenib wiązały się z wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych (AE) i konieczne było zmniejszenie dawki u ponad 60% pacjentów.

#### *Skuteczność praktyczna*

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.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Badanie SELECT

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 (67,8%), biegunka (59,4%), zmęczenie lub osłabienie (59,0%), zmniejszenie apetytu (50,2%), zmniejszenie masy ciała (46,4%) i nudności (41,0%).

Przerwanie stosowania leku z powodu zdarzeń 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.

##### 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.

Do najważniejszych poważnych działań niepożądanych zaliczono: niewydolność nerek i zaburzenia ich czynności, niewydolność serca, zakrzepy w tętnicach prowadzące do udaru mózgu lub zawału serca, krwawienie w mózgu, „zespół tylnej odwracalnej encefalopatii” charakteryzujący się bólem głowy,

splątaniem, drgawkami i utratą wzroku, niewydolność wątroby, encefalopatia wątrobowa (uszkodzenie mózgu spowodowane niewydolnością wątroby), udar i zawał serca.

#### FDA

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych lenwatynibem z HCC ( $\geq 20\%$ ) 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.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lenwatynib z sorafenibem, wobec czego wnioskowanie bazuje na wynikach porównania pośredniego.

Ponadto na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej mają wpływ m.in. następujące ograniczenia:

- inne kryteria włączenia chorych do badań SELECT i DECISION (np. w badaniu SELECT dopuszczalne było włączenie pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię przeciw VEGF);
- wysoka heterogeniczność włączonych badań pod względem charakterystyki populacji, okresu aktywnej terapii;
- celem badania SELECT była ocena efektywności lenwatynibu w populacji chorych z przerzutowym i miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy (występowanie choroby przerzutowej raportowano u 99% pacjentów, zatem populacja w badaniu nie w pełni odzwierciedla populację wnioskowaną);
- we włączonych badaniach u pacjentów z progresją dopuszczalne było zastosowanie innego leczenia przeciwnowotworowego;
- protokół badań SELECT oraz DECISION pozwalał na ciągłe stosowanie leków, nawet po progresji choroby.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted content]

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 PLN (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (37 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i z perspektywy wspólnej: płatnika oraz świadczeniobiorcy (wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ, dlatego odstąpiono od ich przedstawiania).

W analizie uwzględniono następujące koszty medyczne:

- 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 [redacted];
- opiekę terminalną;
- leczenie zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii LEN i SOR zaczerpnięto z badań włączonych do AKL.

Mając na względzie powyższe założenia inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Uwzględniając powyższe wartości ICUR progowa cena zbytu netto przy aktualnym progu opłacalności wynosi odpowiednio:

[redacted]



### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ głównie brak badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą z komparatorem, co przekłada się na ograniczoną wiarygodność danych wejściowych do modelu.

### *Obliczenia własne Agencji*

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie*

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej. Wyniki analizy z obu perspektyw były zbliżone.

W analizie uwzględniono koszty określone w oparciu o model ekonomiczny oraz [REDACTED]

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib) wiązać się będzie [REDACTED]

#### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków [REDACTED]. Alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji testowane w analizie wariantów skrajnych oraz oszacowaniach własnych Agencji miały istotny wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

Należy również zwrócić uwagę, iż nie tylko sorafenib, ale też lenwatynib jest opcją terapeutyczną aktualnie refundowaną na zasadach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W analizie założono jednak, że nie ma pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

#### *Obliczenia własne Agencji*

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

## Uwagi do programu lekowego

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na założeniu, że nastąpi obniżenie limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji czynnej – dazatynibu.

W analizie założono konserwatywnie minimalny poziom 25% oszczędności wynikający z redukcji łącznej kwoty refundacji przeznaczony na lek oryginalny. Przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przedstawiono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwa Naukowe (Jarząb 2018);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2019);
- European Thyroid Association (ETA 2019);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020);
- National Cancer Institute (NCI 2018);
- Włoskie Towarzystwa Naukowe (SIE 2018);
- American Thyroid Association (ATA 2015).

Wszystkie wytyczne wskazują lenwatynib jako terapię zalecaną bądź możliwą do zastosowania w leczeniu chorych 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 w Unii Europejskiej (procedura centralna). Najnowsze amerykańskie wytyczne NCCN 2020, określają lenwatynib jako terapię preferowaną w stosunku do sorafenibu.

#### *Rekomendacje refundacyjne*


W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do stosowania lenwatynibu w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym.

W pozytywnych rekomendacjach (NICE 2018, SMC 2016, AWMSG 2017, HAS 2015) wskazywano, że lenwatynib i sorafenib stanowią jedyne opcje leczenia dla pacjentów z progresywnym, miejscowo

zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na terapię jodem radioaktywnym. Wskazywano również na przewagę lenwatynibu nad placebo.

W pozytywnej warunkowo kanadyjskiej rekomendacji (pCORD 2016) zwrócono uwagę, że zaleca refundacja lenwatynibu jest zasadna, ale istnieje konieczność poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.

Ponadto w irlandzkiej rekomendacji NCPE z 2015 roku poinformowano, że zalecana jest pełna ocena HTA w celu określenia efektywności kosztowej lenwatynibu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Lenvima (lenwatynib) jest finansowany w  krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.763.2020.17.KK, PLR.4500.762.2020.17.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 17/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”
2. Raport nr OT.4331.48.2020 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”