



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Lenvima (lenwatynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie raka wątrobowokomórkowego
(ICD-10 C 22.0)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.52.2020

Data ukończenia: 25.02.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eisai GmbH

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ADRReports	europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (European database of suspected adverse drug reaction reports)
AE	analiza ekonomiczna
AE	Zdarzenia niepożądane
AFP	Alfa-fetoproteina
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
a-HCC	zaawansowany rak wątrobowokomórkowy (advanced HCC)
AKL	analiza kliniczna
ALBI	współczynnik albumina-bilirubina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer
BIA	analiza wpływu na budżet
Bil	bilirubina
BP	ciśnienie krwi (blood pressure)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
cTACE	konwencjonalna chemoembolizacja (conventional TACE)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
dSD	trwała stabilizacja choroby
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Skala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HR	ryzyko względne/współczynnik ryzyka (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (international normalised ratio)
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCL	najniższa wartość przedziału ufności (lower CL)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LEN	lenwatynib
mALBI	zmodyfikowany współczynnik albumina-bilirubina
mRECIST	zmodyfikowane kryteria odpowiedzi w guzach litych (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat for an additional beneficial outcome)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to treat for an additional harmful outcome)
NYHA	New York Heart Association
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	odpowiedź obiektywna (objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
p	istotność statystyczna
PFS	przeżycie bez progresji choroby (progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PSCs	kolaterale wrotno-systemowe (portosystemic collaterals)
PT	protrombina
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia (quality of life)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
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)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)

SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
STRAE	poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (serious treatment related adverse events)
TACE	chemoembolizacja (transcatheter arterial chemoembolization)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent 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
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment related adverse events)
TTP	czas do progresji (time to progression)
UCL	najwyższa wartość przedziału ufności (upper CL)
u-HCC	nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy (unresectable HCC)
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 (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)
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.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
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	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	60
5.4.	Komentarz Agencji	60
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	61
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	69
6.4.	Komentarz Agencji	69
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	70
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	71
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	72
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	73
11.	Kluczowe informacje i wnioski	74
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	76
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	77
14.	Źródła.....	78
15.	Załączniki.....	81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.12.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.764.2020.27.MO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 4 mg, 30, szt., kod EAN: 05036519003763
 - Wnioskowane wskazanie:
 - w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 4 mg, 30, szt. –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego.
-

Podmiot odpowiedzialny

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Niemcy

Wnioskodawca

EWOPHARMA AG Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Leszno 14

01-192 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.12.2020 r., znak PLR.4500.764.2020.27.MO (data wpływu do AOTMiT 21.12.2020 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 objęcia refundacją produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.01.2021 r., znak OT.4331.52.2020.KSM.7. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 12.02.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Lenwatynib, Lenvima w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, maj 2019 r.,
- Analiza efektywności klinicznej. Lenvima (lenwatynib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, maj 2019 r.,
- Analiza ekonomiczna. Lenwatynib (Lenvima) w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. [REDACTED] HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, maj 2020 r.,
- Analiza wpływu na budżet. Lenwatynib (Lenvima) w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. [REDACTED] HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, czerwiec 2020 r.,
- Odpowiedź na pismo OT.4331.52.2020.KSM.7 z dnia 22.01.2021 r. Lenwatynib (Lenvima) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. [REDACTED] HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, luty 2021 r.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lenvima, kapsułki twarde, 4 mg, 30, szt., kod EAN: 05036519003763
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE29.
Substancja czynna	lenwatynib
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”
Dawkowanie	Zgodne z ChPL Lenvima
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lenwatynib 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 α , KIT oraz RET. Ponadto lenwatynib wykazał selektywne, bezpośrednie działanie antyproliferacyjne w liniach komórek wątrobowych zależnych od aktywacji sygnalizowania FGFR, co wiąże się z hamowaniem sygnalizowania FGFR przez lenwatynib.

Źródło: ChPL Lenvima <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima> (data ostatniej aktualizacji: 15.01.2021 r.)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Keytruda>

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	28 maja 2015 r., Europejska Agencja Leków
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Lenvima jest wskazany do: <ul style="list-style-type: none"> 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
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)

Źródło: ChPL Lenvima <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima> (data ostatniej aktualizacji: 15.01.2021 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia, lenwatynib (produkt leczniczy Lenvima), nie podlegała wcześniej ocenie w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Poprzednie oceny wnioskowanej technologii przez Agencję dotyczyły wskazań:

	<p>wątrobowokomórkowego;</p> <p>10) u kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży na podstawie testu ciążowego.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<p>1) brak udokumentowanego rozpoznania raka wątrobowokomórkowego zgodnie z kryteriami włączenia;</p> <p>2) przebyta chemioterapia lub innego rodzaju farmakologiczne leczenie przyczynowe z powodu raka wątrobowokomórkowego;</p> <p>3) możliwość zastosowania leczenia miejscowego raka wątrobowokomórkowego;</p> <p>4) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;</p> <p>5) zajęcie przez nowotwór pozawątrobowego odcinka żyły wrotnej</p> <p>6) stan sprawności 2-4 według WHO;</p> <p>7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</p> <p>8) stan po transplantacji wątroby</p> <p>9) obecność istotnych schorzeń współistniejących określonych w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją;</p> <p>10) stosowanie leków przeciwzakrzepowych wymagających monitorowania INR (możliwe stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej)</p> <p>11) ciąża lub okres karmienia piersią;</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p>
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	<p>1) progresja choroby w trakcie stosowania leku (wg RECIST 1.1);</p> <p>2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafen b lub lenwatynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją</p> <p>4) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.</p> <p>5) wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 2. lub 3. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1 według kryteriów CTC-AE w wersji 4.03.)</p> <p>6) utrzymujące pogorszenie się stanu sprawności do stopnia 3-4 wg WHO;</p> <p>7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>8) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku.</p>
Dawkowanie w programie lekowym	<p>Lenwatynib – maksymalna całkowita dawka dobową 8 mg u pacjentów o masie ciała <60 kg i 12 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg.</p> <p>Dawkowanie, modyfikacja dawkowania, sposób oraz rytm podawania zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją.</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<p>1) potwierdzenie raka wątrobowokomórkowego histologiczne lub cytologiczne lub radiologiczne przy pomocy kontrastowej trójfazowej dynamicznej CT lub MRI (u pacjentów z marskością wątroby);</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, wapnia, białka, glukozy, albumin, AFP w surowicy;</p> <p>4) oznaczenie antygenu HBS oraz przeciwciał anty-HCV w surowicy;</p> <p>5) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego;</p> <p>6) tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej;</p> <p>7) RTG klatki piersiowej;</p> <p>8) EKG;</p> <p>9) próba ciążowa (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>10) pomiar ciśnienia tętniczego.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane):</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny w surowicy, pomiar ciśnienia tętniczego, inne - w razie wskazań klinicznych; <p>2) nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane):</p> <ol style="list-style-type: none"> oznaczenie poziomu AFP w surowicy, oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, tomografia komputerowa jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej, EKG, inne badania – w razie wskazań klinicznych; <p>3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> oznaczenie poziomu AFP w surowicy, oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, tomografia komputerowa jamy brzusznej,

	d) RTG klatki piersiowej, e) EKG.
--	--------------------------------------

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej oraz poziomu odpłatności.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Uważa się, że czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym: środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne, alkohol) i palenie tytoniu. Inne czynniki ryzyka rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne (niedobór $\alpha 1$ –antytrypsyny, hemochromatoza, porfiria późna skórna) i cukrzyca.

W marskiej wątrobie HCC rozwija się etapowo – od guzków regeneracyjnych i hiperplastycznych (o średnicy ~ 1 mm), poprzez guzki dysplastyczne (3-15 mm) do zmian nowotworowych (przy średnicy guza <1 cm ryzyko, że doszło do rozwoju HCC, wynosi 10-50%). HCC cechuje szczególna skłonność do tworzenia ognisk satelitarnych.

Klasyczna postać HCC w nieuszkodzonej wątrobie występuje rzadko; większość przypadków bez marskości wątroby to tzw. wariant włóknisto-blaszkowy HCC (ang. fibrolamellar carcinoma), rozwijający się głównie u młodych ludzi (w wieku 20-30 lat), bez związku z zakażeniem wirusami hepatotropowymi; nie towarzyszy mu zwiększone stężenie AFP w surowicy. Ta postać stanowi 1-9% wszystkich HCC.

Źródło: Szczeklik 2017

Etiologia i patogenezę

Około 90% wszystkich przypadków HCC wiąże się ze znanymi czynnikami ryzyka, z których najważniejszymi są:

- marskość wątroby,
- przewlekłe zakażenia HBV i HCV,
- regularne spożywanie alkoholu,
- długotrwała ekspozycja na aflatoksyny i preparaty hormonalne (anaboliki, środki antykoncepcyjne).

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że u 1/3 chorych z marskością wątroby wystąpi HCC, z czego u 1–8% w ciągu roku (w zakażeniu HBV i HCV — odpowiednio 2% i 3–8% chorych). Ryzyko rozwoju HCC jest większe u chorych z trombocytopenią i obecnością żyłaków przełyku oraz mężczyzn i osób starszych. Ryzyko wystąpienia HCC jest również związane z wartością ciśnienia wrotnego oraz zaawansowaniem włóknienia wątroby w pomiarach elastograficznych. Maksymalnie 15% przypadków HCC można przypisać innym czynnikom etiologicznym, które najczęściej prowadzą również do marskości wątroby. Należą do nich:

- alkoholizm,
- dziedziczne choroby metaboliczne (np. hemochromatoza lub niedobór alfa-1-antytrypsyny oraz zespół metaboliczny odpowiedzialny za występowanie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby).

Za czynniki ryzyka HCC uznano:

- otyłość,
- cukrzycę,
- stłuszczenie wątroby.

Nie wyjaśniono jednak dotąd mechanizmu udziału wymienionych stanów w powstawaniu tego raka. Stłuszczenie wątroby wydaje się dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia nowotworu u osób z wirusowymi zapaleniami wątroby.

Źródło: Krawczyk 2015; EASL 2018

Ocena stadium zaawansowania

Zaawansowanie HCC mierzone jest przy pomocy klasyfikacji barcelońskiej (tabela poniżej).

Tabela 5. Klasyfikacja Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) chorych na raka wątrobowokomórkowego (HCC) wraz z ocenianymi parametrami [Krzakowski 2009]

Stopień	Oceniane parametry
0- Bardzo wczesny	
A- Wczesny	Naciekanie żyły wrotnej, przerzuty, patomorfologia, klasyfikacja według Okuda*
B- Średnio zaawansowany	Klasyfikacja Child-Pugh, nadciśnienie wrotne, stężenie bilirubiny
C- zaawansowany	Stopień sprawności (0–5) według skali WHO
D- końcowy	

*nowotwór zajmuje < lub > niż 50% mięszu wątroby; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Ocena w skali Childa-Pugha określa rokowanie oraz konieczność przeprowadzenia przeszczepienia przy przewlekłej chorobie wątroby. Skala ta stosowana jest w odniesieniu do wszystkich przewlekłych chorób wątroby, nie tylko w odniesieniu do raka. Przy ocenie tej brany jest pod uwagę stopień nagromadzenia płynu w jamie brzusznej nazywany wodobrzuszem, zawartość albumin i bilirubiny we krwi, efektywność procesu krzepnięcia krwi oraz występowanie encefalopatii.

Źródło: Krzakowski 2009, Child 1964; Pugh 1973

Epidemiologia

HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest ok 3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 mężczyzn/rok). W różnych krajach świata występuje z różną częstością, np. w Azji Południowo-Wschodniej ~30/1000 000 mężczyzn i ~13/1000 000 kobiet, a w Europie, Ameryce i Australii – 2-5/1000 000 u obu płci.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu Globocan 2018, w 2018 roku chorobowość roczna raka wątroby (kod ICD-10: C.22) w Polsce wynosiła 579 dla mężczyzn i 366 dla kobiet, 3-letnia – 950 dla mężczyzn i 596 dla kobiet, natomiast 5-letnia wynosiła 1106 dla mężczyzn i 707 dla kobiet.

Tabela 6. Chorobowość nowotworów złośliwych wątroby (ICD-10: C.22) w Polsce

Chorobowość	Roczna	3-letnia	5-letnia
Mężczyźni	579	950	1106
Kobiety	366	596	707
Ogółem	945	1546	1813

Dane z 2018 roku z raportu Globocan 2018 stanowią prognozowane szacunki rozpowszechnienia na 2018 r. Zostały obliczone przy użyciu współczynników płci, miejsc i wieku charakterystycznych dla zapadalności i rozpowszechnienia w krajach skandynawskich w latach 2000-2009. Ponieważ przeżycie jest na ogół niskie w przypadku raka wątroby, wartość HDI (wskaźnik rozwoju społecznego, ang. Human Development Index) została ustawiona na minimalną wartość (0,9). Ze względu na fakt, iż są to estymacje, należy je traktować z ostrożnością

Źródło: Szczeklik 2017, Globocan 2018

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

U większości chorych w wywiadzie występuje przewlekłe uszkodzenie mięszu wątroby. Wczesne postaci HCC rozpoznaje się podczas badań przesiewowych. Objawy zaawansowanego raka obejmują:

- postępujące wyniszczenie;
- ból brzucha;
- uczucie pełności w nadbrzuszu;
- brak apetytu;
- powiększenie obwodu brzucha związane z wystąpieniem wodobrzusza;
- obrzęki kończyn dolnych;
- żółtaczkę;
- gorączkę;
- krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Nagle pojawienie się u chorego z marskością nieobserwowanego dotąd objawu może nasuwać podejrzenie HCC. Występowanie jednego lub jednocześnie kilku wyżej wymienionych objawów świadczy przeważnie o znacznym zaawansowaniu choroby.

HCC niekiedy ujawnia się krwotokiem do jamy otrzewnej lub do wnętrza guza (u 5-15% chorych). Nagły, silny ból brzucha jest wynikiem krwawienia do guza i nagłego napięcia torebki Glissona wskutek powiększania się wątroby. Niedrożność żyły wrotnej lub jej zakrzepica (zdarza się u 10-20% chorych z guzem ≥ 2 cm, do 50% chorych z guzem > 5 cm) manifestuje się gwałtownym narastaniem wodobrzusza i krwotokami z żyłaków przełyku, a także powoduje pojawienie się nowych ognisk HCC w miększu wątroby. Rzadziej (2-3% chorych) obserwuje się naciekanie żył wątrobowych i wrastanie czopu nowotworowego do żyły głównej dolnej, a nawet do prawego przedsionka serca. Sporadycznie (1-2% przypadków) HCC daje objawy związane z uciskiem lub naciekaniem przewodów żółciowych, a nawet może doprowadzić do zamknięcia światła dróg żółciowych.

Przerzuty odległe stwierdza się najczęściej w płucach i węzłach chłonnych, rzadziej w kościach, mózgu, nerkach, nadnerczach, śledzionie, otrzewnej, opłucnej i trzustce.

Rokowanie u pacjentów z zaawansowanym HCC jest złe, w przypadku większości pacjentów wynosi krócej niż 12 miesięcy. Pierwotny rak wątroby jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Przeżycie zmniejsza się wraz z postępowaniem choroby, a tylko 3,1% pacjentów z odległymi przerzutami przeżywa więcej niż 5 lat.

Źródło: Szczeklik 2016, Globocan 2018

Leczenie i cele leczenia

Podstawową metodą leczenia raka wątrobowokomórkowego jest chirurgia. We wczesnych stadiach choroby możliwa jest resekcja, jednakże w przypadku marskiej wątroby niezbędna jest wiarygodna ocena czy pozostawiony miąższ będzie adekwatny do podjęcia swojej funkcji. U pacjentów spełniających tzw. kryteria mediolańskie rozważa się transplantację narządu, co stanowi radykalną metodę leczenia zarówno nowotworu, jak i marskości. W przypadku chorych u których istnieją przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego lub u chorych oczekujących na przeszczep czy resekcję (tzw. leczenie pomostowe) zastosowanie znajdują metody miejscowej ablacji: termicznej prądem wysokiej częstotliwości (RFA, radiofrequency ablation), laserowej, krioablacji czy chemoembolizacji tętniczej (TACE, transarterial chemoembolization).

Radioterapia w leczeniu raka wątrobowokomórkowego RCC ma ograniczone zastosowanie z uwagi na możliwość wystąpienia zespołu RILD (Radiation Induced Liver Disease), czyli indukowaną przez radioterapię postać podostrego uszkodzenia wątroby. Rozwój technik zwiększających precyzję podania dawki terapeutycznej pozwala jednak na ochronę tkanek zdrowych i ograniczenie działań niepożądanych. Radioterapię można rozważyć również w przypadku leczenia przerzutów raka wątrobowokomórkowego do innych narządów.

Do leczenia systemowego w przypadku raka wątroby kwalifikowani są głównie chorzy, u których nie jest możliwe leczenie miejscowe lub pacjenci mający progresję po leczeniu miejscowym. Schematy klasycznej chemioterapii (doksorubicyna, pochodne platyny, fluoropirymidyn, GCB, antracykliny) nie poprawiają istotnie rokowania i wiążą się z toksycznością.

Lekiem celowanym o udowodnionej skuteczności, akceptowalnej toksyczności oraz rekomendowanym w pierwszym rzucie leczenia raka wątrobowokomórkowego jest sorafenib – inhibitor kinaz o działaniu przeciwproliferacyjnym i przeciwangiogennym.

Źródło: Hartke 2017, Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

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

Tabela 7. Oszacowania własne ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków 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
Liczba wszystkich chorych na raka wątrobowokomórkowego	Informacje na temat chorobowości –	1400	80%	Oszacowanie własne

	Krajowy Rejestr Nowotworów			
Liczba chorych na raka wątrobowokomórkowego <u>bez</u> przerzutów poza wątrobę	Informacje na temat chorobowości – Krajowy Rejestr Nowotworów	800	80%	Oszacowanie własne
Liczba chorych na raka wątrobowokomórkowego <u>z</u> przerzutami poza wątrobę	Informacje na temat chorobowości – Krajowy Rejestr Nowotworów	600	100%	Oszacowanie własne

Dane z bazy NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach rozpoznania ICD-10: C22.0 według danych pochodzących z bazy NFZ. Należy nadmienić, iż w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” są leczeni wyłącznie pacjenci z nieobecnością przerzutów poza wątrobę.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych z bazy NFZ

Populacja	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020*
Rozpoznanie ICD-10: C22.0	2099	2303	2385	2582	2523	2697	1678
Leczeni w programie lekowym B.5.	215	256	314	317	294	312	232

*dane dotyczą okresu od początku stycznia do końca czerwca

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Association for the Study of the Liver (EASL)
- European Society For Medical Oncology (ESMO)
- American Association for the Study of Liver Diseases
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- Alberta Health Services (AHS)
- Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SHPTG)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)

Wyszukiwanie przeprowadzono w 15.01.2021 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EASL 2018 (Europa)	<p>Terapie ogólnoustrojowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ I linia terapii <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib jest standardową terapią ogólnoustrojową pierwszego rzutu w HCC. Jest wskazany dla pacjentów z dobrze zachowaną funkcją wątroby (Child-Pugh A) i zaawansowanymi guzami (BCLC-C) lub guzami wcześniejszego stadium postępującymi po terapii loco-regionalnej lub u pacjentów niekwalifikujących się do terapii loco-regionalnych (jakość dowodów wysoka; zalecenie silne). Brak jest zaleceń u pacjentów z klasą B w skali Child-Pugh, chociaż badania kohortowe wykazały u pacjentów bez dekompensacji wątroby podobny profil bezpieczeństwa, jednak wyn ki skuteczności z badań u pacjentów w klasie Child-Pugh B były niezadowolające.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Lenvatynib wykazał nie gorszą skuteczność od sorafenibu i jest również zalecany w leczeniu pierwszego rzutu HCC. Jest wskazany u pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby (klasa A wg Childa-Pugha), dobrym stanem sprawności i zaawansowanymi nowotworami - BCLC-C bez inwazji żyły wrotnej głównej - lub pacjentów z guzami wcześniejszego stadium postępującymi po terapii loko-regionalnej (jakość dowodów wysoka, zalecenie silne). <p>Nie zaleca się leczenia, w przypadku którego nie udało się osiągnąć punktów końcowych w badaniach z randomizacją. Konieczne są dalsze badania kliniczne, aby potwierdzić tezy <i>non-inferiority</i> lub wszelkie trendy większej skuteczności zidentyfikowane w analizach podgrup (jakość dowodów wysoka). Radioembolizacja TARE (transarterial radioembolization), w połączeniu z systemową terapią jest badana. Pacjenci w stadium BCLC-D, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia wątroby, powinni otrzymywać leczenie paliatywne, w tym leczenie bólu, żywienie i wsparcie psychologiczne. Zasadniczo nie należy ich brać pod uwagę w badaniach klinicznych (jakość dowodów niska, zalecenie silne).</p> <p><i>Jakość dowodów: wysoka - dane pochodzące z metaanaliz lub przeglądów systematycznych lub z (wielu) randomizowanych badań o wysokiej jakości - dalsze badania raczej nie zmienią naszego zaufania do oszacowania korzyści i ryzyka umiarkowana - dane pochodzące z pojedynczych RCT lub licznych badań nierandomizowanych - dalsze badania (o ile zostaną przeprowadzone) mogą mieć pewien wpływ na naszą pewność co do oszacowania korzyści i ryzyka i mogą zmienić oszacowania niska - małe badania, retrospektywne badania obserwacyjne, rejestry - jakiegokolwiek oszacowanie efektów jest obciążone niepewnością. Siła zalecenia: silne - słownictwo związane z siłą zalecenia: „należy”, „powinno się”, „EASL rekomenduje” słabe - słownictwo związane z siłą zalecenia: „można”, „EASL sugeruje”.</i></p>
<p>ESMO 2018, up-date 2019, up-date 2020 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia w przypadku zaawansowanego HCC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ I linia terapii <ul style="list-style-type: none"> • Nie wykazano, żeby chemioterapia poprawiała przeżywalność w badaniach z randomizacją i nie jest zalecana jako standard leczenia [II, C]. • Sorafenib to standard opieki nad pacjentami z zaawansowanym HCC i chorymi w stopniu pośrednim (BCLC B), którzy nie kwalifikują się do terapii loko-regionalnych lub mają progresję pomimo terapii loko-regionalnych. Jest zalecany u pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby i ECOG PS 0-2 [I, A]. • Lenvatynib wykazał nie mniejszą skuteczność w porównaniu z sorafenibem i można go uznać za leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym HCC bez inwazji żyły wrotnej, inwazji kanałów żółciowych i $\geq 50\%$ zajęcia guzem całkowitej objętości wątroby, do czasu rejestracji EMA [I, A]. <p><i>Kategorie dowodów:</i> I – dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych, II – dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii lub na metaanalizie badań z heterogennymi grupami chorych, III – prospektywne badania kohortowe</p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i> A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie, B – silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie, C – wystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad, opcjonalne.</p>
<p>AHS 2020 (Kanada)</p>	<p><u>Zalecenia w przypadku zaawansowanego HCC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wymagania w stosunku do stanu pacjenta: dobry stan sprawności (ECOG 0, 1 lub 2); dobrze skompensowana czynność wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). • Wymogi dotyczące nowotworu: choroba nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego lub miejscowego. • Cele: utrzymanie lub poprawa jakości życia pacjenta (kontrola lub opóźnienie wystąpienia objawów związanych z nowotworem); w miarę możliwości – przedłużenie życia. • Zalecenia: leczenie pierwszego rzutu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ sorafenib, ✓ lenwatynib ✓ lub uczestnictwo w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne.
<p>AASLD 2018 (USA)</p>	<p><u>Terapia systemowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ I linia terapii <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib jest lekiem pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym HCC. • Zalecane jest stosowanie terapii ogólnoustrojowej u pacjentów z marskością wątroby Child-Pugh typu A lub u dobrze wyselekcjonowanych pacjentów z marskością wątroby typu B wg Child-Pugh oraz zaawansowanym HCC z inwazją makronaczyniową i / lub chorobą przerzutową (jakość dowodów: umiarkowana; zalecenie silne). • TARE oparte na mikrosferach można uznać za opcję dla pacjentów z zaawansowanym HCC. Jednak konieczne są dalsze badania (jakość dowodów niska; zalecenie silne). <p>W zakresie lenwatyn bu, w dokumencie pojawia się informacja, iż lenwatynib nie jest na chwilę publikacji rekomendacji zatwierdzonej do leczenia HCC, jednak trwają badania III fazy porównujące lenwatyn b lub</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>niwolumab z sorafenibem, mające na celu poprawę przeżycia u pacjentów z zaawansowanym HCC z przerzutami (NCT01761266 i NCT02576509).</p> <p><i>Jakość dowodów i siła zaleceń oceniane w skali GRADE.</i></p>
NCCN 2020	<p>W przypadku nieoperacyjnego HCC preferowaną terapią jest terapia lokoregionalna: ablacja, terapie ukierunkowane na tętnice, radiacja. Inne opcje terapeutyczne obejmują badania kliniczne, najlepsze leczenie wspomagające lub terapię systemową.</p> <p>W przypadku choroby HCC z przerzutami lub choroby rozlegle obciążającej wątrobę nowotworem zaleca się badania kliniczne, najlepsze leczenie wspomagające lub terapię systemową. W ramach terapii systemowej preferowane leczenie to</p> <ul style="list-style-type: none"> • sorafenib (Child-Pugh klasa A [kategoria 1] lub B7) • lenwatynib (tylko klasa A wg Child-Pugh) [kategoria 1] • atezolizumab w połączeniu z bewacyzumabem (tylko klasa A wg Child-Pugh) [kategoria 1]. <p>Inne użyteczne leczenie w niektórych sytuacjach to niwolumab [kategoria 2B] i schemat FOLFOX [kategoria 2B].</p> <p><i>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej</i> <i>Kategoria: 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN 2B – rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCCN 3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.</i></p>
SHPTG 2016* (Polska)	<p>Przedstawione zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia HCC są oparte na rekomendacjach panelu ekspertów European Association for the Study of the Liver (EASL) i European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) z 2012 roku, a więc przed datą rejestracji lenwatynibu w leczeniu HCC.</p> <p><u>Leczenie systemowe i paliatywne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sorafenib jest metodą systemowego leczenia pierwszej linii chorych z zaawansowanym HCC (BCLC -C) i dobrą funkcją wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha). Lek jest także zalecany w przypadku progresji nowotworu pierwotnie leczonego metodami loko-regionalnymi. <p>Nie ma obecnie markerów serologicznych ani molekularnych przewidujących odpowiedź na leczenie sorafenibem.</p> <p>Chorzy w stadium guza BCLC -D powinni zostać poddani opiece paliatywnej obejmującej leczenie przeciwbólowe oraz opiekę dietetyka i psychologa. Nie należy włączać pacjentów w tym stadium choroby do badań klinicznych.</p> <p>Radioterapia może być stosowana u chorych z przerzutami raka w kościach (leczenie paliatywne zmniejszające nasilenie bólu).</p> <p>Tamoksyfen, immunoterapia, statyny, leki przeciwandrogenowe i ziołowe nie są zalecane w leczeniu HCC.</p>
PTOK 2013, up-date 2015 (Polska)	<p>Przedstawione zalecenia dotyczące leczenia HCC pochodzą z 2015 roku czyli przed datą rejestracji lenwatynibu w leczeniu HCC.</p> <p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</u></p> <p>Jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia, jest sorafenib (800 mg dziennie doustnie w 2 dawkach). Jego skuteczność w porównaniu z placebo u chorych w dobrym stanie sprawności (stopnie 0–1 wg klasyfikacji WHO) i z zachowaną funkcją wątroby (kategoria A wg skali Childa-Pugha) wykazano w dwóch próbach z losowym doбором chorych. Retrospektywne analizy wykazują zgodnie, że osoby z rozsiewem pozawątrobowym odnoszą mniejszą korzyść z zastosowania sorafenibu w porównaniu z chorymi z nowotworem ograniczonym do tego narządu.</p> <p>Niewydolność wątroby (kategoria C wg skali Childa-Pugha) wyklucza aktywne leczenie systemowe; w takim przypadku jedyną opcją terapeutyczną jest staranne postępowanie objawowe.</p> <p>Nie ustalono zalecanego sposobu prowadzenia obserwacji po leczeniu radykalnym. Badania dodatkowe wykonuje się w zależności od występujących objawów klinicznych.</p>

* dostępna jest także publikacja „Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) dotyczące opieki hepatologicznej w dobie epidemii COVID-19” z 2020 r. <http://www.ptg-e.org.pl/Rekomendacje-Sekcji-Hepatologicznej-Polskiego-Towarzystwa-Gastroenterologii-PTG-E-dotyczace-opieki-hepatologicznej-w-dobie-epidemii-COVID-19,303.html>

TARE – radioembolizacja

Standardową terapią systemową pierwszego rzutu (w przypadku zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego z dobrze zachowaną funkcją wątroby (Child-Pugh A)), wymienianą przez większość wytycznych klinicznych jest sorafenib. Wśród najnowszych wytycznych (NCCN 2020, AHS 2020, ESMO 2018/2019/2020, EASL 2018) jako leczenie pierwszego rzutu obok sorafenibu wymieniony jest również lenwatynib. Wytyczne wskazują na porównywalną skuteczność lenwatynibu, który potencjalnie może być stosowany zamiennie z sorafenibem.

W części wytycznych klinicznych brak jest informacji na temat lenwatynibu, jednakże należy wziąć pod uwagę fakt, iż lenwatynib został zarejestrowany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w 2018 roku.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano opinię od jednego eksperta.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Opinia eksperta:	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej			
Technologie opcjonalne	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Uzasadnienie
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
	W leczeniu raka wątrobowokomórkowego <u>bez przerzutów poza wątrobę</u>			
	sorafenib	60%	20%	<i>Lenwatynib-podobna skuteczność i ogólnie lepsza tolerancja w porównaniu do sorafenibu</i>
	W leczeniu raka wątrobowokomórkowego <u>z przerzutami poza wątrobę</u>			
	/ - /			
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Niewielki odsetek odpowiedzi (poniżej 10%) i niepożądane objawy podczas leczenia sorafenibem.</i>			
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Wykrywanie raka wątrobowokomórkowego w stadium mniej zaawansowanym przez wprowadzenie nadzoru ultrasonograficznego chorych z marskością wątroby (podstawowy czynnik raka wątrobowokomórkowego)</i>			
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie wskazują</i>			
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Nie wskazują</i>			
Istnienie grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (subpopulacje): która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chorzy z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C.</i>			
Istnienie grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (subpopulacje): która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie istnieją</i>			
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby uznawane za istotne kliniczne punkty końcowe	Istotny kliniczny punkt końcowy		Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	
	<ul style="list-style-type: none"> - wydłużenie czasu życia wolnego od progresji choroby w porównaniu do postępowania objawowego - wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do postępowania objawowego - poprawa jakości życia w porównaniu do postępowania objawowego 		<ul style="list-style-type: none"> - 3 miesiące - 5 miesięcy - znamiennej różnica w zakresie ogólnej jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EORCT 	

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 11), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C22.0 są:

- w programie lekowym B.5. „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”:
 - sorafenib
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C22.0:
 - karboplatyna
 - cisplatyna
 - cyklofosfamid
 - dakarbazyna
 - doksorubicyna
 - etopozyd
 - fluorouracyl
 - ifosfamid
 - irynotekan
 - mitomycyna
 - winokrystyna
 - winorelbina.

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	„Zgodnie z zapisami wytycznych klinicznych, w pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego stosuje się sorafenib. Jest to także substancja refundowana obecnie w warunkach polskich w analizowanym wskazaniu.”	Wybór zasadny. Wymieniona technologia stanowi aktualną praktykę kliniczną w analizowanym wskazaniu.

Komentarz Agencji:

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (NCCN 2020, AHS 2020, ESMO 2018/2019/2020, EASL 2018) jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z dobrze zachowaną funkcją wątroby (Child-Pugh A) rekomendowane jest zastosowanie sorafenibu. Jednakże należy mieć na uwadze, iż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia aktualnym na dzień złożenia wniosku (oraz bieżącym) sorafenib jest refundowany w ramach programu lekowego B.5 wyłącznie u pacjentów z nieobecnością przerzutów poza wątrobą.

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo dot. niespełnienia wymagań minimalnych podkreśla istotność wiedzy klinicznej w zakresie leczenia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym oraz zwraca uwagę, iż sorafenib jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach RDTL.

Komentarz Agencji:

Sorafenib był oceniany w ramach RDTL w I linii leczenia HCC (BIP: 190/2020). Opinia Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji była pozytywna.

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 była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania lenwatynibu (Lenvima) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, uprzednio nieleczeni systemowo.	Dorośli pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, uprzednio nieleczeni systemowo.	-
Interwencja	Lenwatynib (Lenvima) w dawce: <ul style="list-style-type: none"> 8 mg (dwie kapsułki po 4 mg) raz na dobę u pacjentów o masie ciała <60 kg; 12 mg (trzy kapsułki po 4 mg) raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg. 	Lenwatynib podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	-
Komparatory	Sorafen b (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). 	Sorafenib podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Inna terapia.	-
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.	-
Typ badań	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie noszą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.	Zastosowane przez wnioskodawcę podejście jest ukierunkowane na odnalezienie dowodów najwyższej jakości. Niemniej jednak umieszczenie w kryteriach włączenia badań klinicznych, zaś w kryteriach wykluczenia badań retrospektywnych rodzi ryzyko pominięcia badań skuteczności praktycznej.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali trzy podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library (CENTRAL). Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Jako datę wyszukiwania podano 18.05.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy dla badań skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów oraz przedmiotowej jednostki chorobowej, powtarzając strategię wnioskodawcy. Nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono 1 randomizowane, międzynarodowe badanie REFLECT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lenwatynibu w porównaniu do sorafenibu u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym.

W raporcie wnioskodawca uwzględnił ponadto badania dot. efektywności praktycznej lenwatynibu:

- badanie RELPEC (publikacja pełnotekstowa Hiraoka 2019a);
- badanie Obi 2019 (publikacja pełnotekstowa Obi 2019);
- badanie Tsuchiya 2019 (doniesienie konferencyjne Tsuchiya 2019a);
- badanie Maruta 2019 (doniesienia konferencyjne: Maruta 2019 i Ogasawara 2019);
- badanie Sho 2019 (publikacja pełnotekstowa Sho 2019a i doniesienie konferencyjne Sho 2019b).

Ponadto wnioskodawca włączył 2 opracowania wtórne:

- Guo 2019;
- Park 2019.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótowo charakterystykę głównego badania włączonego do analizy.

Tabela 13. Charakterystyka głównego badania analizy wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie REFLECT <u>Źródło finansowania:</u> Eisai Inc.	Badanie III fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, równoległe. Interwencja: lenwatynib doustnie 12 mg/dobę (w przypadku masy ciała ≥ 60 kg) lub 8 mg/dobę (w przypadku masy ciała < 60 kg) Komparator: sorafenib 400 mg dwa razy na dobę Czas obserwacji: 45 miesięcy Hipoteza: Non-inferiority	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • Dorosli (w wieku ≥ 18 lat) pacjenci z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którego diagnozę potwierdzono histologicznie lub cytologicznie, lub klinicznie zgodnie z kryteriami American Association for the Study of Liver Diseases. • Jedna lub więcej mierzalnych zmian docelowych (zmiany uprzednio leczone radioterapią lub terapią lokoregionalną musiały wykazywać radiograficzny dowód progresji choroby, aby uznać ją za zmiany docelowe) na podstawie zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (mRECIST), BCLC B lub C, klasy A w skali Childa-Pugha oraz stanu sprawności ECOG 0 lub 1. • Kontrolowane ciśnienie krwi ($\leq 150/90$ mm Hg), odpowiednia czynność wątroby (a bbumina $\geq 2,8$ g/dl, bilirubina $\leq 3,0$ mg/dl oraz aminotransferaza asparaginowa, fosfataza alkaliczna i aminotransferaza alaninowa ≤ 5 razy większa niż górna granica normy), i odpowiednia funkcja szpiku kostnego (hemoglobina $\geq 8,5$ g/dl, liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9$ na litr i bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 101$ na litr) oraz krwi krew (INR $\leq 2,3$), prawidłowa czynność nerek i trzustki. Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zajęciem wątroby o 50% lub wyższym, zajęciem przewodu żółciowego lub zajęciem głównej żyły wrotnej. • Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej terapię systemową raka wątrobowokomórkowego • Pacjenci, u których nie zwalczono objawów toksyczności w wyniku wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, z wyjątkiem łysienia i bezpłodności. Zwalczenie toksyczności zdefiniowano jako stopień ciężkości < 2 według wspólnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE) v4.0. 	Pierwszorzędowy <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) Pozostałe <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) • czas do progresji (TTP) • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) • jakość życia • parametry farmakokinetyczne • zdarzenia niepożądane.

	<ul style="list-style-type: none"> Znaczące zaburzenia sercowo-naczyniowe: historia zastoinowej niewydolności serca większej niż klasa II wg New York Heart Association (NYHA), niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu w ciągu 6 miesięcy do pierwszej dawki badanego leku lub arytmia serca wymagająca leczenia wykryta w badaniu przesiewowym. Wydłużenie odstępu QTc do >480 ms. Zaburzenie wchłaniania z przewodu pokarmowego lub jakiegokolwiek inne schorzenie, które mogło mieć wpływ na wchłanianie lenwatynbu w opinii badacza. Krwawienie z przewodu pokarmowego lub czynne krwiotłucie (jasnoczerwona krew co najmniej 0,5 łyżeczki) w ciągu 28 dni przed randomizacją. Żylaki żołądka lub przełyku, które wymagały aktywnego leczenia interwencyjnego w ciągu 28 dni przed randomizacją. Dozwolona była profilaktyka za pomocą terapii farmakologicznej (np. nieselektywny beta-bloker). Pacjenci, których jedyną zmianą docelową była zmiana w kości. Rak opon mózgowo-rdzeniowych. Przerzuty do mózgu lub podtwardówkowe obecnie lub kiedykolwiek w wywiadzie <p>Liczba pacjentów: N=954 (ITT) Lenwatynib: n=478 Sorafenib: n=476.</p> <p>Wyjściowe dane demograficzne</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>REFLECT</th> <th>Lenwatynib = 478</th> <th>Sorafenib = 476</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Wiek (lata)</td> </tr> <tr> <td>Średnia (SD)</td> <td>61,3 (11,69)</td> <td>61,2 (12,01)</td> </tr> <tr> <td>Mediana</td> <td>63,0</td> <td>62,0</td> </tr> <tr> <td>Q1, Q3</td> <td>54,0; 70,0</td> <td>54,0; 70,0</td> </tr> <tr> <td>Min, max</td> <td>20; 88</td> <td>22; 88</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Grupy wiekowe (lata), n (%)</td> </tr> <tr> <td><65</td> <td>270 (56,5)</td> <td>283 (59,5)</td> </tr> <tr> <td>≥65 do <75</td> <td>150 (31,4)</td> <td>126 (26,5)</td> </tr> <tr> <td>≥75</td> <td>58 (12,1)</td> <td>67 (14,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Płeć, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni</td> <td>405 (84,7)</td> <td>401 (84,2)</td> </tr> <tr> <td>Kobiety</td> <td>73 (15,3)</td> <td>75 (15,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Pochodzenie geograficzne, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Zachodnie</td> <td>157 (32,8)</td> <td>157 (33,0)</td> </tr> <tr> <td>Azja-Pacyficzna</td> <td>321 (67,2)</td> <td>319 (67,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Rasa, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Biała (ang. White)</td> <td>135 (28,2)</td> <td>141 (29,6)</td> </tr> <tr> <td>Azjatycka (ang. Asian)</td> <td>334 (69,9)</td> <td>326 (68,5)</td> </tr> <tr> <td>Inna (ang. Other)</td> <td>9 (1,9)</td> <td>9 (1,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Masa ciała (kg)</td> </tr> <tr> <td>Średnia (SD)</td> <td>68,6 (16,32)</td> <td>68,1 (13,90)</td> </tr> <tr> <td>Mediana</td> <td>66,2</td> <td>67,0</td> </tr> <tr> <td>Q1, Q3</td> <td>57,0; 76,2</td> <td>57,6; 77,0</td> </tr> <tr> <td>Min, max</td> <td>39, 142</td> <td>39, 123</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Grupy pod względem masy ciała, n (%)</td> </tr> <tr> <td><60 kg</td> <td>153 (32,0)</td> <td>146 (30,7)</td> </tr> <tr> <td>≥60 kg</td> <td>325 (68,0)</td> <td>330 (69,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">ECOG PS, n (%)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>304 (63,6)</td> <td>301 (63,2)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>174 (36,4)</td> <td>175 (36,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Klasyfikacja NYHA, n (%)</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>37 (7,7)</td> <td>44 (9,2)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>8 (1,7)</td> <td>6 (1,3)</td> </tr> <tr> <td>Nie dotyczy</td> <td>432 (90,4)</td> <td>426 (89,5)</td> </tr> <tr> <td>Brak danych</td> <td>1 (0,2)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Wynik w skali Child-Pugh, n (%)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>368 (77,0)</td> <td>357 (75,0)</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>107 (22,4)</td> <td>114 (23,9)</td> </tr> </tbody> </table>	REFLECT	Lenwatynib = 478	Sorafenib = 476	Wiek (lata)			Średnia (SD)	61,3 (11,69)	61,2 (12,01)	Mediana	63,0	62,0	Q1, Q3	54,0; 70,0	54,0; 70,0	Min, max	20; 88	22; 88	Grupy wiekowe (lata), n (%)			<65	270 (56,5)	283 (59,5)	≥65 do <75	150 (31,4)	126 (26,5)	≥75	58 (12,1)	67 (14,1)	Płeć, n (%)			Mężczyźni	405 (84,7)	401 (84,2)	Kobiety	73 (15,3)	75 (15,8)	Pochodzenie geograficzne, n (%)			Zachodnie	157 (32,8)	157 (33,0)	Azja-Pacyficzna	321 (67,2)	319 (67,0)	Rasa, n (%)			Biała (ang. White)	135 (28,2)	141 (29,6)	Azjatycka (ang. Asian)	334 (69,9)	326 (68,5)	Inna (ang. Other)	9 (1,9)	9 (1,9)	Masa ciała (kg)			Średnia (SD)	68,6 (16,32)	68,1 (13,90)	Mediana	66,2	67,0	Q1, Q3	57,0; 76,2	57,6; 77,0	Min, max	39, 142	39, 123	Grupy pod względem masy ciała, n (%)			<60 kg	153 (32,0)	146 (30,7)	≥60 kg	325 (68,0)	330 (69,3)	ECOG PS, n (%)			0	304 (63,6)	301 (63,2)	1	174 (36,4)	175 (36,8)	Klasyfikacja NYHA, n (%)			I	37 (7,7)	44 (9,2)	II	8 (1,7)	6 (1,3)	Nie dotyczy	432 (90,4)	426 (89,5)	Brak danych	1 (0,2)	0 (0,0)	Wynik w skali Child-Pugh, n (%)			5	368 (77,0)	357 (75,0)	6	107 (22,4)	114 (23,9)	
REFLECT	Lenwatynib = 478	Sorafenib = 476																																																																																																																					
Wiek (lata)																																																																																																																							
Średnia (SD)	61,3 (11,69)	61,2 (12,01)																																																																																																																					
Mediana	63,0	62,0																																																																																																																					
Q1, Q3	54,0; 70,0	54,0; 70,0																																																																																																																					
Min, max	20; 88	22; 88																																																																																																																					
Grupy wiekowe (lata), n (%)																																																																																																																							
<65	270 (56,5)	283 (59,5)																																																																																																																					
≥65 do <75	150 (31,4)	126 (26,5)																																																																																																																					
≥75	58 (12,1)	67 (14,1)																																																																																																																					
Płeć, n (%)																																																																																																																							
Mężczyźni	405 (84,7)	401 (84,2)																																																																																																																					
Kobiety	73 (15,3)	75 (15,8)																																																																																																																					
Pochodzenie geograficzne, n (%)																																																																																																																							
Zachodnie	157 (32,8)	157 (33,0)																																																																																																																					
Azja-Pacyficzna	321 (67,2)	319 (67,0)																																																																																																																					
Rasa, n (%)																																																																																																																							
Biała (ang. White)	135 (28,2)	141 (29,6)																																																																																																																					
Azjatycka (ang. Asian)	334 (69,9)	326 (68,5)																																																																																																																					
Inna (ang. Other)	9 (1,9)	9 (1,9)																																																																																																																					
Masa ciała (kg)																																																																																																																							
Średnia (SD)	68,6 (16,32)	68,1 (13,90)																																																																																																																					
Mediana	66,2	67,0																																																																																																																					
Q1, Q3	57,0; 76,2	57,6; 77,0																																																																																																																					
Min, max	39, 142	39, 123																																																																																																																					
Grupy pod względem masy ciała, n (%)																																																																																																																							
<60 kg	153 (32,0)	146 (30,7)																																																																																																																					
≥60 kg	325 (68,0)	330 (69,3)																																																																																																																					
ECOG PS, n (%)																																																																																																																							
0	304 (63,6)	301 (63,2)																																																																																																																					
1	174 (36,4)	175 (36,8)																																																																																																																					
Klasyfikacja NYHA, n (%)																																																																																																																							
I	37 (7,7)	44 (9,2)																																																																																																																					
II	8 (1,7)	6 (1,3)																																																																																																																					
Nie dotyczy	432 (90,4)	426 (89,5)																																																																																																																					
Brak danych	1 (0,2)	0 (0,0)																																																																																																																					
Wynik w skali Child-Pugh, n (%)																																																																																																																							
5	368 (77,0)	357 (75,0)																																																																																																																					
6	107 (22,4)	114 (23,9)																																																																																																																					

		7	3 (0,6)	4 (0,8)
		8	0 (0,0)	1 (0,2)
		Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, n (%)		
		Tak	109 (22,8)	90 (18,9)
		Nie	369 (77,2)	386 (81,1)
		Rozsiew poza wątrobę, n (%)		
		Tak	291 (60,9)	295 (62,0)
		Nie	187 (39,1)	181 (38,0)
		Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozsiew poza wątrobę lub oba, n (%)		
		Tak	329 (68,8)	336 (70,6)
		Nie	149 (31,2)	140 (29,4)
		Marskość wątroby, n (%)		
		Tak	243 (50,8)	231 (48,5)
		Nie	235 (49,2)	245 (51,5)

ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem; **mRECIST** – zmodyfikowane kryteria odpowiedzi w guzach litych; **INR** – międzynarodowy współczynnik znormalizowany; **ECOG** - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group. **BCLC** - Barcelona Clinic Liver Cancer; **BP** – ciśnienie krwi; **CTCAE** - Common Terminology Criteria for Adverse Events; **ECOG PS** - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; **HCC** – rak wątrobowokomórkowy; **NYHA** - New York Heart Association; **TACE** - przezskórna chemoembolizacja

Opis badań efektywności praktycznej: RELPEC, Obi 2019, Tsuchiya 2019, Maruta 2019, Sho 2019 oraz badań wtórnych: Guo 2019 i Park 2019 patrz AKL wnioskodawcy odpowiednio rozdział 6 i 3.2.

Tabela 14. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność — pierwszorzędowy punkt końcowy	
Przeżycie całkowite	Przeżycie całkowite (OS, ang. Overall Survival) zostało zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki badanego leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny. Przeżycie całkowite stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe	
Przeżycie wolne od progresji choroby	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. Progression Free Survival) jest definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leczenia do pierwszej radiograficznej dokumentacji obiektywnej progresji choroby lub do zgonu w trakcie trwania badania z powodu jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi wcześniej.
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. Objective Response Rate) jest zdefiniowany jako liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą poprzez uzyskanie potwierdzonej odpowiedzi całkowitej lub potwierdzonej odpowiedzi częściowej według RECIST v1.1, w stosunku do całej populacji pacjentów. Potwierdzone odpowiedzi to te, które utrzymywały się na powtarzanych obrazowaniu co najmniej 4 tygodnie po pierwotnej dokumentacji odpowiedzi.
Odpowiedź całkowita	Odpowiedź całkowita (CR, ang. Complete Response) została zdefiniowana i oceniona zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 oraz mRECIST. Wg RECIST v1.1: ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych. Wg mRECIST: ustąpienie wszystkich przejawów wzmocnienia naczyniowego w obrębie guza.
Częściowa odpowiedź	Odpowiedź częściowa (PR, ang. Partial Response) została zdefiniowana i oceniona zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 oraz mRECIST. Wg RECIST v1.1: zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w stosunku do badania wyjściowego. Wg mRECIST: zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy średnic uwidocznionych (wzmocnienie w fazie tętniczej) zmian docelowych, przyjmując za odniesienie sumę średnic docelowych zmian w badaniu wyjściowym.
Stabilizacja choroby	Stabilizacja choroby (SD, ang. Stable Disease) została zdefiniowana i oceniona zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 oraz mRECIST. Wg RECIST v1.1 oraz mRECIST: zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD.
Progresja choroby	Progresja choroby (PD, ang. Progressed Disease) została zdefiniowana i oceniona zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 oraz mRECIST. Wg RECIST v1.1: zwiększenie sumy wymiarów zmian docelowych o przynajmniej 20% w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia. Wg mRECIST: zwiększenie sumy wymiarów uwidocznionych (wzmocnienie w fazie tętniczej) zmian docelowych o przynajmniej 20% w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia.
Wskaźnik kontroli choroby	Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. Disease Control Rate) zdefiniowano jako odsetek pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź i stabilną chorobę na interwencję terapeutyczną.

Jakość życia	
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0) został utworzony przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (w skrócie EORTC) i jest przeznaczony do badania jakości życia osób chorujących na nowotwory. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalają ocenić jakość życia pacjentów po względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej). Oceny dokonuje się w skali od 1 do 4.
EORTC QLQ-HCC18	Kwestionariusz EORTC QLQ-HCC18 (wersja 3.0) został utworzony przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (w skrócie EORTC) i jest przeznaczony do badania jakości życia osób chorujących na raka wątrobowokomórkowego. Kwestionariusz składa się z 18 pytań specyficznych dla raka wątrobowokomórkowego. Oceny dokonuje się w skali od 1 do 4.
EQ-5D-3L	Kwestionariusz EQ-5D składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza składa się z 5 domen, takich jak: mobilność, samoobsługa, zwykłe, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdą z domen ocenia się w skali od 1 do 3. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Bezpieczeństwo było oceniane w sposób ciągły, a ciężkość zdarzeń niepożądanych była oceniana przez badacza zgodnie z ogólnymi kryteriami terminologii dla zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, wersja 4.0. Oceniane punkty końcowe (każdy w zróżnicowaniu ze względu na ciężkość: jakiegokolwiek stopnia, min. 3. stopnia).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości badań wnioskodawca przeprowadził przy użyciu narzędzia Cochrane-Collaboration.

Badanie cechowało niska jakość popełnienia błędu systematycznego. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono jako niskie we wszystkich ocenianych domenach. Proces randomizacji, jak również ukrycie jej kodu, zostały dokładnie opisane i przebiegły w sposób właściwy. Wyniki kliniczne były oceniane przez niezależny komitet, zaślepiony pod względem tego, czyje wyniki ocenia. Nie zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy punktami końcowymi, które planowano ocenić, a tymi, dla których wyniki zostały opublikowane. Różnice pomiędzy liczbą pacjentów, którzy zostali wykluczeni z analizy w obu analizowanych grupach były minimalne, a przyczyny wykluczenia w obu grupach były bardzo zbliżone.

Jedyna kwestia, która może budzić wątpliwość, to zaślepienie pacjentów i badaczy. Badanie REFLECT miało charakter otwarty, co oznacza, że ani pacjenci, ani badacze nie byli zaślepieni pod względem alokacji do poszczególnych grup terapeutycznych.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
REFLECT	niskie*	niskie*	niskie**	niskie\$	niskie^	niskie	niskie

* Alokacji do grup terapeutycznych dokonano za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowo-internetowej, który również działał jako metoda ukrywania alokacji. Jako czynnik stratyfikacji wykorzystano: region (Azja i Pacyfik [zdefiniowane jako Chiny, Hongkong, Japonia, Korea Południowa, Malezja, Filipiny, Singapur, Tajwan i Tajlandia] lub zachodni [zdefiniowany jako Belgia, Wielka Brytania, Hiszpania, Niemcy, Włochy, Polska, Francja, USA, Kanada, Izrael i Rosja]), obecność makroskopowej inwazji żyły wrotnej, rozszewu pozawątrobowego lub obu (tak lub nie), stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (0 lub 1) i masę ciała (<60 kg lub ≥ 60 kg). Zastosowano rozmiar bloku randomizacji 2. Sekwencja randomizacji została wygenerowana przez niezależnego statystyka związanego z dostawcą systemu, a badacze uzyskali losowe przypisania do grup bezpośrednio z systemu.

** Badanie było otwarte, a więc niezaślepienie pod względem pacjentów i badaczy, jednak ze względu na charakter badanego stanu chorobowego, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na ocenę efektów.

\$ Wyniki badań obrazowych były oceniane przez zaślepiony niezależny komitet.

^ Różnica pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów utraconych z obserwacji wynosi 0,2%, a przyczyny nieukończenia badania są zbliżone w obu grupach.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie pierwotne. Ograniczone dane wynikają zapewne z niedawnej rejestracji leku w analizowanym wskazaniu. Oprócz RCT w analizie uwzględniono także 5 badań z zakresu efektywności praktycznej, 2 opracowania wtórne, a także dodatkowe doniesienia z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, co poszerza zakres danych stanowi dodatkowe wsparcie dowodów przedstawionych w RCT.
- Potencjalnym ograniczeniem badania był brak zaślepienia. Jednak ze względu na wymagania dotyczące toksyczności i zarządzania dawką, brak zaślepienia był niezbędny dla zapewnienia bezpieczeństwa

pacjentów. Należy przy tym zwrócić uwagę, iż istotne odchylenia od protokołu były nieliczne i zrównoważone pomiędzy grupami, odsetek pacjentów z progresją choroby i tych, którzy odstawili lek był podobny w obu ramionach, a wyniki zostały potwierdzone przez zaślepiiony niezależny komitet oceniający. Z tego względu można wnioskować, że ryzyko błędu wprowadzone przez brak zaślepienia badania jest minimalne.

- Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu REFLECT była niezrównoważona pod względem dwóch istotnych czynników. Więcej pacjentów w grupie lenwatynibu miało poziom alfa-fetoproteiny wynoszący ≥ 200 ng/ml w porównaniu z grupą sorafenibu. Ponadto, występowały różnice pod względem istniejących wcześniej chorób wątroby leżących u podłoża raka wątrobowokomórkowego (zapalenie wątroby typu C, zapalenie wątroby typu B lub nadużywanie alkoholu) w obu grupach. Zmienne te nie zostały uwzględnione jako czynniki stratyfikacyjne podczas randomizacji. Te różnice pod względem charakterystyki wyjściowej mogą wpływać na efekty zdrowotne obserwowane w przypadku lenwatynibu, ponieważ stanowią one potencjalnie ważne czynniki prognostyczne. Jednak eksperci kliniczni NICE wyjaśnili, że podobna korzyść z leczenia jest prawdopodobna niezależnie od wcześniej istniejących chorób wątroby. Ekspert kliniczny European Research Group przyznał, że chociaż poziom alfa-fetoproteiny stanowi czynnik prognostyczny, nie uważa wartości granicznej 200 ng/ml za istotną klinicznie.
- W badaniu REFLECT leczenie po progresji choroby było dozwolone zarówno w ramieniu lenwatynibu, jak i sorafenibu. W ramieniu lenwatynibu pacjenci mogli zmienić leczenie na sorafenib, ale nie kwalifikowali się do badań z zastosowaniem leczenia drugiego rzutu. W grupie przyjmującej sorafenib pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie sorafenibu, jak również kwalifikować się do badań z zastosowaniem terapii drugiego rzutu, takich jak regorafenib. Regorafenib nie jest obecnie refundowany w Polsce. W grupie sorafenibu 51% pacjentów było leczonych po progresji w porównaniu z 43% w grupie lenwatynibu. Można oczekiwać dłuższego całkowitego przeżycia u osób poddawanych leczeniu po progresji, więc ogólne wyniki przeżycia mogą sprzyjać pacjentom randomizowanym do grupy sorafenibu. W związku z powyższym, większa liczba pacjentów leczonych po progresji w ramieniu sorafenibu może wpływać na oszacowane efekty leczenia w odniesieniu do przeżycia całkowitego.
- Mediana czasu leczenia lenwatynibem była 1,5 razy dłuższa, niż mediana czasu leczenia sorafenibem, co mogło się przyczynić do większej liczby zdarzeń niepożądanych. Po korekcje o czas trwania leczenia, prawie wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w ramionach lenwatynibu i sorafenibu.”

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Odnaleziono tylko jedno badanie REFLECT porównujące stosowanie lenwatynibu z sorafenibem. W badaniu zarówno w ramieniu lenwatynibu jak i sorafenibu przewagę stanowili pacjenci z makroskopową inwazją żyły wrotnej lub/i rozsiewem poza wątrobę, odpowiednio 68,8% i 70,6%.
- Większość (ok. 70%) pacjentów badania REFLECT to populacja azjatycka, niecałe 30% to populacja zachodnia (ang. Western).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie przedstawił w analizie takich ograniczeń.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie REFLECT

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS);
- drugorzędowe punkty końcowe:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS);
 - czas do progresji (ang. time to progression, TTP);
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR);
 - odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR);
 - odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR);
 - stabilizacja choroby (ang. stable disease, SD);
 - trwała stabilizacja choroby (ang. durable stable disease, dSD);
 - progresja choroby (ang. progressed disease, PD);
 - wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR).

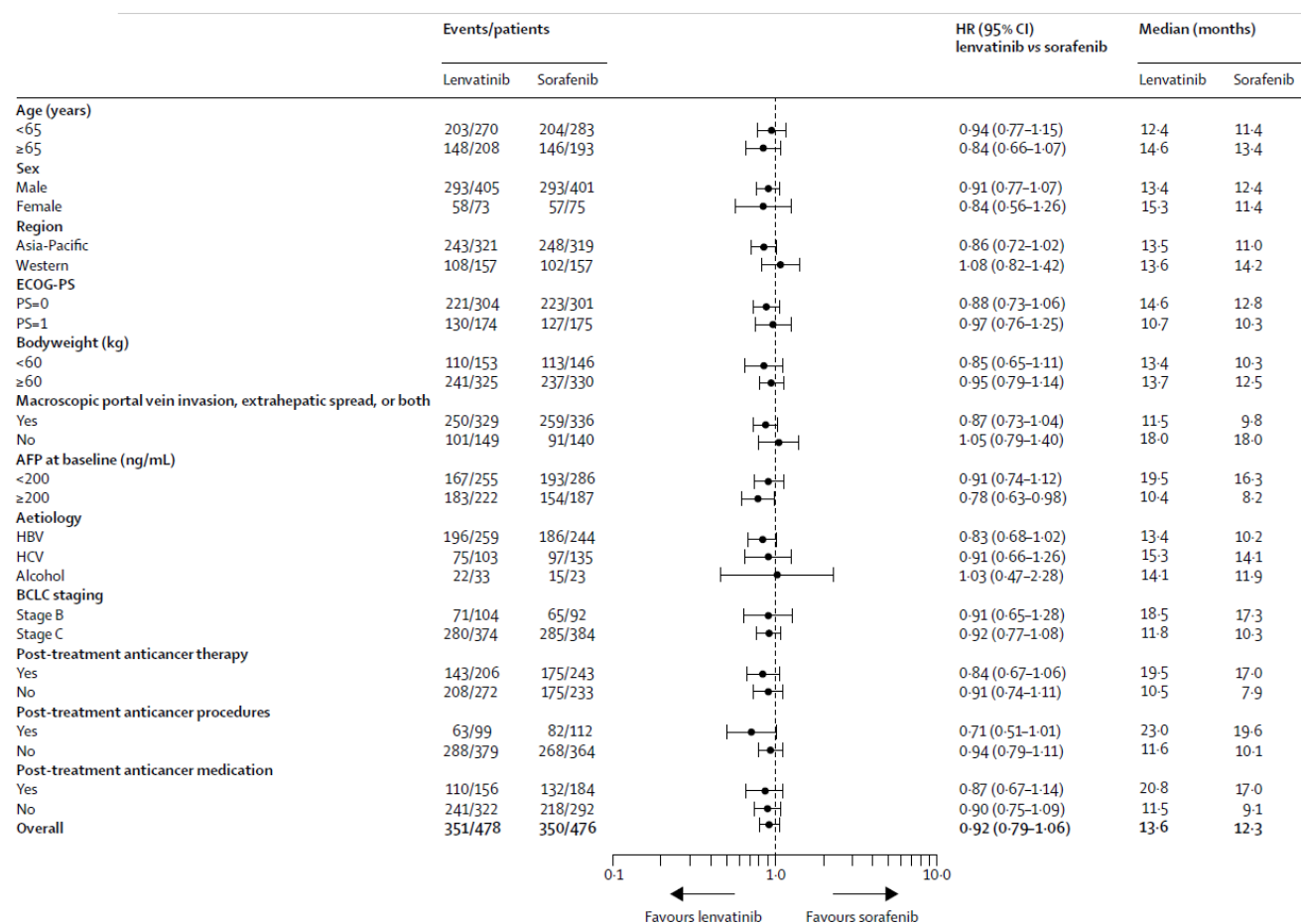
Przeżycie całkowite (OS)

W momencie odcięcia danych, 13 listopada 2016 r., odnotowano zgon 73,4% pacjentów przyjmujących lenwatynib i 73,5% pacjentów przyjmujących sorafenib z badania REFLECT. Mediana OS wyniosła 13,6 miesiąca dla lenwatynibu i 12,3 miesiąca dla sorafenibu, natomiast HR wyniosło 0,92 (95% CI: 0,79-1,06). W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując nieistotność OS w przypadku lenwatynibu w porównaniu z sorafenibem.

Tabela 16. Przeżycie całkowite – lenwatynib vs sorafenib

Badanie	Lenwatynib			Sorafenib			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95%CI)	Wartość p
Ocena przez badacza	478	13,6	12,1–14,9	476	12,3	10,4–13,9	0,92 (0,79–1,06)	-

W przypadku przeżycia całkowitego przeprowadzono również analizy w rozbiciu na subpopulacje oparte na czynnikach stratyfikacji randomizacji oraz innych czynnikach wyjściowych, takich jak wiek, płeć, czy etiologia HCC. Wyniki dla poszczególnych subpopulacji przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Przeżycie całkowite – analiza subpopulacji – lenwatynib vs sorafenib

Wpływ lenwatynibu i sorafenibu na OS był generalnie spójny pomiędzy wszystkimi podgrupami, w tym w przypadku podgrup ze względu na wiek, płeć i masę ciała; HR (lenwatynib: sorafenib) wynosił <1 dla większości podgrup. Wpływ lenwatynibu na OS był spójny pomiędzy regionami Zachodu oraz Azji i Pacyfiku, podczas gdy OS dla sorafenibu było dłuższe w regionie Zachodu niż w regionie Azji i Pacyfiku. W ramieniu lenwatynibu mediana OS w regionie Zachodu (13,6 miesiąca; 95% CI: 11,5; 17,7) była zgodna z obserwowaną w regionie Azji i Pacyfiku (13,5 miesiąca; 95% CI: 11,7; 15,1) i Chinach (14,7 miesiąca; 95% CI: 11,4; 19,1). Natomiast mediana OS w ramieniu sorafenibu w regionie Zachodu (14,2 miesiąca; 95% CI: 11,9; 18,0) była dłuższa niż mediana OS w ramieniu sorafenibu w regionie Azji i Pacyfiku (11,0 miesiące; 95% CI: 9,6; 12,5). Lenwatynib wykazał również spójny efekt zarówno w podgrupach z etiologią HBV, jak i HCV, z medianą OS wynoszącą 13,4 i 15,3 miesiąca, w przeciwieństwie do odpowiednio 10,2 i 14,1 miesiąca dla sorafenibu (HR: 0,83 odpowiednio dla HBV i 0,91 dla HCV). Wpływ lenwatynibu był spójny niezależnie od grupy ze względu na masę ciała (mediana OS 13,4 i 13,7 miesiące odpowiednio dla masy ciała <60 kg i ≥ 60 kg (HR odpowiednio 0,85 i 0,95).

Występowały wyjściowe zaburzenia równowagi między ramionami lenwatynibu i sorafenibu w odniesieniu do odsetka pacjentów z poziomem AFP ≥200 ng/ml oraz etiologii HCC (HBV, HCV, alkohol). Zostały przeprowadzone wstępnie zaplanowane analizy zmiennych towarzyszących w celu oceny czynników wyjściowych, które mogły mieć wpływ na OS w całej badanej populacji, w tym poziomu AFP i etiologii HCC. Wyniki skorygowane o indywidualne cechy wyjściowe były zasadniczo zgodne z wynikami pierwotnej analizy OS (HR <1). W przypadku korekty pod względem wyjściowego poziomu AFP, wynik HR dla lenwatynibu vs sorafenib był nominalnie lepszy (HR = 0,856), a górna granica 95% CI wynosiła <1 (95% CI: 0,736, 0,995). Analiza współzmiennych skorygowana o etiologię HCC (wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C, nadużywanie alkoholu) skutkowało wynikiem HR dla lenwatynibu vs sorafenibu na poziomie 0,855 (przy 95% CI: 0,721, 1,013).

Przeprowadzono wieloczynnikową analizę post-hoc [Briggs 2020] w celu zbadania wpływu podstawowych czynników prognostycznych zidentyfikowanych przez klinicystów, w tym wyjściowego AFP, na OS w badaniu REFLECT. Dostosowanie wieloczynnikowe dało nominalnie lepsze skorygowane HR w przypadku OS dla lenwatynibu 0,81 (95% CI: 0,70-0,95), w porównaniu z nieskorygowanym HR w przypadku OS dla lenwatynibu 0,92 (95% CI: 0,79-1,06).

Po zakończeniu leczenia badanymi lekami, pacjenci wciąż byli obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego. W tym czasie mogli oni być poddawani różnym terapiom, albo pozostawać nieleczeni.

Tabela 17. Leczenie przeciwnowotworowe po zakończeniu terapii w ramach badania (w rozbiściu na poszczególne regiony oraz łącznie)

	Lenwatynib			Sorafenib		
	Zachód (N=157)	Azja Pacyfik (N=321)	Łącznie (N=478)	Zachód (N=157)	Azja Pacyfik (N=319)	Łącznie (N=476)
Otrzymali jakąkolwiek terapię przeciwnowotworową* podczas obserwacji pod kątem przeżycia całkowitego, n (%)	44 (28,0)	162 (50,5)	206 (43,1)	71 (45,2)	172 (53,9)	243 (51,1)
Otrzymali jakikolwiek lek przeciwnowotworowy (inny niż badany) podczas obserwacji pod kątem przeżycia całkowitego, n (%)	41 (26,1)	115 (35,8)	156 (32,6)	61 (38,9)	123 (38,6)	184 (38,7)
Mieli jakąkolwiek procedurę przeciwnowotworową podczas obserwacji pod kątem przeżycia całkowitego, n (%)	11 (7,0)	111 (34,6)	122 (25,5)	18 (11,5)	112 (35,1)	130 (27,3)

* Terapia przeciwnowotworowa podczas obserwacji pod kątem przeżycia całkowitego obejmuje zarówno jakikolwiek lek przeciwnowotworowy, jak również jakikolwiek procedurę.

W każdym ramieniu terapeutycznym pacjenci, którzy otrzymywali terapię przeciwnowotworową po leczeniu, podczas obserwacji obejmującej przeżycie całkowite, mieli dłuższy średni czas przeżycia niż ci, którzy nie otrzymywali terapii. W przypadku lenwatynibu mediana OS wynosiła 19,5 miesiąca (95% CI: 15,7; 23,0) u pacjentów, którzy otrzymali leczenie przeciwnowotworowe po terapii w porównaniu do 10,5 miesiąca (95% CI: 8,6; 12,2) w przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii, a dla sorafenibu - mediana OS wynosiła 17,0 miesiące (95% CI: 14,2; 18,8) u pacjentów, którzy otrzymywali terapię przeciwnowotworową po leczeniu w porównaniu do 7,9 miesiąca (95% CI: 6,6; 9,7) w przypadku pacjentów nieotrzymujących terapii.

Zaobserwowano nierównowagę między ramionami leczenia pod względem odsetka pacjentów, którzy otrzymywali terapię przeciwnowotworową po leczeniu podczas okresu obserwacji przeżycia całkowitego. Wyższy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej sorafenib niż w grupie leczonej lenwatynibem otrzymał leczenie przeciwnowotworowe po zakończeniu badanej terapii: odpowiednio 51,1% (243/476) w porównaniu z 43,1% (206/478). Ponadto wyższy odsetek pacjentów w ramieniu sorafenibu niż w ramieniu lenwatynibu (9,5% vs 3,1%) otrzymał po leczeniu terapię przeciwnowotworową z zastosowaniem innych leków, w tym regorafenibu, głównie w ramach badań klinicznych. Pod koniec leczenia w ramach badania pacjenci z ramienia sorafenibu mieli możliwość zakwalifikowania do badań drugiego rzutu, których celem było włączenie pacjentów po niepowodzeniu leczenia sorafenibem lub nietolerujących sorafenibu. Pacjenci leczeni lenwatynibem nie kwalifikowali się do takich badań. Większość pacjentów leczonych lenwatynibem (121/156), którzy przyjmowali leki przeciwnowotworowe po leczeniu, otrzymywała sorafenib.

Dopasowanie ze względu na zastosowanie terapii przeciwnowotworowej po leczeniu w badaniu REFLECT wpłynęło na poprawę HR dla OS w przypadku lenwatynibu do 0,87 (95% CI: 0,75-1,01). Włączenie terapii przeciwnowotworowej po leczeniu do wieloczynnikowej korekty post hoc dla wyjściowego AFP i innych wyjściowych czynników prognostycznych dało skorygowaną wartość HR dla OS w przypadku lenwatynibu na poziomie 0,760 (95% CI: 0,652-0,887; $p < 0,001$) [Briggs 2020].

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Leczenie lenwatynibem wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem PFS w porównaniu z sorafenibem. Mediana PFS podwoiła się w przypadku lenwatynibu w porównaniu z sorafenibem, odpowiednio 7,4 miesiąca w porównaniu z 3,7 miesiąca (HR = 0,66; 95% CI: 0,57; 0,77; $p < 0,0001$).

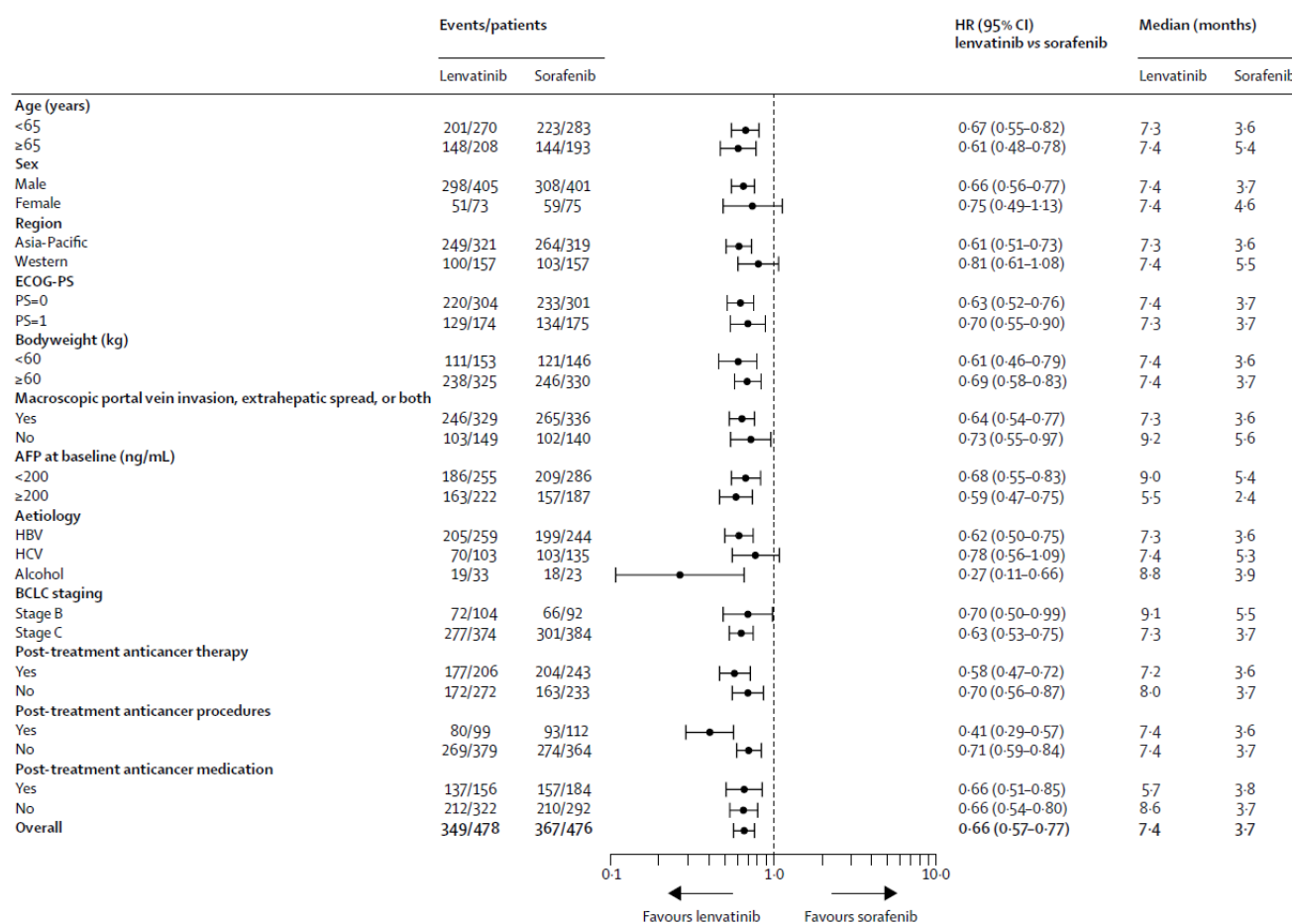
Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji choroby – lenwatynib vs sorafenib

Badanie	Lenwatynib			Sorafenib			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Ocena przez badacza	478	7,4	6,9–8,8	476	3,7	3,6–4,6	0,66 (0,57–0,77)	<0,0001
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	478	7,3	5,6–7,5	476	3,6	3,6–3,7	0,64 (0,55–0,75)	<0,0001
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	478	7,3	5,6–7,5	476	3,6	3,6–3,9	0,65 (0,56–0,77)	<0,0001

Podobnie, jak w przypadku przeżycia całkowitego, w przypadku kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, jakim jest PFS również przeprowadzono analizy w rozbiciu na subpopulacje oparte na czynnikach stratyfikacji randomizacji oraz innych czynnikach wyjściowych, takich jak wiek, płeć czy etiologia HCC.

Mediana PFS była dłuższa dla lenwatynibu niż dla sorafenibu w każdej z badanych podgrup. Podobnie jak w całej populacji, leczenie lenwatynibem spowodowało klinicznie znaczącą poprawę PFS w porównaniu z sorafenibem; HR (lenwatynib: sorafenib) wynosił <1 w każdej badanej podgrupie.

Wpływ lenwatynibu na medianę PFS w przypadku pacjentów z regionu Azji i Pacyfiku (7,3 miesiąca, 95% CI: 5,6; 9,0) był zgodny z obserwowanym dla całej populacji (7,4 miesiąca, 95% CI: 6,9; 8,8). W odniesieniu do populacji pacjentów z zachodu (ang. Western) był także podobny (7,4 miesiąca, 95% CI: 6,2; 9,3) lecz nie wykazano istotności statystycznej – HR wynosi 0,81 (0,61–1,08). Większość (ok. 70%) pacjentów badania REFLECT to populacja azjatycka, niecałe 30% to populacja zachodnia (ang. Western), co może być powodem otrzymanego (NS) wyniku dla tej subpopulacji.



Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza subpopulacji – lenwatynib vs sorafenib

Czas do progresji (TTP)

Leczenie lenwatynibem znacznie wydłużyło czas do progresji (TTP) w porównaniu z sorafenibem, a mediana TTP była ponad dwukrotnie dłuższa niż w przypadku sorafenibu: 8,9 miesiąca dla lenwatynibu w porównaniu do 3,7 miesiąca dla sorafenibu (HR = 0,63; 95% CI: 0,53; 0,73; p <0,0001).

Tabela 19. Czas do progresji choroby – lenwatynib vs sorafenib

Badanie	Lenvatinib			Sorafenib			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Ocena przez badacza	478	8,9	7,4–9,2	476	3,7	3,6–5,4	0,63 (0,53–0,73)	<0,0001
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	478	7,4	7,2–9,1	476	3,7	3,6–3,9	0,60 (0,51–0,71)	<0,0001

Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	478	7,4	7,3–9,1	476	3,7	3,6–5,4	0,61 (0,51–0,72)	<0,0001
---	-----	-----	---------	-----	-----	---------	---------------------	---------

Obiektywna odpowiedź (ORR)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lenwatynib w odniesieniu do sorafenibu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Istotne statystycznie różnice odnotowano zarówno w przypadku oceny przeprowadzonej przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający (niezależnie od tego, czy kryterium oceny przyjęto na podstawie mRECIST, czy RECIST v1.1).

Tabela 20. Obiektywna odpowiedź (ORR) – lenwatynib vs sorafenib

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)
	Lenwatynib	Sorafenib	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	115/478 (24,1%)	44/476 (9,2%)	3,11 (2,14; 4,52)	<0,0001	14,81 (10,18; 19,45)	<0,0001	6,75 (5,14; 9,82)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	194/478 (40,6%)	59/476 (12,4%)	4,83 (3,48; 6,70)	<0,0001	28,19 (22,89; 33,50)	<0,0001	3,55 (2,99; 4,37)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	90/478 (18,8%)	31/476 (6,5%)	3,33 (2,17; 5,12)	<0,0001	12,32 (8,17; 16,46)	<0,0001	8,12 (6,07; 12,24)

n – liczba zdarzeń w danej grupie; N – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy.

Całkowita odpowiedź (CR)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów stosujących lenwatynib oraz sorafenib, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano zarówno w przypadku oceny przeprowadzonej przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający (niezależnie od tego, czy kryterium oceny przyjęto na podstawie mRECIST, czy RECIST v1.1).

Tabela 21. Całkowita odpowiedź (CR) – lenwatynib vs sorafenib

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)
	Lenwatynib	Sorafenib	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	6/478 (1,3%)	2/476 (0,4%)	3,01 (0,60; 15,00)	0,1782	0,84 (-0,32; 1,99)	0,1564	-
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	10/478 (2,1%)	4/476 (0,8%)	2,52 (0,79; 8,10)	0,1202	1,25 (-0,27; 2,77)	0,1071	-
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	2/478 (0,4%)	1/476 (0,2%)	2,00 (0,18; 22,09)	0,5731	0,21 (-0,50; 0,92)	0,5652	-

n – liczba zdarzeń w danej grupie; N – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy.

Częściowa odpowiedź (PR)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających częściową odpowiedź, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lenwatynib w odniesieniu do sorafenibu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Istotne statystycznie różnice odnotowano zarówno w przypadku oceny przeprowadzonej przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający (niezależnie od tego, czy kryterium oceny przyjęto na podstawie mRECIST, czy RECIST v1.1).

Tabela 22. Częściowa odpowiedź (PR) – lenwatynib vs sorafenib

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)
	Lenwatynib	Sorafenib	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	109/478 (22,8%)	42/476 (8,8%)	3,05 (2,08; 4,47)	<0,0001	13,98 (9,44; 18,52)	<0,0001	7,15 (5,40; 10,60)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	184/478 (38,5%)	55/476 (11,6%)	4,79 (3,42; 6,70)	<0,0001	26,94 (21,72; 32,16)	<0,0001	3,71 (3,11; 4,60)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	88/478 (18,4%)	30/476 (6,3%)	3,35 (2,17; 5,19)	<0,0001	12,11 (8,00; 16,21)	<0,0001	8,26 (6,17; 12,49)

n – liczba zdarzeń w danej grupie; **N** – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; **OR** – iloraz szans; **RD** – różnica ryzyka; **NNTB** – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy.

Stabilna choroba (SD)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających stabilizację choroby, w przypadku oceny przez badacza oraz oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. W przypadku oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sorafenib w porównaniu do lenwatynibu, zarówno w przypadku OR, jak i RD.

Tabela 23. Stabilna choroba (SD) – lenwatynib vs sorafenib

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)
	Lenwatynib	Sorafenib	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	246/478 (51,5%)	244/476 (51,3%)	1,01 (0,78; 1,30)	0,9498	0,20 (-6,14; 6,55)	0,9498	-
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	159/478 (33,3%)	219/476 (46,0%)	0,58 (0,45; 0,76)	0,0001	-12,74 (-18,90; -6,59)	<0,0001	7,85 (5,29; 15,18)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	258/478 (54,0%)	250/476 (52,5%)	1,06 (0,82; 1,37)	0,6527	1,45 (-4,88; 7,79)	0,6527	-

n – liczba zdarzeń w danej grupie; **N** – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; **OR** – iloraz szans; **RD** – różnica ryzyka; **NNTB** – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy.

Trwała stabilizacja choroby (dSD)

W zakresie trwałej stabilizacji choroby, tj. utrzymującej się ≥ 23 tygodnie, w przypadku oceny przez badacza oraz oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. W przypadku oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lenwatynib w porównaniu do sorafenibu.

Tabela 24. Trwała stabilizacja choroby (dSD) – lenwatynib vs sorafenib

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)
	Lenwatynib	Sorafenib	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	167/478 (34,9%)	139/476 (29,2%)	1,30 (0,99; 1,71)	0,0580	5,74 (-0,18; 11,65)	0,0572	-
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	84/478 (17,6%)	90/476 (18,9%)	0,91 (0,66; 1,27)	0,5937	-1,33 (-6,23; 3,57)	0,5936	-
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	163/478 (34,1%)	118/476 (24,8%)	1,57 (1,19; 2,08)	0,0017	9,31 (3,56; 15,06)	0,0015	10,74 (6,64; 28,12)

n – liczba zdarzeń w danej grupie; **N** – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; **OR** – iloraz szans; **RD** – różnica ryzyka; **NNTB** – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy.

Progresja choroby (PD)

W zakresie odsetka pacjentów, u których występuje progresja choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lenwatynib w porównaniu do sorafenibu, zarówno w przypadku OR, jak i RD. Istotne statystycznie różnice odnotowano zarówno w przypadku oceny przeprowadzonej przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający (niezależnie od tego, czy kryterium oceny przyjęto na podstawie mRECIST, czy RECIST v1.1).

Tabela 25. Progresja choroby (PD) – lenwatynib vs sorafenib

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)
	Lenwatynib	Sorafenib	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	71/478 (14,9%)	147/476 (30,9%)	0,39 (0,28; 0,54)	<0,0001	-16,03 (-21,26; -10,80)	<0,0001	6,24 (4,70; 9,26)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	79/478 (16,5%)	152/476 (31,9%)	0,42 (0,31; 0,57)	<0,0001	-15,41 (-20,76; -10,05)	<0,0001	6,49 (4,82; 9,95)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	84/478 (17,6%)	152/476 (31,9%)	0,45 (0,34; 0,62)	<0,0001	-14,36 (-19,76; -8,96)	<0,0001	6,96 (5,06; 11,16)

n – liczba zdarzeń w danej grupie; **N** – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; **OR** – iloraz szans; **RD** – różnica ryzyka; **NNTB** – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy.

Wskaźnik kontroli choroby (DCR)

W zakresie odsetka pacjentów, u których osiągnięto kontrolę choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lenwatynib w odniesieniu do sorafenibu, zarówno w przypadku OR, jak i RD. Istotne statystycznie różnice odnotowano zarówno w przypadku oceny przeprowadzonej przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający (niezależnie od tego, czy kryterium oceny przyjęto na podstawie mRECIST, czy RECIST v1.1).

Tabela 26. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) – lenwatynib vs sorafenib

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)
	Lenwatynib	Sorafenib	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	361/478 (75,5%)	288/476 (60,5%)	2,01 (1,53; 2,66)	<0,0001	15,02 (9,18; 20,86)	<0,0001	6,66 (4,79; 10,90)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	353/478 (73,8%)	278/476 (58,4%)	2,01 (1,53; 2,64)	<0,0001	15,45 (9,52; 21,37)	<0,0001	6,47 (4,68; 10,51)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	348/478 (72,8%)	281/476 (59,0%)	1,86 (1,42; 2,44)	<0,0001	13,77 (7,82; 19,72)	<0,0001	7,26 (5,07; 12,79)

n – liczba zdarzeń w danej grupie; **N** – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; **OR** – iloraz szans; **RD** – różnica ryzyka; **NNTB** – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy.

Jakość życia

Wyjściowe wyniki w kwestionariuszach zdrowotnych EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18 były podobne w grupach leczonych lenwatynibem i sorafenibem. Po leczeniu wyniki spadły w obu grupach. Analiza czasu do istotnego klinicznie pogorszenia wykazała, że pod względem odgrywania ról ($p=0,0193$), bólu ($p=0,0105$) i biegunki ($p<0,0001$) (domen ocenianych zgodnie z kwestionariuszem EORTC QLQ-C30) oraz żywienia ($p=0,0113$) i obrazu ciała ($p=0,0051$) (domeny oceniane zgodnie z kwestionariuszem EORTC QLQ-HCC18) pogorszenie obserwowano wcześniej u pacjentów leczonych sorafenibem niż u pacjentów leczonych lenwatynibem. Dla porównania między grupami wynik sumaryczny nie różnił się istotnie między ramionami leczenia (HR 0,87, 95% CI: 0,754–1,013). Ryzyko względne (HR) czasu do klinicznego pogorszenia wyników kwestionariusza QLQ-C30 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-C30

Domena	HR	LCL	UCL	Wartość p
Funkcjonowanie fizyczne	0,91	0,769	1,070	0,2456
Odgrywanie ról	0,83	0,705	0,970	0,0193
Funkcjonowanie emocjonalne	0,96	0,811	1,132	0,6145
Funkcje kognitywne	1,07	0,903	1,258	0,4522
Funkcjonowanie społeczne	1,05	0,887	1,238	0,5833
Zmęczenie	0,94	0,804	1,091	0,3999
Nudności i wymioty	1,05	0,869	1,276	0,5963
Ból	0,82	0,697	0,953	0,0105
Duszność	0,98	0,811	1,186	0,8432
Bezsensowność	1,18	0,980	1,423	0,0814
Utrata apetytu	1,01	0,857	1,193	0,8980
Zaparcia	1,08	0,883	1,317	0,6419
Biegunka	0,53	0,449	0,630	<0,0001
Trudności finansowe	0,94	0,759	1,159	0,5538
Ogólny stan zdrowia/QoL	1,01	0,870	1,180	0,8694
Wartość sumaryczna	0,87	0,754	1,013	0,0742

LCL - najniższa wartość przedziału ufności, **UCL** - najwyższa wartość przedziału ufności

Ryzyko względne czasu do klinicznego pogorszenia wyników kwestionariusza HCC18 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-HCC18

Domena	HR	LCL	UCL	Wartość p
Obrzęk brzucha	1,00	0,819	1,211	0,9646

Życie seksualne	0,94	0,767	1,145	0,5239
Gorączka	0,90	0,755	1,084	0,2766
Ból	1,14	0,966	1,347	0,1218
Żywnienie	0,81	0,681	0,952	0,0113
Obraz ciała	0,79	0,675	0,933	0,0051
Żółtaczka	0,94	0,786	1,134	0,5373
Zmęczenie	0,93	0,800	1,091	0,3906

LCL - najniższa wartość przedziału ufności, UCL - najwyższa wartość przedziału ufności

Pod względem wartości EQ-5D, zaobserwowano spadek średniej zmiany w stosunku do wyjściowych wyników w wizualnej skali analogowej wraz z pogorszeniem wyników zgodnie z mRECIST, a więc wraz z pogorszeniem choroby. Ramiona LEN i SOR miały wyjściowo podobne wyniki użyteczności zdrowotnej (odpowiednio: 0,804 w porównaniu z 0,811).

Tabela 29. Zmiana (spadek) wartości EQ-5D-3L w stosunku do wartości wyjściowej

Miara QoL	Lenwatynib		Sorafenib	
	N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)
VAS	478	2,8 (2,17, 3,65)	476	1,9 (1,84, 2,33)
HUI	478	2,8 (1,97, 3,52)	476	1,9 (1,84, 2,66)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia lenwatynibem i sorafenibem. Analizowano zdarzenia niepożądane ogółem, jak i poszczególne zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów w którejkolwiek z grup, dodatkowo wyodrębniono zdarzenia stopnia 3 i wyższego.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNTH (95% CI)
	Lenwatynib	Sorafenib	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
TEAE	470/476 (98,7%)	472/475 (99,4%)	0,50 (0,12; 2,00)	0,3260	-0,63 (-1,86; 0,60)	0,3161	-
TRAE	447/476 (93,9%)	452/475 (95,2%)	0,78 (0,45; 1,38)	0,3974	-1,25 (-4,14; 1,64)	0,3962	-
TEAE stopnia ≥3	357/476 (75,0%)	316/475 (66,5%)	1,51 (1,14; 2,00)	0,0042	8,47 (2,72; 14,23)	0,0039	11,80 (7,03; 36,81)
SAE	270/476 (56,7%)	231/475 (48,6%)	1,38 (1,07; 1,79)	0,0126	8,09 (1,77; 14,42)	0,0122	12,36 (6,94; 56,65)
STRAE	205/476 (43,1%)	144/475 (30,3%)	1,74 (1,33; 2,27)	<0,0001	12,75 (6,68; 18,82)	<0,0001	7,84 (5,31; 14,97)

TEAE – zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia; TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; SAE – poważne zdarzenia niepożądane; STRAE – poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; n – liczba zdarzeń w danej grupie; N – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNTH – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia, które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNTH (95% CI)
	Lenwatynib	Sorafenib	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa	128/476 (26,9%)	249/475 (52,4%)	0,33 (0,25; 0,44)	<0,0001	-25,53 (-31,53; -19,53)	<0,0001	3,92 (3,17; 5,12)
Biegunka	184/476 (38,7%)	220/475 (46,3%)	0,73 (0,56; 0,95)	0,0170	-7,66 (-13,93; -1,40)	0,0165	13,05 (7,18; 71,65)
Nadciśnienie	201/476 (42,2%)	144/475 (30,3%)	1,68 (1,29; 2,19)	0,0001	11,91 (5,85; 17,98)	0,0001	8,40 (5,56; 17,10)
Spadek apetytu	162/476 (34,0%)	127/475 (26,7%)	1,41 (1,07; 1,87)	0,0146	7,30 (1,47; 13,12)	0,0141	13,70 (7,62; 68,07)

Spadek wagi	147/476 (30,9%)	106/475 (22,3%)	1,56 (1,16; 2,08)	0,0029	8,57 (2,98; 14,16)	0,0027	11,67 (7,06; 33,59)
Zmęczenie	141/476 (29,6%)	119/475 (25,1%)	1,26 (0,95; 1,68)	0,1143	4,57 (-1,09; 10,23)	0,1134	-
Łysienie	14/476 (2,9%)	119/475 (25,1%)	0,09 (0,05; 0,16)	<0,0001	-22,11 (-26,29; -17,93)	<0,0001	4,52 (3,80; 5,58)
Proteinuria	117/476 (24,6%)	54/475 (11,4%)	2,54 (1,79; 3,61)	<0,0001	13,21 (8,40; 18,02)	<0,0001	7,57 (5,55; 11,90)
Dysfonia	113/476 (23,7%)	57/475 (12,0%)	2,28 (1,61; 3,23)	<0,0001	11,74 (6,93; 16,55)	<0,0001	8,52 (6,04; 14,43)
Nudności	93/476 (19,5%)	68/475 (14,3%)	1,45 (1,03; 2,05)	0,0324	5,22 (0,47; 9,98)	0,0313	19,15 (10,02; 214,02)
Ból brzucha	81/476 (17,0%)	87/475 (18,3%)	0,91 (0,66; 1,28)	0,5995	-1,30 (-6,15; 3,55)	0,5994	-
Spadek liczby płytek krwi	87/476 (18,3%)	58/475 (12,2%)	1,61 (1,12; 2,30)	0,0097	6,07 (1,51; 10,62)	0,0090	16,48 (9,42; 66,03)
Wzrost AST	65/476 (13,7%)	80/475 (16,8%)	0,78 (0,55; 1,11)	0,1723	-3,19 (-7,75; 1,38)	0,1713	-
Niedoczynność tarczycy	78/476 (16,4%)	8/475 (1,7%)	11,44 (5,46; 23,97)	<0,0001	14,70 (11,18; 18,22)	<0,0001	6,80 (5,49; 8,94)
Wymioty	77/476 (16,2%)	36/475 (7,6%)	2,35 (1,55; 3,58)	0,0001	8,60 (4,52; 12,67)	<0,0001	11,63 (7,89; 22,11)
Zaparcia	76/476 (16,0%)	52/475 (10,9%)	1,55 (1,06; 2,26)	0,0241	5,02 (0,69; 9,34)	0,0230	19,92 (10,70; 144,26)
Wysypka	46/476 (9,7%)	76/475 (16,0%)	0,56 (0,38; 0,83)	0,0038	-6,34 (-10,57; -2,10)	0,0033	15,78 (9,46; 47,54)
Wzrost poziomu bilirubiny we krwi	71/476 (14,9%)	63/475 (13,3%)	1,15 (0,80; 1,65)	0,4641	1,65 (-2,77; 6,07)	0,4637	-

n – liczba zdarzeń w danej grupie; N – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNTH – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy.

Tabela 32. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNTH (95% CI)
	Lenwatynib	Sorafenib	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Erytrodysstezja dłoniowo-podeszwowa	14/476 (2,9%)	54/475 (11,4%)	0,24 (0,13; 0,43)	0,0000	-8,43 (-11,66; -5,19)	0,0000	11,87 (8,58; 19,25)
Biegunka	20/476 (4,2%)	20/475 (4,2%)	1,00 (0,53; 1,88)	0,9946	-0,01 (-2,56; 2,54)	0,9946	-
Nadciśnienie	111/476 (23,3%)	68/475 (14,3%)	1,82 (1,30; 2,54)	0,0004	9,00 (4,07; 13,94)	0,0003	11,11 (7,17; 24,58)
Spadek apetytu	22/476 (4,6%)	6/475 (1,3%)	3,79 (1,52; 9,43)	0,0042	3,36 (1,22; 5,50)	0,0021	29,77 (18,20; 81,85)
Spadek wagi	36/476 (7,6%)	14/475 (2,9%)	2,69 (1,43; 5,06)	0,0021	4,62 (1,80; 7,44)	0,0013	21,67 (13,45; 55,71)
Zmęczenie	18/476 (3,8%)	17/475 (3,6%)	1,06 (0,54; 2,08)	0,8683	0,20 (-2,19; 2,60)	0,8682	-
Łysienie	0/476 (0,0%)	0/475 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,41; 0,41)	1,0000	-
Proteinuria	27/476 (5,7%)	8/475 (1,7%)	3,51 (1,58; 7,81)	0,0021	3,99 (1,61; 6,37)	0,0010	25,07 (15,71; 62,13)
Dysfonia	1/476 (0,2%)	0/475 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,83)	0,5014	0,21 (-0,37; 0,79)	0,4782	-
Nudności	4/476 (0,8%)	4/475 (0,8%)	1,00 (0,25; 4,01)	0,9976	0,00 (-1,16; 1,16)	0,9976	-

Ból brzucha	8/476 (1,7%)	13/475 (2,7%)	0,61 (0,25; 1,48)	0,2724	-1,06 (-2,92; 0,81)	0,2676	-
Spadek liczby płytek krwi	26/476 (5,5%)	16/475 (3,4%)	1,66 (0,88; 3,13)	0,1195	2,09 (-0,51; 4,70)	0,1156	-
Wzrost AST	24/476 (5,0%)	38/475 (8,0%)	0,61 (0,36; 1,04)	0,0669	-2,96 (-6,09; 0,18)	0,0643	-
Niedoczynność tarczycy	0/476 (0,0%)	0/475 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,41; 0,41)	1,0000	-
Wymioty	6/476 (1,3%)	5/475 (1,1%)	1,20 (0,36; 3,96)	0,7647	0,21 (-1,15; 1,57)	0,7643	-
Zaparcia	3/476 (0,6%)	0/475 (0,0%)	7,03 (0,36; 136,47)	0,1975	0,63 (-0,19; 1,45)	0,1316	-
Wysypka	0/476 (0,0%)	2/475 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,15)	0,2974	-0,42 (-1,13; 0,29)	0,2460	-
Wzrost poziomu bilirubiny we krwi	31/476 (6,5%)	23/475 (4,8%)	1,37 (0,79; 2,38)	0,2674	1,67 (-1,27; 4,61)	0,2653	-

n – liczba zdarzeń w danej grupie; N – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNTH – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo wyniki z 3 publikacji dot. skuteczności leczenia lenwatynibem:

- 2 opisujące dwa badania retrospektywne:
 - Hiraoka 2019, którego celem było określenie relatywnej zmiany pod względem rezerwy funkcji wątroby na wczesnym etapie leczenia lenwatynibem;
 - Ohya 2019, którego celem było określenie wczesnych zmian pod względem poziomu amoniaku i funkcji wątroby;
- 1 opisującą badanie typu proof-of-concept (dowód słuszności koncepcji), a więc badanie przeprowadzane na wczesnym etapie rozwoju leku, które ma wykazać, że lek działa w zamierzonym miejscu docelowym i wpływa na analizowaną chorobę:
 - Kudo 2019, którego celem było zestawienie wyników uzyskanych po zastosowaniu lenwatynibu i TACE.

Ponadto wnioskodawca przedstawił także 7 publikacji (3 w postaci pełnych tekstów oraz 4 w postaci doniesień konferencyjnych) opisujących 5 badań dot. wyników efektywności praktycznej.

- RELPEC (publikacja pełnotekstowa Hiraoka 2019a);
- Obi 2019 (publikacja pełnotekstowa Obi 2019);
- Tsuchiya 2019 (doniesienie konferencyjne Tsuchiya 2019a);
- Maruta 2019 (doniesienia konferencyjne: Maruta 2019 i Ogasawara 2019);
- Sho 2019 (publikacja pełnotekstowa Sho 2019a i doniesienie konferencyjne Sho 2019b).

Wyniki poszerzonej analizy skuteczności

Skrótowną charakterystykę zidentyfikowanych badań, a także najważniejsze wyniki i wnioski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Skrótowna charakterystyka dodatkowych badań

Badanie	Populacja	Wyniki	Wnioski
Retrospektywne Hiraoka 2019	123 pacjentów z u-HCC (mediana wieku 71 lat; mężczyźni: kobiety 95:28; wyn k	Mediana przeżycia wyniosła 11,3 miesiąca. Wyn k Child-Pugh spadł w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu LEN (wynik 5:6:7:8:9:≥10 = 65:50:8:0:0:0 vs 50:39:22:8:0:4, p<0,001). Porównanie wyników ALBI wyjściowo i po 2 i 4	Pogorszenie czynności wątroby występuje często we wczesnym stadium (≤ 4 tygodnie, szczególnie w ciągu

	Child-Pugh 5:6:7 = 65:50:8; mALBI stopień 1:2a:2b:3 = 44:28:50:1; BCLC A:B:C = 1:49:73)	tyg. od rozpoczęcia LEN ujawniło istotne zmiany względne (-2,36±0,45 do -2,20±0,49 po 2 tyg., -2,15±0,50 po 4 tyg., p<0,001, metoda Bonferroniego), podczas gdy nie było znaczącej różnicy między wynikami po 2 i 4 tygodniach (p=0,210, metoda Bonferroniego). Oceny względnych zmian wyniku ALBI u pacjentów podzielonych według stopnia 1, 2a i 2b lub więcej w skali mALBI wykazały znaczący spadek wyniku niezależnie od stopnia (2,82±0,17 do -2,53±0,34, p<0,001; -2,46±0,10 do -2,31±0,33, p=0,017; -1,90±0,26 do -1,75±0,42, p=0,009).	2 tygodni) po wprowadzeniu LEN. Ważne jest aby stosować LEN u pacjentów z lepszą czynnością wątroby, u których w największym stopniu dochodzi do niepowodzenia TACE wraz z uwzględnieniem negatywnego wpływu LEN na wczesną odpowiedź czynności wątroby.
<i>Proof-Of-Concept</i> Kudo 2019	176 pacjentów z HCC początkowo leczonych LEN lub TACE Ostatecznie włączono 30 pacjentów prospektywnie leczonych LEN (14 w badaniach klinicznych, 1 w programie wczesnego dostępu i 15 w warunkach rzeczywistych) i 60 pacjentów leczonych cTACE	Zmiana wyniku albuminy-bilirubiny (ALBI) w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -2,61 do -2,61 dla 30 pacjentów w grupie LEN (p = 0,254) i -2,66 do -2,09 w grupie cTACE (p <0,01). W grupie LEN odnotowano znamienne wyższy obiektywny wskaźnik odpowiedzi (73,3% vs 33,3%; p<0,001) i znacznie dłuższą medianę czasu przeżycia bez progresji niż w grupie cTACE (16,0 vs 3,0 miesiące; p<0,001). Całkowite przeżycie było istotnie dłuższe w grupie LEN niż w grupie cTACE (37,9 vs. 21,3 miesiąca; współczynnik ryzyka: 0,48, p <0,01).	U pacjentów z dużym lub wielozmianowym HCC w stadium pośrednim z czynnością wątroby Child-Pugh A, którzy zwykle nie kwalifikują się do TACE, LEN zapewnia bardziej korzystny wynik niż TACE.
Retrospektywne Ohya 2019	23 pacjentów z a-HCC, którzy mogli otrzymywać lenwatynib w sposób ciągły przez co najmniej 1 tydzień	Przed podaniem LEN pacjenci z PSC mieli znacznie gorsze poziomy amoniaku i czynności wątroby niż pacjenci bez PSC (odpowiednio NH ₃ : p=0,013, Bil: p=0,004, PT: p=0,047). Ponadto, wskaźnik były gorsze u wszystkich pacjentów po 1 tygodniu stosowania LEN niż przed podaniem (odpowiednio NH ₃ : p=0,001, Bil: p=0,025, PT: p<0,001). Poziom amoniaku wzrósł, osiągając maksimum po 2 tygodniach, ale spadł po 3 tygodniach. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia LEN z powodu zdarzenia niepożądanego.	Poziom amoniaku u badanych pacjentów wzrósł w ciągu tygodnia od podania LEN, ale leczenie można było kontynuować przez 4 tygodnie, stosując odpowiednie postępowanie.

LEN – lenwatynib; **TACE** – chemoembolizacja; **cTACE** – konwencjonalna chemoembolizacja; **HCC** – rak wątrobowokomórkowy; **a-HCC** – zaawansowany rak wątrobowokomórkowy; **u-HCC** – nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy; **ALBI** – współczynnik albumina-bilirubina; **mALBI** – zmodyfikowany współczynnik albumina-bilirubina; **p** – poziom istotności statystycznej; **NH₃** – amoniak; **Bil** – bilirubina; **PT** – protrombina; **PSCs** – kolaterale wrotno-systemowe.

Wyniki analizy efektywności praktycznej

Zidentyfikowane badania obejmowały pacjentów leczonych lenwatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu (tj. marzec 2018). Badania miały na celu udowodnienie efektywności praktycznej leczenia lenwatynibem, czyli zastosowania leku w warunkach rzeczywistej praktyki, a także odniesienie ich do wyników uzyskanych w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy – REFLECT.

Wszystkie zidentyfikowane badania wykazały korzystny profil efektywności i bezpieczeństwa lenwatynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Ponadto, wyniki uzyskane w warunkach rzeczywistej praktyki okazały się zbliżone do tych uzyskanych w badaniu klinicznym, co pozwala wnioskować, iż uzyskane wyniki mogą mieć przełożenie na warunki realnej praktyki lekarskiej.

Tabela 34. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań z zakresu efektywności praktycznej

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski
RELPEC*	<p>Bad. retrospektywne mające na celu ocenę potencjału terapeutycznego LEN w praktyce klinicznej.</p> <p>Do badania włączono 105 pacjentów z u-HCC leczonych LEN od marca do sierpnia 2018 r., z tego 33 naiwnych na wcześniejsze leczenie systemowe.</p> <p>Lenwatynib podawano doustnie pacjentom o masie ciała <60 kg w dawce 8 mg/dobę i 12 mg/dobę pacjentom o masie ciała ≥60 kg.</p> <p>Pacjentów oceniano pod kątem ich charakterystyki i wczesnej odpowiedzi terapeutycznej przy użyciu kryteriów mRECIST w celu ustalenia wyników obserwacji (CT i MRI) po 4 tygodniach od wprowadzenia LEN.</p>	<p>Średni wiek pacjentów naiwnych wynosił 74,6 ± 11,2 lat, a 81,8% pacjentów stanowili mężczyźni.</p> <p>Dawka LEN wynosiła odpowiednio 8 i 12 mg odpowiednio u 22 i 11 pacjentów.</p> <p>PFS wśród pacjentów naiwnych wynosił odpowiednio 89,7%, 80,4% i 80,4% po 4, 8 i 12 tyg., natomiast OS: 96,7%, 96,7% i 96,7%.</p>	<p>LEN może być ważnym leczeniem pod względem obecnej niezaspokojonej potrzeby dotyczącej leczenia TKI przeciwko u-HCC</p>

Obi 2019	<p>Retrospektywne, wieloośrodkowe bad. obserwacyjne. Kryteria włączenia i wyłączenia oparto na badaniu fazy 3, REFLECT, a uczestników obserwowano przez co najmniej 12 tygodni. Efekt terapeutyczny określono za kryteriów mRECIST w 8. tygodniu.</p> <p>Pacjenci otrzymywali lenwatynib doustnie w dawce 12 mg/dobę (masa ciała >60 kg) lub 8 mg/dobę (masa ciała <60 kg). Dopuszczalne były przerwy w dawkowaniu, a następnie zmniejszenie dawki z powodu toksyczności związanej z lenwatynibem.</p>	<p>Wszystkich 16 pacjentów objętych badaniem miało wcześniejszą historię leczenia, a mediana czasu od leczenia pierwszej linii wynosiła 3,9 roku. Zmęczenie, nadciśnienie i białkomocz były najczęstszymi AE i były >2 stopnia. AE można było kontrolować poprzez odpowiednie zmniejszenie dawki, przerwanie i leczenie objawowe zgodnie z protokołem.</p> <p>W ocenie mRECIST w 8. tygodniu odpowiednio 0, 6, 8 i 1 pacjent uzyskali odpowiednio całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź, stabilizację choroby i progresję choroby. Obiektywny odsetek odpowiedzi wyniósł 40%.</p>	<p>Leczenie lenwatynibem można wiązać się z korzystnym profilem bezpieczeństwa i dobrą reakcją kliniczną w warunkach rzeczywistej praktyki.</p>
Tsuchiya 2019 [^]	<p>Od marca 2018 r. 202 pacjentów otrzymywało LEN w 21 ośrodkach w Japonii. Oceny guza zgodnie ze mRECIST przeprowadzono za pomocą CT lub MRI w ciągu 4-8 tygodni, a następnie co 6-8 tygodni. Zdarzenia niepożądane zostały ocenione zgodnie z CTCAE ver. 4.0. W tym badaniu 128 z 202 (63%) pacjentów nie spełniło kryteriów włączenia do badania REFLECT z następujących powodów: 69 pacjentów otrzymało terapię TKI przed LEN, 37 pacjentów miało B w skali Childa-Pugha, 6 pacjentów miało inwazję głównej żyły wrotnej, 13 pacjentów miało HCC zajmującego ≥50% wątroby, a 22 pacjentów miało zbyt niski poziom płytek krwi (<75 × 10⁹ na litr).</p>	<p>Mediana czasu obserwacji wyniosła 4,1 miesiąca u wszystkich pacjentów, 22 pacjentów zmarło, a mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) nie została osiągnięta.</p> <p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) i wskaźnik kontroli choroby (DCR) u pacjentów wcześniej nieleczonych TKI wyniósł 37% i 84%.</p>	<p>Skuteczność terapii LEN w rzeczywistej praktyce w Japonii była podobna do tej odnotowanej w badaniu klinicznym fazy 3.</p>
Maruta 2019	<p>Między 26 marca 2018 r. (data rejestracji LEN) a końcem sierpnia 2018 r. zebrano retrospektywnie dane dotyczące pacjentów z zaawansowanym HCC, którym podano TKI (sorafenib, lenwatynib lub regorafenib) jako leczenie systemowe pierwszego rzutu, a następnie zmieniono TKI na inny (tj. drugiej lub późniejszej linii) z 7 japońskich instytucji. Oceny dokonano zgodnie z kryteriami RECIST i mRECIST.</p> <p>Ogółem 104 pacjentów otrzymało terapię TKI, z czego 86 to mężczyźni (83%), a mediana wieku pacjentów wynosiła 72 lata. Najczęstszą etiologią był HCV (44%), następnie HBV (14%) i nadużywanie alkoholu (27%). Spośród 66 pacjentów leczonych TKI jako leczenie pierwszego rzutu, 47 (71%) leczono LEN.</p>	<p>Wśród pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie LEN jako leczenie pierwszej linii, ORR według mRECIST wyniósł 43%, a według RECIST wyniósł 19%. Zmniejszenie wartości α-fetoproteiny o ≥ 20% u tych pacjentów wyniosło 44%.</p>	<p>LEN stał się pierwszym alternatywnym lekiem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym HCC w Japonii.</p>
Sho 2019	<p>Wśród pacjentów, którzy otrzymali LEN z powodu zaawansowanego HCC od kwietnia do października 2018 r. w szpitalu uniwersyteckim Hokkaido i powiązanych szpitalach, oceniono tych, którzy byli obserwowani przez ponad 2 miesiące i których odpowiedź na leczenie została oceniona za pomocą dynamicznej tomografii komputerowej na początku badania i 2 miesiące po inicjacji leczenia. Pacjenci zostali wykluczeni, jeśli mieli niewyrównaną marskość wątroby, byli obserwowani krócej niż 2 miesiące lub nie byli oceniani po 2 miesiącach. Pacjentów poddano także stratyfikacji według zgodności z kryteriami włączenia REFLECT do dalszej analizy.</p> <p>Uwzględniono ogółem 41 pacjentów; ponad 50% nie spełniało kryteriów włączenia REFLECT.</p>	<p>Spośród 18 pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia do badania REFLECT, 2 (11,1%), 9 (50,0%), 5 (27,8%) i 2 (11,1%) wykazało odpowiednio całkowitą odpowiedź, odpowiedź częściową, chorobę stabilną i postępującą. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 61,1%, a odsetek kontroli choroby: 88,9%.</p>	<p>Lenwatynib wykazał wysoki odsetek wczesnych odpowiedzi i tolerancję u pacjentów z zaawansowanym HCC. Korzystne wyniki obserwowano podobnie u pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia REFLECT, a także u tych, którzy spełnili te kryteria.</p>

LEN – lenwatynib; **TKI** – inhibitory kinazy tyrozynowej; **CR** – odpowiedź całkowita; **PR** – odpowiedź częściowa; **SD** – stabilna choroba; **PD** – progresja choroby; **ORR** – odsetek obiektywnych odpowiedzi; **DCR** – odsetek kontroli choroby; **HCC** – rak wątrobowokomórkowy; **CT** – tomografia komputerowa; **MRI** – rezonans magnetyczny; **RECIST** - radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*); **mRECIST** - zmodyfikowane radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych.

* W przypadku badania RELPEC, spośród 4 zidentyfikowanych publikacji [Hiraoka 2019a; Hiraoka 2019b; Hiraoka 2019c; Hiraoka 2019d], wyłącznie jedną uwzględniono w analizie. Wynika to z faktu, iż w badaniu w przeważającej większości uwzględniono pacjentów w 2 i kolejnej linii leczenia systemowego, a dane dla subpopulacji pacjentów nieleczonych uprzednio systemowo pojawiają się tylko w jednej publikacji.

[^] W przypadku badania Tsuchiya 2019 również zidentyfikowano 4 publikacje [Tsuchiya 2019a; Tsuchiya 2019b; Tsuchiya 2019c; Tsuchiya 2019d], z których tylko jedną uwzględniono w niniejszej analizie. Badanie uwzględniało pacjentów, którzy nie zakwalifikowali się do badania REFLECT. Większość pacjentów nie kwalifikowała się do badania ze względu na wcześniejsze leczenie TKI. Wyłącznie w jednej publikacji zidentyfikowano dane dla subpopulacji pacjentów nieleczonych uprzednio systemowo i dane dla tej subpopulacji zawarto w niniejszej analizie. Podczas analizy wyników należy mieć na uwadze, że pacjenci ci nie zakwalifikowali się do badania REFLECT z innych względów, np. nieodpowiedniej ciężkości choroby, zbyt dużego zajęcia wątroby itp., co może mieć wpływ na uzyskane wyniki.

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenvima

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 30\%$ pacjentów) było nadciśnienie (44,0%), biegunka (38,1%), zmniejszony apetyt (34,9%), zmęczenie (30,6%) i zmniejszenie masy ciała (30,4%).

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi było niewydolność wątroby (2,8%), encefalopatia wątrobowa (4,6%), krwawienie z żyłaków przełyku (1,4%), krwotok śródmózgowy (0,6%), tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (2,0%), w tym zawał mięśnia sercowego (0,8%), zawał mózgu (0,4%) i zdarzenie mózgowo-naczyniowe (0,4%) oraz niewydolność/zaburzenie nerek (1,4%). U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym częściej występowało zmniejszenie liczby neutrofilii (8,7% pacjentów leczonych lenwatynibem w porównaniu do innych typów guzów aniżeli rak wątrobowokomórkowy (1,4%)), co nie miało związku z infekcją, sepsą lub bakteryjnym zapaleniem otrzewnej.

Poniższe działania niepożądane zgłaszano (bardzo często [$\geq 1/10$] i często [$\geq 1/100$ do $< 1/10$]) w badaniach klinicznych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i z rakiem wątrobowokomórkowym oraz zgłoszone podczas stosowania lenwatynibu po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 35. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lenwatynibem

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia układu chłonnego	Trombocytopenia ^a , leukopenia ^a , neutropenia ^a	Limfopenia ^a
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu	Odwodnienie, hipomagnezemia ^b , hipercholesterolemia ^b
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	Epizod mózgowo-naczyniowy [†]
Zaburzenia serca		Zawał mięśnia sercowego ^{c,†} , niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG, zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok ^{d,†} , nadciśnienie ^e , niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Zatorowość płucna [†]
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha ^f , wymioty, nudności, zapalenie w obrębie jamy ustnej ^g , ból w obrębie jamy ustnej ^h , zaparcie, niestrawność, suchość w ustach	Przetoka w odbycie, wzdęcia, zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, niedobór a bumin we krwi ⁱ , zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Niewydolność wątroby ^{k,†} , encefalopatia wątrobowa ^{l,†} , zwiększona aktywność alkalicznej fosfatazy we krwi, nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, wysypka, łysienie	Hiperkeratoza
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból w obrębie kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Proteinuria	Przypadki niewydolności nerek ^{n,†} , zaburzenie czynności nerek, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy	Złe samopoczucie

*: Stwierdzone podczas stosowania lenwatynibu po wprowadzeniu do obrotu.

[†] Włączając przypadki śmiertelne.

^a Trombocytopenia obejmuje trombocytopenię oraz zmniejszenie liczby płytek krwi. Neutropenia obejmuje neutropenię oraz zmniejszenie liczby neutrofilów. Leukopenia obejmuje leukopenię oraz zmniejszenie liczby białych komórek krwi. Limfopenia obejmuje limfopenię oraz zmniejszenie liczby limfocytów.

^b Hipomagnezemia obejmuje hipomagnezemię oraz obniżone stężenie magnezu we krwi. Hipercholesterolemia obejmuje hipercholesterolemię oraz zwiększone stężenie cholesterolu we krwi.

^c Zawał mięśnia sercowego obejmuje zawał mięśnia sercowego oraz ostry zawał mięśnia sercowego.

^d Obejmuje wszystkie rodzaje krwotoków.

^e Nadciśnienie obejmuje: nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, nadciśnienie ortostatyczne, podniesione ciśnienie krwi.

^f Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha obejmują: dyskomfort w obrębie brzucha, bóle w obrębie brzucha, bóle w obrębie podbrzusza, bóle w obrębie górnej części brzucha, tkliwość brzucha, dyskomfort w obrębie nadbrzusza, bóle w obrębie układu pokarmowego.

^g Zapalenie w obrębie jamy ustnej obejmuje: afty, owrzodzenie aftowe, nadżerkę dziąseł, owrzodzenie dziąseł, zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, owrzodzenie ust, zapalenie błony śluzowej.

^h Ból w obrębie jamy ustnej obejmuje: ból w obrębie jamy ustnej, zespół piekących ust (glossodynia), ból dziąseł, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból w obrębie jamy ustnej i gardła i dyskomfort języka.

ⁱ Hiperbilirubinemia obejmuje: hiperbilirubinemię, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, żółtaczkę i zwiększenie stężenia bilirubiny związanej. Hipoalbuminemia obejmuje: niedobór albumin we krwi i zmniejszenie stężenia albumin we krwi.

^k Niewydolność wątroby obejmuje: niewydolność wątroby, ostrą niewydolność wątroby i przewlekłą niewydolność wątroby.

^l Encefalopatia wątrobowa obejmuje: encefalopatię wątrobową, śpiączkę wątrobową, encefalopatię metaboliczną i encefalopatię.

^l Przypadki niewydolności nerek obejmują: ostrą niewydolność przednerkową, niewydolność nerek, ostrą niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, martwicę w obrębie kanalików nerkowych.

ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [ADRReports] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania Lenvima w analizowanej populacji chorych. Dane zbierano do 13.02.2021 r.

Tabela 36. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Lenvima

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	129
Choroby serca	162
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	6
Choroby ucha i błędnika	3
Choroby endokrynologiczne	146
Choroby oka	26
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	907
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	821
Choroby wątroby i dróg żółciowych	332
Choroby układu odpornościowego	8
Infekcje i choroby pasożytnicze	264
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	142
Odchylenia w parametrach badań	653
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	636
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	179
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	320
Choroby układu nerwowego	601
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiatryczne	65
Choroby nerek i dróg moczowych	386
Choroby układu rozrodczego i piersi	12
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	369
Choroby skóry i tkanki podskórnej	330
Zaburzenia społeczne	4
Procedury chirurgiczne i medyczne	3
Choroby naczyniowe	565
ŁĄCZNIE	2,948

Źródło: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [data dostępu 17.02.2021]

VigiAccess

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania preparatu Lenvima. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Tabela 37. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Lenvima

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	250
Choroby serca	388
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	12
Choroby ucha i błędnika	59
Choroby endokrynologiczne	146
Choroby oka	153
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3318
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3083
Choroby wątroby i dróg żółciowych	460
Choroby układu odpornościowego	66
Infekcje i choroby pasożytnicze	932
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	632
Odchylenia w parametrach badań	2363
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1802
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1106
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	753
Choroby układu nerwowego	1877
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	1
Kwestie związane z produktem	16
Choroby psychiatryczne	545
Choroby nerek i dróg moczowych	644
Choroby układu rozrodczego i piersi	81
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1400
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1083
Zaburzenia społeczne	41
Procedury chirurgiczne i medyczne	55
Choroby naczyniowe	1379

Źródło <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 17.02.2021]

Komunikaty bezpieczeństwa**URPL**

Na stronie URPL nie zidentyfikowano nowych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Lenvima.

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.

Źródło: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lenvatinib-unresectable-hepatocellular-carcinoma> [data dostępu 17.02.2021]

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 erytrodyzestezi 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.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lenvima-h-c-3727-ii-0011-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
[data dostępu 18.02.2021]

Lareb

Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie w niderlandzkiej bazie Lareb gdzie 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-stopa: 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 żylnej: 1.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania lenwatynibu (Lenvima) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego wśród pacjentów uprzednio nieleczonych (pierwsza linia leczenia) w porównaniu do sorafenibu.

Skuteczność kliniczna

Do analizy włączono 1 randomizowane, międzynarodowe badanie REFLECT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lenwatynibu w porównaniu do sorafenibu u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowy. W raporcie wnioskodawca uwzględnił ponadto badania dot. efektywności praktycznej lenwatynibu i opracowania wtórne.

W badaniu REFLECT uzyskano następujące wyniki:

- przeżycie całkowite (OS): brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy LEN i SOR; analiza subpopulacji ze względu na charakterystykę wyjściową pacjentów wykazała istotny statystycznie wynik na korzyść LEN wśród pacjentów z wyjściowym poziomem AFP ≥ 200 g/ml;
w związku z występowaniem czynników zaburzających równowagę pomiędzy ramionami przeprowadzono wieloczynnikową analizę post-hoc - dostosowanie wieloczynnikowe dało nominalnie lepsze skorygowane HR w przypadku OS dla lenwatynibu 0,81 (95% CI: 0,70-0,95), w porównaniu z nieskorygowanym HR w przypadku OS dla lenwatynibu 0,92 (95% CI: 0,79-1,06);
- przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz czas do progresji (TTP): LEN był istotnie statystycznie lepszy od SOR niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz, czy niezależny komitet oceniający, jak również od tego, czy oceny dokonywano zgodnie z kryteriami mRECIST czy RECIST v1.1;
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): LEN był istotnie statystycznie lepszy od SOR niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz, czy niezależny komitet oceniający, jak również od tego, czy oceny dokonywano zgodnie z kryteriami mRECIST czy RECIST v1.1;
- częściowa odpowiedź (PR), progresja choroby (PD) oraz współczynnik kontroli choroby (DCR): wykazano istotną statystycznie wyższość LEN niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz, czy niezależny komitet oceniający, jak również od tego, czy oceny dokonywano zgodnie z kryteriami mRECIST czy RECIST v1.1;
- całkowita odpowiedź (CR): zidentyfikowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
- stabilizacja choroby (SD): LEN okazał się istotnie statystycznie gorszy od SOR przy ocenie przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST; w przypadku oceny przez badacza, a także oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; w przypadku trwałej stabilizacji choroby (dSD) LEN okazał się istotnie statystycznie lepszy od SOR w ocenie przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, natomiast w przypadku oceny przez badacza

oraz oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST wykazano brak istotnych statystycznie różnic między grupami;

- jakości życia: w przypadku domen: odgrywanie ról, ból, biegunka, żywienie oraz obraz ciała kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-HCC18, odnotowano istotne statystycznie pogorszenie, które szybciej występowało w grupie SOR.

Bezpieczeństwo

Ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 , poważne zdarzenia niepożądane, a także poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały statystycznie istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych lenwatynibem niż w grupie pacjentów leczonych sorafenibem.

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

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce leku Lenvima (lenwatynib) w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”.

Technika analityczna

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

Porównywane interwencje

Oceny dokonano w porównaniu do sorafenibu. Komparator jest obecnie refundowany w ramach funkcjonującego Programu Lekowego B.5 „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)” (w ramach którego leczona jest populacja bez przerzutów).

Dodatkowy komentarz w rozdziale 3.6 „Technologie medyczne wskazane przez wnioskodawcę”, a także w rozdziale 5.3 „Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy” niniejszej AWA.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta). Wnioskodawca zrezygnował z przedstawienia wyników perspektywy wspólnej ponieważ w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia, koszt monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni (20-letni) horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

W celu porównania opłacalności stosowania lenwatynibu vs sorafenib w rozpatrywanym wskazaniu wnioskodawca wykorzystał dostosowany do warunków polskich model oparty na strategii PSM (ang. partitioned survival model), do którego źródłem danych klinicznych było badanie REFLECT.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dane kliniczne wykorzystane w modelu

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badania klinicznego REFLECT. Wykorzystano krzywe przeżycia:

- Przeżycie wolne od progresji (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS);
- Czas do zaprzestania leczenia (TTD);
- Zdarzenia niepożądane (AE).

Ze względu na potrzebę ekstrapolacji danych PFS i OS, posłużono się parametryczną analizą przeżycia. Z powodu występowania dysproporcji pomiędzy ramionami leczenia w odniesieniu do danych wyjściowych w zakresie odsetka pacjentów z poziomem AFP ≥ 200 ng/ml czy etiologii HCC, przeprowadzono analizy zmiennych, które mogły mieć wpływ na OS w całej badanej populacji, w tym poziomu AFP i etiologii HCC. Analiza podstawowa i scenariuszowa uwzględniają korekcie z zakresu charakterystyki wyjściowej. Analiza scenariuszowa uwzględnia korekcję w zakresie leczenia przeciwnowotworowego w ramach kolejnej linii leczenia w trakcie obserwacji przeżycia.

Analizę podstawową oparto na dodatkowej analizie z zastosowaniem korekty wielowymiarowej (ang. multivariable adjustment). Prognozy modelowe zostały wygenerowane przy użyciu metody średniej zmiennych towarzyszących (MoC, ang. mean of covariates method). Rozważono alternatywne scenariusze analizy oparte o:

- Wielowymiarową korekcję (analiza podstawowa);
- Nieskorygowane modele parametryczne (populacja ITT);
- Korektę tylko dla AFP i zmiennych stratyfikacyjnych.

Ocenę założenia proporcjonalnego hazardu (PH) między lenwatynibem i sorafenibem dla OS i PFS przeprowadzono na podstawie:

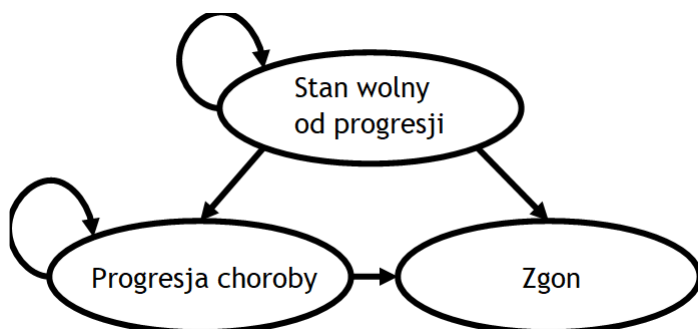
- Kontroli wizualnej log-skumulowanych wykresów hazardu
- Globalnego testu PH (reszt Schoenfelda).

Model

W modelu uwzględniono trzy odrębne stany:

1. Stan wolny od progresji
2. Progresja choroby
3. Zgon.

Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. partitioned survival model). Na koniec każdego cyklu pacjenci znajdują się w jednym ze stanów zdrowia. Każdy z pacjentów wchodzi do modelu w stanie wolnym od progresji i pozostają w tym stanie aż do progresji choroby lub zgonu. Po osiągnięciu progresji, pozostają w tym stanie aż do zgonu. Modelowany jest rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia dla każdego z cykli modelu. Przechodzenie pacjentów między stanami nie jest modelowane. Rysunek poniżej przedstawia hipotetyczne przejścia między stanami zdrowia.



Rysunek 3. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej

Korekta wielowymiarowa

W analizie podstawowej wnioskodawcy w zakresie OS w modelu uwzględniono skorygowany OS (uwzględniono wielowymiarową korekcję). Z powodu występowania dysproporcji pomiędzy ramionami leczenia (lenwatynib vs sorafenib) w odniesieniu do danych wyjściowych w zakresie odsetka pacjentów z poziomem AFP ≥ 200 ng/ml czy etiologii HCC, przeprowadzono analizy zmiennych, które mogły mieć wpływ na OS w całej badanej populacji, w tym zmiennych dotyczących poziomu AFP i etiologii HCC. W przypadku uwzględnienia korekty w oparciu o wiele zmiennych, HR dla porównania lenwatynibu z sorafenibem w zakresie OS wynosi: 0,81 (95% CI: 0,70; 0,95) [Briggs 2020].

W wielowymiarowej analizie post-hoc OS i PFS przyjęto następujące zmienne (zidentyfikowane przez lekarzy na podstawie wiedzy specjalistycznej) oraz czynniki stratyfikacji (określone w celu włączenia do podstawowej analizy statystycznej badania REFLECT):

- wyjściowy poziom AFP (stężenie ≥ 200 ng/ml, < 200 ng/ml);

- masa ciała (<60, ≥60 kg);
- wynik w skali Child-Pugh (A, B);
- wynik w skali ECOG PS (0, 1);
- czynnik rakotwórczości (tylko zapalenie wątroby typu B);
- miejsca zajęte chorobowo (wątroba, płuca, kości, inne);
- makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub oba (tak, nie);
- region (region Azji i Pacyfiku, regiony zachodnie).

W ramach analizy wrażliwości testowano OS bez uwzględnienia korekty (OS uzyskany w populacji ITT w badaniu REFLECT, w przypadku którego nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania lenwatynibu z sorafenibem).

Oszacowanie parametrycznych modeli przeżycia

Analizy przeprowadzono metodą ITT (ang. intention-to-treat). Dostosowanie wielowymiarowe przeprowadzono za pomocą metody średniej zmiennych towarzyszących (MoC). Parametryczne modele przeżycia zostały wygenerowane dla każdego z trzech scenariuszy dopasowania zmiennego, dla modeli indywidualnych i modeli efektów leczenia oraz dla sześciu rozkładów parametrycznych.

Tabela 38. Opcje analizy przeżycia

Stan	Opcje w modelu
Korekta zmiennej	Brak korekty (ITT), Korekta AFP, Korekta wielowymiarowa (MoC)
Korekta dotycząca kolejnej linii leczenia	Uwzględnienie, Brak uwzględniania
Podejście	Modele indywidualne, Modele efektów leczenia (ang. treatment effect models)
Rozkład parametryczny	Weibulla, Wykładniczy, Log-logistyczny, Log-normalny, Uogólniony gamma, Gomperta

Dystrybucja

Czas do przerwania leczenia

Do wyznaczenia TTD wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera. Estymatory Kaplana-Meiera dla czasu do przerwania leczenia były prawie kompletne (0% pacjentów dla lenwatynibu i 4% dla sorafenibu). Dla wyniku nie przeprowadzono ekstrapolacji, założono że pozostałe 4% pacjentów leczonych sorafenibem zaprzestało leczenia pod koniec okresu obserwacji.

Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) stopnia 3 lub 4 występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z leczonych grup badania REFLECT. Uwzględniono dodatkowe TEAE stopnia 3. lub 4., które wystąpiły u <5% pacjentów w którejkolwiek z grup leczenia, jeśli eksperci kliniczni z Wielkiej Brytanii zidentyfikowali je jako klinicznie lub ekonomicznie znaczące. Dodatkowymi TEAE zidentyfikowanymi przez ekspertów były biegunka, osłabienie i zmęczenie. Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych uwzględnionych w modelu przedstawiono w rozdziale 2.3.3. AE wnioskodawcy.

Komentarz Agencji:

Wnioskodawca nie przedstawił informacji dot. ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii, na podstawie których określono klinicznie lub ekonomicznie znaczące TEAE.

Użyteczności

W ramach przeglądu literatury nie zidentyfikowano badań pierwotnych, w których autorzy oszacowaliby za pomocą pośredniej metody pomiaru użyteczności, tj. za pomocą formularzy FHSI-8 oraz EuroQol (EQ-5D) wartości użyteczności dla stanów zdrowia zbliżonych dla tych uwzględnionych w modelu.

W analizie przyjęto wartości użyteczności pochodzące z badania REFLECT. W badaniu wartości użyteczności szacowano za pomocą pośredniej metody pomiaru użyteczności, tj. za pomocą formularza EQ-5D-3L. Ocena użyteczności została przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia, w 1. dniu każdego kolejnego cyklu leczenia oraz podczas wizyty po zakończeniu leczenia. W analizie ekonomicznej zastosowano zestawy wartości EQ-5D-3L dla Wielkiej Brytanii (Dolan 1997). Dane z badania REFLECT zostały przeanalizowane w celu określenia średnich wartości użyteczności. Wnioskodawca założył, że wartości użyteczności w ramionach lenwatynibu i sorafenibu są równe wartościom średnim w pełnej populacji badania REFLECT.

Tabela 39. Wartości użyteczności przyjęte w modelu

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	Błąd standardowy
Stan wolny od progresji	0,745	0,0079
Stan po progresji choroby	0,678	0,0118

Szczegółowe dane dot. użyteczności przedstawiono w rozdziale 2.4. AE wnioskodawcy.

Koszty

Uwzględniono zużycie zasobów i koszty związane z:

- wnioskowaną interwencją
- komparatorem
- monitorowaniem do progresji choroby
- monitorowaniem po progresji choroby
- BSC po progresji choroby
- opieką społeczną po progresji choroby
- opieką terminalną
- leczeniem działań niepożądanych.

Koszt lenwatynibu przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę. Koszty pozostałych leków szacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. oraz sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.

Koszt lenwatynibu

Cenę leku przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę.

Zgodnie z ChPL oraz zapisem wnioskowanego programu lekowego, zalecany sposób dawkowania lenwatynibu we wnioskowanym wskazaniu wynosi 8 mg (dwie kapsułki po 4 mg raz na dobę) u pacjentów o masie ciała <60 kg i 12 mg (trzy kapsułki po 4 mg raz na dobę) u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg. W przypadku konieczności zmniejszenia dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 8 mg na dobę lub 4 mg na dobę. W badaniu REFLECT 32% oraz 68% pacjentów z ramienia lenwatynibu charakteryzowało się odpowiednio masą ciała <60 kg oraz ≥60 kg. W modelu zgodnie z danymi z poziomu pacjenta z badania REFLECT dostarczonymi przez wnioskodawcę przyjęto, że dawkę 8 mg stosowało 31,7% pacjentów, natomiast dawkę 12 mg stosowało 68,3% pacjentów.

Tabela 40. Koszt interwencji (w PLN)

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu brutto	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena NFZ za 1 tabletkę

Koszt sorafenibu

Koszt sorafenibu oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. Cena jest zgodna z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r.

Dawkowanie określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego: 800 mg raz na dobę. Zgodnie z danymi z poziomu pacjenta z badania REFLECT, dostarczonymi przez wnioskodawcę, intensywność dawki w modelu przyjęto na poziomie 83%. W wyniku korekcji zalecanej dawki dziennej o przyjętą intensywność dawkowania w modelu przyjęto dzienną dawkę sorafenibu na poziomie 664 mg.

Tabela 41. Koszt komparatora (w PLN)

Preparat	Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Wysokość limitu finansowania	Koszt za mg	Dawka dobową [mg]	Koszt stosowania na cykl, tj. 28 dni
Sorafenib	112 tab. a 200 mg	22 400	14 334,33	0,64	664	11 897,49

Koszt monitorowania leczenia do progresji choroby

Koszt monitorowania leczenia do progresji choroby oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym — procedura nr 5.08.08.0000009 (Diagnostyka w programie leczenia raka wątrobowokomórkowego). Zgodnie z załącznikiem nr 1I (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2020 r., procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000009 wyceniono na 3706,00 PLN

Koszt monitorowania leczenia po progresji choroby

Zużycie zasobów określono na podstawie danych z ankiety [REDAKOWANE].

Szczegółowe informacje dot. poszczególnych kategorii kosztów monitorowania leczenia po progresji choroby przedstawiono w rozdziale 2.5.4 AE wnioskodawcy.

Tabela 42. Koszty monitorowania leczenia po progresji choroby (w PLN)

Kategoria	Rodzaj	Koszt na cykl	Odsetek chorych wymagających takiego leczenia (%)	Koszt całkowity monitorowania po progresji choroby/cykl
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	
Badania radiologiczne	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	
Badania laboratoryjne	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
	[REDAKOWANE]			
	[REDAKOWANE]			
	[REDAKOWANE]			
	[REDAKOWANE]			
Hospitalizacje	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	

Koszt BSC po progresji choroby

Zużycie zasobów w zakresie BSC i kroki terapeutyczne składające się na BSC przyjęto na podstawie danych z ankiety [REDAKOWANE].

Szczegółowe dane dot. poszczególnych kategorii kosztów najlepszego leczenia wspomagającego przedstawiono w rozdziale 2.5.5. AE wnioskodawcy.

Tabela 43. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego po progresji [PLN]

Kategoria	Rodzaj	Koszt na cykl		Odsetek chorych wymagających takiego leczenia (%)	Koszt całkowity monitorowania po progresji choroby/cykl	
		P. wspólna	P. NFZ		P. wspólna	P. NFZ

Koszt opieki społecznej po progresji choroby

Zużycie zasobów i zakres opieki społecznej przyjęto na podstawie danych z ankiety [REDACTED].

Szczegółowe dane dot. poszczególnych kategorii kosztów opieki społecznej przedstawiono w rozdziale 2.5.6 AE wnioskodawcy.

Tabela 44. Koszty opieki społecznej po progresji [PLN]

Kategoria	Koszt na cykl	Odsetek chorych wymagających takiego leczenia [%]	Koszt całkowity monitorowania po progresji choroby/cykl	Kategoria

Koszt opieki terminalnej

Na podstawie opinii eksperta [REDACTED]

Tabela 45. Koszty opieki terminalnej [w PLN]

Kategoria	Koszt na cykl		Mnożnik	Odsetek chorych wymagających takiego leczenia (%)		Koszt całkowity monitorowania po progresji choroby/cykl	
	P. wspólna	P. NFZ		P. wspólna	P. NFZ	P. wspólna	P. NFZ
BSC stosowane po progresji choroby							
Opieka społeczna po progresji choroby							

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie efektywności kosztów uwzględniono koszty zużycia opieki zdrowotnej dla najczęściej występujących ($\geq 5\%$ odsetka pacjentów) zdarzeń niepożądanych (ang. treatment-emergent adverse events, TEAE) 3. i 4. stopnia, doświadczanych przez pacjentów przyjmujących lenwatynib lub sorafenib. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy, wraz z częstością ich występowania przedstawiono w rozdziale 2.3.3 AE wnioskodawcy.

Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów, informacje przedstawione w załączniku 1j do zarządzenia nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r., załączniku 1e do zarządzenia nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r., Sprawozdanie Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. oraz najnowsze Obwieszczenie Ministra Zdrowia. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o wycenę procedur nr 5.08.05.0000013, 5.08.05.0000014 (tj. leczenie działań niepożądanych 3. i 4. stopnia) na 54,08 PLN za każdy osobodzień. Ponadto, sumowane są one z procedurą NFZ nr 5.08.05.0000171 (hospitalizacja onkologiczna u dorosłych/zakwaterowanie) wycenioną na 557,02 PLN za każdy dzień początkowego okresu hospitalizacji, po czym od 4. dnia wycena ta zmniejszana jest do 501,32 PLN.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w pierwszym cyklu analizy. Założono, że wszystkie zdarzenia wymagające hospitalizacji, zostaną wyleczone w trakcie jej trwania. W przypadku zdarzeń niepożądanych, które nie wymagają hospitalizacji (zmęczenie), na podstawie informacji przedstawionych w publikacjach oszacowano standardowe koszty ponoszone na ich leczenie. W modelu nie uwzględniono kosztów leczenia wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej oraz białkomoczu. Związane jest to z faktem, że najczęściej zdarzenia te nie wymagają specyficznego leczenia, a koszty ponoszone na ich leczenie zostały już uwzględnione w kosztach monitorowania leczenia (m.in. badania biochemiczne).

Tabela 46. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [w PLN]

Zdarzenie niepożądane	Nazwa grupy JGP	Liczba hospitalizacji w 2018 roku	Długość hospitalizacji w 2018 roku	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia AE 3. i 4. Stopnia	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	Koszt uwzględniony w analizie	
							P. NFZ	P. wspólna
Zmęczenie	Pacjenci nie wymagają hospitalizacji, pacjenci stosują terapię prednizonem.						16,58	22,54
Biegunka	11 527	5	5	270,40	2673,70	2 944,10		
Wzrost aktywności AST	Brak kosztów						0,00	
Nadciśnienie	980	9	4,1	223,54	2239,29	2 462,83		
	1 571	5						
	35 733	4						
Erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa	25 138	2	2	108,16	1114,04	1 222,20		
Astenia	29 574	5	5	270,40	2673,70	2 944,10		
Wzrost transferazy gamma-glutamylowej	9 340	5	5	270,40	2673,70	2 944,10		
Spadek liczby płytek krwi (trombocytopenia)	23 357	4	4	216,32	2172,38	2 388,70		
Białkomocz	Brak kosztów.						0,00	
Zmniejszenie masy ciała	29 574	5	5	270,40	2673,70	2 944,10		
Podwyższony poziom bilirubiny we krwi	9 340	5	5	270,40	2673,70	2 944,10		

Zestawienie parametrów analizy podstawowej

Tabela 47. Zestawienie parametrów analizy podstawowej

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy testowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej ani PSA	Rozporządzenie MZ 2012
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%	Testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości, nie testowano w ramach PSA	Wytyczne AOTMiT 2016
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywności, 20 lat	Testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości, nie testowano w ramach PSA	Horyzont wynikający z charakteru choroby
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej ani PSA	Zgodnie z zapisami wnioskowanego wskazania
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Krzywe parametryczne	Dopasowanie pojedynczej krzywej: OS: log-logistyczny, PFS: log-normalny; Korekta współmiennych: wielowymiarowa	Testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości oraz PSA	Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych
Wartości użyteczności			
Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu	Stan wolny od progresji: 0,745 Stan po progresji choroby: 0,678	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Na podstawie danych z badania REFLECT
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia			
Zdarzenia niepożądane	AE 3. oraz 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów: <u>Lenwatynib</u> Zmęczenie: 3,8% Biegunka: 4,2% Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej: 5,0% Nadciśnienie: 23,3% Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: 2,9% Astenia: 2,9% Wzrost transferazy gamma-glutamylowej: 5,5% Spadek liczby płytek krwi (trombocytopenia): 5,5% Białkomocz: 5,7% Zmniejszenie masy ciała: 7,6% Podwyższony poziom bilirubiny we krwi: 6,5% <u>Sorafen b:</u> Zmęczenie: 3,6% Biegunka: 4,2% Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej: 8,0% Nadciśnienie 14,3% Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: 11,4% Astenia: 2,3% Wzrost transferazy gamma-glutamylowej: 4,0%	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Na podstawie wyników badania REFLECT

	Spadek liczby płytek krwi (trombocytopenia): 3,4% Białkomocznica: 1,7% Zmniejszenie masy ciała: 2,9% Podwyższony poziom bilirubiny we krwi: 4,8%		
Zużycie zasobów i koszty			
Dawkowanie lenwatynibu	Dawka 8 mg (pacjenci z masą ciała <60 kg): ██████████ Dawka 12 mg (pacjenci z masą ciała ≥60 kg): ██████████	Testowano w ramach analizy scenariuszowej oraz PSA	Na podstawie dawkowania w badaniu REFLECT oraz ChPL leku
Koszt lenwatynibu	██████████ ████████████████████ ████████████████████	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej ani PSA	Ceny przekazane przez wnioskodawcę
Dawkowanie sorafenibu	Dawka 800 mg: 100%	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Opracowane na podstawie dawkowania w badaniu REFLECT oraz ChPL leku
Koszt sorafenibu	Koszt na cykl: 11 897 PLN	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej ani PSA	Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2020 r. oraz sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2019 r.
Koszt monitorowania leczenia do progresji choroby	████████████████████	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Zarządzenie nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ.
Koszt monitorowania leczenia po progresji choroby	████████████████████	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Zarządzenia Prezesa NFZ: 25/2020/DSOZ, 182/2019/DSOZ, 23/2020/DSOZ, 23/2020/DSOZ; statystyki JGP;
Koszt BSC po progresji choroby	██████████ ████████████████████ ████████████████████	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Obwieszczenie MZ, Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019 r., dane ze statystyki systemu JGP; Zarządzenia Prezesa NFZ 23/2020/DSOZ, 184/2019/DSOZ;
Koszt opieki społecznej po progresji choroby	████████████████████	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Uchwała nr 6/2020/III Rady Narodowego NFZ; Zarządzenia Prezesa NFZ: 74/2018/DSOZ, 152/2019/DSOZ, 94/2019/DSOZ.
Koszt opieki terminalnej	██████████ ████████████████████	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Koszty obliczone dla BSC po progresji choroby.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszt na cykl: Dla lenwatynibu Perspektywa wspólna — 1 673,83 PLN Perspektywa NFZ — 1 673,61 PLN Dla sorafenibu Perspektywa wspólna — 1 203,48 PLN Perspektywa NFZ — 1 203,26 PLN	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Zarządzenia Prezesa NFZ: 180/2019/DGL, nr 24/2020/DGL; Obwieszczenie Ministra Zdrowia, Sprawozdanie Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r..

Scenariuszowa analiza wrażliwości**Tabela 48. Zestawienie parametrów scenariuszowej analizy wrażliwości**

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Koszty śmiertelności	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej ani PSA	Rozporządzenie MZ 2012
B1	Korekta współzmiennych	Korekta wielowymiarowa	Brak uwzględnienia korekty współzmiennych	Według wytycznych EMA dotyczących korekty cech wyjściowych w badaniach klinicznych, w przypadku braku równowagi silnych predyktorów wyników, korekta takich zmiennych wpływa na poprawę precyzji i wydajności analizy [EMA 2015]
B2			Uwzględnienie korekty AFP	
C1	Modele parametryczne dla krzywej OS	Log-logistyczny	Weibulla	Testowano dostępne modele parametryczne, nie wykorzystanie w analizie podstawowej
C2			Wykładniczy	
C3			Log-normalny	
C4			Gamma	
C5			Gompertza	
D1	Modele parametryczne dla krzywej PFS	Log-normalny	Weibulla	Testowano dostępne modele parametryczne, nie wykorzystanie w analizie podstawowej
D2			Wykładniczy	
D3			Log-normalny	
D4			Gamma	
D5			Gompertza	
E1	Horyzont czasowy	20 lat	1 rok	Testowano horyzont czasowy zbliżony do horyzontu badania REFLECT
E2			2 lata	
E3			5 lat	
F	Dawka dzienna lenwatynibu	8 mg/dzień dla [] populacji 12 mg/dzień dla [] populacji	12 mg/dzień dla 100% populacji	Rozkład dziennych dawek przyjęto zgodnie z danymi z badania REFLECT, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny rozkład dawek zakładający wyższą dawkę dla całej populacji
G	Korekta związana z kolejną linią leczenia	Uwzględnienie korekty	Brak uwzględnienia korekty	Według wytycznych EMA dotyczących korekty cech wyjściowych w badaniach klinicznych, w przypadku braku równowagi silnych predyktorów wyników, korekta takich zmiennych wpływa na poprawę precyzji i wydajności analizy [EMA 2015]
H	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	koszty: 0% efekty zdrowotne: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). Wyniki zobrazowano na płaszczyźnie efektywności kosztowej (cost-effectiveness plane) w formie wykresu rozrzutu oraz wygenerowano krzywą akceptowalności kosztów (cost-effectiveness acceptability curve).

Tabela 49. Zestawienie parametrów randomizowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Rozkład
Wartości użyteczności	Beta
Parametry związane z dawkowaniem lenwatynibu i sorafenibu	Beta
Koszt zdarzeń niepożądanych	Gamma
Odsetek pacjentów z danym zdarzeniem niepożądanym	Beta

Dane kosztowe (koszt diagnostyki w programie lekowym, monitorowania po progresji choroby, BSC, opieki społecznej, śmiertelności, zdarzeń niepożądanych)	Gamma
Parametry poszczególnych analizowanych modeli parametrycznych bez korekty, dla proporcjonalnego hazardu (z wyjątkiem indywidualnego modelu wykładniczego bez korekty)	Choleskiego
Parametry indywidualnego modelu wykładniczego bez korekty	Normalny

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ. Ze względu na znikome wydatki ponoszone przez pacjenta, wnioskodawca odstąpił od przedstawienia wyników z perspektywy wspólnej.

Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Kategoria	Lenwatynib	Sorafenib	Lenwatynib vs Sorafenib
Efekty (QALY)			
Koszt całkowity [PLN]			
Koszt leków stosowanych w I linii [PLN]			
Koszt zużycia zasobów medycznych [PLN]			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]			
Koszt opieki terminalnej [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej wnioskodawcy randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości lenwatynibu względem uwzględnionych technologii opcjonalnych (sorafenib) dla większości ocenianych punktów końcowych, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Genę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progę opłacalności (155 514 PLN).

Tabela 51. Cena progowa leku Lenvima

Cena progowa leku Lenvima	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)

Progowa cena zbytu netto leku Lenvima w perspektywie płatnika publicznego wynosi

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, wnioskodawca przeprowadził dla wyników analizy kosztów-żyteczności.

przedstawiono w rozdziale 3.1.2. AE wnioskodawcy.

Tabela 52. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, perspektywa NFZ

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]
	LEN	SOR	Różnica	LEN	SOR	Różnica		
Podstawowy								
A (brak uwzględnienia kosztów śmiertelności)								
B1 (Brak uwzględnienia korekty współzmiennej)								
B2 (Uwzględnienie korekty AFP)								
C1 (Dopasowanie krzywej OS – model Weibulla)								
C2 (Dopasowanie krzywej OS – model wykładniczy)								
C3 (Dopasowanie krzywej OS – model log-normalny)								
C4 (Dopasowanie krzywej OS – rozkład gamma)								
C5 (Dopasowanie krzywej OS - rozkład Gompertza)								
D1 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład Weibulla)								
D2 (Dopasowanie krzywej PFS – rozkład wykładniczy)								
D3 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład log-logistyczny)								
D4 (Dopasowanie krzywej PFS – rozkład gamma)								
D5 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład Gompertza)								
E1 (Horyzont czasowy: 1 rok)								
E2 (Horyzont czasowy: 2 lata)								
E3 (Horyzont czasowy: 5 lat)								
F (Dawka dzienna lenwatynibu = 12 mg dla 100% populacji)								

G (Brak uwzględnienia korekty związanej z II linią leczenia)								
H (Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów = 0%)								

CZN — cena zbytu netto; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; OS — całkowite przeżycie; PFS — przeżycie wolne od progresji.

Tabela 53. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości (różnice w stosunku do scenariusza podstawowego), perspektywa NFZ

Scenariusz	Koszt całkowity			QALY			ICUR	Progowa CZN
	LEN	SOR	Różnica	LEN	SOR	Różnica		
różnice w stosunku do scenariusza podstawowego								
A (brak uwzględnienia kosztów śmiertelności)								
B1 (Brak uwzględnienia korekty współmiennej)								
B2 (Uwzględnienie korekty AFP)								
C1 (Dopasowanie krzywej OS – model Weibulla)								
C2 (Dopasowanie krzywej OS – model wykładniczy)								
C3 (Dopasowanie krzywej OS – model log-normalny)								
C4 (Dopasowanie krzywej OS – rozkład gamma)								
C5 (Dopasowanie krzywej OS - rozkład Gompertza)								
D1 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład Weibulla)								
D2 (Dopasowanie krzywej PFS – rozkład wykładniczy)								
D3 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład log-logistyczny)								
D4 (Dopasowanie krzywej PFS – rozkład gamma)								
D5 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład Gompertza)								
E1 (Horyzont czasowy: 1 rok)								
E2 (Horyzont czasowy: 2 lata)								
E3 (Horyzont czasowy: 5 lat)								
F (Dawka dzienna lenwatynibu = 12 mg dla 100% populacji)								
G (Brak uwzględnienia korekty związanej z II linią leczenia)								
H (Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów = 0%)								

CZN — cena zbytu netto; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; OS — całkowite przeżycie; PFS — przeżycie wolne od progresji.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Na rysunkach poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (dla progu 155 514 PLN/QALY) wynosi [REDACTED] przedstawiono w rozdziale 3.1.3. AE wnioskodawcy.



Rysunek 4. Wykres rozrzutu dla porównania lenwatynib vs sorafenib, [REDACTED] perspektywa NFZ



Rysunek 5. Krzywa akceptowalności dla lenwatynibu, [REDACTED] perspektywa NFZ.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 54. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Analizowano populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór sorafenibu jako komparatora, uznano za zasadny. Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Komentarz przedstawiono w rozdziale 3.6 „Technologie medyczne wskazane przez wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny. Jako źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania REFLECT.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy (dożywni).
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	Dyskontowanie przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ponadto w analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych (0%).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach wnioskodawcy użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w analizie podstawowej określono na podstawie badania REFLECT, szacowanych za pomocą EQ-5D-3L.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych oraz probabilistyczną analizę wrażliwości parametrów szacowanych na podstawie prób losowych.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badania klinicznego REFLECT. Uwzględniono krzywe przeżycia: wolnego od progresji (PFS), całkowitego (OS) oraz czasu do zaprzestania leczenia (TTD); zarówno dla lenwatynibu jak i sorafenibu. Dodatkowo wykorzystano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dla obu substancji. PFS i OS ekstrapolowano z wykorzystaniem parametrycznej analizy przeżycia. Estymatory Kaplana-Meiera dla TTD były prawie kompletne, w związku z czym nie zachodziła potrzeba ekstrapolacji.

Należy przy tym podkreślić, że krzywe OS i PFS zostały ekstrapolowane, a rzeczywisty przebieg krzywych PFS i OS jest nieznanymi ze względu na brak długookresowych danych. Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii analityków Agencji wyniki analizy wnioskodawcy należy interpretować z ostrożnością.

Komparator

Oceny dokonano w porównaniu do sorafenibu. Wybór komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6 „Technologie medyczne wskazane przez wnioskodawcę”.

Ocena wyboru techniki analitycznej

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowy komentarz w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu” oraz 4.2.1.1. „Wyniki analizy skuteczności” (szczególnie dot. wyników OS oraz PFS) niniejszej AWA.

Koszty

Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Oprócz kosztów wnioskowanego schematu terapeutycznego i kosztów podania, kosztu komparatora, uwzględniono również koszty monitorowania (przed i po progresji choroby), koszty BSC po progresji choroby, koszty opieki społecznej i opieki terminalnej oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z rekomendacją refundacyjną CADTH z 2019 r. koszt terapii lenwatynibem nie powinien przekroczyć kosztu terapii sorafenibem. Koszty terapii na cykl leczenia przedstawiono w tabeli 47. „Zestawienie parametrów analizy podstawowej” niniejszej AWA.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- *„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 dożywotniego 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.”*
- *„Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów oraz koszty leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, do definicji danych kosztowych wykorzystano opinie eksperta klinicznego.”*
- *„W przypadku szacowania cen leków, które nie są objęte refundacją do obliczeń przyjęto cenę za jednostkę podstawową jednego losowo wybranego preparatu.”*
- *„Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano lenwatynib stosowany we wnioskowanym wskazaniu, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Jako walidację zewnętrzną modelu można uznać opinie ekspertów dotyczące identyfikacji czynników prognostycznych. Powyższe dane wykorzystano w celu wyboru modelu parametrycznego najlepiej odwzorowującego przeżycie pacjentów.”*
- *„W analizie przyjęto wartości użyteczności pochodzące z badania REFLECT szacowane za pomocą pośredniej metody pomiaru użyteczności, tj. za pomocą formularza EQ-5D-3L, ale zestaw norm użyteczności EQ 5D-3L przyjęty w modelu odpowiada populacji dla Wielkiej Brytanii.”*

Dodatkowe ograniczenia odnalezione przez AOTMiT:

- Część założeń (m.in. dot. klinicznie lub ekonomicznie znaczących TEAE) została określona na podstawie informacji uzyskanych od niezidentyfikowanego eksperta/ekspertów.
- Ankieta na której bazują założenia analizy ekonomicznej przeprowadzona została w udziale jednego eksperta klinicznego [REDACTED]. [REDACTED]
- Leczenie lenwatynibem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS w porównaniu z sorafenibem: odpowiednio 7,4 miesiąca w porównaniu z 3,7 miesiąca (HR = 0,66; 95% CI: 0,57; 0,77; p <0,0001). W subpopulacjach wydzielonych ze względu na region geograficzny wpływ lenwatynibu na medianę PFS był zgodny – odpowiednio 7,3 i 7,4 miesiąca w przypadku pacjentów z regionu Azji

i Pacyfiku oraz pacjentów z Zachodu (ang. Western). Wyniki HR wynosiły odpowiednio 0,61 (95% CI: 0,51; 0,73) i 0,81 (95% CI: 0,61; 1,08). Należy mieć jednak na uwadze, iż większość (ok. 70%) pacjentów z badania REFLECT stanowili przedstawiciele populacji azjatyckiej, a niecałe 30% - populacji „zachodniej”, co może być powodem otrzymanego wyniku (tj. braku IS w zakresie PFS) dla subpopulacji *Western*.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej:

- podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen
- zrównano wartości parametrów wejściowych dla wnioskowanej technologii i komparatorów.

Walidacja wewnątrz potwierdziła poprawność modelu.

Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia analizy konwergencji dokonano porównania rozkładów przyjętych w analizie z rozkładami przyjętymi w analizach ekonomicznych Kobayashi 2019 oraz Kim 2020.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna została przeprowadzona na podstawie danych przedstawionych przez ekspertów klinicznych, które (wraz z odpowiednimi testami statystycznymi) zostały wykorzystane do identyfikacji zmiennych wziętych pod uwagę w dostosowaniach wielowymiarowych.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce leku Lenvima (lenwatynib) w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C 22.0)”.

W analizie klinicznej wykazano wyższość lenwatynibu nad sorafenibem, w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Dodatkowy komentarz w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu” oraz 4.2.1.1. „Wyniki analizy skuteczności” (szczególnie dot. wyników OS oraz PFS) niniejszej AWA.

W analizie przyjęto dożywni (20-letni) horyzont czasowy.

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

Cel

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Lenvima (lenwatynib) stosowanego u dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, uprzednio nieleczonych systemowo. Analizę kosztów terapii produktem Lenvima w populacji bez przerzutów poza wątrobę przeprowadzono w porównaniu do terapii sorafenibem; w populacji z przerzutami poza wątrobę - w porównaniu do placebo.

Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio nieleczonych systemowo, spełniających kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

Perspektywa

Ze względu na zakładany sposób finansowania lenwatynibu oraz aktywnego komparatora/sorafenibu (finansowanie w ramach programu lekowego) wnioskodawca przedstawił wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (marzec 2021 - luty 2023).

Porównywane scenariusze

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej.

Koszty

W modelu uwzględniono koszty: wnioskowanego leku, uwzględnionego komparatora, monitorowania leczenia, wizyt u specjalistów oraz hospitalizacji związane ze stanem przed progresją jak i po progresji choroby tzw. koszty medyczne, leczenia po progresji choroby, opieki terminalnej, leczenia zdarzeń niepożądanych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie wnioskowanej populacji pacjentów

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie danych pochodzących z Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (Sprawozdania NFZ), Krajowego Rejestru Nowotworów oraz opinii ekspertów klinicznych.

Populację pacjentów bez przerzutów poza wątrobę oszacowano na podstawie danych NFZ za 2012-2019.

Tabela 55. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.5. w latach 2012-2019 (na podstawie Sprawozdań NFZ)

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów	128	219	238	291	316	316	290	307

Liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.5 (populacja pacjentów bez przerzutów) poddano prognozie na lata 2021-2023 metodą regresji liniowej dla 75% przedziału ufności. Oszacowano liczebność pacjentów przypadającą na 1. i 2. rok analizy. W wariancie minimalnym przyjęto wartości dolnej granicy ufności, w wariancie prawdopodobnym przyjęto wartości z prognozy a w wariancie maksymalnym wartości odpowiadające górnej granicy ufności.

Ostateczną liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

[redacted]	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Oszacowanie populacji w której wnioskowana technologia będzie stosowana

Tabela 57. Oszacowanie liczebności populacji, w której stosowany będzie lenwatynib

[redacted]	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

Wnioskodawca uwzględnił następujące koszty:

- koszt lenwatynibu
- koszt sorafenibu
- koszty monitorowania leczenia, wizyt u specjalistów oraz hospitalizacji związane ze stanem zdrowia przed progresją oraz po progresji choroby
- leczenia po progresji choroby
- opieki terminalnej
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Oszacowania poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w ocenie analizy ekonomicznej.

Dawkowanie lenwatynibu

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Lenvima przyjęto dawkowane 8 mg u pacjentów o wadze poniżej 60 kg oraz 12 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 64. 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?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto horyzont zgodny z czasem 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?	TAK/?	[redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W analizie wpływu na budżet dla subpopulacji pacjentów bez przerzutów przedstawiono porównanie z sorafenibem, a dla subpopulacji z przerzutami poza wątrobę przedstawiono porównanie z placebo. W analizach klinicznej i ekonomicznej dla obu subpopulacji przedstawiono wyłączenie porównanie z sorafenibem.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt Lenvima będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca wskazuje brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 i art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wariant minimalny i maksymalny.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Ograniczenia wnioskodawcy:

- „Niepewności dotyczące liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia lenwatynibem/sorafenibem. Do oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane NFZ oraz dane podane przez ekspertów klinicznych. Na podstawie danych KRN wyznaczono trend wzrostu zachorowań na raka wątrobowokomórkowego. Uzyskane w ramach obliczeń liczebności populacji zgodnie z danymi KRN w kolejnych latach nie ulegają znaczącej fluktuacji. Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenwatynibem/sorafenibem testowano w wariacie minimalnym oraz maksymalnym.”

-

- „Analizę kosztów terapii w populacji z przerzutami poza wątrobę przeprowadzono na tle placebo. Wynika to z faktu, iż aktualnie pacjenci z przerzutami poza wątrobę nie kwalifikują się do programu lekowego B.5 i nie otrzymują żadnej alternatywnej metody leczenia. Ze względu na fakt, że nie dysponowano odrębnymi danymi z badania REFLECT dla pacjentów z tej grupy na potrzeby pozostałych analiz wniosku, analizy te przeprowadzono w porównaniu z sorafenibem.”

Dodatkowe ograniczenia odnalezione przez AOTMiT:

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wariant minimalny

Tabela 65. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego z perspektywy NFZ

Parametr	Wariant minimalny		Wariant maksymalny		Wariant referencyjny	
	Wartość	Wpływ	Wartość	Wpływ	Wartość	Wpływ
Wariant minimalny						
Wariant maksymalny						
Wariant referencyjny						

	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wariant maksymalny

Tabela 66. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego z perspektywy NFZ

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Lenvima (substancja czynna lenwatynib) finansowaniem w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Analizę kosztów terapii produktem Lenvima w populacji bez przerzutów poza wątrobę przeprowadzono w porównaniu do terapii sorafenibem; w populacji z przerzutami poza wątrobę - w porównaniu do placebo.

W analizie założono horyzont 2-letni. Założono finansowanie w ramach nowej grupy limitowej.



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu do refundacji odpowiedników dla dazatynibu, ekulizumabu, cetuksymabu i paliwizumabu. Założono że odpowiedniki będą tańsze o 25% od obecnych preparatów.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania lenwatynibu (produkt Lenvima) w analizowanym wskazaniu 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/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.02.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Lenvima*, *lenvatinib*.

Odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne (NICE 2019, SMC 2019, AWMSG 2019 oraz G-BA 2019) oraz jedną rekomendację pozytywną warunkowo (CADTH 2019). Produkt Lenvima jest rekomendowany jako alternatywa dla sorafenibu. W rekomendacji CADTH przedstawiono warunek, zgodnie z którym koszt leczenia lenwatynibem nie powinien przekraczać kosztu leczenia sorafenibem.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 67. Rekomendacje refundacyjne dla Lenvima (lenwatynib)

Kraj	Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
Anglia	NICE 2018	<i>Rekomendacja: pozytywna</i> Lenwatynib jest rekomendowany jako opcja leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nara nerkowokomórkowego u pacjentów z wynikiem A w skali Child-Pugh oraz wynikiem 0 lub 1 w skali Eastern Cooperative Oncology Group pod warunkiem dostarczenia pacjentom leku w obniżonej cenie.
Walia	AWMSG 2019	<i>Rekomendacja: pozytywna</i> Na podstawie rekomendacji NICE TA551.
Szkocja	SMC 2019	<i>Rekomendacja: pozytywna</i> Lenvima (lenwatynib) jest dopuszczona do użycia w NHS Scotland jako monoterapia w leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego.
Kanada	CADTH 2019	<i>Rekomendacja: pozytywna warunkowo</i> pERC rekomenduje wykorzystanie lenwatyn bu w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym pod warunkiem spełniania kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • Koszt publicznego programu leczenia lenwatynibem nie powinien przekroczyć kosztu publicznego programu leczenia sorafenibem. Rekomendacja dotyczy pacjentów z wynikiem A w skali Child-Pugh oraz wynikiem 0 lub 1 w skali ECOG PS.
Niemcy	IQWIG 2019	<i>Opinia A18-57</i> W populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym którzy nie otrzymywali terapii systemowej z wynikiem A w skali Child-Pugh lub bez marskości wątroby nie wykazano dodatkowych korzyści w stosunku do sorafenibu.
	G-BA 2019	<i>Rekomendacja: pozytywna</i> Na podstawie opinii IQWIG A18-57.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 68. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	Tak	100%	■
Belgia	Tak	100%	■
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	■
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	■
Cypr	Tak	100%	■
Czechy	Tak	100%	■
Dania	Tak	100%	■
Estonia	Nie	Nie dotyczy	■
Finlandia	Tak	100%	■
Francja	Tak	100%	■
Grecja	Tak	100%	■
Hiszpania	Tak	100%	■
Holandia	Tak	100%	■
Irlandia	Tak	100%	■
Islandia	Tak	100%	■
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	■
Litwa	Nie	Nie dotyczy	■
Luksemburg	Tak	100%	■
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	■
Malta	Tak	100%	■
Niemcy	Tak	100%	■
Norwegia	Tak	100%	■
Portugalia	Tak	100%	■
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	■
Słowacja	Tak	100%	■
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	■
Szwajcaria	Tak	100%	■
Szwecja	Tak	100%	■
Węgry	Tak	100%	■
Wielka Brytania	Tak	100%	■
Włochy	Tak	100%	■

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt Lenvima jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W każdym z krajów poziom refundacji wynosi 100%. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.12.2020 r., znak PLR.4500.764.2020.27.MO (data wpływu do AOTMiT 21.12.2020 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 objęcia refundacją produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.01.2021 r., znak OT.4331.52.2020.KSM.7. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 12.02.2021 r.

Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Uważa się, że czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym: środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne, alkohol) i palenie tytoniu. Inne czynniki ryzyka rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne (niedobór $\alpha 1$ –antytrypsyny, hemochromatoza, porfiria późna skórna) i cukrzyca.

HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest ok 3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 mężczyzn/rok). W różnych krajach świata występuje z różną częstością, np. w Azji Południowo-Wschodniej ~30/1000 000 mężczyzn i ~13/1000 000 kobiet, a w Europie, Ameryce i Australii – 2-5/1000 000 u obu płci.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu Globocan 2018, w 2018 roku chorobowość roczna raka wątroby (kod ICD-10: C.22) w Polsce wynosiła 579 dla mężczyzn i 366 dla kobiet, 3-letnia – 950 dla mężczyzn i 596 dla kobiet, natomiast 5-letnia wynosiła 1106 dla mężczyzn i 707 dla kobiet.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako główny komparator wskazał sorafenib.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączono 1 randomizowane, międzynarodowe badanie REFLECT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lenwatynibu w porównaniu do sorafenibu u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowy. W raporcie wnioskodawca uwzględnił ponadto badania dot. efektywności praktycznej lenwatynibu i opracowania wtórne.

W badaniu REFLECT uzyskano następujące wyniki:

- przeżycie całkowite (OS): brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy LEN i SOR; analiza subpopulacji ze względu na charakterystykę wyjściową pacjentów wykazała istotny statystycznie wynik na korzyść LEN wśród pacjentów z wyjściowym poziomem AFP ≥ 200 g/ml;
w związku z występowaniem czynników zaburzających równowagę pomiędzy ramionami przeprowadzono wieloczynnikową analizę post-hoc - dostosowanie wieloczynnikowe dało nominalnie lepsze skorygowane HR w przypadku OS dla lenwatynibu 0,81 (95% CI: 0,70-0,95), w porównaniu z nieskorygowanym HR w przypadku OS dla lenwatynibu 0,92 (95% CI: 0,79-1,06);
- przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz czas do progresji (TTP): LEN był istotnie statystycznie lepszy od SOR niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz, czy niezależny komitet oceniający, jak również od tego, czy oceny dokonywano zgodnie z kryteriami mRECIST czy RECIST v1.1;
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): LEN był istotnie statystycznie lepszy od SOR niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz, czy niezależny komitet oceniający, jak również od tego, czy oceny dokonywano zgodnie z kryteriami mRECIST czy RECIST v1.1;

- częściowa odpowiedź (PR), progresja choroby (PD) oraz współczynnik kontroli choroby (DCR): wykazano istotną statystycznie wyższość LEN niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz, czy niezależny komitet oceniający, jak również od tego, czy oceny dokonywano zgodnie z kryteriami mRECIST czy RECIST v1.1;
- całkowita odpowiedź (CR): zidentyfikowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
- stabilizacja choroby (SD): LEN okazał się istotnie statystycznie gorszy od SOR przy ocenie przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST; w przypadku oceny przez badacza, a także oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; w przypadku trwałej stabilizacji choroby (dSD) LEN okazał się istotnie statystycznie lepszy od SOR w ocenie przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, natomiast w przypadku oceny przez badacza oraz oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST wykazano brak istotnych statystycznie różnic między grupami;
- jakości życia: w przypadku domen: odgrywanie ról, ból, biegunka, żywienie oraz obraz ciała kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-HCC18, odnotowano istotne statystycznie pogorszenie, które szybciej występowało w grupie SOR.

Analiza bezpieczeństwa

Ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 , poważne zdarzenia niepożądane, a także poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały statystycznie istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych lenwatynib niż w grupie pacjentów leczonych sorafenibem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie przyjęto dożywni (20-letni) horyzont czasowy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę kosztów terapii lenwatynibem w populacji bez przerzutów poza wątrobę przeprowadzono w porównaniu do terapii sorafenibem; w populacji z przerzutami poza wątrobę - w porównaniu do placebo.

W analizie założono horyzont 2-letni. Założono finansowanie w ramach nowej grupy limitowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne (NICE 2019, SMC 2019, AWMSG 2019 oraz G-BA 2019) oraz jedną rekomendację pozytywną warunkowo (CADTH 2019). Produkt Lenvima jest rekomendowany jako alternatywa dla sorafenibu. W rekomendacji CADTH przedstawiono warunek, zgodnie z którym koszt leczenia lenwatynibem nie powinien przekraczać kosztu leczenia sorafenibem.

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 69. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
w ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet		
<p>Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności danych osobowych autorów analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>Uwaga dotyczy nieprzedstawienia ankiet ekspertów, na wynikach których wnioskodawca oparł się przy określaniu min.: zużycia zasobów, założeń dotyczących najlepszego leczenia wspomagającego, liczebności populacji docelowej, oszacowaniu populacji pacjentów z przerzutami poza wątrobę. Ponadto nie przedstawiono danych osobowych ekspertów klinicznych, których opinie wykorzystano zarówno w analizie ekonomicznej jak i wpływu na budżet – nie sprecyzowano nawet ilości otrzymanych opinii.</p>	?	<div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne		
REFLECT (publikacje pełnotekstowe)	Kudo 2018	Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Krajevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. <i>Lancet</i> . 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.
	Evans 2019	Evans TRJ, Kudo M, Finn RS, Han KH, Cheng AL, Ikeda M, Kraljevic S, Ren M, Dutcus CE, Piscaglia F, Sung MW. Urine protein: creatinine ratio vs 24-hour urine protein for proteinuria management: analysis from the phase 3 REFLECT study of lenvatinib vs sorafenib in hepatocellular carcinoma. <i>Br J Cancer</i> . 2019 Jul;121(3):218-221.
		Evans TRJ, Kudo M, Finn RS, Han KH, Cheng AL, Ikeda M, Kraljevic S, Ren M, Dutcus CE, Piscaglia F, Sung MW. Correction: Urine protein: creatinine ratio vs 24-hour urine protein for proteinuria management: analysis from the phase 3 REFLECT study of lenvatinib vs sorafenib in hepatocellular carcinoma. <i>Br J Cancer</i> . 2019 Oct;121(7):625. [korekta do Evans 2019]
Briggs 2020	Briggs A, Daniele B, Dick K, Evans TRJ, Galle PR, Hubner RA, Lopez C, Siebert U, Tremblay G. Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Br J Cancer</i> . 2020 Apr 8. doi: 10.1038/s41416-020-0817-7. [Epub ahead of print]	
REFLECT (abstrakty konferencyjne)	Hudgens 2018a	Hudgens S, Copher R, Meier G. Evaluation of the disease-specific items on the EORTC in hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib or sorafenib. <i>Value in health</i> . 2018; 21; S37.
	Sung 2019	Sung MW, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Cheng A-L, Kudo M, Tateishi R, Ikeda M, Breder V, et al. Association between overall survival and adverse events with lenvatinib treatment in patients with hepatocellular carcinoma (REFLECT). <i>Journal of clinical oncology</i> ; 2019; 37.
	Hudgens 2018b	Hudgens S, Copher R, Floden L, Meier G. Understanding quality of life in hepatocellular carcinoma patients. <i>Journal of clinical oncology</i> ; 2018; 36; 15.
	Hudgens 2018c	Hudgens S, Copher R, Floden L, Meier G. Understanding quality of life in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Journal of gastroenterology and hepatology</i> . 2018; 33; 77.
	Hudgens 2018d	Hudgens S, Copher R, Meier G. Longitudinal analysis of adjusted EQ-5D utility score at baseline, progression-free survival, and progression for lenvatinib versus sorafenib. <i>Value in health</i> . 2018; 21; S35.
	Okusaka 2019	Okusaka T, Ikeda K, Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Cheng A-L, Piscaglia F, Kobayashi M, Sung MW, et al. Safety and efficacy of lenvatinib by starting dose (8 mg or 12 mg) based on body weight in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in REFLECT. <i>Journal of clinical oncology</i> ; 2019; 37.
	Finn 2018	Finn RS, Kudo M, Cheng A-L, Wyrwicz L, Ngan R, Blanc JF, Baron AD, Vogel A, Ikeda M, Piscaglia F et al. Final analysis of serum biomarkers in patients (pts) from the phase III study of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). <i>Annals of oncology</i> ; 2018; 29; viii17-viii18.
	Kudo 2019	Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Cheng A-L, Piscaglia F, Ueshima K, Akata H, Vogel A, Lopez C, Pracht M, Meng Z, Daniele B, Park J-W, Palmer DH, Dutcus CE, Tamai T, Saito K, Lencioni R. Analysis of survival and objective response (OR) in patients with hepatocellular carcinoma in a phase III study of lenvatinib (REFLECT). <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2019) 37 Supplement 4.
	Lencioni 2018	Lencioni R, Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Cheng A-L, Piscaglia F, Han G, Ikeda M, Simon K, Komov D, Yang XO, Evans TRJ, Sung MW, Binder TA, Damon A, Krajevic S, Ren M, Ryoo B-Y. Independent imaging review (IIR) results in a phase 3 trial of lenvatinib (LEN) versus sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2018) 36:4 Supplement 1.
RELPEC	Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Takaguchi K, Atsukawa M, Itobayashi E, Tsuji K, Tajiri K, Hirooka M, Shimada N, Shibata H, Ishikawa T, Ochi H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Tsutsui A, Itokawa N, Imai M, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K; Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group, HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics in Japan). Clinical features of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world conditions: Multicenter analysis. <i>Cancer Med</i> . 2019 Jan;8(1):137-146.	
Obi 2019	Obi S, Sato T, Sato S, Kanda M, Tokudome Y, Kojima Y, Suzuki Y, Hosoda K, Kawai T, Kondo Y, Isomura Y, Ohyama H, Nakagomi K, Ashizawa H, Miura Y, Amano H, Mochizuki H, Omata M. The efficacy and safety of lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma in a real-world setting. <i>Hepatol Int</i> . 2019 Mar;13(2):199-204.	
Tsuchiya 2019	Tsuchiya K, Kurosaki M, Marusawa H, Abe T, Ogawa C, Sohda T, Kimura H, Kondo M, Tsuji K, Furuta K, Shigeno M, Joko K, Narita R, Uchida Y, Yoshida H, Akahane T, Kobashi H, Mitsuda A, Kojima Y, Izumi N. The efficacy and safety of lenvatinib in patients who did not meet the inclusion criteria of the phase 3 trial (REFLECT trial) in real-world practice in Japan: A nationwide multicenter study in Japan. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2019) 37 Supplement 15.	
Maruta 2019	Maruta S, Ogasawara S, Ooka Y, Inoue M, Itokawa N, Obu M, Seki A, Haga Y, Okabe S, Itobayashi E, Atsukawa M, Azemoto R, Mizumoto H, Sugiura N, Maeda T, Kobayashi K, Suzuki E, Nakamoto S, Yasui S, Tawada A, Chiba T, Arai M, Kanda T, Maruyama H, Kato N. The real world practice of systemic therapies in patients with advanced hepatocellular carcinoma in Japan: what has changed since lenvatinib approval? <i>Journal of Hepatology</i> (2019) 70:1 Supplement (e614-e615).	

Ogasawara 2019	Ogasawara S, Maruta S, Ooka Y, Maeda T, Kanzaki H, Kanayama K, Kusakabe Y, Kobayashi K, Kiyono S, Nakamura M, Saito T, Suzuki E, Nakamoto S, Yasui S, Tawada A, Chiba T, Arai M, Kanda T, Kato N, Maruyama H. Safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma; initial experience from Japanese field practice. <i>Hepatology International</i> (2019) 13 Supplement 1 (S174).
Sho 2019a	Sho T, Suda G, Ogawa K, Nakai M, Morikawa K, Sakamoto N. Early response and safety of lenvatin b for patients with advanced hepatocellular carcinoma in a real-world setting. <i>Journal of Hepatology</i> (2019) 70:1 (621).
Sho 2019b	Sho T, Suda G, Ogawa K, Kimura M, Shimazaki T, Maehara O, Shigesawa T, Suzuki K, Nakamura A, Ohara M, Umemura M, Kawagishi N, Natsuizaka M, Nakai M, Morikawa K, Furuya K, Baba M, Yamamoto Y, Kobayashi T, Meguro T, Saga A, Miyagishima T, Yokoo H, Kamiyama T, Taketomi A, Sakamoto N. Early response and safety of lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma in a real-world setting <i>JGH Open</i> (2019).
Park 2019	Park J, Cho J, Lim JH, Lee MH, Kim J. Relative Efficacy of Systemic Treatments for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma According to Viral Status: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Target Oncol.</i> 2019 Aug;14(4):395-403.
Guo 2019	Guo T, Liu P, Yang J, Wu P, Chen B, Liu Z, Li Z. Evaluation of Targeted Agents for Advanced and Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. <i>J Cancer.</i> 2019 Aug 19;10(19):4671-4678.
Analiza kliniczna	
FDA	https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lenvatinib-unresectable-hepatocellular-carcinoma [data dostępu 17.02.2021]
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lenvima-h-c-3727-ii-0011-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [data dostępu 18.02.2021]
ADRReports	https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages [data dostępu 17.02.2021]
VigiAccess	http://www.vigiaccess.org/ [data dostępu 17.02.2021]
Analiza Problemu decyzyjnego	
Hartke 2017	Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. <i>Semin Diagn Pathol.</i> 2017 Mar;34(2):153-159
Globocan 2018	World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. Raport Globocan 2018. [Dostęp online: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table ; dostęp: 2021.01.14].
Child 1964	CG. Child, JG. Turcotte. Surgery and portal hypertension.. „Major Probl Clin Surg”. 1, s. 1–85, 1964.
EASL 2018	European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Hepatology</i> 69, 182-236 (2018).
Krawczyk 2015	Krawczyk M., Stokes C.S., Romeo S., Lammert F. HCC and liver disease risks in homozygous PNPLA3 p.I148M carriers approach monogenic inheritance. <i>J. Hepatol.</i> 2015; 62: 980–981.
Krzakowski 2009	Krzakowski M., Zieniewicz A., Habor A. i wsp. Rak wątrobowokomórkowy — rozpoznanie i leczenie. <i>Medycyna Praktyczna — Onkologia</i> 2009; 6: 73–78.
Szczekliak 2017	Szczekliak A. <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.</i> Kraków 2017.
Pugh 1973	RN. Pugh, IM. Murray-Lyon, JL. Dawson, MC. Pietroni i inni. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices.. „Br J Surg”. 60 (8), s. 646–9, sierpień 1973.
Rekomendacje kliniczne	
EASL 2018	European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Hepatology</i> 69, 182-236 (2018).
ESMO 2018/2019/2020	Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv238-iv255. Up-date https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations3 [27.01.2021]
SHPTG 2016	Marcin Krawczyk, Michał P. Wasilewicz, Marek Hartleb, Maciej Krzakowski, Piotr Milkiewicz, Andrzej Habor, Bogna Górnicka, Lech Cierpka, Robert Król, Halina Cichoż-Lach, Joanna Raszeja-Wyszomirska oraz członkowie Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego — rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. <i>Gastroenterologia Kliniczna</i> 2015, tom 7, nr 3, 65–89
PTOK 2013/2015	Potemski P, Polkowski W (red.), Nowotwory pokarmowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. [aktualizacja na dzień 02.12.2015].
Rekomendacje refundacyjne	
NICE 2018	https://www.nice.org.uk/guidance/ta551
SMC 2019	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4318/lenvatinib-lenvima-final-march-2019-for-website.pdf
AWMSG 2019	https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/lenvatinib-lenvima/

CADTH 2019	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10175LenvatinibHCC_fnRec_2019-07-23_ApprovedByChair_Post_24Jul2019_final.pdf
G-BA 2019	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/395/
Analiza ekonomiczna	
Dolan 1997	Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Med Care. 1997 Nov;35(11):1095–108.
Kim 2020	Kim JJ, McFarlane T, Tully S, Wong WWL. Lenvatinib Versus Sorafenib as First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Utility Analysis. Oncologist. 2020 Mar;25(3):e512-e519.
Kobayashi 2019	Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, Kaneko S, Azuma M, Copher R, Meier G, Pan J, Ishii M, Ikeda S. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. J Gastroenterol. 2019 Jun;54(6):558-570.
Obwieszczenie MZ	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.; https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Lenvima, Lenvima w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. [redacted]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, maj 2019 r.,
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej. Lenvima (lenwatynib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. [redacted]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, maj 2019 r.,
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Lenvima (Lenvima) w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. [redacted]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, maj 2020 r.,
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. Lenvima (Lenvima) w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. [redacted]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, czerwiec 2020 r.,
- Załącznik 5. Odpowiedź na pismo OT.4331.52.2020.KSM.7 z dnia 22.01.2021 r. Lenvima (Lenvima) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. [redacted]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, luty 2021 r.