



Rekomendacja nr 26/2021

z dnia 12 marca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją leku Lenvima (lenwatynib)

w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Lenvima (lenwatynib) w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie **pod warunkiem** obniżenia kosztu terapii do kosztu terapii sorafenibem.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do kosztu terapii sorafenibem.

Analizę kliniczną opartą o 1 randomizowane badanie REFLECT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lenwatynibu w porównaniu z sorafenibem u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym. Zgodnie z jego wynikami stosowanie lenwatynibu w porównaniu z sorafenibem wiązało się między innymi z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza o 3,7 miesiąca (7,4 msc vs 3,7 msc). Dodatkowo wykazano, że szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi u pacjentów stosujących lenwatynib była istotnie statystycznie ponad trzykrotnie wyższa w porównaniu z sorafenibem – OR=3,11 (95% CI: 2,14; 4,52), NNTB=7 (95% CI: 6; 10). W zakresie oceny 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 u pacjentów stosujących sorafenib.

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na przeżycie całkowite jak i nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odpowiedzi całkowitej. W zakresie jakości życia dla porównania między grupami wynik sumaryczny nie różnił się istotnie między ramionami leczenia. Dodatkowo należy wskazać, że odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na porównywalną skuteczność lenwatynibu oraz sorafenibu,



które potencjalnie mogą być stosowane zamiennie. Ww. wyniki uzasadniają zrównanie kosztów obu terapii.

Kanadyjska agencja wskazała, że finansowanie ze środków publicznych jest zasadne pod warunkiem, że koszt leczenia lenwatynibem nie będzie przekraczać kosztu leczenia sorafenibem. W pozostałych rekomendacjach refundacyjnych nie było takiego zastrzeżenia.

Mając na względzie powyższe oraz stanowisko Rady Przejrzystości Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie lenwatynibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, jednakże pod warunkiem zbliżenia kosztu jego finansowania do kosztu terapii sorafenibem.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 4 mg, 30, szt., kod EAN: 05036519003763 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. [redacted]

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.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie aktualne wytyczne kliniczne oraz technologie finansowane we wnioskowanym wskazaniu za komparator dla omawianej interwencji należy uznać sorafenib.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lenvima jest wskazane do stosowania w monoterapii:

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

Wnioskowane wskazanie zawiera się w rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy włączono 1 randomizowane, międzynarodowe badanie REFLECT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lenwatynibu w porównaniu z sorafenibem u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym. Czas obserwacji w badaniu wynosił 45 miesięcy. Włączono do niego 954 pacjentów. Zgodnie z narzędziem Cochrane-Collaboration, badanie cechowała 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.

Dodatkowo przedstawiono 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. Do badania włączono 123 pacjentów;
 - Ohya 2019, którego celem było określenie wczesnych zmian pod względem poziomu amoniaku i funkcji wątroby. Do badania włączono 23 pacjentów którzy mogli otrzymywać lenwatynib w sposób ciągły przez co najmniej 1 tydzień;
- 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 lenwatinibu i TACE. Do badania włączono 176 pacjentów 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

Ponadto wnioskodawca przedstawił także 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).

Punktami końcowymi uwzględnionymi w analizie klinicznej były:

- przeżycie całkowite – ang. *Overall Survival* (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby – ang. *Progression Free Survival* (PFS)
- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi – ang. *Objective Response Rate* (ORR) 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 powtarzanym obrazowaniu co najmniej 4 tygodnie po pierwotnej dokumentacji odpowiedzi;
- odpowiedź całkowita – ang. *Complete Response* (CR);
- odpowiedź częściowa – ang. *Partial Response* (PR);
- stabilizacja choroby – ang. *Stable Disease* (SD);
- progresja choroby – ang. *Progressed Disease* (PD);
- wskaźnik kontroli choroby – ang. *Disease Control Rate* (DCR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź i stabilną chorobę na interwencję terapeutyczną.

Celem oceny jakości życia posłużono się następującymi kwestionariuszami:

- 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 wyobraźalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobraźalny stan zdrowia.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans.
- NNTB – ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*, liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy.
- NNTH – ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*, liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy.

Skuteczność kliniczna

W badaniu REFLECT uzyskano następujące wyniki:

- przeżycie całkowite (OS):
 - nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy LEN i SOR w populacji ogólnej (13,6 msc vs 12,3 msc)
 - analiza subpopulacji ze względu na charakterystykę wyjściową pacjentów wykazała istotny statystycznie wynik na korzyść LEN wśród pacjentów z wyjściowym poziomem AFP \geq 200 g/ml (10,4 msc vs 8,2 msc);
 - 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):
 - LEN był istotnie statystycznie lepszy od SOR niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz [7,4 msc vs 3,7 msc, HR=0,66 (95% CI: 0,57; 0,77)], czy niezależny komitet oceniający zgodnie z kryteriami mRECIST [7,3 msc vs 3,6 msc, HR=0,64 (95% CI: 0,55; 0,75)] czy RECIST v1.1 (7,3 msc vs 3,6 msc, HR=0,65 (95% CI: 0,56; 0,77));
 - 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;
- czas do progresji (TTP):
 - Leczenie lenwatynibem istotnie statystycznie 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)];
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR):

- LEN był istotnie statystycznie lepszy od SOR niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz [OR=3,11 (95% CI: 2,14; 4,52), NNTB=7 (95% CI: 6; 10)], czy niezależny komitet oceniający zgodnie z kryteriami mRECIST [OR=4,83 (95% CI: 3,48; 6,70), NNTB=4 (95% CI: 3; 5)] czy RECIST v1.1 [OR=3,33 (95% CI: 2,17; 5,12), NNTB=9 (95% CI: 7; 13)];
- całkowita odpowiedź (CR): zidentyfikowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
- 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;
- 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;
- jakość 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;
 - dla porównania między grupami wynik sumaryczny nie różnił się istotnie między ramionami leczenia.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania REFLECT stosowanie lewatynibu wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem:

- zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia (TEAE – ang. *treatment-emergent adverse events*) stopnia ≥ 3 – OR=1,51 (95% CI: 1,14; 2,00), a NNTH=12 (95% CI: 8; 37);
- poważne zdarzenia niepożądane (SAE – ang. *serious adverse events*) – OR=1,38 (95% CI: 1,07; 1,79), a NNTH= 13 (95% CI: 7; 57);
- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (STRAE – ang. *serious treatment related adverse events*) – OR=1,74 (95% CI: 1,33; 2,27), a NNTH=8 (95% CI: 6; 15).

W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych stosowanie lewatynibu wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem:

- niezależnie od stopnia: erytrodysestezi dłoniowo-podeszwowej, biegunki, nadciśnienia, spadku apetytu, spadku wagi, łysienia, proteinurii, dysfonii, nudności, spadku liczby płytek krwi, niedoczynność tarczycy, wymiotów, zaparc, wysypki;
- stopnia ≥ 3 : erytrodysestezi dłoniowo-podeszwowej, nadciśnienia, spadku apetytu, spadku wagi, proteinurii.

Skuteczność praktyczna

Zidentyfikowane badania obejmowały pacjentów leczonych lenwatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu (tj. marzec 2018). Badania miały na celu udowodnienie efektywności praktycznej leczenia

lenwatinibem, 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 lenwatinibu 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.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Autorzy pozostałych badań odnoszących się do skuteczności lenwatinibu podali następujące wnioski:

- Hiraoka 2019 – pogorszenie czynności wątroby występuje często we wczesnym stadium (≤ 4 tygodnie, szczególnie w ciągu 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;
- Kudo 2019 – w 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;
- Ohya 2019 – poziom amoniaku u badanych pacjentów wzrósł w ciągu tygodnia od podania LEN, ale leczenie można było kontynuować przez 4 tygodnie, stosując odpowiednie postępowanie.

Zgodnie z ChPL Lenvima 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 lenwatinibem w porównaniu do innych typów guzów aniżeli rak wątrobowokomórkowy (1,4%)), co nie miało związku z infekcją, sepsą lub bakteryjnym zapaleniem otrzewnej.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 lenwatinibu 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;
- 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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce terapii lenwatynibem (Lenvima) w porównaniu z sorafenibem w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”. W tym celu przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym (20-letni). 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.

W analizie 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia

Interpretując powyższe oszacowania należy mieć na względzie, że analiza ta została oparta na wynikach badań przez co ich ograniczenia przekładają się również na analizę ekonomiczną.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w ramach przedstawionego modelu 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 nieznanym ze względu na brak długookresowych danych;
- ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów oraz koszty leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, do definicji danych kosztowych wykorzystano opinię eksperta klinicznego;
- w przypadku szacowania cen leków, które nie są objęte refundacją do obliczeń przyjęto cenę za jednostkę podstawową jednego losowo wybranego preparatu;
- zidentyfikowano badania obserwacyjne, 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;
- 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]
- 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości lenwatynibu nad sorafenibem, dlatego też nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji lenwatynibu (Lenvima) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. 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). Wnioskodawca przyjął, że w kolejnych latach do leczenia dapaglifozyną dołączać będzie:

[redacted]
[redacted]

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.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lenvima w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted]

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- 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 wariancie 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;

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Aktualny program lekowy zakłada finansowanie sorafenibu u pacjentów, u których nie wykryto przerzutów poza wątrobę. Natomiast zgodnie z proponowanym programem, ograniczenie to zostałyby zniesione i sorafenib finansowany byłby również u pacjentów z przerzutami poza wątrobę. Należałoby dodatkowo ocenić, czy zmiana jest zasadna w odniesieniu do sorafenibu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje krajowe, międzynarodowe i zagraniczne 6 towarzystw naukowych, które odnosiły się do leczenia raka wątrobowokomórkowego:

- European Association for the Study of the Liver (EASL) 2018;
- Alberta Health Services (AHS) 2020
- European Society For Medical Oncology (ESMO) 2018, up-date 2019, up-date 2020;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2018;
- Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SHPTG) 2016
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013, up-date 2015.

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.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych:

- 5 pozytywnych:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2019;
 - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2019;
 - Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2019
- 1 pozytywną warunkową:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2019.

Powyższe rekomendacje wskazywały produkt jako alternatywa dla sorafenibu. W rekomendacji CADTH przedstawiono warunek, zgodnie z którym koszt leczenia lenwatynibem nie powinien przekraczać kosztu leczenia sorafenibem.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lenvima jest finansowana w 27 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Bułgaria, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Luksemburg, Malta, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy.

Lek jest finansowany w 4 krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Estonii, Grecja, Portugalia, Węgry.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.12.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.764.2020.27.MO) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”
2. Raport nr OT.4331.52.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”. Analiza weryfikacyjna.