



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 4 mg, 30, szt., kod EAN: 05036519003763, w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”, w ramach istniejącej (sorafenib) grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego – Rada uważa, że w proponowanym programie lekowym powinno istnieć zastrzeżenie, polegające na ograniczeniu stosowania sorafenibu do populacji pacjentów bez przerzutów pozawątrobowych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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). 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.

Lenwatinib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor; VEGF) VEGFR1, 2 oraz 3 oraz innych kinaz tyrozynowych receptorów, uczestniczących w szlakach proangiogennych i onkogennych - 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. Lenwatinib wykazał selektywne, bezpośrednie działanie antyproliferacyjne w liniach komórek wątrobowych zależnych od aktywacji sygnalizowania FGFR.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej, dotyczącymi leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z dobrze zachowaną funkcją wątroby (Child-Pugh A) rekomendowane jest zastosowanie sorafenibu. Należy jednak mieć na uwadze, iż zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, sorafenib jest refundowany w ramach programu lekowego B.5 wyłącznie u pacjentów z nieobecnością przerzutów poza wątrobą. Sorafenib był jednak oceniany pozytywnie przez Radę i Prezesa Agencji, w ramach RDTL w rozszerzonym wskazaniu, czyli I linii leczenia HCC (BIP: 190/2020).

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączono 1 randomizowane, międzynarodowe badanie REFLECT, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lenwatinibu (LEN), w porównaniu do sorafenibu (SOR), u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym oraz dotyczące efektywności praktycznej lenwatinibu i opracowania wtórne.

W badaniu REFLECT uzyskano następujące wyniki:

- *przeżycie całkowite (OS): brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy LEN i SOR, przy czym analiza subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem AFP \geq 200 g/ml wykazała istotną statystycznie przewagę LEN;*
- *przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz czas do progresji (TTP): LEN był istotnie statystycznie lepszy od SOR;*
- *odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): LEN był istotnie statystycznie lepszy od SOR;*
- *częściowa odpowiedź (PR), progresja choroby (PD) oraz współczynnik kontroli choroby (DCR): wykazano istotną statystycznie wyższość LEN;*
- *całkowita odpowiedź (CR): zidentyfikowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;*

- *stabilizacja choroby (SD): LEN okazał się istotnie statystycznie gorszy od SOR;*
- *trwała stabilizacja choroby (dSD): LEN okazał się istotnie statystycznie lepszy od SOR w ocenie przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 (w przypadku oceny przez badacza oraz oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST wykazano brak istotnych statystycznie różnic między grupami);*
- *jakość życia, w ocenie (za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-HCC18) m.in. występowania bólu, biegunki i żywienia, wykazała statystycznie pogorszenie wyników, które szybciej narastało w grupie SOR.*

Wszystkie zidentyfikowane badania, oceniające efektywność praktyczną, wykazały korzystny profil efektywności i bezpieczeństwa lenwatynibu, stosowanego w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. 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.

Analiza 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. W badaniu REFLECT zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem lenwatynibu występowały istotnie częściej niż w grupie pacjentów leczonych sorafenibem.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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 lenwatinibu, jednakże należy wziąć pod uwagę fakt, iż lenwatinib został zarejestrowany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w 2018 roku.

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 lenwatinibem nie powinien przekraczać kosztu leczenia sorafenibem.

Problem ekonomiczny

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W wyniku przeprowadzonej analizy

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem Rady, przemawiającym za pozytywną opinią w zakresie objęcia refundacją leku lenwatinibu jest jego skuteczność kliniczna i obecność w rekomendacjach towarzystw naukowych.

Dostępne dane nie potwierdzają w sposób wystarczający skuteczności sorafenibu u pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.52.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)«”. 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 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eisai GmbH.