

Opinia nr 160/2020

z dnia 4 grudnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib), we wskazaniu rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD-10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD-10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych **pod warunkiem** występowania oporności na leczenie jodem promieniotwórczym.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD-10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem występowania oporności na leczenie jodem promieniotwórczym.

Skuteczność lenwatynibu (LEV) oceniano w badaniu rejestracyjnym SELECT, gdzie wykazano, że terapia LEV, u chorych ze zróżnicowanymi nowotworami tarczycy, wiąże się ze znamienne dłuższym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w porównaniu z placebo (19,4 vs 3,7 miesiąca). W badaniu ok. 11% (28) chorych stanowili pacjenci z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy, przy czym pozytywny wpływ leczenia na PFS widoczny był we wszystkich podgrupach w badaniu stworzonych w oparciu o wiek, płeć, rasę, podtyp histologiczny, czy region geograficzny.

Do analizy włączono 3 opisy przypadków (Molinaro 2019, Gay 2019, Uchida 2019), dotyczące chorych z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy. Autorzy tych publikacji wskazywali na powodzenie terapii lenwatynibem, pomimo często występujących działań niepożądanych związanych z podaniem leku.

Na podstawie analizy treści wytycznych klinicznych, należy stwierdzić, że alternatywną technologią dla wnioskowanego leku stanowi sorafenib. Wyniki badań rejestracyjnych dla tych leków - SELECT i DECISION wskazują, że lenwatynib i sorafenib są skuteczne w porównaniu z placebo w zakresie dłuższego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz odpowiedzi

na leczenie (ORR). Jednocześnie brak jest dowodów naukowych bezpośrednio porównujących te terapie.

Ponadto najnowsze wytyczne kliniczne (ESMO 2019 i ETA 2019) definiują niskozróżnicowanego raka tarczycy jako stadium raka zróżnicowanego o gorszym rokowaniu i rekomendują leczenie w ten sam sposób co raka zróżnicowanego. Wówczas u pacjentów opornych na leczenie jodem radioaktywnym, zalecane jest stosowanie: lenwatinibu i sorafenibu, przy czym lenwatinib stanowi opcję preferowaną.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatinib), tabletki á 4 mg oraz á 10 mg; we wskazaniu: rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD-10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

ICD-10: C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - raki zróżnicowane (DTC, ang. differentiated thyroid cancer):
 - rak brodawkowy (PTC, ang. papillary thyroid cancer),
 - rak pęcherzykowy (FTC, ang. follicular thyroid cancer),
 - rak z komórek Hurthla, oksyfilny (HCC, ang. Hürthle cell carcinoma),
 - rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2-5%),
- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę,
 - rak rdzeniasty (5%).

Innym rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak, najczęściej strefy brzeżnej systemu MALT (z komórek B), który jest odmianą złośliwego chłoniaka nieziarniczego.

W 2004 roku WHO zaproponowało wyodrębnienie spośród DTC niskozróżnicowanego raka tarczycy (PDTC, ang. poorly differentiated thyroid cancer). PDTC ma bardziej agresywny przebieg i gorsze rokowanie niż DTC.

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/ 100 000/ rok u mężczyzn. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. a 50. r.ż. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 zachorowań wystąpiło u mężczyzn i 2924 u kobiet. W ciągu ostatnich dwóch dekad liczba zachorowań znacząco wzrosła.

Niskozróżnicowany rak tarczycy (PDTC) stanowi od 2% do 15% wszystkich raków tarczycy. Objawia się najczęściej w nieco późniejszym wieku (mediana 59 lat) niż zróżnicowany rak tarczycy (mediana 51 lat) i częściej, niż DTC, występuje u mężczyzn.

Przebieg naturalny raka tarczycy ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześniej (95-98% pacjentów przeżywa co najmniej 5 lat). O ile w większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem

promieniotwórczym (RAI) jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 - 3,5 lat. Około 5 – 15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI.

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

W jodochwytnych przerzutach do płuc można osiągnąć remisję całkowitą. W przerzutach do kości, nawet jodochwytnych, rokowanie jest znacznie gorsze. Przerzuty do węzłów chłonnych wiążą się z pogorszeniem rokowania.

Nieleczony rak zróżnicowany tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub niewydolności oddechowej wskutek przerzutów do płuc.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Uwzględniając powyższe oraz wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną może stanowić sorafenib. Lek ten nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Lenvima jest lekiem zawierającym lenwatynib, który jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor; VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) oraz VEGFR3 (FLT4), oprócz innych kinaz tyrozynowych uczestniczących w szlakach proangiogennych i onkogennych, w tym receptory dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor; FGF) FGFR1, 2, 3 oraz 4, czy receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet derived growth factor; PDGF) PDGFR 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) produkt Lenvima jest wskazany do stosowania:

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

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ocenie skuteczności uwzględniono badanie rejestracyjne SELECT, w którym oceniano skuteczność lenwatynibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy opornego na jod radioaktywny. Badanie było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, badaniem kontrolowanym placebo,

przeprowadzonym z udziałem 392 pacjentów, spośród których ok. 11% (28 osób) w grupie otrzymującej lenwatynib stanowili chorzy z rozpoznaniem raka niskozróżnicowanego tarczycy.

Do analizy klinicznej włączono trzy opisy przypadków:

- Molinaro 2019 – opis 65-letniej pacjentki z rakiem niskozróżnicowanym tarczycy, leczonej lenwatynibem w dawce 20 mg/dobę (poprzez zgłębnik);
- Gay 2019 – opis 81-letniej pacjentki z rakiem niskozróżnicowanym tarczycy, leczonej neoadjuwantowo lenwatynibem w dawce 10 mg/dzień;
- Uchida 2019 – opis 76-letniej pacjentki z rakiem niskozróżnicowanym tarczycy oraz przerzutami do opłucnej, leczonej lenwatynibem w ramach II linii leczenia w dawce 24 mg/dzień.

Skuteczność kliniczna

Badanie SELECT (na podstawie ChPL)

Statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji (PFS) zostało wykazane u pacjentów leczonych lenwatynibem, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,0001$). Pozytywny wpływ leczenia na PFS widoczny był we wszystkich podgrupach stworzonych w oparciu o wiek (ponad lub poniżej 65 lat), płeć, rasę, podtyp histologiczny, czy region geograficzny.

Obiektywny współczynnik odpowiedzi (ORR) w niezależnym badaniu radiologicznym był istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) wyższy w grupie pacjentów leczonych lenwatynibem (64,8%) niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (1,5%).

Mediana czasu do obiektywnej odpowiedzi w grupie pacjentów leczonych lenwatynibem wynosiła 2 miesiące [95%CI = 1,9; 3,5]. Spośród pacjentów u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa na lenwatynib, u 70,4% odpowiedź raportowano po 30 dniach lub w czasie 30 dni przy podawaniu dawki 24 mg.

Molinaro 2019

Po miesiącu od rozpoczęcia terapii lenwatynibem pacjentkę poddano ocenie. Skuteczność leczenia została potwierdzona poprzez badanie tomografii komputerowej szyi, które wykazało zmniejszenie się zmian martwiczych. Bronchoskopia potwierdziła porażenie lewej struny głosowej, jednakże światło w najbardziej zwężonym odcinku tchawicy zwiększyło się z 50% do 75%. Przeprowadzona gastroscopia nie wykazała zwężenia przełyku. Niemniej jednak, stwierdzono podwójną perforację przełyku, w wyniku czego przerwano terapię lenwatynibem na tydzień, aby umożliwić zagojenie się rany. Następną kontrola z gastroscopią wykazała obecność jedynie pojedynczej perforacji (jedna z dwóch perforacji została wyleczona, a druga uległa zmniejszeniu). Podawanie lenwatynibu wznowiono w niższej dawce 10 mg/dobę. Po miesiącu druga perforacja wydawała się być zmniejszona. Miesiąc później pacjentka zmarła z powodu zatorowości płucnej.

Gay 2019

Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia terapii lenwatynibem pacjentka była w dobrym stanie klinicznym, za wyjątkiem występowania działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem lenwatynibu takich jak: zmęczenie, zapalenie skóry kończyn górnych, osłabienie w kończynach dolnych i łagodne nadciśnienie tętnicze kontrolowane amlodypiną (dawka 5 mg/dzień). Pojawiła się także umiarkowana dysfonia. Nie zaobserwowano objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakrzepicy kończyn dolnych w badaniu USG ani choroby zakrzepowo-zatorowej w badaniu tomografii komputerowej (CT). Rozmiar zmian w tarczycy został nieznacznie zmniejszony. Po dwóch tygodniach od przerwania terapii

lenwatinibem przeprowadzono zabieg całkowitej tyreoidektomii z częściową resekcją mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego i usunięciem zmian z lewej zewnętrznej ściany tarczycy. Zaobserwowano kremową ciecz pochodzenia martwiczego jako efekt wcześniejszej radioterapii i stosowania lenwatinibu. Po badaniu histologicznym zdiagnozowano niskozróżnicowany rak tarczycy pochodzenia pęcherzykowego, atakujący otaczające tkanki miękkie. Po 5 miesiącach od pierwszej diagnozy, pacjentka nie wykazywała żadnych objawów przedmiotowych. Zanotowano utratę 10 kg w ciągu 8 miesięcy. USG szyi wykazało obecność hiperekrogennej tkanki bliznowatej, bez dowodów nawrotu choroby i patologicznych zmian w węzłach chłonnych. Przeprowadzono badanie biochemiczne krwi. Nie wykazano nawrotu choroby ani przerzutów.

Uchida 2019

Po dwóch tygodniach leczenia lenwatinibem wielkość guzów w okolicy szyjnej i oplotkowej zmniejszyła się. W 28 dniu przerwano leczenie na tydzień ze względu na trombocytopenię (52 000 / μ L) i wystąpienie wybroczyn. Po 7 dniach od przerywania stosowania lenwatinibu pacjentka została skierowana do szpitala z powodu duszności. Po serii przeprowadzonych badań stwierdzono niską wartość saturacji krwi, a podczas osłuchiwania płuc nie były słyszalne szmery oddechowe w prawym polu płucnym. RTG klatki piersiowej wykazało widoczny płyn w prawej jamie oplotkowej, spowodowany rakiem tarczycy. Przeprowadzono odsączenie płynu z oplotkowej i ponownie rozpoczęto leczenie lenwatinibem (20 mg/dzień). Po roku od rozpoczęcia drugiej terapii lenwatinibem stężenie Tg uległo obniżeniu do 450 ng/mL. Badania CT i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. positron emission tomography) wykazały brak nowych przerzutów i zmniejszenie guza w okolicy szyjnej do 4 cm. W związku ze stopniowo rozwijającą się niedoczynnością tarczycy, podczas przyjmowania lenwatinibu, zdecydowano o włączeniu lewotyrosyny w dawce 150 μ g/dzień. Wystąpiła ciężka anoreksja jako działanie niepożądane lenwatinibu. Zmniejszenie dawki lenwatinibu do 14 mg/dzień i podanie deksametazonu (brak informacji o podanej dawce) nie poprawiło stanu pacjentki. Niedożywienie i zachyłkowe zapalenie płuc doprowadziły do złego stanu ogólnego pacjentki. Po 13 miesiącach od rozpoczęcia terapii lenwatinibem pacjentka zmarła z powodu niewydolności oddechowo-kръżeniowej. Badanie histopatologiczne podczas sekcji zwłok wykazało rozległą martwicę w miejscu zmian pierwotnych i przerzutowych, co mogło być związane z zaostrzeniem choroby u opisywanej pacjentki, wywołanym odstawieniem lenwatinibu.

Bezpieczeństwo kliniczne

Badanie SELECT (na podstawie ChPL)

U pacjentów leczonych LEV działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL we wskazaniu zróżnicowany rak tarczycy były: nadciśnienie (68,6%), biegunka (62,8%), zmniejszony apetyt (51,5%), zmniejszenie masy ciała (49,1%), zmęczenie (45,8%), nudności (44,5%), proteinuria (36,9%), zapalenie jamy ustnej (35,8%), wymioty (34,5%), dysfonia (34,1%), ból głowy (34,1%) i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (32,7%).

Gay 2019

Podczas terapii LEV raportowano szereg AEs, takich jak: zmęczenie, zapalenie skóry kończyn górnych, osłabienie w kończynach dolnych i łagodne nadciśnienie tętnicze oraz dysfonia.

Uchida 2019:

Raportowano trombocytopenię stopnia 2. (52 000/ μ L) i wystąpienie wybroczyn stopnia 3., a także anoreksję. Utrata masy ciała stopnia 3. (-30%; z 48 do 34 kg) wtórna do anoreksji wystąpiła 5 miesięcy po podaniu LEV.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Lenvima do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych lenwatynibu należą: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, krwotok, nadciśnienie, niedociśnienie, dysfonia, biegunka, bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha, wymioty, nudności, zapalenie w obrębie jamy ustnej, ból w obrębie jamy ustnej, zaparcie, niestrawność, suchość w ustach, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, niedobór albumin we krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka, łysienie, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból w obrębie kończyn, ból mięśniowo szkieletowy, proteinuria, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy.

Ponadto jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wskazano: nadciśnienie, tętniak i rozwarstwienie tętnicy, proteinuria, hepatotoksyczność, niewydolność nerek oraz zaburzenie czynności nerek, biegunka, zaburzenia czynności serca, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii/zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, krwotoki, perforacja przewodu pokarmowego oraz utworzenie się przetoki, przetoka poza układem pokarmowym, wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG, zaburzenie supresji hormonu tyreotropowego/zaburzenia czynności tarczycy oraz powikłania gojenia ran.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w zróżnicowanym raku tarczycy, można uznać, że relacja ta jest pozytywna.

EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Lenvima przewyższają ryzyko. U pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy lek wykazał istotną klinicznie poprawę czasu przeżycia pacjentów bez progresji choroby. Odnośnie bezpieczeństwa, EMA uznała, że większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Lenvima można odpowiednio opanować poprzez zmniejszenie dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia.

Ograniczenia analizy

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- Niska liczebność pacjentów we włączonych badaniach – w badaniu SELECT w grupie otrzymującej lenwatynib było 28 chorych z rozpoznaniem raka niskozróżnicowanego tarczycy, natomiast pozostałe badania, odnoszące się do analizowanego wskazania, to opisy przypadków.
- Wnioskowanie na podstawie opisów przypadków charakteryzuje się niską wiarygodnością. Opisy przypadków znajdują się na najniższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT;
- Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących lenwatynib we wnioskowanym wskazaniu z alternatywną technologią;
- Brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu;
- We włączonych publikacjach różne było dawkowanie lenwatynibu.

- U pacjentów w analizowanych opisach przypadków często stosowano kilka terapii lekowych (poza lenwatynibem), np. deksametazon (Uchida 2019), lewotyroksyna (Gay 2019 oraz Uchida 2019), co ogranicza wnioskowanie o wpływie ocenianej technologii na stan pacjenta;
- W publikacji Uchida 2019 lenwatynib podawano w ramach II linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia paklitakselem, co ma wpływ na interpretację wyników dla ocenianej interwencji;
- W odnalezionych opisach tylko w jednym przypadku (Uchida 2019) raportowano przerzuty do opłucnej (w przedmiotowym wniosku podano informację, iż wnioskowany pacjent ma przerzuty w płucach i śródpiersiu).

Efektywność technologii alternatywnych

Efektywność kliniczną sorafenibu przedstawiono na podstawie ChPL Nexavar (sorafenib). Kliniczna skuteczność sorafenibu była badana u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) w badaniu rejestracyjnym DECISION.

Badanie DECISION było wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem III fazy, które objęło 417 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Raka niskozróżnicowanego raportowano u 11,6% pacjentów w grupie sorafenibu (n/N=24/207) i u 7,6% w grupie placebo (n/N=16/210).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było PFS oceniane z wykorzystaniem niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, w oparciu o kryteria RECIST. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OS, odsetek odpowiedzi nowotworu na leczenie i czas trwania odpowiedzi. Po progresji pacjenci mogli otrzymywać leczenie sorafenibem w próbie otwartej. W grupie otrzymującej sorafenib, chorzy z rozpoznaniem raka niskozróżnicowanego tarczycy stanowili 11,6% (24 osoby).

Mediana czasu PFS wynosiła 10,8 miesiąca w grupie otrzymującej sorafenib w porównaniu z 5,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo: HR = 0,587 [95%CI = 0,454; 0,758], p<0,0001. Wpływ leczenia sorafenibem na PFS był spójny, niezależnie od pochodzenia pacjentów, wieku powyżej lub poniżej 60 lat, płci, podtypu histologicznego raka i obecności lub nieobecności przerzutów do kości.

W uaktualnionej analizie przeprowadzonej 9 miesięcy po odcięciu danych, mediana OS w momencie przeprowadzania analizy nie została osiągnięta i nie wykazano różnic pomiędzy grupą sorafenibu oraz placebo w przeżyciu całkowitym: HR=0,884 [95%CI = 0,633; 1,236), p=0,236. W grupie otrzymującej sorafenib nie osiągnięto mediany OS, natomiast w grupie otrzymującej placebo mediana OS wyniosła 36,5 miesiąca. 157 (75%) pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo i 61 (30%) pacjentów przydzielonych losowo do grupy sorafenibu otrzymało leczenie sorafenibem w otwartej próbie.

Nie raportowano odpowiedzi całkowitej (CR) wg kryteriów RECIST. Całkowity odsetek odpowiedzi według niezależnej oceny radiologicznej, był istotnie statystycznie większy w grupie otrzymującej sorafenib (24 pacjentów, 12,2%) niż w grupie otrzymującej placebo (1 pacjent, 0,5%), p<0,0001. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 309 dni [95%CI = 226; 505] u pacjentów leczonych sorafenibem, u których wystąpiła częściowa odpowiedź.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii lenwatynibem (3 opakowania po 30 kapsułek Lenvima 4 mg + 6 opakowań po 30 kapsułek Lenvima 10 mg) wynosi ██████████ PLN.

Dawkowanie wg wniosku obejmuje 24 mg/dzień tj. 1 x kapsułka 4 mg + 2 x kapsułka 10 mg. Sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL. Wnioskowana ilość opakowań pokrywa

zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. produkt leczniczy Lenvima (lenwatynib) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Produkt leczniczy Lenvima (lenwatynib) był przedmiotem oceny Agencji w zbliżonych wskazaniach tj. niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy, niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy oraz rak oksyfilny tarczycy (opinie pozytywne).

Na podstawie wytycznych klinicznych uznano, że alternatywną technologią dla lenwatynibu jest sorafenib.

Koszt brutto 3 miesięcy terapii technologią alternatywną, tj. Nexavar (sorafenib) wynosi 43 003 PLN (koszty oszacowane na podstawie ceny z obwieszczenia MZ).

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

W celu oceny wpływu finansowania ocenianej technologii na budżet płatnika publicznego przyjęto założenie, zgodne z oszacowaniem eksperta klinicznego, że liczebność populacji docelowej może wynosić 20 chorych. Do obliczeń wykorzystano ceny z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz ceny przedstawione w zanalizowanym wniosku z MZ dot. produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib).

Zgodnie z wynikami oszacowań, na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 20 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie ██████████ PLN brutto, natomiast dla technologii alternatywnej (Nexavar): 860 059,60 PLN brutto przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Należy jednak podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, głównie ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów czy ceny leków (np. w tym RSS).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji (cztery dotyczące wytycznych postępowania klinicznego oraz jedną rekomendację refundacyjną) odnoszące się ocenianego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwa Naukowe (PTN 2018)
- Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO 2019)
- Europejskiego Stowarzyszenie Chorób Tarczycy (ETA 2019)
- Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (SEOM 2019)

Wytyczne ESMO 2019 i ETA 2019 przedstawiają niskozróżnicowanego raka tarczycy (PDTC) jako stadium raka zróżnicowanego o gorszym rokowaniu i rekomendują leczenie w ten sam sposób co raka zróżnicowanego (DTC). W takim przypadku u pacjentów opornych na leczenie radioaktywnym jodem (RAI), zalecane jest stosowanie: lenwatynibu i sorafenibu. Lenwatynib jest opcją preferowaną, aczkolwiek decyzja o wyborze konkretnego leku powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, stanu chorego oraz chorób współistniejących.

Rekomendacje PTN 2018 i SEOM 2019 wyróżniają osobny schemat leczenia dla niskozróżnicowanego raka tarczycy ze względu na bardziej agresywny niż u raka zróżnicowanego przebieg. Jako zalecane pooperacyjne opcje terapeutyczne w przypadku jodoopornych raków wymieniają: teleradioterapię EBRT czy chemioterapię doksorubicyną lub inne schematy wielolekowe, natomiast nie wymieniają

lenwatinibu ani sorafenibu jako rekomendowanych opcji terapeutycznych. Wytyczne SEOM 2019 podają, iż podstawą leczenia systemowego w chorobie odpornej na jod powinny być inhibitory kinaz tyrozynowych. Rekomendacje PTN 2018 nadmieniają także, że terapia lekami ukierunkowanymi molekularnie powinna być prowadzona w ramach badań klinicznych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.11.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3327.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatinib) we wskazaniu: rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 321/2020 z dnia 30 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lenvima (lenwatinib) we wskazaniu: rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz raportu nr OT.422.146.2020 Lenvima (lenwatinib) we wskazaniu: rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 25 listopada 2020 r.