

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO  
PROTOKOLAS**

2020-05-15

(data)

Vilnius  
(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis

patikslintas

Paskutinio vertinimo protokolo, kuris tikslinamas, data ir Nr. \_\_\_\_\_

**I. DUOMENYS APIE PARAIŠKĄ**

1.1	Paraiškos registracijos data ir numeris	2020-01-20 Nr.(23.1) 2R-116
1.2	Pareiškėjas	Ewopharma AG atstovybė
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Eisai GmbH, Vokietija

**II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ**

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Lenvatinibum	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01XE29	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	LENVIMA	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	kietosios kapsulės	4 mg	N30
2.4.2	kietosios kapsulės	10 mg	N30
2.4.3			

**III. DUOMENYS APIE KOMPENSAVIMO SĄLYGAS**

3.1	Kompensavimas	Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašas (A sąrašas) <input checked="" type="checkbox"/> Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų sąrašas <input type="checkbox"/>		
3.2	Kompensavimo lygmuo	100 proc. <input checked="" type="checkbox"/> 80 proc. <input type="checkbox"/>	90 proc. <input type="checkbox"/> 50 proc. <input type="checkbox"/>	
3.3	Prašomos kompensuoti indikacijos pavadinimas*	Indikacijos pagal TLK-10-AM kodas ir pavadinimas		Papildomi apribojimai ir sąlygos
3.3.1	LENVIMA, kaip monoterapija, yra skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius išplitusia ar neoperuotina hepatoceliuli ne karcinoma (HCK), kuriems netaikytas gydymas sisteminio poveikio vaistais.	C22	Hepatoceliulinė karcinoma (HCK)	LENVIMA skirtas gydyti pacientams, sergantiems progresavusia arba nerezekuojama hepatoceliuline karcinoma, kuriems anksčiau nebuvo taikomas joks sisteminis gydymas ir kurių kepenų funkcija yra pakankamai gera (A klasė pagal Child Pugh) bei kurių funkcinė būklė yra pakankamai gera (ECOG 0-1).
3.3.2				
3.3.3				

\*Duomenys pagal paraišką įrašyti vaistinį preparatą į kompensavimo sąrašus

## VI. FARMAKOEKONOMINĖS NAUDOS ĮVERTINIMAS BALAIS

(Pildoma kiekvienai indikacijai atskirai)

- Pareiškėjo pateikta farmakoekonominė analizė **neturi** trūkumų  
 Pareiškėjo pateikta farmakoekonominė analizė **turi** trūkumų

Farmakoekonominė nauda nustatoma tik tuo atveju, jei farmakoekonominė analizė neturi esminių trūkumų. Esminiais trūkumais laikomi 6.2, 6.3.1 ir 6.3.2 papunkčiuose nurodyti farmakoekonominės analizės trūkumai.

### Farmakoekonominės analizės aprašymas

6.1	Indikacija	Hepatoceliuline karcinoma (HCK) (C22)
6.2	Gydymo rezultatų pagrindumas ir šaltiniai	<p>REFLECT</p> <p>REFLECT – tai atviras, 3 fazės, multicentrinis atsitiktinių imčių, randomizuotas 1:1 klinikinis tyrimas. Į tyrimą įtraukti išplitusia ir neoperabilia HCK sergantys pacientai, kuriems buvo netaikytas gydymas sisteminio poveikio vaistais.</p> <p>Pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į dvi atskiras gydymo grupes, pirmoji pacientų grupė (n=478) gydymui gavo lenvatinibą, antroji grupė - sorafenibą (n=476). Lenvatinibas tyrimo metu buvo dozuojamas pagal paciento kūno svorį kapsulėmis: 12 mgx x 1 k/d pacientams, kurie svėrė <math>\geq 60</math> kg arba 8 mg x 1 k/d pacientams, sveriantiems <math>&lt; 60</math> kg. Peroralinis sorafenibas buvo skiriamas 400 mg x 2k/d. 28 dienų ciklais. Dozių mažinimas dėl išryškėjusio toksiškumo buvo leidžiamas abiejose grupėse.</p> <p>Vidutinė gydymo trukmės mediana lenvatinibo grupėje buvo 5,7 mėn. (tarpkvartilinis intervalas 2,9 – 11,1), sorafenibo grupėje 3,7 mėn. (tarpkvartilinis intervalas 1,8 – 7,4). Vidutinė stebėjimo trukmės mediana lenvatinibo grupėje buvo 27,7 mėn. (tarpkvartilinis intervalas 23,3 – 32,8), sorafenibo grupėje 27,2 mėn. (tarpkvartilinis intervalas 22,6 – 31,3)</p> <p>Tyrimo tikslas buvo įrodyti, jog lenvatinibas yra neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i>) lyginant su sorafenibu gydant pažengusią HCK, nustatant NI ribą 1,08.</p> <p>Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo — bendras išgyvenamumas (BI), vertinant nuo randomizacijos datos iki paciento mirties nuo bet kokios priežasties siekiant įrodyti, jog lenvatinibas ne prasčiau prailgina bendrą išgyvenamumą lyginant su sorafenibu.</p> <p>Antrinės vertinamosios baigtys buvo – išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), objektyvaus atsako dažnis, gyvenimo kokybės rodikliai bei lenvatinibo plazmos farmakokinetiniai duomenys. Taip pat buvo vertinta pacientų gyvenimo kokybė naudojant klausimynus: Europos vėžio gydymo ir tyrimų organizacijos klausimynas C30 (EORTC QLQ-C30) bei kepenų hepatoceliulinei karcinomai specifiškas klausimynas EORTC QLQ-HCC18 klausimynas.</p> <p>Lenvatinibo efektyvumo duomenys buvo vertinami visiems randomizuotiems pacientams (ITT populiacijoje).</p> <p>Tiriamųjų charakteristikos gydymo pradžioje abiejose grupėse buvo gana homogeniškos.</p> <p>Didesnis makroskopiškai matomos navikinės invazijos į portinę veną skaičius (procentais) nustatytas lenvatinibo grupėje lyginant su sorafenibu 23 % vs. 19 %, alfa fetoproteino koncentracija <math>&lt; 200</math> ng/ml buvo nustatyta 53 % lenvatinibo gr. pacientams, sorafenibo gr. pacientams tokia koncentracija buvo nustatyta 60 %. Ankstesnis priešvėžinis nemedikamentinis gydymas buvo daugiau taikytas sorafenibo gr. pacientams lyginant su lenvatinibu 72 % vs. 68 %, atitinkamai.</p>

		<p>Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį nustatyta vidutinė BI trukmės mediana (mėn.) lenvatinibo grupėje buvo 13,6 mėn. (95 % PI 12,1–14,9), sorafenibo grupėje - 12,3 mėn. (10,4–13,9), (HR 0,92, 95 % PI 0,79–1,06). Nustatoma, jog lenvatinibui pavyko įrodyti, jog preparatas yra neprastesnis nei palyginamasis preparatas sorafenibas (neviršija iš anksto nustatytos non-inferiority ribos 1,08). Tačiau pranašumo (angl. superiority) lenvatinibui prieš sorafenibą nepavyko įrodyti, viršijama iš anksto apibrėžta 0,8 HR riba.</p> <p>Vertinant antrines baigtis:</p> <p>Išgyvenamumas be ligos progresavimo – lenvatinibo gr. IBLP mediana (mėn.) buvo statistiškai reikšmingai ilgesnė lyginant su sorafenibu: 7,4 mėn. vs. 3,7 mėn. (HR = 0,66; 95 % PI 0,57–0,77); p &lt;0,00001. Laikas iki ligos progresavimo (angl. <i>time to progression</i>, TTP) - nustatyta, jog lenvatinibo gr. statistiškai reikšmingai laiko iki ligos progresavimo mediana buvo ilgesnė nei sorafenibo grupėje: 8,9 mėn. (95 % PI 7,4–9,2) vs. 3,7 mėn. (3,6–5,4), HR 0,63; 95 % PI 0,53–0,73; p &lt;0,00001.</p> <p>Objektyvaus atsako dažnis (angl. <i>objective response rate</i>, ORR) - objektyvaus atsako dažnis statistiškai reikšmingai didesnis buvo nustatytas lenvatinibo gr. lyginant su sorafenibu: 24,1 % vs. 9,2 % (p &lt;0,00001).</p> <p>Pacientų gyvenimo kokybę naudojant klausimynus: Europos vėžio gydymo ir tyrimų organizacijos klausimynas C30 (EORTC QLQ-C30) bei kepenų hepatoceliulinei karcinomai specifiskas EORTC QLQ-HCC18 klausimynas. Pirmiausiai šie klausimynai buvo pateikiami pirmąją gydymo ciklo dieną ir vėliau atvykus pacientams ne gydymo lenvatinibu ar sorafenibu dieną 30 dienų iki paskutinės vaisto skyrimo dozės. Gyvenimo kokybės balai po gydymo sumažėjo tiek lenvatinibo, tiek sorafenibo gr. Statistiškai reikšmingo skirtumo lyginant abiejų vaistų gyvenimo kokybę nustatyta nebuvo: HR 0,87 (95 % PI 0,754–1,013).</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3	Ekonominio modelio prielaidos ir pradiniai duomenys	
6.3.1	Pasirinkta farmakoekonominės analizės rūšis	<p>Kaštų minimizavimas <input type="checkbox"/></p> <p>Kaštų efektyvumas <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Kaštų naudingumas <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Modelis sukurtas įvertinti kaštų naudingumą, kai lyginamas gydymas lenvatinibu su .sorafenibu.</p> <p>Modelis sudarytas iš trijų būklių: būklė iki ligos progresavimo, būklė po ligos progresavimo bei mirtis. Modelio ciklą trukmė yra 28 dienos. Pacientų pasiskirstymas pagal būkles kiekviename cikle modeliuotas pagal klinikinio tyrimo REFLECT rezultatus.</p> <p>Taikytas 5% diskontavimo koeficientas kaštams ir gydymo rezultatams.</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Gydymas lenvatinibu lygintas sorafenibu.</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>

6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	<p>Levantinibas dozės paskirtos pagal kūno masę (pacientų charakteristikos modelyje parinktos pagal klinikinio tyrimo REFLECT rezultatus):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 mg per dieną, kai kūno masė &lt; 60 kg;</li> <li>• 12 mg kai kūno masė yra 60 kg ar daugiau.</li> </ul> <p>Sorafenibo doze modelyje buvo 800 mg per dieną.</p> <p>Į modelį įtrauktos paslaugos: Onkologo konsultacijos, gastroenterologo konsultacijos, konsultacijos dėl paliatyvaus gydymo, KT, MRT bei endoskopiniai tyrimai, laboratoriniai tyrimai (AFT tyrimas, kepenų funkcijos tyrimai, INR, BKT, biocheminis kraujo tyrimas). Taip pat įvertinti lovdieniai hospitalizacijų metu. Paslaugų dažniai buvo įvertinti pagal klinikinio tyrimo REFLECT duomenis juos adaptuojant Lietuvos klinicinei situacijai pasikonsultavus su Lietuvos gydytoju onkologu.</p> <p>Pasirinkta analizės trukmė – 20 metų.</p> <p>Levantinibo kaina papskaičiuota pagal gamintojo siūlomą kainą Lietuvai. Sorafenibo kaina nustatyta pagal aktualią kompensuojamų vaistų kainyno redakciją.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Tinkamai</th> <th style="text-align: center;">Netinkamai</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nepakankamas vertinimo laikotarpis</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų ar gydymo paslaugų kaina</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų dozavimas ir trukmė</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Kiti kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Pacientų skaičius</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		Tinkamai	Netinkamai	Nepakankamas vertinimo laikotarpis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vaistų dozavimas ir trukmė	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kiti kaštai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tinkamai	Netinkamai																					
Nepakankamas vertinimo laikotarpis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Vaistų dozavimas ir trukmė	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Kiti kaštai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
6.4	Gydymo rezultatai	<p>Sveikatai sukuriama nauda buvo vertinta REFLECT tyrime, gyvenimo kokybei matuoti buvo naudotas EQ-5D-3L metodas. Pagrindiniai gydymo levatinibu rezultatai skaičiuoti naudojant QALY. Būklės vertintos naudojant du gyvenimo kokybės koeficientaus: Iki ligos progresavimo – 0,745, ligai progresavus – 0,678.</p> <p>Levantinibas sukuria papildomus 0,33 metus be ligos progresavimo, 0,29 gyvenimo metus (LYG) ir 0,22 kokybiškus gyvenimo metus (QALY) lyginant su sorafenibu.</p> <p style="text-align: center;">(Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tbody> <tr> <td>Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Netinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																	
Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																				
6.5	Kaštai	<p>Įtraukti kaštai: vaisto kaina, nepageidaujimų įvykių kaštai, hospitaliniai ir tyrimų kaštai. Išskirti reikėtų ir paliatyvios slaugos kaštus, nes analizėje laikoma, kad kiekvienam pacientui būtina ši paslauga.</p> <p>Modelyje vertinamų nepageidaujimų reakcijų vieno atvejo valdymo kaštai apskaičiuoti pagal TLK-10-AM kodą ir jam priskirtą DRG, DRG atvejų kainas, atvejų dažnius.</p> <p>Paslaugų kaštai skaičiuoti pagal aktualias VLK skelbiamas kainas.</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Įvertinti</th> <th style="text-align: center;">Neįvertinti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedicininiai kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <p>Patiriami kaštų vertinami:</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tbody> <tr> <td>Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Netinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <p>(Nurodyti argumentus)</p>		Įvertinti	Neįvertinti	Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>					
	Įvertinti	Neįvertinti																					
Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Nemedikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																				

6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	Levantinibas sukuria papildomus 0,33 metus be ligos progresavimo, 0,29 gyvenimo metus (LYG) ir 0,22 kokybiškus gyvenimo metus (QALY) lyginant su sorafenibu. Inkrementinių kaštų efektyvumo koeficientas (ICER) už papildomą QALY yra 45 278 EUR lyginant levantinibą su sorafenibu.  Buvo atlikta vienaspusė jautrumo analizė, jos pagrindiniai rezultatai išreikšti grynąja pinigine nauda lyginant su kaštų naudingumo slenksčiu. Pagrindiniai jautrūs kintamieji yra šie: bendrojo išgyvenamumo duomenų daugialypis koregavimas ligai progresavus (įtaka ICER daugiau nei 15 tūkst.), vaistų kaina (įtaka ICER apie 5 tūkst.).  (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.7	Analizės pakartojamumas	Analizė pakartojama.  (Nurodyti argumentus) Galimas <input checked="" type="checkbox"/> Negalimas <input type="checkbox"/>
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	Analizė tinkama vertinti. (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.9	Analizės rezultatai	Levantinibas sukuria papildomus 0,22 kokybiškus gyvenimo metus (QALY) lyginant su sorafenibu. Inkrementinių kaštų efektyvumo koeficientas (ICER) už papildomą QALY yra 45 278 EUR lyginant levantinibą su sorafenibu..
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	Laikytina, kad neįrodyta didesnė ar panaši farmakoeconominė nauda. (Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)

- Įrodyta didesnė farmakoeconominė nauda negu alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoeconominė analizė neturi trūkumų arba turi neesminius trūkumus – 4,5 balo;
- farmakoeconominė nauda panaši kaip ir alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoeconominė analizė turi neesminius trūkumus – 3 balai;
- neįrodyta didesnė ar panaši farmakoeconominė nauda ir farmakoeconominė analizė turi neesminių trūkumų – 1,5 balo.

## VII. PAPILDOMA INFORMACIJA, SUSIJUSI SU FARMAKOEKONOMINĖS NAUDOS VERTINIMU

### Užsienio šalių sveikatos apsaugos technologijų vertinimo agentūrų rekomendacijos

7.1	Informacijos šaltinis ir nuoroda	Išvada
7.1.1	SMC	<i>levatinib (Lenvima®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: As monotherapy for the treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma who have received no prior systemic therapy.</i>
7.1.2	NICE	<i>Lenvatinib is recommended as an option for untreated, advanced, unresectable hepatocellular carcinoma in adults, only if: they have Child–Pugh grade A liver impairment and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 and the company provides it according to the commercial arrangement.</i>
7.1.3		

**VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA**

Farmakoekonominė vertė balais: LENVIMA 4mg N30 **2,5 balai**, LENVIMA 10mg N30 **2,5 balai**,  
LENVIMA 4mg N30 (kai taikomas Lietuvai taikomos kainos dalies mažinimas per nuolaidų  
klasifikatorių) **4,5 balai**,  
LENVIMA 10mg N30 (kai taikomas Lietuvai taikomos kainos dalies mažinimas per nuolaidų  
klasifikatorių) **4,5 balai**

Komentaras

\_\_\_\_\_  
(pareigos)

\_\_\_\_\_  
(parašas)

\_\_\_\_\_  
(vardas, pavardė)