



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS
SVEIKATOS TECHNOLOGIJŲ VERTINIMO SKYRIUS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių
kompensavimo komisijai

Nr.

Kopija:

Gätrin Tammoja-Siitam
Ewopharma AG atstovybė
El. p. g.tammoja@ewopharma.ee

I

Nr.

REKOMENDACIJA

Lenvatinibas (Lenvima), 4 mg, 10 mg, kietosios kapsulės
Ewopharma AG atstovybė

1. INDIKACIJA

LENVIMA, kaip monoterapija, yra skirtas suaugusių pacientų progresavusios, lokaliai progresavusios arba metastazinės, diferencijuotos (papilinės / folikulinės / *Hürthle* ląstelių) skydliaukės karcinomos (DSK), nepaveikiamos gydymo radioaktyviuoju jodu (RAJ), gydymui.

Pareiškėjo siūloma skyrimo sąlyga: LENVIMA yra skirtas gydyti geros funkcinės būklės (ECOG 0-2) suaugusius pacientus, sergančius progresuojančia, vietoje išplitusia ar metastazuojančia diferencijuota, RAJ atsparia DSK.

Visos vaistinio preparato registruotos indikacijos:

- 1) LENVIMA, kaip monoterapija, yra skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius išplitusia ar neoperuotina hepatoceliuline karcinoma, kuriems netaikytas gydymas sisteminio poveikio vaistais.
- 2) LENVIMA, kaip monoterapija, yra skirtas suaugusių pacientų progresavusios, lokaliai progresavusios arba metastazinės, diferencijuotos (papilinės / folikulinės / *Hürthle* ląstelių) skydliaukės karcinomos, nepaveikiamos gydymo radioaktyviuoju jodu, gydymui.

2. DOZAVIMAS

Diferencijuota skydliaukės karcinoma

Rekomenduojama lenvatinibo paros dozė yra 24 mg (dvi 10 mg kapsulės ir viena 4 mg kapsulė) vieną kartą per parą. Jei reikia, paros dozė reikia koreguoti pagal dozės ar toksinio poveikio valdymo planą.

Dozės koregavimas ir vaisto vartojimo nutraukimas gydant DSK

Nepageidaujamoms reakcijoms gydyti gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti lenvatinibo vartojimą arba koreguoti dozę. Pasireiškus lengvoms ar vidutinio sunkumo nepageidaujamoms reakcijoms (pvz., 1 arba 2 laipsnio), paprastai lenvatinibo vartojimo laikinai sustabdyti nereikia, nebent pacientas netoleruoja šio vaistinio preparato, nepaisant optimalaus

gydymo. Pasireiškus sunkioms (pvz., 3 laipsnio) arba netoleruojamoms nepageidaujamos reakcijoms, reikia laikinai sustabdyti lenvatinibo vartojimą, kol reakcija susilpnės iki 0-1 laipsnio arba pradinio lygio.

Pasireiškus su lenvatinibu susijusiam toksiniam poveikiui, kai nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki 0-1 laipsnio arba pradinio lygio, gydymą reikia tęsti skiriant sumažintą lenvatinibo dozę, kaip nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė Rekomenduojamos lenvatinibo paros dozės keitimas gydant DSK sergančius pacientus^a

Dozės lygmuo	Paros dozė	Kapsulių skaičius
Rekomenduojama paros dozė	24 mg geriamoji dozė kartą per parą	Dvi 10 mg kapsulės ir viena 4 mg kapsulė
Pirmasis dozės mažinimas	20 mg geriamoji dozė kartą per parą	Dvi 10 mg kapsulės
Antrasis dozės mažinimas	14 mg geriamoji dozė kartą per parą	Viena 10 mg kapsulė ir viena 4 mg kapsulė
Trečiasis dozės mažinimas	10 mg geriamoji dozė kartą per parą	Viena 10 mg kapsulė

^a: Tolesnis dozės mažinimas turi būti svarstomas kiekvienam pacientui individualiai, nes duomenų apie mažesnes kaip 10 mg dozes nepakanka.

Reikia nutraukti gydymą, jeigu pasireiškia gyvybei pavojingos reakcijos (pvz., 4 laipsnio), išskyrus laboratorinių tyrimų rezultatų pokytį, kuris laikomas nepavojingu gyvybei, tokiu atveju jas reikia gydyti kaip sunkią reakciją (pvz., 3 laipsnio).

Vidutinė gydymo trukmė lenvatinibo gr. buvo 13,8 mėn. ir placebo gr. 3,9 mėn.

Stebėjimo trukmės mediana buvo – 17,1 mėn. lenvatinibo gr. (95 proc. PI 16,0 – 17,6) ir 17,4 mėn. (95 proc. PI 15,9 – 19,0) placebo grupėje.

3. VAISTINIO PREPARATO PRIEINAMUMAS

2013 m. EVA priskyrė lenvatinibą našlaitėliniams preparatams, pacientams, kuriems nustatyta folikulinė skydliaukės karcinoma (EU/3/13/1119).

Duomenys, kada pradėtas tiekti Lietuvos rinkai, nepateikti.

Registracijos data: 2015 m. gegužės 28 d.

4. INFORMACIJA APIE BŪKLĘ

Diferencijuota skydliaukės karcinoma (TLK-10-AM kodas C73) yra vienas dažniausiai pasitaikantis skydliaukės vėžio tipas, sudarantis maždaug 95 proc. [1,2] visų ligos atvejų. Radioaktyviam jodui atsparus diferencijuotas skydliaukės vėžys (RAJ-DSK) sudaro nedidelę DSK populiacijos dalį (<5 proc.) [3,4]. RAJ-DSK yra liga, kurios metu piktybinis audinys nebekaupia radioaktyvaus jodo [5]. Kai po radiojodoterapijos (RJT) nustatoma naviko progresija 6-12 mėn. laikotarpyje, vertinama, jog gydymas yra atsparus RJT. Apie 5 metus nuo ligos diagnozės išgyvena < 50 proc. RAJ atsparių pacientų (ESMO, 2019 m.). RAJ-DSK yra sunkiai gydoma piktybinė liga, kuri progresuoja ir metastazuoja [6]. Gali pasireikšti tokie simptomai, kaip kosėjimas krauju, sunkumas ryti ir dusimas, o tai gali sukelti asfiksiją [7-9]. Dėl metastazių kauluose apie ketvirtadalį pacientų vargina kaulų skausmas. DSK sergantiems pacientams būdinga reikšmingai blogesnė gyvenimo kokybė, daranti didelę neigiamą įtaką judrumui, kasdienei veiklai, gebėjimui dirbti ir santykiams [10,11]. Progresuojančiu RAJ-DSK sergančių pacientų gyvenimo kokybė yra dar prastesnė [11].

DSK sergančių pacientų gyvenimo trukmės mediana nuo diagnozės nustatymo yra 49 mėnesiai, o pacientams, kuriems pasireiškė metastazės – 31 mėnuo [12].

RAJ-DSK gali būti diagnozuojamas bet kurioje ligos stadijoje. Kai kurie DSK nuo pradžių nereaguoja į gydymą RAJ, o kiti navikai gali tapti atsparūs [13]. Metastazės išsivysto maždaug 54 proc. RAJ-DSK sergančių pacientų [8].

Šiuo metu prieinamas progresuojančio RAJ-DSK gydymas yra chemoterapija (pvz. doksorubicinu), tačiau ji yra mažai veiksminga ir sukelia nepageidaujamų poveikių [6,14]. Lenvatinibas ir sorafenibas yra kinazės inhibitoriai, skirti gydyti RAJ-DSK sergančius pacientus. ESMO gairėse nurodoma, kad lenvatinibas ir sorafenibas RAJ-DSK atveju turėtų būti laikomi pirmos eilės gydymui skirtais vaistiniais preparatais [14]. NCCN gairėse lenvatinibas rekomenduojamas kaip pageidautinas preparatas gydant nuo RAJ-DSK, nes jam būdingas didesnis atsako dažnis nei sorafenibui [15].

Sorafenibas buvo pirmasis tikslinio poveikio vaistinis preparatas, užregistruotas RAJ-DSK indikacijai, tačiau jis pailgina IBLP 5 mėn., palyginti su placebo ir pasižymi mažu atsako į gydymą dažniu (12 proc.), nesukelia visiško atsako į gydymą, nepagerina pablogėjusios gyvenimo kokybės [16].

Gydymo gairės ir rekomendacijos (ESMO, 2019):

Selektyvūs kinazių inhibitoriai dabrafenibas, vemurafenibas, selumetinibas gali skatinti RAJ kaupimą esant RAJ-DSK. Ne visada esant RAJ-DSK skubiai pradedamas gydyti daugybiniais tirozino kinazių inhibitoriais. Dažniausiai šių vaistų skyrimas aptiriamas įvertinus naudą ir galimą žalą gydytojų konsiliumo metu.

Rekomenduojamas pirmos eilės gydymas esant RAJ-DSK:

Lenvatinibas ir sorafenibas turėtų būti apsvarstyti prie šios būklės. Kiti preparatai pirmos eilės gydymui RAJ-DSK šiuo metu yra tiriami II fazės klinikiniuose tyrimuose.

Citotoksinės chemoterapijos skyrimas:

Chemoterapinių preparatų skyrimas RAJ-DSK gydymui yra kontraversiškas (pvz. doksorubicino), juos galima skirti nebent tuo atveju, jeigu tirozino kinazių inhibitoriai yra kontraindikuotini.

Paveikslas 1. ESMO, 2019 m. RJ-DSK gydymo rekomendacijos.

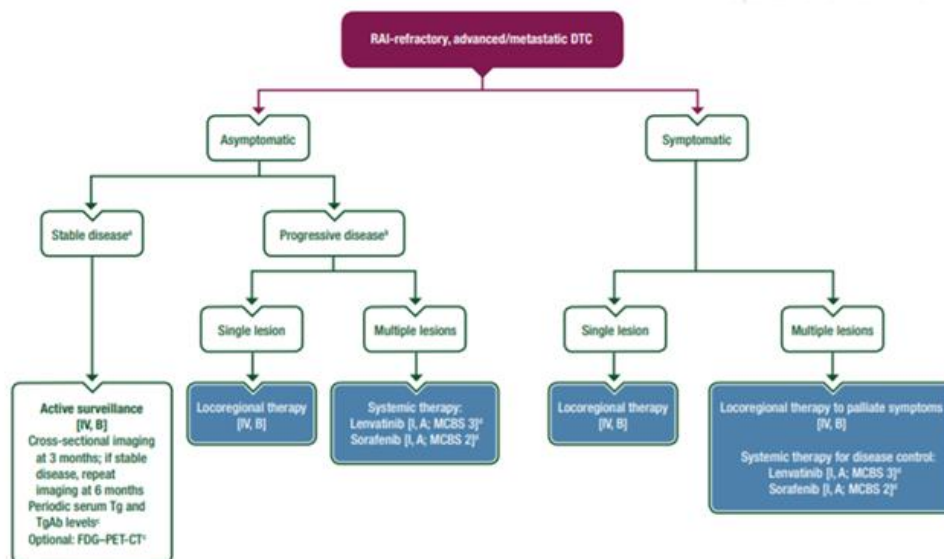


Figure 4. Recommendations for management of RAI-refractory, advanced/metastatic DTC patients.

^aA large tumour burden may warrant either a locoregional or systemic therapy.

^bAs assessed by the RECIST v1.1 [94].

^cThe trend overtime of serum Tg or TgAb levels and the uptake at FDG-PET may predict disease progression and outcome.

^dESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA since 1 January 2016. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee.

DTC, differentiated thyroid cancer; EMA, European Medicines Agency; ESMO-MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; FDG-PET, [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose—positron emission tomography; FDG-PET-CT, [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose—positron emission tomography-computed tomography; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; RAI, radioactive iodine; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; Tg, thyroglobulin; TgAb, serum thyroglobulin antibody.

Specialiai radioaktyviam jodui atsparios diferencijuotos skydliaukės karcinomos gydymui skiriama chemoterapija. Lietuvoje pacientai yra gydomi skiriant geriausią palaikomąjį gydymą (chemoterapiją arba gydymas neskiriamas).

Tarptautinėse gydymo rekomendacijose (ESMO) šioje pacientų grupėje chemoterapija nerekomenduojama, nebent tuo atveju, kai gydymas kinazių inhibitoriais negalimas ar netoleruotinas.

5. PALYGINAMOJO EFEKTYVUMO SANTRAUKA

SELECT

Pateiktas 3 fazės, randomizuotas, dvigubai-aklas klinikinis tyrimas SELECT, kuriame lenvatinibas buvo lygintas su placebo, gydant pacientus, sergančius radioaktyviajam jodui atsparia diferencijuota skydliaukės karcinoma.

Tyrimė taikytas gydymas

Tyrimo metu viena grupė pacientų gavo lenvatinibą (n = 261), kita grupė gavo placebo (n = 131). Lenvatinibo kapsulės buvo skiriamos 24 mg vieną kartą per dieną arba placebo 28 dienų ciklais, kol bus patvirtintas ligos progresavimas. Buvo leidžiama pertraukti dozę ir laipsniškai mažinti dozę (iki 20 mg, 14 mg arba 10 mg per parą). Pacientams, kurių liga progresavo (buvo patvirtinta progresavimas nepriklausomo radiologo) vartojant placebo, buvo pasiūlytas gydymas lenvatinibu (angl. *crossover*).

Itraukimo kriterijai:

- Amžius ≥ 18 metų.
- Išmatuojamas, histologiškai patvirtintas RAJ-DSK.
- Ligos progresavimas per ankstesnius 13 mėnesių pagal RECIST kriterijus.
- ≤ 1 ankstesnis KEAF / KEAFR (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptoriais) tikslinis gydymas.
- Skydliaukės hormonų slopinimo terapija, kai TSH (skydliaukę stimuliuojančio hormono) lygis yra $\leq 0,50$ mIU/L.
- ECOG efektyvumo rodiklis: nuo 0 iki 2.

- Tinkamai kontroliuojamas kraujospūdis ($\leq 150 / 90$ mmHg).
- Tinkama inkstų, kepenų, kaulų čiulpų ir kraujo krešėjimo funkcija.

Neįtraukimo kriterijai:

- Anaplastinis ar medulinis skydliaukės vėžys.
- ≤ 2 ankstesnis KEAF / KEAFR tikslinis gydymas.
- Bet koks kitas piktybinis navikas per pastaruosius 24 mėnesius.
- Bet koks vėžio gydymas likus 21 dienai iki randomizacijos.
- Proteinurija ≥ 1 g/24 val.
- Reikšmingi širdies ir kraujagyslių ar virškinimo trakto funkcijos sutrikimai.

Vertinamosios baigtys

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas be ligos progresavimo – IBLP (angl. *progression free survival*) planuojamų gydyti pacientų populiacijoje (ITT). IBLP apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki pirmojo dokumentuoto įrašo apie ligos progresavimą vertinant radiologinius vaizdus nepriklausomo radiologo.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsako dažnis (OAD; visiškas arba dalinis atsakas), bendras išgyvenimas (BI) ir saugumas.

Statistinės analizės ypatumai

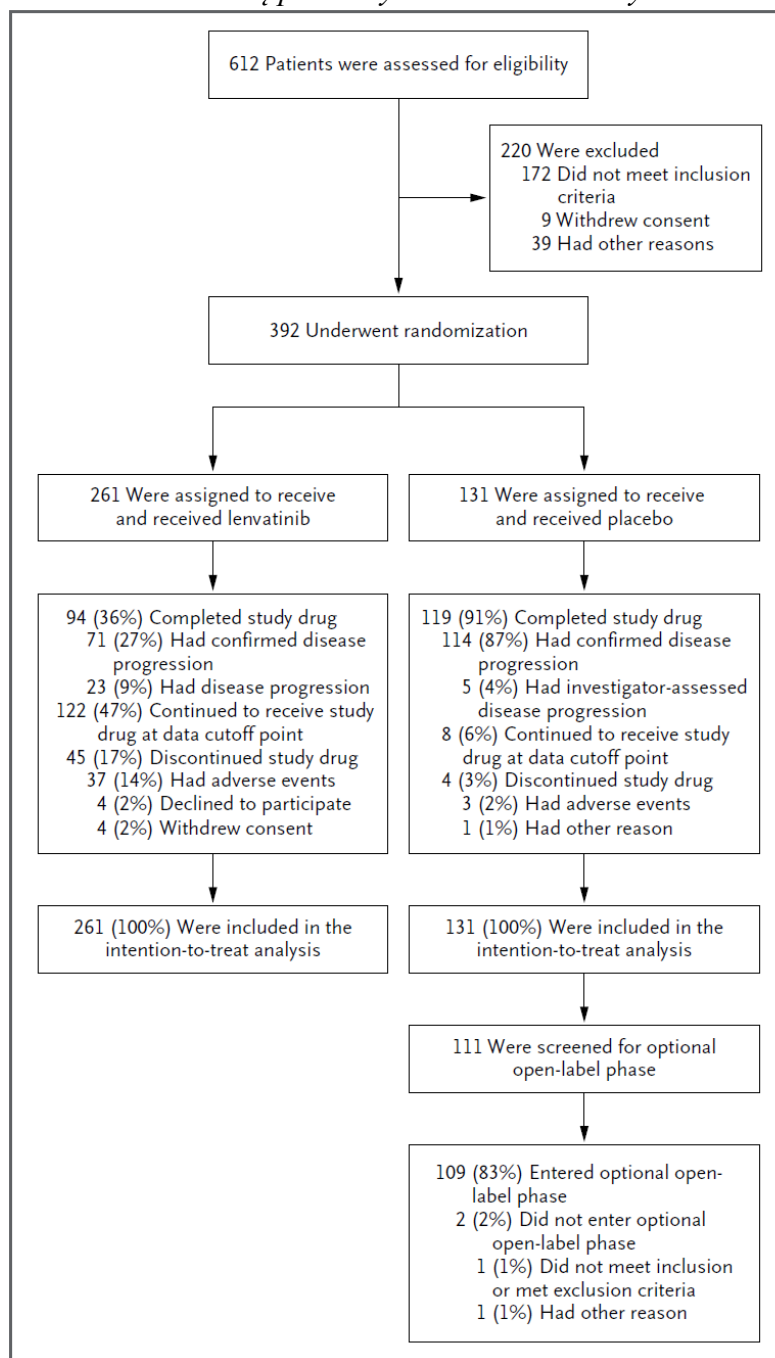
Pasirinkta klinikinio tyrimo galia buvo 90 proc., norint nustatyti 75 proc. IBLP pagerėjimą skiriant lenvatinibą prieš placebo. Pasirinktas rizikos santykis (RS) ligos progresavimui ar mirčiai buvo 0,57 (dvipusė alfa 0,01). Vertinant, jog IBLP būtų 14 mėn. lenvatinibo grupėje ir 8 mėn. placebo grupėje. Bent 214 ligos progresavimo ar mirties įvykių reikia iš 392 įtrauktų pacientų.

IBLP ir BI buvo įvertinti naudojant *Kaplan-Meier* metodą ir palyginti naudojant stratifikuotą *log-rank* testą. Rizikos santykis (RS) ir susiję pasikliautinumo intervalai (PI) buvo apskaičiuoti naudojant *Cox* proporcingos rizikos regresijos modelį, suskaidytą pagal regioną, amžių ir ankstesnį KEAF / KEAFR tikslinį gydymą. Atsako dažnis buvo lyginamas naudojant *Cochran-Mantel-Haenszel* testus, esant dvipusiam 0,05 lygiui, 95 proc. PI atsako koeficientas buvo apskaičiuotas naudojant normalųjį binominio pasiskirstymo apytikslį skaičių.

Pacientų pasiskirstymas

392 pacientai atsitiktinės atrankos būdu gavo lenvatinibo (n = 261) arba placebo (n = 131).

Paveikslas 2. Pacientų paskirstymas klinikiniam tyrimui SELECT



Tiriamųjų charakteristika

Tiriamųjų charakteristikos gydymo pradžioje abiejose grupėse buvo gana panašios. Lentelėje pateikiama detali pacientų charakteristika abiejose grupėse prieš tyrimą.

Lentelė 2. SELECT populiacijos demografija ir ligos ypatybės

Demografinė charakteristika	Lenvatinibas (n = 261)	Placebas (n = 131)
Amžius (metais)		
Vidutinis	64,0	61,0
Lytis, n (proc.)		
Vyriška	125 (47,9)	75 (57,3)
Regionas, n (proc.)		
Europa	131 (50,2)	64 (48,9)
Šiaurės Amerika	77 (29,5)	39 (29,8)

Kita ^a	53 (20,3)	28 (21,4)
DSK histologinis potipis, n (proc.)		
Folikulinė	92 (35,25)	41 (31,3)
„Hürthle“ ląstelių	39 (14,94)	19 (14,5)
Papilinė	169 (64,75)	90 (68,7)
Prastai diferencijuotas	28 (10,7)	19 (14,5)
RKOG efektyvumo rodiklis, n (proc.)		
0-1	248 (95,0)	129 (98,5)
2-3	13 (5,0)	2 (1,5)
Ankstesnis RTK gydymas, n (proc.)		
Ne	195 (74,7)	104 (79,4)
Taip	66 (25,3)	27 (20,6)

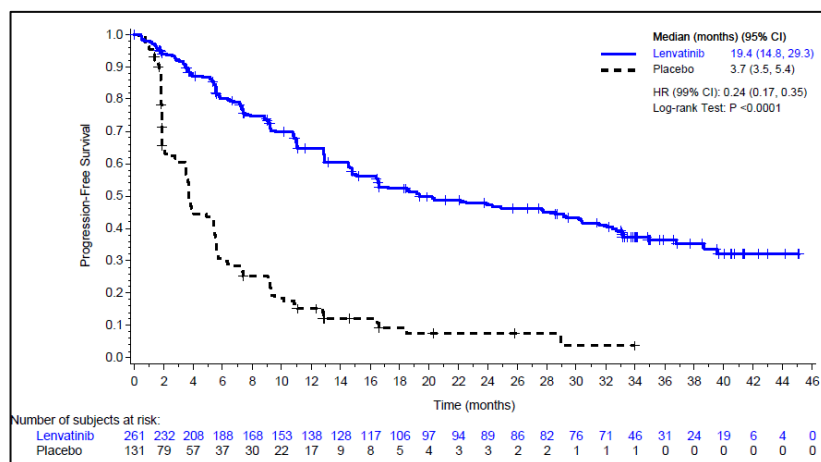
RKOG = Rytų kooperatinė onkologijos grupė; RTK = receptoriaus tirozino kinazės.

^a Apima Braziliją, Čilę, Japoniją, Pietų Korėją, Rusiją, Tailandą.

Rezultatai

Pagrindinė vertinamoji baigtis. Lenvatinibas pailgino IBLP 15,7 mėn., lyginant su placebo: lenvatinibo IBLP mediana buvo 19,4 mėn. (95 proc. PI 14,8–29,3), lyginant su 3,7 mėn. (95 proc. PI 3,5–5,4) placebo (P <0,0001; RS = 0,24; 99 proc. PI, [0,17–0,35]).

Paveikslas 3. SELECT išgyvenamumas be ligos progresavimo (2015 m. rugpjūčio mėn. duomenų pjūvis)



Antrinės vertinamosios baigtys.

Po pirminės analizės, bendrasis išgyvenamumas (BI) nebuvo pasiektas, o placebo gr. pacientai, kuriems liga progresavo pervesti į atvirą lenvatinibo gr.

Atliekant tretinę analizę (2015 m.) buvo mirę 191 pacientai: lenvatinibo gr. 46,4 proc., placebo gr. – 53,4 proc. pacientų. BI mediana lenvatinibo gr. buvo 41,6 mėn. (95 proc. PI [31,2 – NR]) ir 34,5 mėn. (95 proc. PI [21,7 – NR]); nekoreguotas RS 0,84, 95 proc. PI [0,62–1,13]; P = 0,2475).

Atlikta BI analizės korekcija, naudojant RPSFT (angl. *rank-preserving structural failure time*) modelį. Pareiškėjo teigimu, šis modelis pašalina šališkumus (pvz., gydymo keitimą), įvertinamas tikrasis gydymo poveikis BI (poveikis, kuris būtų buvęs pastebėtas nekeičiant). Atsižvelgiant į tai, kad pasiektos BI medianos ir šis modelis pritaikytas ne tik rizikos santykio korekcijai, Tarnyba mano, kad modelis tinkamas.

Koreguoti rezultatai: BI mediana lenvatinibo gr. buvo 41,6 mėn. (95 proc. PI [31,2 – NR]) ir 19,1 mėn. (95 proc. PI [14,3 – NR]); koreguotas RS 0,54, 95 proc. PI [0,36–0,80]; $P = 0,0025$).

Lentelė 3. Nekoreguoti ir pakoreguoti BI rezultatai iš SELECT bandomojo tyrimo (2015 m. rugpjūčio mėn. duomenų pjūvis)

	Lenvatinibas	Placebas
Nekoreguoti rezultatai		
Mirčių skaičius (proc.)	121 (46,4)	70 (53,4)
BI mediana mėnesiais (95 proc. PI)	41,6 (31,2-NE)	34,5 (21,7-NE)
Nekoreguotas RS (95 proc. PI), P vertė	0,84 (0,62-1,13), $P=0,2475$	
Pakeitusių gydymą pakoreguoti rezultatai		
Pakeitusių gydymą pacientų skaičius, n (proc.)	-	115 (87,8)
BI mediana mėnesiais (95 proc. PI)	41,6 (31,2-NE)	19,1 (14,3-NE)
RPSFT pakoreguotas RS (95 proc. PI), P vertė	0,54 (0,36-0,80) $p=0,0025$	

NE = neįvertinamas (nepasiektas); BI = bendrasis išgyvenamumas; PI = pasikliautinis intervalas; RS = rizikos santykis; RPSFT (angl. *rank-preserving structural failure time*)

Objektyvus atsako dažnis (OAD) lenvatinibo gr. buvo 64,8 proc., o placebo gr. – 1,5 proc.

Atsako laikas (angl. *duration of response*, DOR) buvo nustatomas tiems pacientams, kurie turėjo dalinį arba visišką atsaką. 157 pacientai (60,2 proc.) turėjo atsaką į lenvatinibą, o DOR mediana buvo 30 mėn. (95 proc. PI [18,4–35,2]).

6. PALYGINAMOJO SAUGUMO SANTRAUKA

Gydymo mediana lenvatinibo gr. buvo 13,8 mėn., o placebo gr. – 3,9 mėn. Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai (NP) buvo nustatyti 97,3 proc. pacientų lenvatinibo gr. ir 59,5 proc. placebo grupėje. Su gydymu susiję 3 ir didesnio laipsnio nepageidaujami poveikiai pasireiškė 75,9 proc. pacientų lenvatinibo gr. ir 9,9 proc. placebo grupėje.

Be lentelėje minėtų didesnio nei trečio laipsnio NP, dar pasireiškė arteriniai trombemboliniai reiškiniai (≥ 3 laipsnio: 2,7 proc.), veniniai trombemboliniai reiškiniai (≥ 3 laipsnio: 3,8 proc.), inkstų nepakankamumas, įskaitant ūminį (≥ 3 laipsnio: 1,9 proc.), kepenų nepakankamumas (≥ 3 laipsnio: 0,4 proc.), skrandžio-žarnos fistulė (≥ 3 laipsnio: 0,8 proc.), QT pailgėjimas (≥ 3 laipsnio: 1,5 proc.).

Lentelė 4. Nepageidaujami poveikiai, kurie pasireiškė > 15proc. pacientų klinikiniame tyrime SELECT

	Lenvatinibas (n=261)		Placebas (n=131)	
	Bet kokio laipsnio (proc.)	≥ 3 laipsnio (proc.)	Bet kokio laipsnio (proc.)	≥ 3 laipsnio (proc.)
Hipertenzija	67,8	41,8	9,2	2,3
Diarėja	59,4	8,0	8,4	0
Nuovargis ar astenija	59,0	9,2	27,5	2,3
Sumažėjęs apetitas	50,2	5,4	11,5	0
Svorio kritimas	46,4	9,6	9,2	0
Pykinimas	41,0	2,3	13,7	0,8
Stomatitas	35,6	4,2	3,8	0

Rankų-kojų sindromas	31,8	3,4	0,8	0
Proteinurija	31,0	10,0	1,5	0
Vėmimas	28,4	1,9	6,1	0
Galvos skausmas	27,6	2,7	6,1	0
Prikurtimas	24,1	1,1	3,1	0
Šnarių skausmas	18,0	0	0,8	0
Skonio sutrikimas	16,9	0	1,5	0
Bėrimas	16,1	0,4	8,4	0

Šimtas aštuoniolika pacientų mirė iki pirminės analizės: 71 pacientas (27,7 proc.) lenvatinibo gr. ir 47 (35,9 proc.) – placebo gr., $p=0,08$. Dauguma mirties atveju buvo dėl ligos progresavimo (53 [74,6 proc.] ir 35 [74,5 proc.] lenvatinibo ir placebo grupėse, atitinkamai.

Dvidešimt pacientų lenvatinibo gr. nepageidaujami poveikiai buvo mirtini. Tyrėjo vertinimu, šešiams pacientams (2,3 proc.) mirtis buvo susijusi su gydymu: po vieną atvejį plaučių embolijos, hemoraginio insulto, bendras fizinės būklės pablogėjimas; staigių mirčių trys atvejai (nepatikslinta priežastis).

Vartojant lenvatinibą po registracijos, nustatytos dar dvi nedažnos ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$ pacientų) nepageidaujamos reakcijos – aortos disekacija ir sutrikęs žaizdų gijimas.

7. KLINIKINIO VEIKSMINGUMO SANTRAUKA

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE29.

Veikimo mechanizmas

Lenvatinibas yra receptoriaus tirozino kinazės (RTK) inhibitorius, kuris selektyviai slopina kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (angl. *vascular endothelial growth factor*, KEAF) receptorių KEAFR1, KEAFR2 ir KEAFR3 kinazės veiklą, kartu su kitais proangiogeniniais ir onkogeniniais su ekspozicijos keliu susijusiais RTK, įskaitant fibroblastų augimo faktoriaus (angl. *fibroblast growth factor*, FGF) receptorių FGFR1, 2, 3 ir 4, trombocitų išskirto augimo faktoriaus (angl. *platelet derived growth factor*, PDGF) receptorių PDGFR α , KIT ir RET.

Šis vaistas nėra pirmasis grupėje, bet Lietuvoje būtų pirmasis vaistinis preparatas kandidatas kompensuoti radioaktyviam jodui atsparios diferencijuotos skydliaukės karcinomos gydymui. Ankstesne tvarka vertintas sorafenibas, tačiau jis pailgino IBLP 5 mėnesiais, nebuvo pasiekta BI mediana nei vienoje grupėje, teikta RS korekcija RPSFT metodu, tačiau įvertinta kaip netinkama pagrįsti pridėtinei terapinei naudai.

1. ESMINĖS PASTABOS IR NEAIŠKUMAI PAREIŠKĖJO PATEIKTIEMS DUOMENIMS

- 1) Pasirinkta netiesioginė pagrindinė vertinamoji baigtis – IBLP.
- 2) Trumpa tyrimo trukmė – 3 mėn. placebo grupėje, kadangi po to pacientai buvo pervesti (angl. *crossover*) į atvirą lenvatinibo grupę.

2. TYRIMŲ KOKYBĖS IR REZULTATŲ PRITAIKYMO LIETUVOS PRAKTIKAI APIBENDRINIMAS

Lietuvoje kompensuojamo gydymo šiai būklei nėra, tačiau galima skirti chemoterapiją, neturint kito gydymo. Pareiškėjas pateikė ESMO gaires, kur chemoterapija **nėra nurodoma** kaip gydymo pasirinkimas šiai būklei. Todėl Tarnyba mano, kad placebo yra tinkamas palyginamasis gydymas.

Klinikiniame tyrime SELECT buvo tirtas lenvatinibo veiksmingumas ir saugumas, lyginant su placebo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo netiesioginė (IBLP), tačiau buvo statistiškai patikimai skyrėsi tarp grupių. Apie klinikinį reikšmingumą, esant netiesioginei baigčiai, spręsti sunku, tačiau IBPL lenvatinibo gr. buvo 15,7 mėn. ilgesnis nei placebo gr.

Atlikta BI analizės korekcija, naudojant RPSFT (angl. *rank-preserving structural failure time*) modelį. Pareiškėjo teigimu, šis modelis pašalina šališkumus (pvz., gydymo keitimą), įvertinamas tikrasis gydymo poveikis BI (poveikis, kuris būtų buvęs pastebėtas nekeičiant). Atsižvelgiant į tai, kad pasiektos BI medianos ir šis modelis pritaikytas ne tik rizikos santykio korekcijai, Tarnyba mano, kad modelis tinkamas. BI po rezultatų korekcijų dėl kryžminio perkėlimo buvo ilgesnis 22,5 mėn. lenvatinibo gr., lyginant su placebo. Todėl BI vertinamas kaip statistiškai ir kliniškai reikšmingai ilgesnis lenvatinibo gr., lyginant su placebo.

Praktiniai vartojimo privalumai ir trūkumai

Privalumas – pacientui nereikės papildomos intervencijos, kadangi vaistinis preparatas yra kapsulės, jas reikia vartoti kartą per dieną, todėl mažai tikimybės, kad pacientas pamirš.

Trūkumas – jei yra pažengusi skydliaukės karcinoma su rijimo sutrikimais, vartojimas gali būti apsunkintas.

Reikšmingi saugumo įvykiai

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad preparato charakteristikų santraukoje, 4.4 skyrelyje, kaip specialūs išpėjimai nurodyta šis hipertenzijos pasireiškimas skiriant lenvatinibą: „kraujospūdį (KS) reikia tinkamai kontroliuoti prieš pradėdant gydymą lenvatinibu ir, jei pacientams yra hipertenzija, mažiausiai 1 savaitę iki gydymo lenvatinibu jiems reikia vartoti stabilų antihipertenzinio vaistinio preparato dozę. Pranešta sunkių komplikacijų dėl prastai suvaldytos hipertenzijos, įskaitant aortos disekaciją“. Be to, poregistracinėje fazėje nustatytos dar dvi nedažnos ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$ pacientų) nepageidaujamos reakcijos – aortos disekacija ir sutrikęs žaizdų gijimas. Taip pat užfiksuotas encefalopatijos atvejis poregistraciniame laikotarpyje, dažnis nežinomas.

8. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos nuomonės nepateikė.

9. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų organizacijos nuomonės nepateikė.

10. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO APIBENDRINIMAS

Farmakoekonominės vertės nustatymui buvo atlikta ir pateikta kaštų efektyvumo analizė. Pateiktoje analizėje taikant viso gyvenimo perspektyvą lenvatinibas lyginamas su geriausia palaikomąja terapija (kartu su simptomų gydymu, taikant chemoterapiją vienu ar keliais chemoterapiniais vaistais – doksirubicinu, cisplatina, docatakseliu, etoposidu, paklitakseliu). Šis pasirinkimas grindžiamas tuo, kad specialių diferencijuotų vaistų šiai būklei gydyti Lietuvoje nėra, todėl pagal galiojančią gydymo praktiką Lietuvoje skiriama chemoterapija. Analizėje bazinio atvejo modeliavime pogrupiai nebuvo skirstomi ir analizė atlikta viso tyrimo populiacijai (ITT).

Modelio struktūra

Analizėje skaičiuotam baziniam atvejui naudotas Markovo modelis su 4 galimomis būklėmis: „stabili liga“, „atsakas į gydymą“, „progresuojanti liga“ ir „mirtis“. Modeliavime naudotas 1 mėnesio ciklas (30,43 dienų) po kurio pacientai gali pereiti į kitą būklę.

Tikimybės pacientams pakeisti esamą sveikatos būklę gautos ekstrapoliuojant iš IBLP (išgyvenamumas be ligos progresavimo) ir BI (bendras išgyvenamumas) kreivių, kurios atitinka klinikinio tyrimo SELECT klinikinio tyrimo duomenis.

Poveikio sveikatai vertinimas

Kaip pagrindinis poveikio sveikatai vertinimo rodiklis farmakoeconomine analizėje naudoti sukuriama kokybiški gyvenimo metai (QALY). Papildoma lenvatinibo sukuriama nauda išreikšta per inkrementinį kaštų naudingumo santykį (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER). Pateiktoje analizėje kaip papildomi rodikliai pateikiami – gyvenimo metai (angl. *Life years*, LYs) ir išgyvenamumas be ligos progresavimo.

Gyvenimo kokybės koeficientai gauti DECISION tipo klinikinio tyrimo EQ-5D klausimyno pagalba. Tie patys koeficientai taikyti ir Škotijos agentūrai pateiktoje paraiškoje dėl sorafenibo, kuris skirtas gydyti tai pačiai ligai kaip ir šis vaistinis preparatas.

Kaštai

Modelyje apskaičiuoti ir naudojami vaistų įsigijimo, vaistų administravimo, tyrimų, hospitalizacijos, nepageidaujamų reiškinių (3 ir 4 laipsnio) ir chemoterapijos kaštai. Naudojama vidutinė lenvatinibo dozė apskaičiuota remiantis SELECT tyrimu. Vaistinių preparatų vartojimo trukmė atitinka rekomenduojamas vartojimo trukmes. Chemoterapijos režimų dozėms apskaičiuoti taikoma kūno paviršiaus plotas (angl. *body surface area*) apskaičiuota remiantis SELECT klinikinio tyrimo duomenimis. Modelyje taip pat vertinta „mirties kaina“ kuri apskaičiuota remiantis 14 dienų paliatyviosios slaugos įkainiu.

Efektyvumui (QALY) ir kaštams taikomas 5 proc. diskontavimo koeficientas.

Rezultatai

Pateiktoje analizėje nustatyta, kad LENVIMA **farmakoeconomine prasme** yra efektyvesnis už geriausią palaikomąją terapiją ir lyginant su ja gaunami papildomi 1,68 gyvenimo metai ir 1,47 kokybiški gyvenimo metai. Baziniu atveju ICER už papildomus kokybiškus gyvenimo metus – 45 410 € už papildomą QALY (5 lentelė).

Lentelė 5. Atliktos analizės rezultatai

	LYs	QALYs	ICER
LENVIMA	3,95	3,01	45 410 €
Geriausias palaikomasis gydymas	2,27	1,54	--

Nors baziniame atvejuje pacientų pogrupiai nebuvo skirstyti, tačiau pateiktoje analizėje palikta galimybė į modeliavimą neįtraukti pacientų prieš tai gavusių anti-KEAF gydymą. Pasirinkus šį variantą sukuriamų papildomų QALY kiekis pakyla iki 1,60, o ICER sumažėja iki 42 229 €. Tai parodo, kad lenvatinibas šiam pacientų pogrupiui farmakoeconomine prasme dar labiau efektyvus.

Atlikus skaičiavimus su šia kaina, ICER sumažėja iki 42 617 € (jei modeliuojama neįtraukiant pacientų prieš tai gavusių anti-KEAF, ICER dydis su šia kaina – 39 642 €).

Analizės vertinimo metu buvo nustatyti neesminiai analizės trūkumai (kaštų konvertavimo ir ekstrapoliacijos metodikos), galėję turėti įtakos analizės rezultatams, tačiau Pareiškėjas gavęs detalios ekspertizės pastabas šiuos trūkumus pašalino.

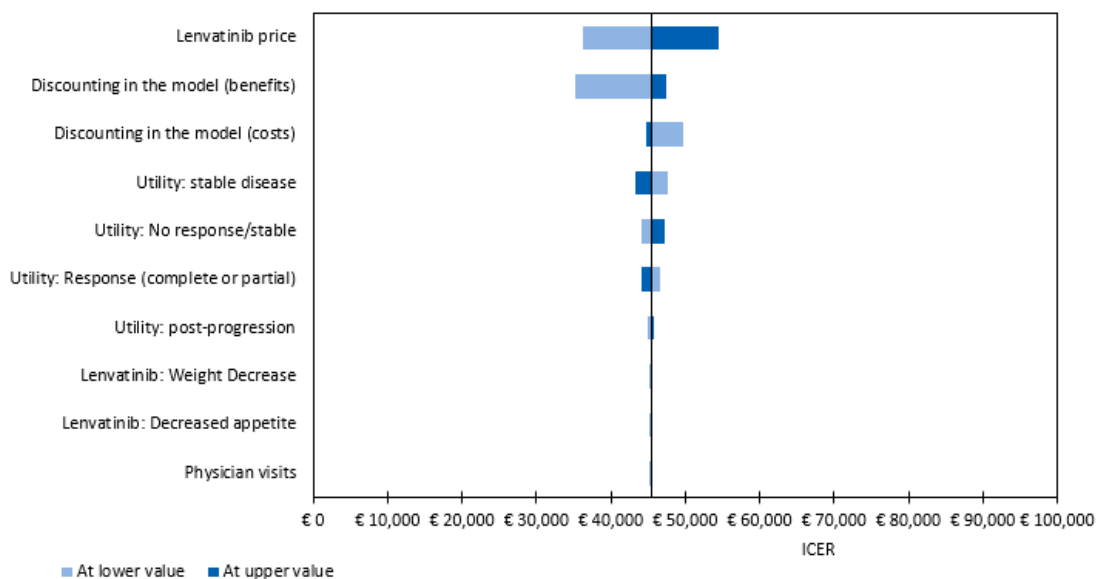
Atsižvelgiant į tai, kad taikant geriausią palaikomąjį gydymą ligos našta yra sunki (0,9), analizės metu nustatytas ICER atitinka sunkiai ligos būklei taikomą referencinę kaštų naudingumo vertę (ji nustatyta pagal 2018 metų BVP tenkantį vienam gyventojui ir siekia 80 520 €).

Jautrumo analizė

Buvo atlikta vienas jautrumo analizė, kurios rezultatai rezultatai išreikšti grynąja pinigine nauda (angl. *Net Monetary Benefit*, NMB). Analizėje pateikta *tornado* diagrama rodo, kad didžiosios

dalies parametru įtaką rezultatui maža ir ryškesnį poveikį (ICER pakeisti daugiau nei 10 000 €) gali turėti tik du kintamieji: lenvatinibo kaina ir lenvatinibo sukuriamos naudos diskontavimas (pav. 4).

Paveikslas 4. Atliktos jautrumo analizės rezultatai tornado diagramoje



Nedidelis kintamųjų kuriems jautrus ICER kiekis rodo, kad atliktos analizės rezultatai tikėtini praktikoje.

Apibendrinimas

Atlikta ekonominio modelio adaptacija Lietuvai tinkama. Analizėje naudotas palyginamasis gydymas atitinka Lietuvoje taikomą praktiką, patiriami kaštai adaptuoti ir aprašyti išsamiai. Jautrumo analizė atlikta laikantis reikalavimų ir joje taikyti kintamieji išsamiai išdėstyti ir aprašyti. Pareiškėjas sėkmingai pašalino detalios ekspertizės metu nustatytus trūkumus, todėl jie įtakos galutiniams analizės rezultatams neturėjo.

11. IŠVADA

Nagrinėta terapinė indikacija su skyrimo sąlyga: LENVIMA yra skirtas gydyti geros funkcinės būklės (ECOG 0-2) suaugusius pacientus, sergančius progresuojančia, vietoje išplitusia ar metastazuojančia diferencijuota (papiline / folikuline / *Hürthle* ląstelių), radioaktyviam jodui atsparia skyd liaukės karcinoma.

Pareiškėjas pateikė trečios fazės randomizuotą, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą SELECT, kuriame lenvatinibas buvo lygintas su placebo, gydant pacientus, sergančius radioaktyviajam jodui atsparia diferencijuota skyd liaukės karcinoma.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo IBLP, kuri lenvatinibo gr. buvo 15,7 mėn. ilgesnė nei placebo gr. Tarp svarbių antrinių baigčių buvo BI, kuris dėl kryžminio perkėlimo buvo koreguotas naudojant RPSFT modelį. BI po rezultatų korekcijų dėl kryžminio perkėlimo buvo ilgesnis 22,5 mėn. lenvatinibo gr., lyginant su placebo.

TV vertinimo išvada:

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra didesnis.

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą įprastoje klinikinėje praktikoje.

FE vertinimo išvada:

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumas **atitinka** referencinę kaštų naudingumo vertę.

12. REKOMENDACIJA

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlyga, taikant PGS, nes:

1. Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra didesnis;
2. Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas yra įvertintas pagrindžiantis papildomą naudą pacientų sveikatai įprastoje klinikinėje praktikoje;
3. Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumas atitinka referencinės kaštų naudingumo vertę Lietuvos Respublikoje.

13. PRIEDAI (literatūros sąrašas, jautrumo analizės grafikai ir kita)

Priedas Nr. 1. Literatūros sąrašas, 2 lapai;

Priedas Nr. 2. Vaistinio preparato klinikinio vertinimo protokolas, 19 lapų;

Priedas Nr. 3. Vaistinio preparato ekonominio vertinimo protokolas, 15 lapų.

Viršininkas

Gytis Andrulionis