



**Originalas nebus siunčiamas**  
**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA**  
**PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS**  
**SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

2020-03-19 Nr. (H.1) LR -  
644

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

↓

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

**1. Bendroji informacija**

**1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas**

Lenvatinibas (Lenvima), 4 mg, 10 mg, kietosios kapsulės.

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

Veikimo mechanizmas

Lenvatinibas yra receptoriaus tirozino kinazės (RTK) inhibitorius, kuris selektyviai slopiną kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) receptorių VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) ir VEGFR3 (FLT4) kinazės veiklą, kartu su kitais proangiogeniniais ir onkogeniniais su ekspozicijos keliu susijusiais RTK, įskaitant fibroblastų augimo faktoriaus (ang. *fibroblast growth factor*, FGF) receptorių FGFR1, 2, 3 ir 4, trombocitų išskirto augimo faktoriaus (ang. *platelet derived growth factor*, PDGF) receptorių PDGFR $\alpha$ , KIT ir RET.

Dozavimas

Gydymą LENVIMA turi pradėti ir prižiūrėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis gydymo priešvėžiniais preparatais patirties. Jeigu pacientas praleido dozę ir jos negalima vartoti per 12 valandų, tada reikia praleisti tą dozę ir vartoti kitą dozę įprastu vartojimo laiku.

Hepatoceliulinė karcinoma (HCK) - rekomenduojama lenvatinibo paros dozė yra 8 mg (dvi 4 mg kapsulės) vieną kartą per parą pacientams, sveriantiems < 60 kg, ir 12 mg (trys 4 mg kapsulės) vieną kartą per parą pacientams, sveriantiems  $\geq$  60 kg.

Dozė mažinama stebint tik toksinį poveikį, o ne kūno svorio pokyčius gydymo laikotarpiu. Paros dozė keičiama pagal poreikį, atsižvelgiant į dozės arba toksiškumo valdymo planą. Dozės koregavimas ir vaisto vartojimo nutraukimas gydant HCK kontroliuojant tam tikras nepageidaujamas reakcijas gali tekti sustabdyti vaistinio preparato vartojimą, koreguoti dozę arba gydymą lenvatinibu nutraukti.

## 1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- LENVIMA, kaip monoterapija, yra skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius išplitusia ar neoperuotina hepatoceliuline karcinoma (HCK), kuriems netaikytas gydymas sisteminio poveikio vaistais.
- 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.

## 1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

- LENVIMA, kaip monoterapija, yra skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius išplitusia ar neoperuotina hepatoceliuline karcinoma (HCK), kuriems netaikytas gydymas sisteminio poveikio vaistais, TLK-AM C22.0

## 1.4 Siūlomos skyrimo sąlygos

- 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).

Šiuo metu Lietuvoje išplitusiai ar neoperuotinai HCK gydyti Lietuvoje kompensuojami preparatai:

- Sorafenibas – taikant skyrimo sąlygą: *skiriamas gydytojų onkologų chemoterapeutų konsiliumo sprendimu, patvirtinus, kad bet koks lokalus gydymas (kepenų transplantacija, kepenų rezekcija, transarterinė chemoembolizacija, radiodažnuminė abliacija, pritaikomoji spindulinė terapija, etanolizacija) negalimas (jei liga lokali, būtina chirurgo, turinčio patirties operuojant kepenis, konsultacija), esant pakankamai geriems kepenų funkcijos rodikliams (Child Pugh A klasė) ir pakankamai gerai paciento funkcinėi būklei (ECOG 0–1). Vaistinį preparatą galima išrašyti ne ilgesniam nei 1 mėn. laikotarpiui. Prieš pratęsiant vaistinio preparato skyrimą kartoti kontrolinius radiologinius tyrimus (kas 2 mėn.);*

## 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5).

- *Kudo, Masatoshi, et al. "Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial." The Lancet 391.10126 (2018): 1163-1173.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai					
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?	Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?	Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė	Balų suma

		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**	tyrimo?*	
REFLECT	1	1					1	3

\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

\*\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

### 3.2 Vaistinio preparato efektyvumas

*REFLECT* – tai atviras, 3 fazės, multicentrinis atsitiktinių imčių, randomizuotas 1:1 kliniškas tyrimas. Į tyrimą įtraukti išplitusia ir neoperabilia HCK sergantys pacientai, kuriems buvo netaikytas gydymas sisteminio poveikio vaistais.

Pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į dvi atskiras gydymo grupes, naudojant interaktyvią balso ir interneto reakcijos sistemą, kuri atitiko ir paskirstymo slėpimo metodą (angl. *allocation concealment method*). Taip pat buvo naudojamas 2 atsitiktinių imčių blokas. Atsitiktinių imčių seką sukūrė nepriklausomas statistikas, o tyrėjai atsitiktinės atrankos užduotis gavo iš sistemos tiesiogiai. Kadangi tyrimas buvo atviras, gydymas nebuvo slepiamas nei nuo pacientų, nei nuo tyrėjų.

Pirmoji pacientų grupė (n=478) gydymui gavo lenvatinibą, antroji grupė - sorafenibą (n=476). Lenvatinibas tyrimo metu buvo dozuojamas pagal paciento kūno svorį kapsulėmis: 12 mg x 1 k/d pacientams, kurie svėrė  $\geq 60$  kg arba 8 mg x 1 k/d pacientams, sveriantiems  $< 60$  kg. Peroralinis sorafenibas buvo skiriamas 400 mg x 2k/d. 28 dienų ciklais. Dozių mažinimas dėl išryškėjusio toksiškumo buvo leidžiamas abiejose grupėse.

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)

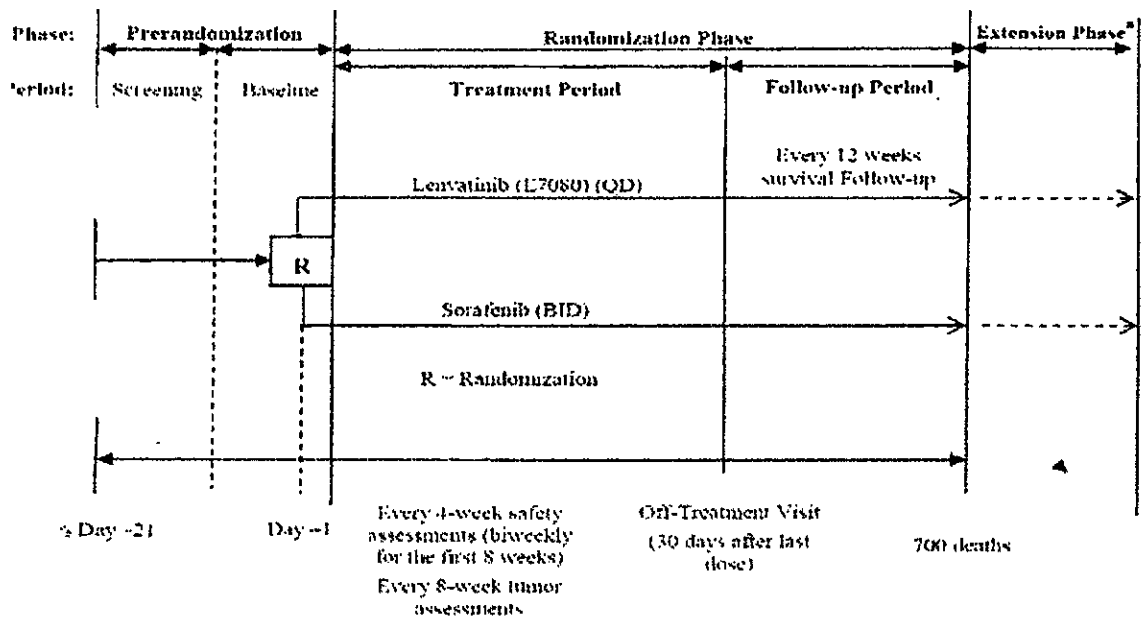
Tyrimo tikslas buvo įrodyti, jog lenvatinibas yra neprastesnis (angl. non-inferior) lyginant su sorafenibu gydant pažengusią HCK, nustatant NI ribą 1,08.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo — bendras išgyvenamumas (BI) (angl. *overall survival*, OS), vertinant nuo randomizacijos datos iki paciento mirties nuo bet kokios priežasties siekiant įrodyti, jog lenvatinibas ne prasčiau prailgina bendrą išgyvenamumą lyginant su sorafenibu.

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.

Lenvatinibo efektyvumo duomenys buvo vertinami visiems randomizuotiems pacientams (ITT populiacijoje).

*Schematiškai pavaizduota REFLECT studijos dizainas (EPAR duomenys):*



#### Įtraukimo kriterijai:

- Suaugę pacientai  $\geq 18$  metų;
- Patvirtinta neoperabilios hepatoceliulinės karcinomos diagnozė (histologiškai arba citologiškai arba kliniškai remiantis Amerikos kepenų ligų asociacijos patvirtintais kriterijais);
- Viena ar kelios išmatuojamos tikslinės pažaidos (anksčiau buvo gydytos radioterapija, vietine terapija bei buvo radiologiškai nustatytas ligos progresavimas), pagrįstos modifikuotais reagavimo vertinimo kriterijais solidinių navikų srityje (angl. „mRECIST“);
- Barselonos klinikos kepenų vėžio (BCLC) B arba C stadijos klasifikacija,
- „Child-Pugh“ A klasė,
- ECOG (Rytų kooperatinės onkologijos grupės) efektyvumo rodiklis 0 arba 1.
- Kontroliuojamas kraujospūdis ( $\leq 150 / 90$  mm Hg);
- Tinkama kepenų, kaulų čiulpų, kraujo, inkstų ir kasos funkcija.

#### Neįtraukimo kriterijai:

- Pacientas anksčiau buvo gydomas sistetine pažengusia HCK;
- 50 % ar didesnis kepenų navikinis išplitimas;
- Aiški navikinė invazija į tulžies lataką;
- Nustatyta navikinė invazija į pagrindinę portinę veną;
- Pacientai, anksčiau gavę sisteminį chemoterapinį gydymą

#### Rezultatai

Tiriamųjų charakteristikos gydymo pradžioje abiejose grupėse buvo gana homogeniškos. Dauguma (atitinkamai 85 % ir 84 %) pacientų buvo vyrai. Trečdalis ( $n = 314$ ) pacientų buvo iš Vakarų regiono, du trečdaliai ( $n = 640$ ) – iš Azijos ir Ramiojo vandenyno regiono.

Didesnis makroskopiškai matomos navikinės invazijos į portinę veną skaičius (procentais) nustatytas lenvatinibo grupėje lyginant su sorafenibu 23 % vs. 19 %, alfa fetoproteino koncentracija  $< 200$  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.

Visi pacientų duomenys pateikiami lentelėje:

	Lenvatinib (n=478)	Sorafenib (n=476)	Total (n=954)
Age (years), median (range)	63.0 (20-88)	62.0 (23-88)	62.0 (20-88)
Age group (years)			
<65	270 (56%)	283 (59%)	553 (58%)
≥65 to <75	150 (31%)	126 (26%)	276 (30%)
≥75	58 (12%)	67 (14%)	125 (13%)
Sex			
Male	405 (85%)	401 (84%)	806 (84%)
Female	73 (15%)	75 (16%)	148 (16%)
Region			
Western	157 (33%)	157 (33%)	314 (33%)
Asia-Pacific	321 (67%)	319 (67%)	640 (67%)
Race			
White	235 (28%)	141 (30%)	276 (29%)
Asian	334 (70%)	326 (68%)	660 (69%)
Other	9 (2%)	9 (2%)	18 (2%)
Bodyweight (kg)			
<60	153 (32%)	146 (31%)	299 (31%)
≥60	325 (68%)	330 (69%)	655 (69%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status			
0	304 (64%)	301 (63%)	605 (63%)
1	174 (36%)	175 (37%)	349 (37%)
Child-Pugh class			
A	475 (99%)	471 (99%)	946 (99%)
B	3 (1%)	5 (1%)	8 (1%)
Macroscopic portal vein invasion			
Yes	109 (23%)	90 (19%)	199 (21%)
No	369 (77%)	386 (81%)	755 (79%)

Extrahepatic spread			
Yes	291 (61%)	295 (62%)	586 (61%)
No	187 (39%)	181 (38%)	368 (39%)
Macroscopic portal vein invasion, extrahepatic spread, or both			
Yes	329 (69%)	336 (71%)	665 (70%)
No	149 (31%)	140 (29%)	289 (30%)
Underlying cirrhosis based on masked independent imaging review			
Yes	356 (74%)	364 (76%)	720 (75%)
No	122 (26%)	112 (24%)	234 (25%)
Barcelona Clinic Liver Cancer stage			
B (intermediate stage)	104 (22%)	92 (19%)	196 (21%)
C (advanced stage)	374 (78%)	384 (81%)	758 (79%)
Involved disease sites			
Liver	441 (92%)	430 (90%)	871 (91%)
Lung	163 (34%)	144 (30%)	307 (32%)
Involved disease sites per patient*			
1	207 (43%)	207 (43%)	414 (43%)
2	167 (35%)	183 (38%)	350 (37%)
≥3	103 (22%)	86 (18%)	189 (20%)

(Table 1 continues on next page)

	Lenvatinib (n=478)	Sorafenib (n=476)	Total (n=954)
(Continued from previous page)			
Aetiology of chronic liver disease			
Hepatitis B	251 (53%)	228 (48%)	479 (50%)
Hepatitis C	91 (19%)	126 (26%)	217 (23%)
Alcohol	36 (8%)	21 (4%)	57 (6%)
Other	38 (8%)	32 (7%)	70 (7%)
Unknown	62 (13%)	69 (14%)	131 (14%)
Baseline $\alpha$ -fetoprotein concentration (ng/mL)			
Number of patients	471 (99%)	463 (97%)	934 (98%)
Mean (SD)	17 507.5 (105 137.4)	16 678.5 (94 789.5)	17 096.5 (100 088.8)
Median (IQR)	133.1 (8.0–3730.6)	71.2 (5.7–1081.8)	89.0 (6.3–2120.2)
Baseline $\alpha$ -fetoprotein concentration group (ng/mL)			
< 200	255 (53%)	286 (60%)	541 (57%)
≥ 200	222 (46%)	187 (39%)	409 (43%)
Missing	1 (<1%)	3 (1%)	4 (<1%)
Concomitant systemic antiviral therapy for hepatitis B or C			
Previous therapy			
Previous anticancer procedures	327 (68%)	344 (72%)	671 (70%)
Radiotherapy	49 (10%)	60 (13%)	109 (11%)

Data are mean (SD) or n (%), unless otherwise specified. \* One patient had no baseline target lesion.

Table 1: Demographic and disease characteristics at baseline

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).

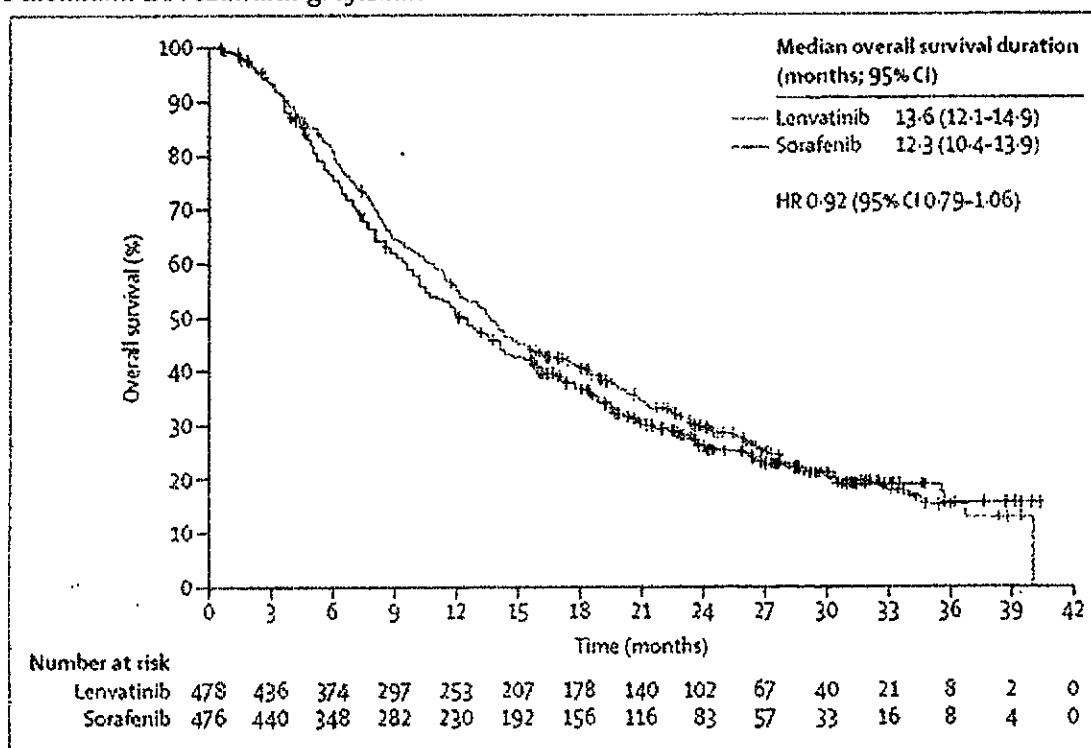
Vidutinė stebėjimo trukmės mediana lenvatinibo grupėje buvo 27,7 mėn. (tarpkvartilinis intervalas 23,3 – 32,8), sorafenibo grupėje 27,2 mėn. (tarpkvartilinis intervalas 22,6 – 31,3).

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).

Atsižvelgiant į viršuje aprašytus rezultatus, 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.

Pateikiami BI rezultatai grafiškai:



Vertinant antrines baigtis:

- 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);  $p < 0,00001$ .
- Laikas iki ligos progresavimo (angl. *time to progression, 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;  $p < 0,00001$ .
- Objektyvaus atsako dažnis (angl. *objective response rate, ORR*) - objektyvaus atsako dažnis statistiškai reikšmingai didesnis buvo nustatytas lenvatinibo gr. lyginant su sorafenibu: 24,1 % vs. 9,2 % ( $p < 0,00001$ ).

- Pacientų gyvenimo kokybė naudojant klausimynus: Europos vėžio gydymo ir tyrimų organizacijos klausimynas C30 (EORTC QLQ-C30) bei kepenų hepatoceliulinei karcinomai specifiškas 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).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

*REFLECT* tyrime  $\geq 3$  laipsnio nepageidaujamos reakcijos lenvatinibo gr. įvyko 75 % pacientų, sorafenibo gr. 67 % pacientų. Su gydymu susijusios neatidėliotino gydymo reikalaujančios  $\geq 3$  laipsnio nepageidaujamos reakcijos nustatytos 57 % lenvatinibo gr. pacientų bei 49 % sorafenibo gr. pacientų.

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai lenvatinibo gr. buvo bet kurio laipsnio hipertenzija – 42 %, proteinurija bet kurio laipsnio 25 %, nuovargis bet kurio laipsnio – 30 %, sumažėjęs apetitas bet kurio laipsnio – 34 % bei bet kurio laipsnio diarėja – 39 %.

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai sorafenibo gr. buvo bet kurio laipsnio plaštakų ir pėdų eritrodisezija – 52 %, bet kurio laipsnio diarėja - 46 %, bet kurio laipsnio hipertenzija – 30 % bet kurio laipsnio sumažėjęs apetitas 27 %.

$\geq 3$  sunkumo laipsnio hipertenzija lenvatinibo gr. pasitaikė 23 % pacientų, sorafenibo gr. 14 %.

#### Remiantis EPAR duomenimis:

Nepageidaujamos reakcijos dažniau buvo stebimos lenvatinibo grupėje lyginant su sorafenibu. Ryškus skirtumas buvo vertinant su kepenų funkcija susijusias sunkias nepageidaujamas reakcijas ar mirtis (įskaitant letalinį kepenų nepakankamumą): lenvatinibo grupėje nustatyta 21 atvejis, sorafenibo grupėje 2 atvejai. Hepatinė encėfalopatija užfiksuota 4 kartus dažniau lenvatinibo grupėje ir dažnis išliko aukštas netgi perskaičius pagal vaisto skyrimo trukmę (0,17 dažnis lenvatinibo grupėje, n=55; ir 0,04 dažnis sorafenibo grupėje, n=10). Daugiausiai šie atvejai lenvatinibo grupėje fiksuoti skiriant lenvatinibą 12 mg doze (0,20 dažnis, n = 45).

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i> ) už placebo, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i> ) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 □



Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i> ), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 ■
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i> ), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebą arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i> ) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.	11 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.	12 □

#### 4. Išvada

Lenvatinibas yra receptoriaus tirozino kinazės (RTK) inhibitorius, kuris selektyviai slopina kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (ang. *vascular endothelial growth factor*; VEGF) receptorių VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) ir VEGFR3 (FLT4) kinazės veiklą, kartu su kitais kinazėmis – proangiogeniniais ir onkogeniniais su ekspozicijos keliu susijusiais RTK. Preparatas yra skirtas monoterapija gydyti suaugusius pacientus, sergančius išplitusia ar neoperuotina hepatoцелиuline karcinoma (HCK), kuriems netaikytas gydymas sisteminio poveikio vaistais. Taikomos skyrimo sąlygos - *skirtas gydyti pacientams, sergantiems progresavusia arba nerezekuojama hepatoцелиuline 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).*

Nustatyta, jog lenvatinibas yra **neprastesnis** nei sorafenibas (*non inferior*) vertinant pagal pagrindinę vertinamąją baigtį (bendrąjį išgyvenamumą): BI trukmės mediana (mėn.) lenvatinibo grupėje buvo 13,6 mėn., sorafenibo grupėje - 12,3 mėn. Lenvatinibo pranašumo prieš sorafenibą įrodyti nepavyko. Išgyvenamumas be ligos progresavimo ilgesnis buvo lenvatinibo gr. nei sorafenibo gr., duomenys statistiškai reikšmingai skyrėsi: IBLP mediana (mėn.) lenvatinibo gr. buvo 7,4 mėn., sorafenibo gr. 3,7 mėn. Lenvatinibas taip pat statistiškai reikšmingai prailgino laiką iki ligos progresavimo bei objektyvaus atsako dažnį lyginant su sorafenibu.

Gyvenimo kokybės rezultatai statistiškai reikšmingai nesiskyrė nei tarp lenvatinibo ir sorafenibo grupių.

Nustatoma, jog lenvatinibo terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyta šį vaistinį preparatą esant **neprastesnį** (angl. *non-inferiority*) prieš palyginamąjį gydymą. Terapinė vertė – 10 balų

## PASTABA

Atkreipiamas dėmesys, jog REFLECT tyrimas buvo atviras, kas gali turėti įtakos tyrimo rezultatų vertinimo objektyvumui, pvz. vertinant ligos progresavimą.

Vertinant preparatų saugumo profilį nustatyta, jog skiriant lenvatinibą, sunki ( $\geq 3$  sunkumo laipsnio) hipertenzija šioje pacientų gr. pasitaikė dažniau lyginant su sorafenibu 23 % vs. 14 %, atitinkamai. Taip pat ir hepatinės encefalopatijos atvejai fiksuoti dažniau lenvatinibo gr. nei sorafenibo: n=55 vs. n=10 atvejų (detalesniam žiūrėti į 3.3 skyrelį). Turėtų būti atkreipiamas dėmesys į šias nepageidaujamas reakcijas prieš skiriant vaistą.

Taip pat norima atkreipti dėmesį, jog remiantis skyrimo sąlyga šį preparatą gali gauti tik pacientai, kurių kepenų ir funkcinė būklė yra pakankamai gera (A klasė pagal Child Pugh, ECOG 0-1), tai gali apriboti HCC sergančių pacientų gydymą, kurių funkcinė ir kepenų būklė yra prastesnė.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<b>CADTH</b> (Kanada)	<p>pERC recommends reimbursement of lenvatinib (Lenvima) for the first-line treatment of adult patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) only if the following condition is met:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>The public drug plan cost of treatment with lenvatinib should not exceed the public drug plan cost of treatment with sorafenib.</b></li></ul> <p>pERC made this recommendation because it was satisfied that there may be a net clinical benefit of lenvatinib in this setting. This was based on the noninferiority in overall survival for lenvatinib compared with sorafenib, a different toxicity profile compared with sorafenib and no detriment to quality of life (QoL). pERC was also satisfied that lenvatinib aligns with patient values of having a treatment option that offers different and potentially more manageable toxicities compared to sorafenib and provides ease of administration for patients.</p> <p><a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/p6odr/Reviews2019/10175LenvatinibHCC_fnRec_2019-07-23_ApprovedByChair_Post_24Jul2019_final.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/p6odr/Reviews2019/10175LenvatinibHCC_fnRec_2019-07-23_ApprovedByChair_Post_24Jul2019_final.pdf</a></p>
<b>SMC</b> (Škotija)	<p>ADVICE: following a full submission lenvatinib (Lenvima®) is accepted for use within NHS Scotland. Indication under review: As monotherapy for the treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma who have received no prior systemic therapy.</p> <p>In a phase III study in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who had not received treatment for advanced disease, lenvatinib was non-inferior to another multikinase inhibitor for overall survival. SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost effectiveness of lenvatinib and is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.</p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4318/lenvatinib-lenvima-final-march-2019-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4318/lenvatinib-lenvima-final-march-2019-for-website.pdf</a></p>
<b>HAS</b> (Prancūzija)	<p><a href="https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2874863/en/portail-has-professionnels?redirect=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fwork%2FdisplayWork.jsp%3Fportal%3Dr_1455081%26amp%3Bid%3Dr_1455081&amp;jsp=front%2Flogin.jsp">https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2874863/en/portail-has-professionnels?redirect=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fwork%2FdisplayWork.jsp%3Fportal%3Dr_1455081%26amp%3Bid%3Dr_1455081&amp;jsp=front%2Flogin.jsp</a></p>

<p>NICE (Jungtinė Karalystė)</p>	<p>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</p> <p><i><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta551/resources/lenvatinib-for-untreated-advanced-hepatocellular-carcinoma-pdf-82607016833989">https://www.nice.org.uk/guidance/ta551/resources/lenvatinib-for-untreated-advanced-hepatocellular-carcinoma-pdf-82607016833989</a></i></p>
<p>TLV (Švedija)</p>	<p>Nėra duomenų</p> <p><i><a href="https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=lenvatinib&amp;submitButton=S%C3%B6k#query/lenvima">https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=lenvatinib&amp;submitButton=S%C3%B6k#query/lenvima</a></i></p>
<p>iQwig (Vokietija)</p>	<p>In comparing the effects from evaluating the common side effects of Lenvatinib can, as described in dossier assessment have disadvantages in the identify specific ADR. These disadvantages also include and have serious side effects.</p> <p>At the same time, there are also advantages for lenvatinib that are for serious / serious side effects sometimes reach a considerable extent.</p> <p>It should be noted at this point that a number of these events, such as hepatic encephalopathy, hand and foot syndrome, hypertension, hypothyroidism or proteinuria more sensitive evaluations based on the CMQs or SMQs are available in the study report.</p> <p>Necessary event time analyzes and information about which MedDRA terms are included in them</p> <p>However, based on the information available it will not assumed that the overall statement on the additional benefit of lenvatinib would change.</p> <p><i>Lenvatinib Addendum-zum-Auftrag-A18-57 V1-0%20(1).pdf</i></p>

Viršininkas



Gytis Andrulionis