



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. 1231/22-645

Kopija:
Ewopharma AG atstovybė
El. p.: g.tammoja@ewopharma.ee

I Nr.

**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 slopina 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 kėlitu 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 α , KIT ir RET.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

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.

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

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

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. (TLK-10-AM C73)

1.4. Siūlomi apribojimai

LENVIMA yra skirtas gydyti geros funkcinės būklės (ECOG 0-2) suaugusius pacientus, sergančius progresuojančia, vietoje išplitusia ar metastazuojančia diferencijuota, radioaktyviam jodui (RAJ) atsparia skydliaukės karcinoma (DSK).

Šiuo metu Lietuvoje nėra kompensuojamo šios būklės gydymo.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	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 tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
SELECT	1	1		1	1		1	5

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

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

3.2 Vaistinio preparato efektyvumas

SELECT buvo atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, 3 fazės tyrimas, kurio metu buvo tiriamas lenvatinibo veiksmingumas, palyginti su placebo, pacientams, kuriems diagnozuota radioaktyviajam jodui atsparia DSK. Pacientams buvo skirtas lenvatinibas (24 mg kasdien) arba placebo (28 dienų ciklais), kol buvo patvirtintas ligos progresavimas. 392 pacientai atsitiktinės atrankos būdu gavo lenvatinibo (n = 261) arba placebo (n = 131).

Itraukimo kriterijai:

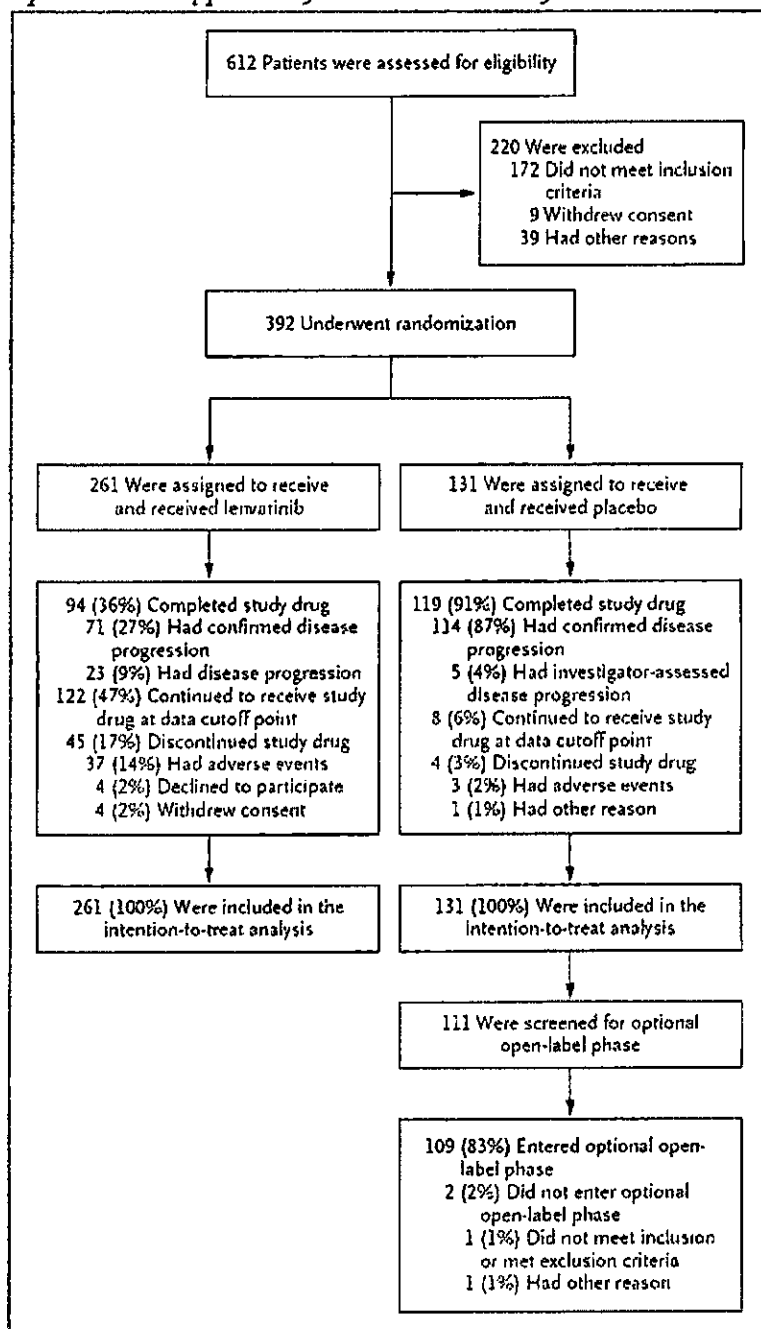
- Amžius ≥ 18 metų.
- Išmatuojamas, histologiškai patvirtintas RJ-DSK.
- Ligos progresavimas per ankstesnius 13 mėnesių pagal RECIST kriterijus.
- ≤ 1 ankstesnis KEAF / KEAFR tikslinis gydymas.
- Skydliaukės hormonų slopinimo terapija, kai SHS lygis yra $\leq 0,50$ mIU/L.
- ECOG efektyvumo rodiklis: 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.

1 pav. Pacientų paskirstymas klinikiname tyrime SELECT



Pacientų charakteristikos buvo homogeniškos.

1 lentelė. SELECT populiacijos demografija ir ligos ypatybės

Demografinė charakteristika	Lenvatinibas (n=261)	Placebas (n=131)
Amžius (metais)		
Vidutinis	64.0	61.0

Lytis, n (%)		
Vyriška	125 (47.9)	75 (57.3)
Regionas, n (%)		
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 (%)		
Folikulas	92 (35.25)	41 (31.3)
„Hürthle“ ląstelė	39 (14.94)	19 (14.5)
Papiliarinis	169 (64.75)	90 (68.7)
Prastai diferencijuotas	28 (10.7)	19 (14.5)
RKOg efektyvumo rodiklis, n (%)		
0-1	248 (95.0)	129 (98.5)
2-3	13 (5.0)	2 (1.5)
Ankstesnis RTK gydymas, n (%)		
Ne	195 (74.7)	104 (79.4)
Taip	66 (25.3)	27 (20.6)

Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) norimoje gydyti (angl. Intent-to-treat) populiacijoje.

Antrinės vertinamosios baigtys bendrasis išgyvenamumas (BI), objektyvus atsako dažnis (OAD), atsako laikas (angl. *duration of response*, DOR).

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% PI [31,2 – NR]) ir 34,5 mėn. (95% PI [21,7 – NR]); nekoreguotas RS 0,84, 95 % 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 OS (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% PI [31,2 – NR]) ir 19,1 mėn. (95% PI [14,3 – NR]); koreguotas RS 0,54, 95 % PI [0,36–0,80]; P = 0,0025).

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

	Lenvatinibas	Placebas
Nekoreguoti rezultatai		

Mirčių skaičius (%)	121 (46.4)	70 (53.4)
BI mediana mėnesiais (95% PI)	41.6 (31.2-NE)	34.5 (21.7-NE)
Nekoreguotas RS (95 % PI), <i>P</i> vertė	0.84 (0.62-1.13), <i>P</i> =0.2475	
Pakeitusių gydymą pakoreguoti rezultatai		
Pakeitusių gydymą pacientų skaičius, n (%)	-	115 (87.8)
BI mediana mėnesiais (95% PI)	41.6 (31.2-NE)	19.1 (14.3-NE)
RPSFT pakoreguotas RS (95 % PI), <i>P</i> vertė	0.54 (0.36-0.80) <i>P</i> =0.0025	

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

Objektyvus atsako dažnis (OAD) lenvatinibo gr. buvo 64,8 proc., 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 %) turėjo atsaką į lenvatinibą, o DOR mediana buvo 30 mėn. (95 % PI [18,4–35,2]).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

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.

Lentelė 1. Nepageidaujami poveikiai, kurie pasireiškė >15% pacientų klinikiniame tyrime SELECT

	Lenvatinibas (n=261)		Placebas (n=131)	
	Bet kokio laipsnio (%)	≥3 laipsnio (%)	Bet kokio laipsnio (%)	≥3 laipsnio (%)
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
Sąnarių skausmas	18.0	0	0.8	0
Skonio sutrikimas	16.9	0	1.5	0
Bėrimas	16.1	0.4	8.4	0

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.).

118 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.

20 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.

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 (-iais) 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 (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebo 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 (-iais) 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

Klinikiniame tyrime SELECT buvo tirtas lenvatinibo veiksmingumas ir saugumas, lyginant su placebo. Pagrindinė vertinamoji baigtis su IBLP, ji lenvatinibo gr. buvo 15,7 mėn. ilgesnė nei placebo gr. Svarbios buvo ir antrinės baigtys – BI po rezultatų korekcijų dėl kryžminio perkėlimo buvo ilgesnis 22,5 mėn. lenvatinibo gr., lyginant su placebo. 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. Remiantis atliktu vertinimu ir aukščiau pateiktais paaiškinimais, Tarnyba nustato, kad lenvatinibo, skirto radioaktyviam jodui atsparios diferencijuotos skydliaukės karcinomos gydymui, terapinė vertė yra 12 balų (lenvatinibo terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. *superiority*), vertinant pagal esmines antrines tiesiogines prieš placebo, nesant palyginamojo gydymo.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH (Kanada) 2020m. 03 mēn. 11 d.</p>	<p>pERC recommends reimbursement of lenvatinib (Lenvima) for the treatment of patients with locally recurrent or metastatic, progressive, radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) conditional on the cost-effectiveness being improved to an acceptable level. Treatment should be for patients with a good performance status and who otherwise meet the eligibility criteria of the SELECT trial, and should continue until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p>pERC made this recommendation because it was satisfied that compared with placebo, lenvatinib demonstrated an overall clinical benefit based on a clinically meaningful and statistically significant improvement in progression-free survival and manageable toxicities. The Committee also considered that there may be an overall survival benefit with lenvatinib compared with placebo. pERC further noted a clear unmet need for patients with locally recurrent or metastatic, progressive, radioactiveiodine-refractory DTC.</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_le_nvatinib_lenvima_dtc_fn_rec.pdf</p>
<p>SMC (Škotija) 2020m. 03 mēn. 11 d.</p>	<p>Following a full submission assessed under the end of life and ultra-orphan medicine processes:</p> <p>lenvatinib (Lenvima®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: treatment of adult patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI).</p> <p>Lenvatinib, compared with placebo, significantly improved progression free survival in adults with RAI-refractory DTC.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenvatinib-lenvima-fullsubmission-117916/</p>
<p>HAS (Prancūzija) 2020m. 03 mēn. 11 d.</p>	<p>Vertinimas neatliktas:</p> <p>https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/en/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=lenvatinib&tmpParam=typesf%3Dguidelines&typesf=guidelines&opSearch=&portal=prd1_2986155</p>

<p>NICE (Jungtinė Karalystė) 2020m. 03 mėn. 11 d.</p>	<p>Lenvatinib and sorafenib are recommended as options for treating progressive, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer (papillary, follicular or Hürthle cell) in adults whose disease does not respond to radioactive iodine, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • they have not had a tyrosine kinase inhibitor before or • they have had to stop taking a tyrosine kinase inhibitor within 3 months of starting it because of toxicity (specifically, toxicity that cannot be managed by dose delay or dose modification). <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/chapter/1-Recommendations</p>
<p>TLV (Švedija) 2020m. 03 mėn. 11 d.</p>	<p>Lenvima (lenvatinib), which is intended for the treatment of adult patients with growing, locally advanced or disseminated, differentiated thyroid cancer, which does not respond to radioactive iodine treatment, is included in the high-cost protection as of December 3, 2015.</p> <p>https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2015-12-08-lenvima-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html</p>
<p>iQwig (Vokietija) 2020m. 03 mėn. 11 d.</p>	<p>Based on the results presented, the probability and the extent of the Additional benefit of the active ingredient lenvatinib compared to the ACT rated as follows: As for the adjusted indirect comparison of lenvatinib with the appropriate Comparative therapy sorafenib no usable data are available is an added benefit of Lenvatinib not proven compared to the ACT.</p> <p>https://www.iqwig.de/download/A19-19_Lenvatinib_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf</p>

Viršininkas



Gytis Andriulionis