



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LENVATINIBUM

INDICAȚIA: administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (IRA)

Data depunerii dosarului

18.10.2023

Numărul dosarului

32657

PUNCTAJ: 0

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LENVATINIBUM

1.2. DC: LENVIMA 4 mg capsule,
 LENVIMA 10 mg capsule,

1.3. Cod ATC: L01EX08

1.4. Data eliberării APP: 28 mai 2015

1.5. Deținătorul de APP: Eisai GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	<i>capsule</i>	<i>capsule</i>
Concentrația	<i>4 mg</i>	<i>10 mg</i>
Calea de administrare	<i>Administrare orală</i>	<i>Administrare orală</i>
Mărimea ambalajului	<i>cutie x 30 capsule</i>	<i>cutie x 30 capsule</i>

1.8. Preț conform Avizului Ministerului Sănătății AR nr. 17198/2023 și 17199/2023 :

Denumire Comercială	LENVIMA 4 mg capsule	LENVIMA 10 mg capsule
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	<i>5 107,21 lei</i>	<i>6 625,39 lei</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	<i>170,24 lei</i>	<i>220,85 lei</i>

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

Carcinomul tiroidian diferențiat (CTD)

LENVIMA administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (IRA).

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu LENVIMA trebuie început și efectuat sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății specializat în tratamentul antineoplazic.

Abordarea medicală optimă (adică tratamentul sau terapia) în caz de greață, vărsături și diaree trebuie începută înaintea oricărei întreruperi a tratamentului sau reduceri a dozei de lenvatinib; efectele toxice gastro-intestinale trebuie tratate în mod activ, pentru a reduce riscul de apariție a afectării funcției sau a insuficienței renale.

Doze

Dacă un pacient omite o doză și aceasta nu poate fi administrată în interval de 12 ore, doza respectivă trebuie sărită, iar următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități intolerabile.

Cancer tiroidian diferențiat (CTD)

Doza zilnică recomandată de lenvatinib este de 24 mg (două capsule de 10 mg și o capsulă de 4 mg) o dată pe zi. Doza zilnică trebuie modificată după cum este necesar, în funcție de planul de management al aspectelor legate de doze/toxicitate.

Ajustarea dozei și oprirea tratamentului pentru CTD

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate să necesite ajustarea dozei, întreruperea sau oprirea permanentă a tratamentului cu lenvatinib. Reacțiile adverse ușoare până la moderate (de exemplu de grad 1 sau 2) nu impun de obicei întreruperea administrării lenvatinibilui, cu excepția cazului în care acestea devin intolerabile pentru pacient, în pofida unei gestionări terapeutice optime. Reacțiile adverse severe (de exemplu de grad 3) sau intolerabile necesită întreruperea administrării lenvatinibilui până la ameliorarea reacției la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.

Pentru toxicitățile asociate cu lenvatinib, la vindecarea/ameliorarea unei reacții adverse până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial, tratamentul trebuie reluat cu o doză redusă de lenvatinib, după cum se sugerează în Tabelul 1.

Tabelul 1 Modificări ale dozei pentru doza zilnică recomandată de lenvatinib la pacienți cu CTD^a		
Doză	Doza zilnică	Numărul de capsule
Doza zilnică recomandată	24 mg pe cale orală, o dată pe zi	Două capsule de 10 mg și o capsulă de 4 mg
Prima reducere a dozei	20 mg pe cale orală, o dată pe zi	Două capsule de 10 mg
A doua reducere a dozei	14 mg pe cale orală, o dată pe zi	O capsulă de 10 mg și o capsulă de 4 mg
A treia reducere a dozei	10 mg pe cale orală, o dată pe zi ^a	O capsulă de 10 mg
^a : Reduceri ulterioare ale dozelor trebuie considerate pentru fiecare pacient în parte, deoarece sunt disponibile date limitate pentru doze mai mici de 10 mg.		

Tratamentul trebuie oprit în cazul reacțiilor adverse cu risc vital (de exemplu de grad 4), cu excepția valorilor anormale ale rezultatelor de laborator despre care se consideră că nu prezintă risc vital, în care caz acestea trebuie tratate ca reacții adverse severe (de exemplu de grad 3).



Grupe speciale de pacienți - CTD

Pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, de rasă asiatică, cu comorbidități (cum sunt hipertensiunea arterială și afectarea funcției hepatice sau renale), sau cu greutate corporală sub 60 kg par a avea o tolerabilitate redusă la lenvatinib. Toți pacienții, cu excepția celor cu afectare severă a funcției hepatice sau renale (vezi mai jos) trebuie să înceapă tratamentul cu doza recomandată de 24 mg, care trebuie ajustată ulterior în funcție de tolerabilitatea individuală.

Pacienți cu hipertensiune arterială

Tensiunea arterială trebuie bine controlată înaintea începerii tratamentului cu lenvatinib și trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului.

Pacienți cu afectare a funcției hepatice

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pe baza funcției hepatice la pacienții cu afectare a funcției hepatice ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B). La pacienții cu afectare severă a funcției hepatice (Child-Pugh C), doza inițială recomandată este de 14 mg o dată pe zi. Pot fi necesare ajustări ulterioare ale dozei în funcție de tolerabilitatea individuală.

Pacienți cu afectare a funcției renale

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pe baza funcției renale la pacienții cu afectare ușoară sau moderată a funcției renale. La pacienții cu afectare severă a funcției renale, doza inițială recomandată este de 14 mg o dată pe zi. Pot fi necesare ajustări ulterioare ale dozei în funcție de tolerabilitatea individuală. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu boală renală în stadiul terminal, prin urmare administrarea lenvatinib la acești pacienți nu este recomandată.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Datele disponibile privind administrarea medicamentului la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani sunt limitate.

Copii și adolescenți

Lenvatinib nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 2 ani din cauza preocupărilor privind siguranța, identificate în studiile la animale. Siguranța și eficacitatea lenvatinibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Rasă

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în funcție de rasă. Datele disponibile privind administrarea la pacienți de origine etnică diferită de cea caucaziană sau asiatică sunt limitate.

Mod de administrare

Lenvatinib se administrează pe cale orală. Capsulele trebuie administrate la aproximativ același moment în fiecare zi, cu sau fără alimente. În vederea evitării expunerii repetate la conținutul capsulei, persoanele care îngrijesc pacientul nu trebuie să deschidă capsula.

Capsulele de lenvatinib pot fi înghițite întregi, cu apă sau administrate sub formă de suspensie preparată prin dispersarea integrală a capsulei (capsulelor) în apă, suc de mere sau lapte. Suspensia poate fi administrată oral sau printr-un tub enteral. Dacă se administrează prin tub enteral, suspensia trebuie preparată folosind apă.

Dacă nu este administrată la momentul preparării, suspensia de lenvatinib poate fi păstrată într-un recipient acoperit și trebuie ținută la frigider la temperaturi între 2°C și 8°C, timp de maximum 24 de ore. După scoaterea din frigider, suspensia trebuie agitată înainte de utilizare, timp de aproximativ 30 de secunde. Dacă nu se administrează în decurs de 24 de ore, suspensia trebuie aruncată.

PRECIZARE DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania S.C. EWOPHARMA ROMANIA S.R.L. a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI LENVATINIBUM și DC LENVIMA 4 mg capsule, DC LENVIMA 10 mg capsule, pentru indicația „*LENVIMA administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (IRA)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

Totodată, până la data de 01 August 2018, medicamentul cu DCI LENVATINIBUM a beneficiat de desemnare orfană pentru :

- *tratamentul cancerului tiroidian folicular* prin decizia Comisiei Europene din 26 Aprilie 2013, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu numărul EU/3/13/1119
- *tratamentul cancerului tiroidian papilar* prin decizia Comisiei Europene din 26 Aprilie 2013, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu numărul EU/3/13/1121.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 2 Decembrie 2015, a acordat **un beneficiu terapeutic important**, favorabil rambursării medicamentului cu DC LENVIMA (lenvatinib) pentru indicația: “*LENVIMA administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (IRA)*”.

Locul în strategia terapeutică:

În prezent, managementul pacienților cu cancer tiroidian diferențiat refractar la iod radioactiv este următorul:

- metastazele mai mici de 1 până la 2 cm și care nu sunt progresive necesită tratament cu un inhibitor de TSH;
- metastazele refractare mai mari și progresive, care nu corespund unor indicații pentru tratamente locale (chirurgie, radioterapie, ablatie termică etc.), se tratează cu inhibitori multikinazici.

Nexavar (sorafenib) este o opțiune terapeutică în managementul cancerului tiroidian diferențiat în stadiu local avansat, inoperabil sau metastatic, refractar la iod radioactiv, pentru pacienții selectați în funcție de diferite criterii, inclusiv dimensiunea metastazelor (1 până la 2 cm), simptome asociate bolii și rata de progresie.

Recomandările americane NCCN din 2015 propun Lenvima (lenvatinib) sau Nexavar (sorafenib) pentru formele agresive și/sau simptomatice. În nota de subsol a ghidului american, este menționat că majoritatea experților din grup consideră că LENVIMA este tratamentul de preferat, pe baza procentului de răspuns. Cu toate acestea, **nu există date comparative cu dovezi validate pentru a susține o prioritizare a tratamentelor.**

Din perspectiva efectelor adverse observate a rezultat un profil de toleranță diferit inclusiv mai multe evenimente adverse de gradul 3 (Lenvima: 70,1%; Nexavar: 52,7%) și în special hipertensiune arterială de grad ≥ 3 (Lenvima: 42,9%; Nexavar: 9,2%). Evenimentele adverse de gradul 3 precum sindromul palmo-plantar au fost observate la 19,3% dintre pacienții tratați cu Nexavar în studiul DECISION și la 3,4% din pacienții tratați cu Lenvima în studiul SELECT.

Locul medicamentului:

În general, Lenvima (lenvatinib) este o alternativă la Nexavar (sorafenib), ca tratament de primă linie, în managementul cancerului tiroidian diferențiat în stadiu avansat, local inoperabil sau metastatic, refractar la iod radioactiv, progresiv, la pacienții selectați. Lenvima (lenvatinib) constituie și o opțiune terapeutică la pacienții refractari la iod radioactiv și care au avut eșec la tratamentul cu Nexavar (sorafenib).

În total, populația țintă poate fi estimată la mai puțin de 300 de pacienți pe an.

Îmbunătățirea beneficiului efectiv (ASMR)

Luând în considerare :

- absența demonstrării câștigului în datele de supraviețuire generală și calității vieții,
- toxicitatea îngrijorătoare, inclusiv o frecvență ridicată a evenimentelor adverse grad ≥ 3 și evenimente adverse fatale, dar ținând cont de creșterea supraviețuirii mediane fără progresie (14,7 luni) la pacienții aflați într-un stadiu avansat al bolii, Comisia de Transparență consideră că LENVIMA (lenvatinib) oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului efectiv (ASMR IV), din punct de vedere al eficacității, în gestionarea carcinomului tiroidian diferențiat, local avansat sau metastatic, refractar la iod radioactiv și progresiv, la fel ca NEXAVAR (sorafenib).

2.2. NICE

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 08 August 2018 raportul de evaluare nr. TA535, pentru medicamentele lenvatinib și sorafenib, având indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia, lenvatinib și sorafenib sunt recomandate ca opțiuni *pentru tratarea cancerului tiroidian diferențiat progresiv, local avansat sau metastatic (celule papilare, foliculare sau Hürthle) la pacienții adulți a căror boală nu răspunde la iod radioactiv, **numai dacă:***

- **nu au beneficiat anterior de tratament cu un inhibitor de tirozin kinază sau**
- **au fost obligați să întrerupă administrarea unui inhibitor de tirozin kinază în decurs de 3 luni de la începerea acestuia, din cauza toxicității (în special, a toxicității care nu poate fi gestionată prin întârzierea sau modificarea dozei).**



Lenvatinib și sorafenib sunt recomandate numai dacă companiile le furnizează conform aranjamentelor comerciale.

Argumentele Comisiei

Lenvatinib și sorafenib (inhibitori ai tirozin kinazei) sunt singurele opțiuni de tratament pentru cancerul tiroidian diferențiat progresiv, local avansat sau metastatic după intervenție chirurgicală și iod radioactiv. Pentru persoanele care nu pot beneficia de lenvatinib sau sorafenib, singura opțiune este cea mai bună îngrijire de susținere.

Dovezile din studiile clinice arată că lenvatinib și sorafenib sunt ambele eficiente în întârzierea progresiei bolii, dar există o rată de răspuns mai mare (mai multe tumori se micșorează) cu lenvatinib și poate întârzia progresia mai mult timp. Recomandarea experților clinici este că acest răspuns este asociat cu o îmbunătățire a simptomelor, ceea ce este apreciat de pacienți. Atât lenvatinib, cât și sorafenib contribuie la prelungirea duratei de viață a pacienților, dar este incert cât de mult.

Estimările cost-eficacitate sunt mai mari decât pragul considerat în mod normal acceptabil de către NICE, iar lenvatinib și sorafenib nu îndeplinesc criteriile NICE pentru tratamentele de final de viață. Cu toate acestea, aceste tratamente extind durata vieții, fără a exista alternative disponibile pentru această afecțiune. De asemenea, estimările cost-eficacitate nu iau în considerare beneficiile pentru cei care răspund la tratament, cum ar fi îmbunătățirea simptomelor.

Astfel, lenvatinib și sorafenib sunt recomandate ca opțiuni de tratament pentru cancerul tiroidian diferențiat după iod radioactiv. Cu toate acestea, ele sunt recomandate numai pacienților care nu au mai beneficiat de tratament cu inhibitori de tirozin kinază sau care trebuie să întrerupă aceste tratamente prematur din cauza intoleranței (în special, toxicitatea care nu poate fi gestionată prin amânarea administrării dozei sau modificarea dozei). Acest lucru se datorează faptului că **nu există suficiente dovezi clinice și de rentabilitate pentru a stabili dacă tratamentele sunt eficiente atunci când sunt utilizate succesiv.**

2.3. SMC

Conform raportului de evaluare nr. 1179/16 publicat la data de 09 Septembrie 2016 pe site-ul SMC, medicamentul Lenvatinib (DC Lenvima), pentru indicația precizată la punctul 1.9, **este recomandat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland**. Deținătorul autorizației de punere pe piață a solicitat SMC evaluarea medicamentului în această indicație în urma depunerii unui dosar complet, evaluat în conformitate cu procedura medicamentelor ultra-orfane și pentru final de viață.

Lenvatinib, comparativ cu placebo, a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără progresie la adulții cu CTD refractar la IRA.

Acest aviz SMC ia în considerare beneficiile unui sistem de acces al pacientului (PAS) care îmbunătățește rentabilitatea lenvatinibului și depinde de disponibilitatea continuă a acestuia în cadrul NHS Scoția sau de un preț de

listă care este echivalent sau mai mic. Acest aviz ia în considerare opiniile de la o întâlnire de implicare a pacientului și a clinicianului (PACE).

2.4. IQWIG

Pe site-ul autorității germane IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) a fost publicat în data de 15 Mai 2019 raportul de evaluare a medicamentului Lenvatinib, în indicația de la punctul 1.9, având numărul 769 [A19-19]. Concluzia experților germani din cadrul IQWIG, a fost că pentru terapia cu Lenvatinib **un beneficiu adițional nu este dovedit**, față de terapia de comparație reprezentată de Sorafenib, însă decizia finală de rambursare va fi luată de către Comitetul Federal Comun (G-BA).

2.5. G-BA

Conform deciziei G-BA din data de 15 August 2019, emise ca urmare a raportului de evaluare IQWIG publicat în data de 15 Mai 2019, pentru medicamentul Lenvatinib (Lenvima), în indicația de la punctul 1.9, a fost identificată terapia de comparație reprezentată de medicamentul Sorafenib, dar **un beneficiu adițional nu este dovedit**. Populația eligibilă pentru tratamentul cu Lenvatinib este estimată la cca. 740 - 770 de pacienți.

Pentru a-și argumenta solicitarea privind un beneficiu suplimentar, compania farmaceutică a prezentat o comparație indirectă ajustată a studiilor de fază III, randomizate, dublu-orb, controlate, SELECT (lenvatinib vs placebo) și DECISION (sorafenib vs placebo) prin intermediul unui comparator placebo. În ceea ce privește similitudinea studiilor și subpopulația relevantă pentru comparația indirectă, studiile SELECT și DECISION sunt suficient de comparabile, în special în ceea ce privește designul acestora precum și caracteristicile demografice și clinice ale pacienților.

Spre deosebire de studiul DECISION, studiul SELECT a inclus și pacienți care au primit deja terapie țintită împotriva VEGF/VEGFR, reprezentând 25,3% din pacienții din brațul cu lenvatinib și 20,6% dintre pacienții din brațul placebo. Pentru îmbunătățirea comparabilității populației de studiu, acești pacienți nu au fost utilizați de către compania farmaceutică pentru comparația indirectă ajustată.

Nu sunt disponibile date adecvate pentru categoriile morbiditate și calitatea vieții legate de sănătate. La categoria efecte secundare, evaluările depuse de compania farmaceutică nu pot fi utilizate din cauza incertitudinii rezultatelor. În categoria mortalitate, datele prezentate privind supraviețuirea globală sunt incerte din cauza proporției mari de pacienți care trec de la brațul de control la brațul cu lenvatinib, astfel încât nu pot fi derivate date valide cu privire la beneficiul suplimentar al lenvatinibului comparativ cu sorafenib. În general, nu există date adecvate din studiile DECISION și SELECT pentru o comparație indirectă ajustată între lenvatinib și sorafenib. Prin urmare, această comparație indirectă nu poate fi utilizată pentru a obține un beneficiu suplimentar.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI LENVATINIBUM și DC LENVIMA 4 mg capsule, DC LENVIMA 10 mg capsule este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **20 țări**, cuprinzând state membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Cehia, Cipru, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria) și Marea Britanie.

4. GHIDURILE DE PRACTICĂ CLINICĂ ESMO PENTRU CANCERUL TIROIDIAN: DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI MONITORIZARE (2019 și actualizare 2022)

Managementul bolii avansate/metastatice (2019)

Terapia sistemică de primă linie: Lenvatinib și sorafenib ar trebui să fie considerate terapia sistemică standard de primă linie pentru CTD refractar la tratamentul cu IRA. Lenvatinib și sorafenib au fost aprobate în UE de către Agenția Europeană pentru medicamente (EMA) și în Statele Unite ale Americii de către FDA pentru CTD progresiv, metastatic, refractar la tratamentul cu IRA. Ambele medicamente au fost investigate în două studii randomizate, de fază III (sorafenib în studiul DECISION, lenvatinib în studiul SELECT). Nu s-a efectuat o comparație directă între cele două medicamente și nu pot fi comparate pe baza rezultatelor lor din studiile citate mai sus, deoarece acestea diferă substanțial din punct de vedere al criteriilor de includere. Spre deosebire de populația din studiul DECISION, participanții la studiul SELECT au fost supuși obligatoriu la includere, la evaluarea progresiei bolii radiologice, de către o comisie independentă, iar pacienții pretratați nu au fost excluși. În plus, se observă o supraviețuire fără progresie (SFP) mai scăzută în grupul tratat cu placebo în cadrul studiului SELECT în comparație cu cel din studiul DECISION. Acest aspect sugerează că populația participată la studiul SELECT ar fi putut avea o afecțiune mai avansată sau mai activă în comparație cu cea din studiul DECISION.

Sucesiunea optimă a inhibitorilor de tirozin kinază (MKI) în cazul cancerului tiroidian diferentiat refractar la iod radioactiv nu poate fi stabilită pe baza dovezilor disponibile în prezent. Terapia anterioară cu MKI nu reprezintă o contraindicație pentru utilizarea ulterioară a acestor medicamente, dar datele privind eficacitatea în linia a doua sunt limitate [II, C]. Administrarea MKI ar trebui să continue până când boala progresează, apar toxicități inacceptabile sau pacientul solicită întreruperea tratamentului.

Managementul bolii avansate/metastatice (actualizare 2022)

[...]Cabozantinibul apare ca o nouă opțiune terapeutică la pacienții care au progresat în urma tratamentului cu MKI (inhibitori multikinazici). Este de remarcat faptul că eficacitatea lenvatinibului a fost testată la pacienți naivi la cabozantinib, precum și la pacienții care au urmat un tratament anterior cu un MKI (inclusiv sorafenib) cu o rată de răspuns de 65% și s-a observat un beneficiu SFP în ambele subgrupe.

Acest lucru face ca lenvatinib și cabozantinib să fie două potențiale opțiuni pentru tratamentul de linia a doua al pacienților care progresează în urma tratamentului cu sorafenib. În prezent, pe baza dovezilor disponibile, **nu poate fi stabilită succesiunea optimă a tratamentului**. Decizia ar trebui să fie individualizată pentru fiecare pacient, luând în considerare probabilitatea de răspuns și profilul de siguranță al medicamentului.

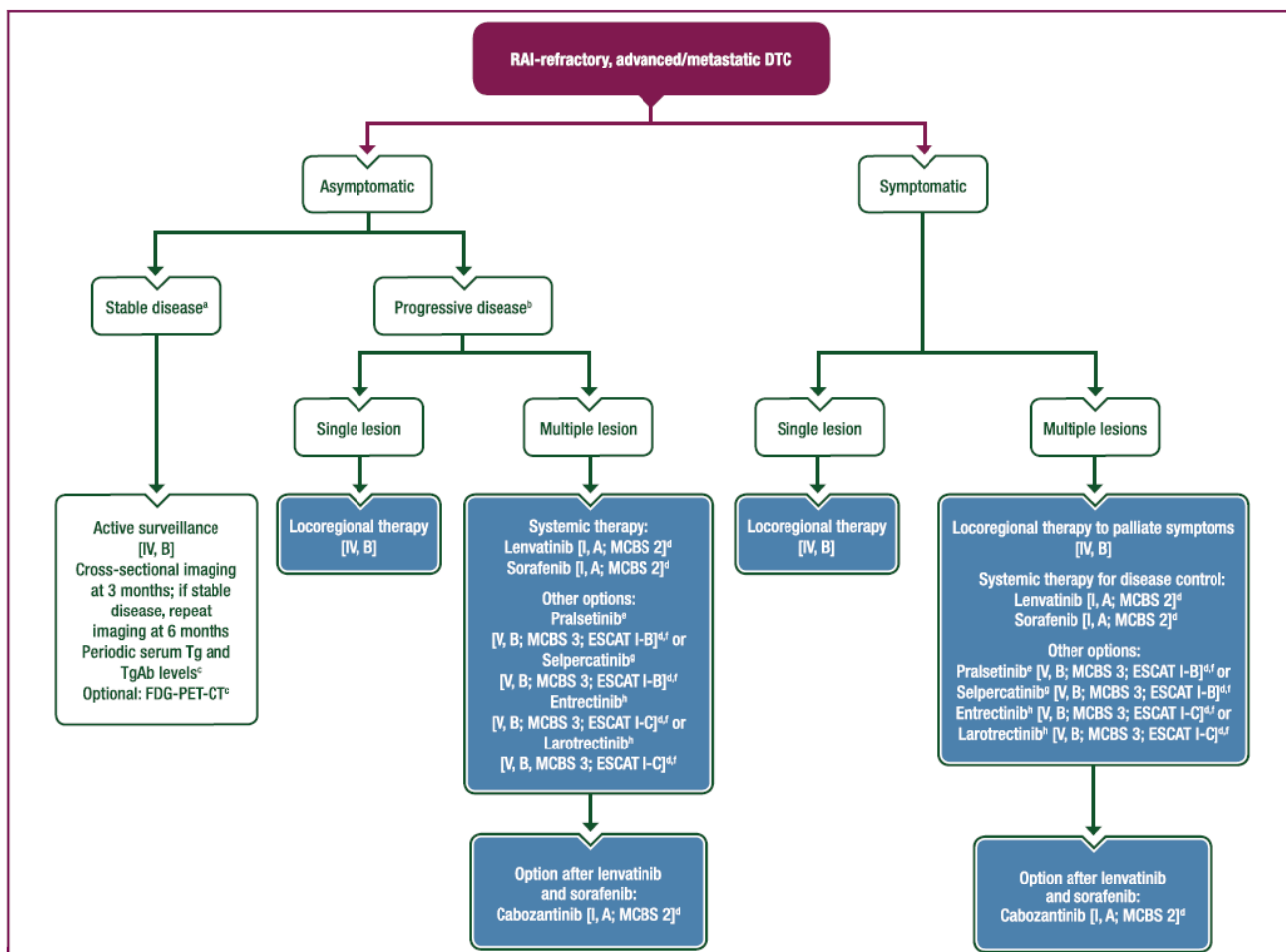


Figure 4. Recommendations for management of RAI-refractory, advanced/metastatic DTC patients. Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy. DTC, differentiated thyroid cancer; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; ESMO-MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; FDA, Food and Drug Administration; 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; MKI, multikinase inhibitor; NGS, next-generation sequencing; NTRK, neurotrophic tyrosine receptor kinase; RAI, radioactive iodine; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TC, thyroid cancer; Tg, thyroglobulin; TgAb, serum thyroglobulin antibody.

5. STUDIUL CLINIC DE FAZĂ 3 – SELECT (E7080-G000-303)

Studiul SELECT a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la 392 pacienți cu neoplasm tiroidian diferențiat, refractar la iod radioactiv cu demonstrarea radiografică, verificată la nivel central, a progresiei bolii în decurs de 12 luni (+ o fereastră de timp de 1 lună) înainte de înrolarea în studiu.

Principalele criterii de includere

1. Pacienți adulți cu cancer tiroidian papilar sau folicular, inclusiv cu celule Hürthle, confirmat histologic sau citologic
2. Pacienți cu status de performanță ECOG ≤ 2
3. Progresia bolii în decurs de 12 luni (+ o fereastră de timp de 1 lună) înainte de înrolarea în studiu
4. Tratament anterior țintit asupra FCEV/RFCEV (sorafenib, sunitinib, pazopanib, etc.); a fost posibil ca pacienții să fi primit anterior 0 sau 1 tratament țintit asupra FCEV/RFCEV
5. Caracterul refractar la iod radioactiv a fost definit prin prezența uneia sau a mai multora leziuni măsurabile, fie prin lipsa de absorbție a iodului, fie prin progresia bolii, în pofida tratamentului cu iod radioactiv (IRA), fie prin activitatea cumulativă a IRA de > 600 mCi sau 22 GBq, cu administrarea ultimei doze la cel puțin 6 luni înainte de intrarea în studiu.

Principalele criterii de excludere

1. Pacienți cu carcinom tiroidian anaplastic sau medular
2. Două sau mai multe tratamente anterioare țintite asupra FCEV/RFCEV
3. Tratament anterior cu lenvatinib

Obiective

Rezultatul principal privind eficacitatea a fost măsurat prin **supraviețuirea fără progresia bolii (SFP)**, determinată printr-o verificare independentă, în regim orb, a radiografiilor, utilizând criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST 1.1). Măsura rezultatului secundar privind eficacitatea a inclus **rata răspunsului global și supraviețuirea globală**. Pacienții din grupul cu placebo au putut alege să primească tratament cu lenvatinib în momentul confirmării progresiei bolii.

Rezultate

Pacienții eligibili cu boală măsurabilă conform criteriilor RECIST 1.1 au fost repartizați randomizat în raport 2:1 pentru a li se administra lenvatinib 24 mg o dată pe zi (n=261) sau placebo (n=131). Caracteristicile demografice și patologice la momentul inițial au fost bine echilibrate pentru ambele grupe de tratament. Dintre cei 392 pacienți randomizați, 76,3% nu au fost expuși anterior la tratamente țintite asupra FCEV/RFCEV, 49% au fost de sex feminin, 49,7% au fost europeni iar vârsta mediană a fost de 63 ani. Din punct de vedere histologic, 66,1% dintre pacienți au avut un diagnostic confirmat de neoplasm tiroidian papilar și 33,9% de neoplasm tiroidian folicular care a inclus celule Hürthle în 14,8% din cazuri și celule clare în 3,8% din cazuri. Metastazele au fost prezente la 99% dintre pacienți: 89,3% la nivel pulmonar, 51,5% la nivelul ganglionilor limfatici, 38,8% la nivel osos, 18,1% la nivel hepatic, 16,3% la nivel pleural și 4,1% la nivel cerebral. Majoritatea pacienților au avut un status de performanță ECOG de 0; 42,1% au avut un status ECOG de 1; 3,9% au avut un status ECOG peste 1. Activitatea cumulativă mediană a IRA administrat înainte de intrarea în studiu a fost de 350 mCi (12,95 GBq).

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib a fost demonstrată o prelungire semnificativă statistic a SFP, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo ($p < 0,0001$). Efectul pozitiv asupra SFP a fost observat la subgrupurile de vârstă (peste sau sub 65 ani), sex, rasă, subtip histologic, regiune geografică și la cei cărora li s-a administrat 0 sau 1 tratament țintit asupra FCEV/RFCEV. În urma confirmării progresiei bolii prin verificare independentă, 109 (83,2%) dintre pacienții repartizați randomizat în grupul cu placebo au trecut la tratamentul încrucișat cu lenvatinib în regim deschis la momentul analizei privind eficacitatea primară.

Rata răspunsului obiectiv (răspuns complet [RC] plus răspuns parțial [RP]) per revizie radiologică independentă a fost semnificativ ($p < 0,0001$) mai mare în grupul la care s-a administrat lenvatinib (64,8%) comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (1,5%). Patru (1,5%) subiecți cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib au obținut un RC iar 165 subiecți (63,2%) au avut un RP, în timp ce niciun subiect la care s-a administrat placebo nu a avut un RC iar 2 (1,5%) subiecți au avut un RP.

Timpul median până la prima scădere a dozei a fost de 2,8 luni. Timpul median până la obținerea răspunsului obiectiv a fost de 2,0 luni (Î95%: 1,9; 3,5); cu toate acestea, s-a observat că la 70,4% dintre pacienții care au prezentat un răspuns complet sau parțial la lenvatinib, acest răspuns a apărut într-un interval de 30 zile de la administrarea dozei de 24 mg.

Un factor de confuzie în cadrul analizei privind supraviețuirea globală a fost reprezentat de faptul că subiecții la care s-a administrat placebo și la care s-a confirmat progresia bolii au avut posibilitatea de a trece la tratamentul încrucișat cu lenvatinib în regim deschis. Nu a existat o diferență semnificativă clinic în ceea ce privește supraviețuirea globală între grupurile de tratament, în momentul efectuării analizei primare privind eficacitatea (RR=0,73; Î95%: 0,50, 1,07, $p=0,1032$). Supraviețuirea globală (SG) mediană nu a fost atinsă nici în grupul cu lenvatinib, nici în grupul placebo cu tratament încrucișat.

Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu CTD		
	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB)^a		
Numărul de cazuri cu progresie a bolii sau decese (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
SFPB mediană în luni (ÎI95%)	18,3 (15,1, NE)	3,6 (2,2, 3,7)
Raportul riscului (ÎI99%) ^{b,c}	0,21 (0,14, 0,31)	
Valoarea p ^b	< 0,0001	
Pacienți cărora nu li s-a administrat anterior tratament țintit asupra FCEV/RFCEV (%)		
	195 (74,7)	104 (79,4)
Numărul de cazuri cu progresie a bolii sau decese	76	88
SFPB mediană în luni (ÎI95%)	18,7 (16,4, NE)	3,6 (2,1, 5,3)
Raportul riscului (ÎI95%) ^{b,c}	0,20 (0,14, 0,27)	
Pacienți cărora li s-a administrat anterior 1 tratament țintit asupra VEGF/VEGFR (%)		
	66 (25,3)	27 (20,6)
Numărul de cazuri cu progresie a bolii sau decese	31	25
SFPB mediană în luni (ÎI95%)	15,1 (8,8, NE)	3,6 (1,9, 3,7)
Raportul riscului (ÎI95%) ^{b,c}	0,22 (0,12, 0,41)	
Rata răspunsului obiectiv^a		
Numărul de pacienți cu răspuns obiectiv (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(ÎI95%)	(59,0, 70,5)	(0,0, 3,6)
Valoarea p ^b	< 0,0001	
Numărul de răspunsuri complete	4	0
Numărul de răspunsuri parțiale	165	2
Timpul median până la apariția unui răspuns obiectiv, ^d luni (ÎI95%)	2,0 (1,9, 3,5)	5,6 (1,8, 9,4)
Durata răspunsului ^d , luni, mediană (ÎI95%)	NE (16,8, NE)	NE (NE, NE)
Supraviețuire globală		
Număr de decese (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
SG mediană în luni (ÎI95%)	NE (22,0, NE)	NE (20,3, NE)
Raportul riscului (ÎI95%) ^{b, e}	0,73 (0,50, 1,07)	
Valoare p nominală ^{b, e}	0,1032	

ÎI, interval de încredere; NE, non-estimabil; SG, supraviețuire generală; SFPB, supraviețuire fără progresie a bolii; RPSFT, modelul structural de timp până la eșecul tratamentului cu conservarea rank-ului (rank preserving structural failure time model); FCEV/VEGFR, factor de creștere a endoteliului vascular / receptorul factorului de creștere a endoteliului vascular.

a: Revizie radiologică independentă.

b: Stratificat pe regiuni (Europa față de America de Nord față de Altele), grupa de vârstă (≤ 65 ani față de > 65 ani) și tratament anterior țintit asupra FCEV/RFCEV (0 față de 1).

c: Estimat prin modelul de risc proporțional Cox.

d: Estimat prin utilizarea metodei Kaplan-Meier; ÎI95% a fost elaborat printr-o metodă generalizată Brookmeyer și Crowley la pacienți cu cel mai bun răspuns global, reprezentat prin un răspuns complet sau un răspuns parțial.

e: Neajustat pentru efectul regimului de tip încrucișat.

PRECIZARE DETM

În conformitate cu datele disponibile pe website-ul www.clinicaltrialsregister.eu, studiul clinic SELECT s-a desfășurat și în România, dar compania solicitantă nu a depus la dosar *autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă*, în vederea acordării punctajului, prevăzut de Tabelul nr. 7, punctul 3.5, aferent OMS 861/2014.

6. CADRUL LEGISLATIV

I. Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014, actualizat, Anexa nr. 1, art.1, litera c) :

”comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;”

II. Prevederile legislative care vizează consultările științifice dintre ANMDMR și MS, conform OMS 861/2014, actualizat, Anexa nr.2, cap.I, lit. A, pct. 24¹:

”ANMDMR se consultă cu comisiile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătății și ia în considerare opiniile acestora, în limitele prevederilor legale în vigoare, în următoarele situații:

- a) atunci când punctul de vedere al ANMDMR este diferit de cel al deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la alegerea comparatorului;*
- b) în vederea validării populației eligibile, conform documentului depus de către DAPP, pentru calculul impactului bugetar;*
- c) pentru poziționarea medicamentului în strategia terapeutică.*

Opinia comisiei de specialitate comunicată către ANMDMR va fi însoțită de referințele bibliografice care susțin fundamentarea opiniei.”

III. Situația rambursării în România, la data prezentei evaluări, a medicamentelor identificate ca alternative terapeutice:

DCI SORAFENIBUM^{1}** este inclus în HG 720/2008 republicată, Sublista C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie, la poziția 45 (Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ^{**1} se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi), fiind rambursat pentru următoarele indicații terapeutice conform OMS/CNAS 564/499/2021, actualizat:



Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 202, cod (L038C): DCI SORAFENIBUM

C. Carcinom tiroidian

I. Indicații:

- carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (¹³¹I)

II. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic

- carcinom tiroidian diferențiat refractar la iod radioactiv (IRA) definit ca:

- prezența unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau
- administrarea cumulată de IRA > 22,3 GBq sau
- apariția progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni sau
- după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul față de celălalt

- vârstă > 18 ani

- ECOG PS 0 - 2

- TSH < 0,5 mU/L

- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)

- hipertensiune arterială necontrolată terapeutic

- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic

- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică

- perforație gastro-intestinală

- sarcină/alăptarea

- decesul pacientului

- decizia pacientului

- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):

• toxicitatea cutanată grad 3 - 4

• hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă

• evenimentele hemoragice severe

• ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic

• intervenții chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.



IV. Indicațiile terapeutice autorizate

DCI LENVATINIBUM (DC LENVIMA)	DCI SORAFENIBUM (DC NEXAVAR)
<i>LENVIMA administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (IRA).</i>	<i>Nexavar este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv.</i>

În concluzie, DETM a identificat un comparator în Listă pentru medicamentul supus evaluării cu DCI LENVATINIBUM și DC LENVIMA, având aceeași indicație aprobată și care se adresează aceluiași segment populațional, respectiv medicamentul cu DCI SORAFENIBUM (DC NEXAVAR).

7. PUNTAJUL OBȚINUT

Întrucât orice evaluare realizată conform criteriilor menționate în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat trebuie să se finalizeze cu un punctaj, în baza căruia se acordă Decizia Președintelui ANMDMR cu privire la rambursarea medicamentului evaluat, DETM consideră că punctajul obținut în acest caz este zero.

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI LENVATINIBUM și DC LENVIMA**, pentru indicația „*LENVIMA administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (IRA)*”, **nu întrunește punctajul de includere** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



Referințe bibliografice :

1. RCP LENVIMA (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240125161551/anx_161551_ro.pdf)
2. RCP NEXAVAR (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230515159227/anx_159227_ro.pdf)
3. AVIZ HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14510_LENVIMA_PIC_INS_Avis3_CT14510.pdf)
4. NICE Guidance (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta535>)
5. SMC Advice (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenvatinib-lenvima-fullsubmission-117916/>)
6. Raport IQWiG (https://www.iqwiq.de/download/a19-19_lenvatinib_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf)
7. AVIZ G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/442/>)
8. EPAR LENVIMA (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenvima-epar-public-assessment-report_en.pdf)
9. Studiul SELECT (www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023783-41/results)
10. Ghidul ESMO 2019 ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32555-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32555-2/fulltext))
11. Ghidul ESMO, actualizare 2022 ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)00694-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)00694-9/fulltext))
12. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
13. H.G. Nr. 720/2008 republicată
14. O.M.S. 2408/2023.

Raport finalizat la data de 22.02.2024

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu