



Technológia neve	Lenvima 4 mg kemény kapszula, 30x
Hatóanyag	lenvatinib
Alkalmazási előírásban szereplő terápiás javallat	Előrehaladott vagy nem reszekálható hepatocellularis carcinoma (HCC) kezelésére javallott korábbi szisztémás kezelést nem kapott felnőtt betegeknél, monoterápiában.
Mire vonatkozóan érkezett a kérelem?	új hatóanyagra
Kérelmezett támogatási kategória	kiemelt, indikációhoz kötött
Kérelmezett indikáció	EÜ100 41. Intermedier vagy előrehaladott, barcelonai klasszifikáció szerinti (Barcelona Clinic Cancer Staging Classification-BCLC) B, C stádiumú, szövettanilag igazolt hepatocellularis carcinoma kezelése, jó májfunkció (Child Pugh szerinti A stádiumú) és megfelelő általános állapot (ECOG 0-2) esetén, amennyiben az előzetes lokoregionális terápia nem hoz megfelelő eredményt, vagy a beteg lokoregionális terápiára nem alkalmas, az onkoteam dokumentált döntése alapján, a WHO kritériumok szerinti progresszióig.
Terápiás szükséglet	A kérelmezett indikációban, az EÜ100 41. ponton jelenleg a szorafenib hatóanyagú Nexavar készítmény támogatott. A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, támogatásával a terápiás választási lehetőségek bővülnének. A megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatíva. Az új készítmény által nyújtott többlet-egészségnyereség klinikai jelentősége kérdéses.
Tudományos bizonyítékok	A lenvatinib klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált fázis 3 vizsgálatban (REFLECT) értékelték nem reszekálható hepatocellularis carcinomában (HCC) szenvedő betegeknél a szorafenib komparátorhoz viszonyítva. A terápia nem kuratív. Az ESMO irányelv a BCLC C stádiumú betegek szisztémás első vonalas kezelésére a szorafenib (I, A ajánlás), lenvatinib (I, A ajánlás, MCBS:4 érték), valamint atezolizumab + bevacizumab (EMA engedéllyel nem rendelkező) terápiákat javasolja. Az NCCN 3.2020 irányelve az első vonalas kezelés preferált szereiként "category 1" ajánlással javasolja a lenvatinib, ill. a szorafenib alkalmazását, „category 2” ajánlással az atezolizumab + bevacizumab alkalmazását.
Terápiás hatás jellege	A terápia nem kuratív. A pivotális, REFLECT vizsgálatban a lenvatinib non-inferioritása igazolódott a szorafenibhez viszonyítva a teljes túlélést (OS) vizsgáló elsődleges végponton: • medián OS: 13,6 hónap vs. 12,3 hónap, HR = 0,92 (95%CI: 0,79 - 1,06; p=na). A másodlagos végpontok között vizsgált progressziómentes túlélés (PFS), valamint a teljes és részleges válaszarány (ORR) végpontokon a lenvatinib statisztikailag szignifikánsan előnyösebbnek mutatkozott: • medián PFS: 7,3 hónap vs. 3,6 hónap, HR = 0,64 (95%CI: 0,55 - 0,75; p<0,00001). • ORR: 41% vs. 12%, HR = na (p<0,00001). A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatban többletelőny a másodlagos végpontokban igazolódott, ennek klinikai jelentősége nehezen megítélhető.
A Kérelmező által választott komparátor	szorafenib
Relatív hatásosság, biztonságosság	A pivotális, REFLECT vizsgálatban a lenvatinib non-inferioritása igazolódott a szorafenibhez viszonyítva a teljes túlélést vizsgáló elsődleges végponton, másodlagos végpontok között vizsgált progressziómentes túlélés, valamint a teljes és részleges válaszarány végpontokon a lenvatinib statisztikailag szignifikánsan előnyösebbnek mutatkozott.



	A leggyakrabban jelentett mellékhatások a HCC populációban a hypertonia, hasmenés, étvágycsökkenés, fáradtság és a csökkent testtömeg voltak. A legfontosabb súlyos mellékhatások a HCC populációban a májelégtelenség, hepaticus encephalopathia, oesophagus varixok vérzése, cerebrális vérzés, artériás thromboemboliás események, valamint veseelégtelenség/-károsodás események voltak. A REFLECT vizsgálatban lenvatinibbel kezelt HCC-s betegeknél nagyobb gyakorisággal számoltak be a májjal kapcsolatos mellékhatásokról, például hepaticus encephalopathiáról és májelégtelenségről, mint a szorafenibbel kezelt betegeknél.						
TéF konklúzió Többlet-egészségnyereség (elsődleges végpont: OS)	Bizonyított			Nem kellően alátámasztott		<u>Nincs érdembeli többlet-egészségnyereség,</u> vagy nincs bizonyíték	
A Kérelmező által készített gazdasági elemzés típusa	CCA	CMA	CEA	<u>CUA</u>	Irányelvnek nem megfelelő / Nem teljeskörű gazdasági elemzés készült		Nem készült
TéF konklúzió Költség-hatékonyság	A lenvatinib költség-hatékonysága nem költség-hatékony a szorafenib terápiával szemben. A többlet-egészségnyereség mértéke és annak klinikai jelentősége bizonytalan.						
A Kérelmező által becsült betegszám	1. év: 26 fő			2. év: 43 fő		3. év: 68 fő	
TéF konklúzió Költségvetési hatás	megtakarító			semleges		<u>többletkiadást eredményez</u>	
TéF konklúzió HTA Összességében	A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia többlet-előnye nem bizonyított a teljes túlélés tekintetében a szorafenib komparátorral szemben. A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség a progressziómentes túlélés tekintetében várható, melynek klinikai jelentősége nehezen megítélhető. Az ICER érték alapeseti értéke meghaladja a hatályos költséghatékonysági küszöbértéket, mely alapján a készítmény nem tekinthető költséghatékonyak. Az egészség-gazdaságtani modellben azonosított limitációk jelentős hatással lehetnek az ICER értékére. Nem kizárható, hogy az életszerű alkalmazás során elérhető hasznossági értékek elmaradnak egészségnyereség tekintetében az alapeseti modell beállításoktól. A kérelmezett indikációban a komparátoron kívül egyéb készítmény jelenleg nem támogatott. Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt: • nem áll rendelkezésre információ a lenvatinib hatásosságáról és biztonságosságáról a teljes, kérelmezett betegpopulációban, • a lenvatinib nem bizonyult költséghatékony kezelésnek a szorafenibhez viszonyítva. Befogadása esetén javasolt • a támogatásba fogadott betegkör pontos definiálása a rendelkezésre álló adatok figyelembe vételével, • az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában), • a kérelmezett ár csökkentése a költséghatékonysági küszöbértéknek megfelelően.						