

# Forslag om nasjonal metodevurdering

## Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.  
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av):

## Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Bayer AS

Navn på kontaktperson:

Anna Lindgren

Telefonnummer:

+46 8 580 22488

E-postadresse:

anna.lindgren@bayer.com

Dato og sted:

2018-06-04 Solna

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Stivarga (regorafenib) in metastatic Colorectal Cancer (mCRC)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Stivarga is an oral, single-agent therapy. It is a multi-kinase inhibitor that significantly increases both overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with mCRC who have previously been treated with standard 5-FU based chemotherapy, VEGF therapy, and EGFR therapy. Regorafenib targets several different pathways involved in angiogenesis, oncogenesis, and the tumour microenvironment.

Stivarga is an option to severely ill mCRC patients who have progressed on two to three lines of chemotherapy treatment and have a performance status of ECOG 0-1.

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

In mCRC the first two lines of treatment consist of different combinations of chemotherapy with the addition of targeted antibodies.

Today Lonsurf (tipiracil/trifluridin) is available for the third to forth line patients since 2017.

Stivarga and Lonsurf have been studied in the same patient population and data from the pivotal trials are similar in terms of OS, PFS and tumor response rate. The drugs, however, differ in terms of mode of action and toxicity (adverse event) profiles. Severity and manageability of adverse events can be considered similar for both drugs.

Due to the different toxicity profiles, both Stivarga and Lonsurf are options for individualized treatment according to the patient's profile. Some patients will benefit from and tolerate Stivarga and some patients will benefit from and tolerate Lonsurf.

4. Hva gjelder forslaget?	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Er metoden relevant for utfasing?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Stivarga has been used for mCRC in clinical practice since November 2013.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- Legemiddel
- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket\*

\*Hvis metoden er CE-merket: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

Not applicable

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke CE-merket

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

Not applicable

6. Metodens bruksområde:

- Forebygging
- Utredning og diagnostikk
- Behandling
- Rehabilitering
- Spesialisthelsetjenesten
- Primærhelsetjenesten

7. Finansieringsansvar Ja      Nei

- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?

Yes, to selected patients in a good general condition. Please see page 91 in referred link.  
<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1373/IS-2644%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20tykk-%20og%20endetarmskreft.pdf>

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja      Nei

10. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Oncology. Stivarga is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with  
 - Metastatic colorectal cancer (mCRC) who have been previously treated with, or are not considered candidates for, available therapies. These include fluoropyrimidine-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy and an anti-EGFR therapy

Treatment with Stivarga will not induce consequences for other groups since these patients are already on treatment for their disease.

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk

Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etiske	<input type="checkbox"/>
Juridiske	<input type="checkbox"/>

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

To assess the clinical efficacy, safety and cost-effectiveness of Stivarga for mCRC vs placebo.

SLV has in the report "*Hurtig metodevurdering ved forhåndsgokjent refusjon \$2; Stivarga (regorafenib) til behandling av metastatisk kolorektalkreft*" stated that the cost effectiveness of Stivarga is about 845.000 NOK/QALY.

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Metastatic colorectal cancer is a severe disease with high burden on patients, healthcare system and society. Patients at the advanced stages of the disease have a poor prognosis and limited treatment options. There is a high unmet medical need for further treatment options in mCRC.

Data and results from studies that we presented in the Blåreseptansökan 2016, have been presented at international congresses. The results confirm the efficacy (OS and PFS) in the pivotal trial (CORRECT study). This strengthens the clinical value of Stivarga and reduces the uncertainty of the cost effectiveness of 845.000 NOK/QALY.

14. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Stivarga is used for mCRC, which is classified by SLV as serious disease. SLV has in their report about Stivarga, 2018-04-27, concluded that later lines of mCRC have an APT (absolutt prognosetap) of approx. 18 QALY.

The quality of life (QoL) of patients with CRC is affected, not only through the high mortality rates associated with later stage diagnosis but also through disease symptoms, adverse effects of treatments, and the psychological effects of living with a life-threatening disease. For the society, CRC has a substantial economic impact, the most apparent being the cost of treatment and patient care to healthcare systems.

Forventet effekt

Results from the CORRECT study, a phase III trial, demonstrate that Stivarga is an effective treatment that prolongs survival in mCRC patients even after failure of standard therapies. Treatment with Stivarga led to a 23% reduction of the risk of death compared to placebo and prolonged the overall survival time from 151 days for patients in the placebo group to 196 days for patients receiving Stivarga. Stivarga significantly decreased the risk of progression by 51% in patients with mCRC, prolonged the time to progression, and was associated with improved disease control compared to placebo.

Quality of life data was collected in the CORRECT trial with cancer-specific (EORTC QLQ-30) and generic (EQ-5D) patient-reported instruments. Data suggest that deterioration in patients' quality of life and health status was much the same in both the Stivarga and placebo groups. Stivarga was shown to be well tolerated and have a clinically manageable adverse event profile.

Besides CORRECT, the efficacy of Stivarga was confirmed in an additional phase III trial, CONCUR, that showed a 45% risk reduction for death and a 69% risk reduction for progressive disease. Several studies (e.g. CONSIGN, RECORA, CORRELATE, Japanese post marketing surveillance) have confirmed the OS and PFS data seen in the randomized clinical trials.

Increased knowledge in adverse event management and individualized dosing seem to improve the risk/benefit ratio.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Adverse events observed with Stivarga are typical of agents in the kinase inhibitor class. The most frequent adverse events of grade 3 or higher related to Stivarga are hand-foot skin reaction, fatigue, diarrhea, hypertension, and rash or desquamation. Most events occur early in the course of treatment (within 1-2 cycles) and are often reversible and manageable by dose reduction or interruption.

The most serious adverse events in patients receiving Stivarga are severe hepatic injury, hemorrhage, gastrointestinal perforation and infections.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

We estimate 150-200 patients per year.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

No additional costs if Stivarga is used instead of Lonsurf.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

No, Stivarga is already included in the national guidelines for usage in patients with good performance status.

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

1. Grothey, A., et al., *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT)*, Lancet, 2013. 381(9863): p. 303-12
2. Li, J., et al., *Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR)*, Lancet Oncol, 2015. 16(6): p. 619-29
3. Statens legemiddelverk, *Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent reusjon \$2, Stivarga (regorafenib) til behandling av metastatisk kolorektalkreft*, 2018-04-27
4. Ducreaux M., et al., *Safety and effectiveness of regorafenib (REG) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in routine clinical practice: An interim analysis (IA) from the prospective, observational CORRELATE study*, Abstract 700
5. Schulz H., et al., *Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: Final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study*, Abstract 748
6. E. Van Cutsem, A., et al., *Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study og regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer*, Ann Oncol (2014)25 (suppl 3): iii1-iii9
7. Komatsu Y., et al., *Safety and efficacy of regorafenib post-marketing surveillance (PMS) in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)*, Abstract 721

16. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Bayer AG

17. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring).

Marketed

18. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Stivarga received approved reimbursement (Blåresept) for GIST in 2016.

Stivarga mCRC reimbursement applicaton (Blåresept) was rejected in April 2018.

Stivarga is currently reviewed in Hurtig Metodevurdering for HCC. The application was submitted Dec 2017 and the review should be finished in June 2018 (according to SLV timelines).

Stivarga mCRC received reimbursement approval in Sweden 1 Jan 2017 and in March 2015 in Finland.

There is a discussion in the report from SLV (2018-04-27) regarding the appropriate extrapolation method to use. Below are references to Bayer's view in this matter and comments from Helse- og Omsorgsdepartement.

- Grette, *Klage over Statens Legemiddelverks vedtak vedrørende avslag på forhåndsgodkjent refusjon for Stivarga for behandling av metastaserende kolorektal kreft*, 2017-03-20
- Evidera, *Regorafenib's Reimbursement Submission in Norway in Treatment of Metastatic Colorectal Cancer, Addendum for Appeal: Cost-effectiveness Analysis, Version 4.0, EVM-17364 | 2017-03-16*
- Grette, *Klage over Statens Legemiddelverks vedtak vedrørende avslag på forhåndsgodkjent refusjon for Stivarga for behandling av metastaserende kolorektal kreft - kommentarer till Legemiddelverkets oversendelsebrev*, 2017-08-30
- Det Kongelige Helse- og Omsorgsdepartement, *Klage over Statens legemiddelverks vedtak om avslag på forhåndsgodkjent refusjon for Stivarga*, Ref 16/6021-24, 2018-01-05

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)