

# 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):

Eisai AB

Navn på kontaktperson:

Ebba Gregory

Telefonnummer:

+46 (0)8 560 020 66

E-postadresse:

ebba\_gregory@eisai.net

Dato og sted:

2018-06-21, Danderyd, Sverige

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI).

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Lenvima (lenvatinib) is indicated for the treatment of adult patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI).

Survival in radioiodine-refractory DTC that has become progressive is poor. In a phase 3 randomized controlled trial in patients with locally recurrent or metastatic, progressive radioiodine-refractory DTC, the median overall survival (OS) among patients receiving placebo was 36.5 months.

Treatment options for radioiodine-refractory DTC include external beam radiation therapy (EBRT), chemotherapy and targeted therapies such as tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Currently, sorafenib is the only available systemic treatment option available.

Lenvatinib is a multiple RTK inhibitor that selectively inhibits VEGF1, VEGF2, and VEGF3 in addition to other proangiogenic and oncogenic pathway-related RTKs. Recommended dose in SmPC is 24 mg once daily.

Lenvatinib significantly prolongs progression free survival, PFS, by almost 15 months relative to placebo: median 18,3 months vs 3,6 months for placebo in the SELECT trial,  $P < 0.001$ ; HR = 0.21 (95% CI: 0.14 to 0.31). This improvement is longer than that observed in other placebo-controlled clinical trials involving patients with this disease.

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?)

Radioiodine-refractory DTC (RR-DTC) is a difficult to treat and life-threatening form of thyroid cancer with no curative treatment. A key goal of therapy for RR-DTC with disease progression is to delay further progression and prolong patient survival. The only currently available systemic treatment for RR-DTC is sorafenib.

Sorafenib is indicated for the treatment of patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine and is the standard first line treatment for RR-DTC. Lenvatinib is expected to replace sorafenib as first line treatment of RR-DTC. The estimated number of patients that are able to receive systemic treatment is 10-15 patients per year.

4. Hva gjelder forslaget?	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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?



Lenvatinib for the treatment of RR-DTC was approved by EMA in May 2015. During the assessment of lentatinib of the Norwegian Medicines Agency (NoMA), patients were able to receive lenvatinib treatment on individual reimbursement. However, after the negative recommendation in the Bestillerforum in February 2018, patients are no longer able to receive lenvatinib treatment.

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?

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke CE-merket

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

6. Metodens bruksområde:

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

Lenvatinib is used for treatment of RR-DTC. Patients with RR-DTC are treated by specialists in oncology.

7. Finansieringsansvar

Ja      Nei

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

Patients with RR-DTC are treated by specialists in oncology. Specialist health care would therefore be responsible for lenvatinib treatment.

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

Lenvatinib is included in the latest version of the Helsedirektoratet guidelines for thyroid cancer (pg 79). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen. Helsedirektoratet, 2017.

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

Ja      Nei

"Klikk her og beskriv kort beskrivelse type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

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

Lenvima is classified as an orphan drug and belongs to the group antineoplastic agents (ATC code L01XE29). Lenvima is a multiple RTK inhibitor and is indicated for the treatment of adult patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI). This is a difficult to treat patient population with very few treatment alternatives. Currently, sorafenib is the only systemic treatment available for Norwegian patients. Eisai estimates that 10 -15 patients are eligible for Lenvima treatment per year.

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

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger

Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etiske	<input checked="" 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.

P: patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI)

I: lenvatinib

C: sorafenib

O: overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR)

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

In February 2018, the Bestillerforum RHF did not recommend Lenvima (lenvatinib) for use in adult patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI), based on the assessment of Lenvima by the Norwegian Medicines Agency (NoMA) from 2016 (Refusjonsrapport lenvatinib, 26-05-2016). As a consequence, there is no possibility for patients in Norway to receive reimbursement for Lenvima therefore restricting access to treatment.

Since the last assessment of lenvatinib, new long-term data for overall survival are now available. Therefore, Eisai would like lenvatinib to be re-evaluated, and hopes that the new data and the updated health economic model will lead to a positive recommendation of Bestillerforum and make Lenvima available to all patients in need of treatment.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

As NoMA concluded in their assessment report of lenvatinib (2016-05-26), RR-DTC is a very severe disease with no curative treatments available. The patient population is a difficult to treat population with a great unmet medical need for additional treatment options.

Forventet effekt

The most mature data cut from the 21<sup>st</sup> August 2015 from the SELECT trial for PFS and OS, has a median follow-up time of 37.8 months and 37.9 months for the lenvatinib and placebo arms respectively.

In the original analysis the adjusted HR for overall survival (OS) was 0.62 (95% CI: 0.40, 1.00) using the model including data with RFSFTM adjustment. The difference in OS between the two treatment arms was close to statistical significance (P=0.0510). The updated OS analysis with RPSFT adjustment showed a statistically significant difference in overall survival between the treatment groups (HR=0.54; 95% CI: 0.36, 0.80, p=0.0051).

The indirect comparison between lenvatinib and sorafenib has been updated with the latest data cut from the SELECT trial.

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

In SELECT, lenvatinib was associated with some of the adverse events typically seen with TKIs. However, lenvatinib had an acceptable safety profile, with adverse events manageable with dose reduction, including through an algorithm for management of toxicity using early detection, dose interruptions, dose reductions, and concomitant medication. The majority of patients were able to continue therapy in the SELECT trial (14.2% discontinuation due to AEs for lenvatinib, versus 2.3% for placebo). The most frequent TEAEs leading to dose discontinuation were asthenia and hypertension (each in 1.1% of lenvatinib group).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

10-15 patients per year

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

The results from the updated health economic analysis, demonstrate that lenvatinib is a cost-efficient alternative compared to sorafenib, which is the currently used systemic treatment for RR-DTC.

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

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.)

Refusjonsrapport ” Lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI).” Legemiddelverket, 26-05-2016.

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

Eisai AB

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

Lenvima was approved by the EMA for the treatment of RR-DTC on May 25, 2015. In 2013, Lenvima was granted orphan status.

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

After updating the health economic analysis for NoMA's preferred base case assumptions and using the most mature data from the SELECT study, we believe that the results of the health economic analysis are robust and demonstrate that Lenvima is a cost-efficient alternative for patients with RR-DTC.

Lenvatinib is an efficacious treatment, as shown through the clinical trial and the indirect treatment comparison, in a difficult to treat RAI-refractory DTC population. There is a clear efficacy advantage for lenvatinib in comparison with sorafenib.

We believe that we have demonstrated that lenvatinib with its clear efficacy advantage over sorafenib represents a cost-effective alternative in a difficult to treat RAI-refractory DTC population with limited treatment option and a great unmet medical need.

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.)

Forslagsstiller is Eisai, MAH (Marketing Authorization Holder) for lenvatinib.