

Notat

ID2018_073 «Lenvatinib
(Lenvima) ved
skjoldbruskkjertelkreft –
oppdatering av
metodevurdering
(ID2017_058)»

30-10-2019

Statens legemiddelverk

Logg

Bestilling:	ID2018_073 «Lenvatinib (Lenvima) ved skjoldbruskkjertelkreft – oppdatering av metodevurdering»
Forslagstiller:	Eisai
Legemiddelfirma:	Eisai
Preparat:	Lenvima
Virkestoff:	Lenvatinib
Indikasjon:	Behandling av voksne med progressiv lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC) som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI)
ATC-nr:	L01X E29

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27.08.2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	06.03.2019
Klinikarar kontakta for første gang	06.09.2019
LIS kontakta for første gang av Legemiddelverket	13.05.2019
Legemiddelverket bede om ytterlegare dokumentasjon	12.06., 23.08., 10.09., 19.09., 11.10.
Ytterlegare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	24.07., 10.09., 18.09., 30.09., 14.10.
Rapport ferdigstilt:	30.10.2019
Saksbehandlingstid:	238 dagar, inkludert 83 dagar ventande på ytterlegare opplysingar frå legemiddelfirma. Reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket er difor 155 dagar.
Saksutgreiarar:	Silvia Herdlevær Mathyn Vervaart Ania Urbaniak Tove Ragna Reksten
Kliniske ekspertar:	Elin H. Naderi
Kliniske ekspertar har bidrege med avklaringar av sentrale føresetnader i analysen (bl.a. samanliknande behandling, pasientgrunnlag og relevans av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhald. Kliniske ekspertar har ikkje vore involvert i nokon konsensusprosess eller hatt nokon «peer-review»-funksjon ved utarbeiding av rapporten.	

Bakgrunn

Statens legemiddelverk metodevurderte i 2016 lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasientar med progressiv, lokalt avansert eller metastaserande, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC) som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI)(1). Metodevurderinga var for blåreseptordninga, men låg til grunn for Beslutningsforums nei til innføring (sak 25-2018) då legemidlet var overført til RHFane 01.05.2017. I august 2018 vart Legemiddelverket bede om å vurdere ny effektdokumentasjon frå marknadslovyvealdar Eisai og eventuelt gjennomføre ei ny hurtig metodevurdering (ID2018_073).

Legemiddelverket konkluderte i den førre metodevurderinga at lenvatinib (1) har effekt på PFS, OS og ORR i relevant pasientgruppe samanlikna med placebo (SELECT-studien) (2) og med sorafenib (Nexavar, indirekte samanlikning) (3). Om lag 90 % av pasientane i placebogruppa byta over til lenvatinib ved progresjon, noko som gjorde ei totaloverlevingsanalyse vanskeleg å tolke. Etter justering for overkryssing (RPSFT-modell), viser resultatane at lenvatinib gir vesentleg betre PFS og OS samanlikna med placebo. I analysen Legemiddelverket meinte var mest sannsynleg, stod ikkje kostnadene ved bruk av lenvatinib i eit rimeleg forhold til nytta behandlinga gir, trass i eit absolutt prognosetap på 13,8 gode leveår. Beslutningsforum avgjorde difor at lenvatinib ikkje skulle innførast.

Alvorsgrad

Sjukdommens alvorsgrad kan påverke i kva grad kostnadene står i rimeleg forhold til nytten av behandlinga. Legemiddelverket har gjennomført nye tentative berekningar av alvorsgrad, sjå Tabell 1. Gjennomsnittsalderen i SELECT-studien var 63 år, og vi legg denne til grunn for berekningane våre.

Tabell 1: Berekningar av alvorsgrad

Alder	63
Venta QALY _{SA} utan sjukdom (udiskontert)	17,2
Venta QALY _{SA} med sjukdom (udiskontert) (prognose)	1,8
Tal på mista QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	15,4

Alvorsgraden ut i frå dagens behandling med sorafenib, målt i absolutt prognosetap, er på om lag 15 QALYs. Absolutt prognosetap med BSC er på om lag 16 QALYs.

Komparator

I førre metodevurdering fann Legemiddelverket at både støttebehandling/best supportive care (BSC) og sorafenib er relevante komparatorar. I behandlingsretningslinjene frå 2017 (4) er lenvatinib lista som første val, følgt av sorafenib og vandetanib, men desse er ikkje oppdatert etter at behandling med lenvatinib vart avslått i Beslutningsforum 26.02.2018. Berre i nokre få saker har helseføretaka innvilga enkeltpasientunntak for behandling med lenvatinib for indikasjonen. Behandlingsretningslinjene representerer difor fagmiljøets vurdering av behandlingsdokumentasjon og ikkje kva tilleten forskrivings praksis er. Legemiddelverket har konsultert fagmiljøet, og meiner reell komparator i norsk klinisk praksis er sorafenib. I budsjettanalysane legger vi difor kostnadene ved denne til grunn. Etersom kostnadseffektiviteten ved bruk av sorafenib ikkje er vurdert av oss, vil vi som sist presentere hovudanalysar og scenarionalysar for både sorafenib og støttebehandling (inkludert strålebehandling og kjemoterapi).

I dei oppdaterte analysane reknast kostnad per QALY når lenvatinib samanliknast med både BSC og sorafenib. Etersom dette er ei oppdatering av førre metodevurdering, blir berre dei nye data vurdert og skildra i dette notatet. For detaljert skildring av sjukdom, kliniske studiar, helseøkonomisk modell, o.l. viser vi til den førre metodevurderinga (1).

Vurdering av nye effektdata

Nye effektdata er henta direkte frå den kliniske studien og RPSFT-justert OS HR (Tabell 4) er tilnærma lik den frå tidlegare datakutt (0,53 [0,34-0,82]). Legemiddelverket har tidlegare vurdert at effektdokumentasjonen frå SELECT-studien er god og godtar denne oppdaterte effektdokumentasjonen.

Med utgangspunkt i dei nye effektdataa frå SELECT og dei førre effektdataa frå DECISION, er det gjennomført nye indirekte samanlikningar (Bucher ITC og MAIC). Legemiddelverket har tidlegare vurdert MAIC-metoden som passende for indirekte samanlikning av lenvatinib og sorafenib.

Eisai har levert oppdaterte resultat for progresjonsfriooverleving (PFS) og totaloverleving (OS) frå to indirekte samanlikning: ein med Bucher-metoden og ein med populasjonsjustert metode (matched-adjusted indirect comparison, MAIC). Nye analyser er basert på datakutta i Tabell 2.

Tabell 2: Datakutt brukt i oppdaterte analyser frå Eisai

	Lenvatinib vs placebo (SELECT)	Sorafenib vs placebo (DECISION)
Datakutt PFS	August 2015	August 2012
Datakutt OS	August 2015	Juli 2015

Oppfølgingstida er tilnærma lik i dei to studiane ved dei valde datakutta. *Legemiddelverket støttar bruk av oppdaterte data i legemiddeløkonomiske analyser, ettersom meir modne data krev færre føresetnader i framskriving av effekt.*

Indirekte samanlikningar

Eisai har vurdert likskaper og ulikskaper mellom SELECT og DECISION og konkludert med at studiane er like nok for indirekte samanlikning (ITC og MAIC). To viktige skilnader firmaet påpeiker er

- Inklusjon av pasientar med tidlegare anti-VEGF/VEGFR-terapi i SELECT-studien; denne pasientgruppa er ekskludert i DECISION.
- Kriterier brukt for vurdering av progresjon; i DECISION vart RECIST 1.0 brukt, medan RECIST 1.1 vart brukt i SELECT (5).

RECIST 1.1 inkluderer ekstra kriterier for progresjon, noko som i teorien kan forskyve tid til progresjon i SELECT-studien i favør av lenvatinib. Kompatibiliteten mellom RECIST-versjonane er undersøkt (6, 7), men det er vanskeleg å slå fast kva effekt dei nye kriteria har på effektestimata. Denne skilnaden kan ikkje korrigerast for i ein MAIC.

For å teste om tidlegare VEGF-terapi er ein effektmodifikator, vart ei subgruppeanalyse der desse pasientane var ekskludert difor utført. PFS-resultata viser ikkje teikn på at dette er tilfelle; HR i subgruppa utan tidlegare VEGF-retta terapi er 0,20 (95%CI 0,14-0,27) mot HR 0,22 (0,14-0,41) i gruppa med tidlegare VEGF-retta terapi. Knappt 20 % av pasientane i SELECT hadde fått tidlegare VEGF-retta terapi. Ettersom randomisering av pasientar i SELECT var stratifisert etter tidlegare VEGF-retta terapi, og indikasjonen gjeld heile pasientgruppa uavhengig av tidlegare VEGF-retta terapi, *vel Legemiddelverket å legge heile pasientpopulasjonen til grunn i denne metodevurderinga.*

Andre pasientkarakteristika som var ulike i SELECT og DECISION vart testa for effektmodifikasjon ved å inkludere ein og ein som interaksjonsterm i ein Cox regresjonsmodell. Dersom ein interaksjonsvariabel, på tvers av endepunkta (OS, OS RPSFT, PFS), var signifikant ($p < 0,05$) og nådde $p < 0,1$ for minst eit anna endepunkt, vart variabelen inkludert i MAICen. Denne metoden resulterte i at ECOG, skjelettmetastasar og levermetastasar vart brukt for å justere MAICen. Det var moderate skilnader i ECOG og skjelettmetastasar, og i mindre grad levermetastasar, i studiane. Interaksjonstestane viste at ECOG og skjelettmetastasar har ein effekt på behandling når det gjeld PFS

men ikkje OS. På same måte er levermetastasar effektmodifikator for PFS og OS RPSFT. Det er ikkje korrigert for multipel testing, noko som aukar risikoen for Type I feil. Eisai viser at desse variablane er balansert mellom DECISION- og den justerte SELECT-studien, men inkluderer ikkje endeleg pasientkarakteristikk etter vekting. Sjølv om dette gjer det vanskeleg å konkludere om populasjonane er like nok, er storleiken på den justerte (n=364 vs ITT n=392) pasientpopulasjonen så stor at det er lite truleg at vekting og justering har introdusert særleg ubalanse i pasientkarakteristika. *Legemiddelverket aksepterer difor metoden for val av variablar*, men påpeiker at ideelt sett bør alle effektmodifikatorar, om dei er i ubalanse eller ikkje, bli justert for for å sikre balanse og reduserer bias (8, 9). Eisai har ikkje lagt fram resultat som viser at MAICen reduserer bias samanlikna med ein standard ITC, og ein slik reduksjon i bias i både statistisk og klinisk kontekst (slik som klinisk relevante eller viktige skilnader) må takast med i vurderinga. *Legemiddelverket vurderer at MAICen slik den er gjennomført har liten påverknad på resultatata, og aksepterer MAICen som basecase.*

Overkryssing og RPSFT-modellen

Ein stor del av pasientane i begge studiane (88 % i SELECT, 75 % i DECISION) kryssa over frå placebo til intervensjon ved sjukdomsprogresjon. Dette fører naturleg nok til tap av informasjon om storleiken på den kliniske effekten av behandlingane på OS slik den ville ha vore utan overkryssing (behandlingsbytte). OS-data korrigert for behandlingsbytte, med bruk av rank-preserving structural failure time (RPSFT)-modellar, er tilgjengeleg for begge studiane (10). *Legemiddelverket godtok RPSFT-modellen i fjørre metodevurdering*, men sidan den gongen har retningslinjene, og til dels norsk klinisk praksis, endra seg i og med at Helsedirektoratet no tilrår multikinasehemmarar (tyrosinkinasehemmarar, TKI) i både første og andre linje. Både lenvatinib og sorafenib er i bruk i klinisk praksis i dag, og det er ei tynn linje mellom 1. og 2. linjebehandling.

Sjølv om overkryssing faktisk stemmer betre med behandling i klinisk praksis, der pasientar på eit stadium får BSC før dei blir vurdert for TKI, og ujusterte resultat dermed betre reflekterer dagens effekt, må overkryssinga justerast for i kvar studie for seg for at den indirekte samanlikninga ikkje skal forstyrrast. Den faktiske effekten av kvar TKI er truleg best reflektert av behandlingseffekten i kvar studie for seg, utan overkryssingsjustering.

Legemiddelverket vil påpeike at RPSFT-metoden har fleire avgrensingar. Først og fremst kviler metoden på ein føresetnad om felles behandlingseffekt på OS: effekten av intervensjonen vs placebo i første linje er lik effekten av intervensjonen i andre linje (dvs. etter at placebopasientane har progrediert og bytta behandling). I EPAR (11) slår EMA fast at «denne strukturelle føresetnaden ikkje kan testast, og gitt korleis ein pasients prognose endrar seg etter sjukdomsprogresjon, er den lite sannsynleg. Denne effektjusteringa resulterer difor truleg i ei overestimering av behandlingseffekten. Vidare er resultatata sensitive for metoden brukt for å bestemme akselerasjonsfaktoren, og re-sensurering er for alle sensurerte pasientar uavhengig av behandlingsbytte. Resultata frå den justerte modellen bør difor berre brukast som støtteinformasjon.»

Legemiddelverket har vurdert kor vidt overkryssingsjusterte OS-effektar bør brukast. Grunna den høgare overkryssingsraten i SELECT samanlikna med DECISION, vil bruk av ujustert ITC favorisere sorafenib. På den andre sida, vil bruk av justerte resultat favorisere lenvatinib, fordi RPSFT-modellen overestimerer effekten av TKI. Skilnaden i IKER ved bruk av dei to metodane er skildra i

Tabell 8.

Resultata frå MAICen er framstilt i Tabell 3, og viser at lenvatinib har betre effekt på PFS enn sorafenib. For OS RPSFT er effekten mindre tydeleg. *Legemiddelverket er ikkje einig i at føresetnaden om proporsjonal hasard er oppfylt*, slik Eisai argumenterer for, og hasardratene må tolkast med varsemnd.

Linjene i det log proporsjonale hasardplottet er ikkje parallelle i oppfølgingsperioden, og vi kan difor ikkje seie at den betre effekten lenvatinib har over sorafenib er konstant.

Tabell 3: Hasardrate (HR) for totaloverleving (OS) og progresjonsfriooverleving (PFS) lenvatinib vs sorafenib

	OS	PFS
MAIC (RPSFTM) 2016	0.73 (0.40-1.35)	0.33 (0.20-0.53)
MAIC (RPSFTM) 2019	0.65 (0.40-1.07)	0.45 (0.31-0.66)
MAIC (ujustert) 2019	0.86 (0.57-1.29)	-

Crossover corrected clinical trial data

Heile pasientpopulasjonen, inkludert anti-VEGF-behandla

Oppsummert vurdering av effekt

Legemiddelverket aksepterer resultatane frå den oppdaterte MAICen. Studiane er like nok for samanlikning, men ein eventuell påverknad av ulikskaper (RECIST-kriteriene) er usikker. Legemiddelverket er ikkje einig i at pasientar som tidlegare har fått anti-VEGF-behandling skal ekskluderast, ettersom VEGF-terapi ikkje verkar å vere ein effektmodifikator i SELECT, og ein eksklusjon vil redusere relevansen til norsk klinisk praksis. Eisai har ikkje rettferdiggjort kvifor ein MAIC er betre enn standard ITC i denne analysen, men Legemiddelverket kan heller ikkje finne nokon sterke argument for å ikkje akseptere denne som basecase. Den største utfordringa Legemiddelverket har identifisert er at føresetnaden om proporsjonal hasardrate i Cox regresjonsmodellen ikkje er oppfylt. Hasardratene må difor tolkast med stor varsemd.

Vurdering av nye sikkerheitsdata

Ingen nye biverknader er rapportert, og biverknadsfrekvensen har ikkje endra seg frå første datakutt. Biverknader ved bruk av lenvatinib kjem oftast tidleg og behandlast symptomatisk eller ved dosereduksjon. Nye data viser at dosereduksjon bør skje raskt utan for langt opphald i behandling for å oppretthalde effekten av lenvatinib (12), og dosereduksjon slik den er lagt inn i modellen er validert av klinisk ekspert. Ved tredje datakutt hadde ein av tre pasientar i lenvatinibarmen avslutta behandlinga av andre årsaker enn sjukdomsprogresjon. I randomiseringsfasen avslutta 18 % av pasientane i lenvatinibarmen behandlinga grunna biverknader.

Totalvurdering av ny dokumentasjon

Legemiddelverket har mottatt eit omfattande og grundig dokumentasjonsgrunnlag for å revurdere kostnadseffektivitet ved bruk av lenvatinib ved RR-DTC. Det er ein styrke at studiedata er konsistente ved kvart datakutt, og at sikkerheitsdata er stabile.

Legemiddelverket meiner den nye innsendte dokumentasjonen frå Eisai gir eit betre datagrunnlag for å vurdere kostnadseffektiviteten, og vel å justere metodevurderinga på grunnlag av innsendte data for effekt, og gjer ei ny vurdering av framskriving av overlevingsdata. Vi gjer ingen justeringar av livskvalitet og ressursbruk utover oppdatering av prisar.

Oppdatert helseøkonomisk analyse

Den nye dokumentasjonen innsendt av Eisai er nye data frå den kliniske studien SELECT (2). Totaloverlevingsdata frå det tredje datakuttet (31.08.2015) er presentert i tabell 2.

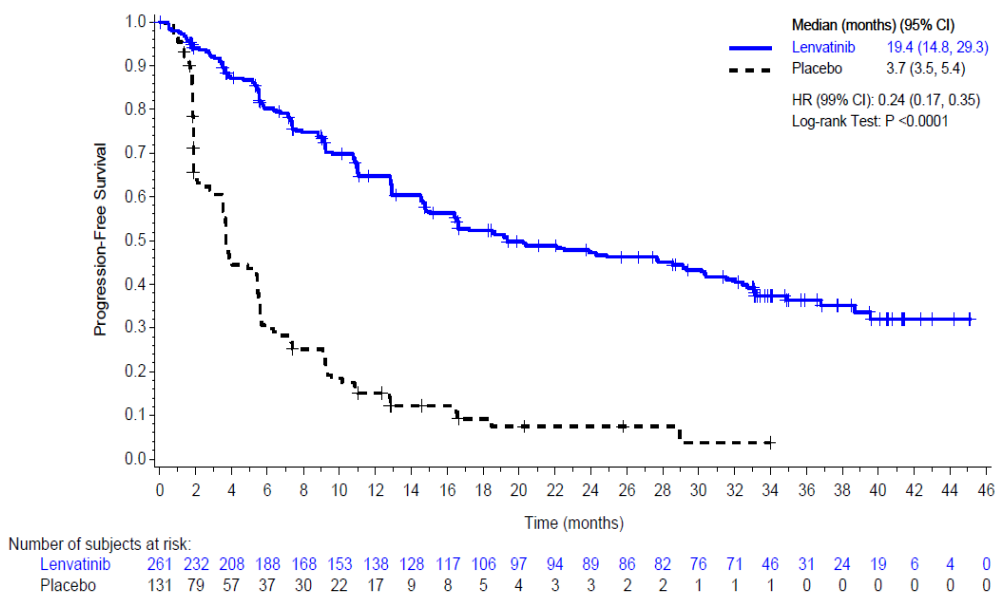
Tabell 4: Progresjonsfri overleving og totaloverleving ved tredje datakutt

	Lenvatinib (n=261)	Placebo (n=131)
PFS		
Median PFS, månader (95 % CI)	18,3 (15,1 – IN)	3,6 (2,2 – 3,7)
Hasardrate (HR) PFS (99 % CI)		0,21 (0,14 - 0,31)
Dødsfall, n (%)	121 (46,4)	70 (53,4)
OS		
Median OS, månader (95 % CI)	41,6 (31,2 – IN)	34,5 (21,7 – IN)

Ujustert HR (95 % CI), p-verdi	0,84 (0,62-1,13), nominal p=0,2475
RPSFT-justert HR (95 % CI), p-verdi	0,54 (0,36-0,80), nominal p=0,0025

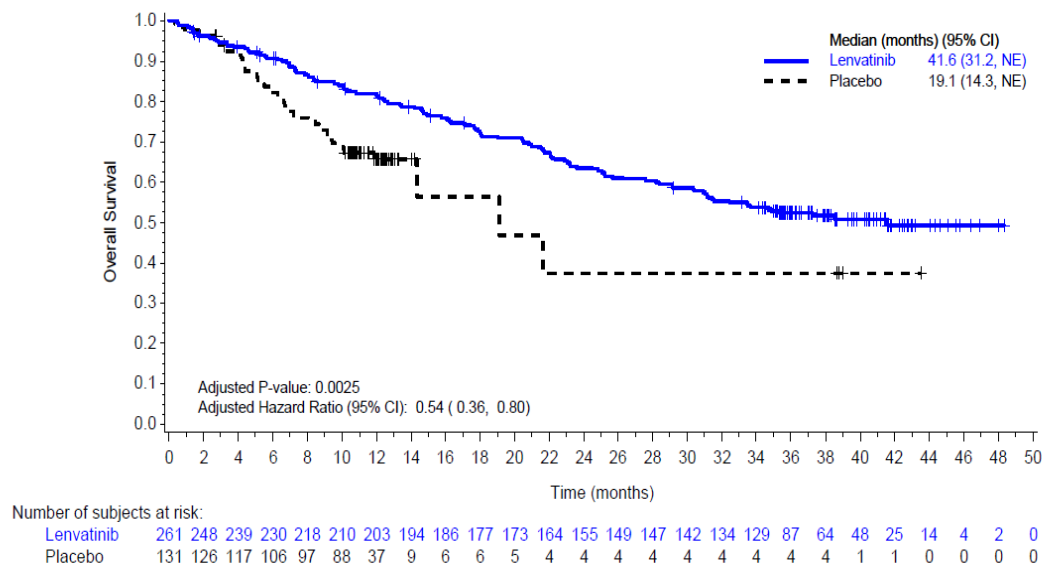
IN= ikke nådd

Figur 1 viser Kaplan-Meier-kurvene for progresjonsfri overleving (PFS) for lenvatinib og placebo frå SELECT-studien.



Figur 1: Progresjonsfri overleving i SELECT-studien, 3. datakutt

Figur 2 viser totaloverleving (OS) for lenvatinibarmen og placeboarmen i SELECT-studien, etter justering for overkryssing med RPSFT-metoden.



Figur 2: Totaloverleving etter justering for overkryssing (RPSFT) frå SELECT-studien, 3. datakutt

Median behandlings- og oppfølgingstid er 37,8 månader for lenvatinibarmen og 37,9 månader for placeboarmen.

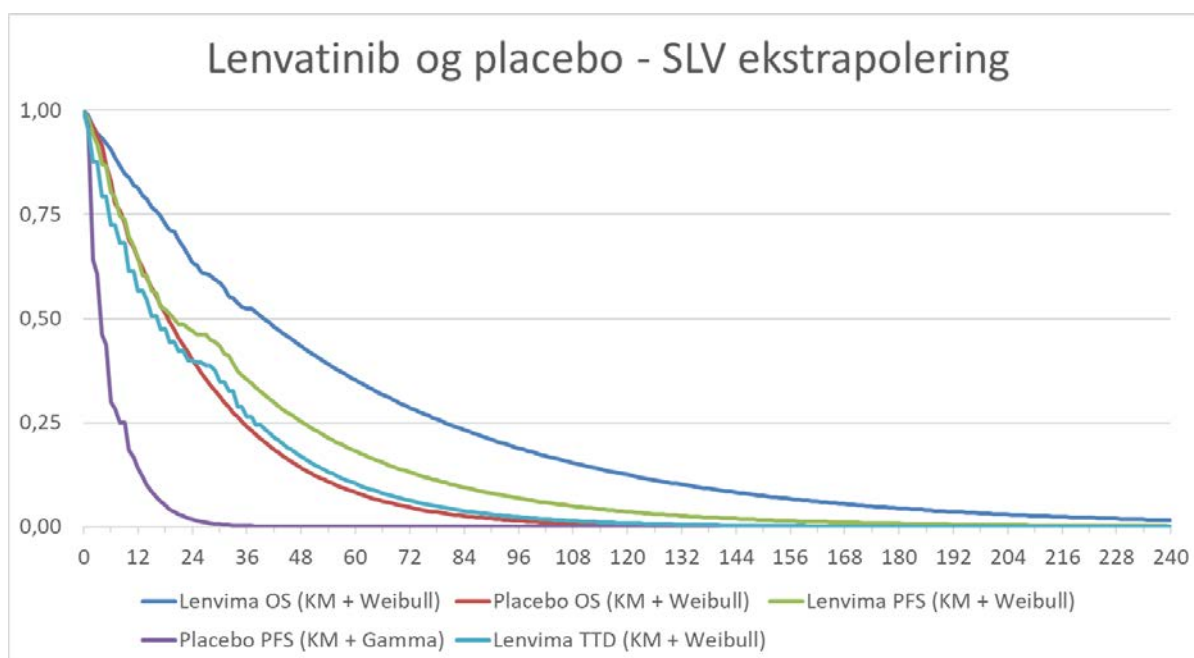
Oppdatert helseøkonomisk modell

Modellstrukturen er lik modellen brukt i førre metodevurdering, og er skildra der. Eisai har lagt inn moglegheita til å nytte ITT-populasjon eller MAIC-populasjon. Det er tre val for framskrivingsmodellar (parametrisk med behandlingskovariatar, individuelle og piecewise) og Eisai har inkludert Gamma og eksponentiell funksjon som parametriseringsval. Legemiddelverket etterlyste, og fekk ettersendt, grafisk framstilling av KM-data og parametringskurvene for Weibull, Log-Normal, Log-Logistic, eksponentiell, Gamma og Gompertz-funksjonane. I førre metodevurdering parametriserte Legemiddelverket PFS med Weibull og OS med piecewise + Weibull-hale, og vi etterlyste difor, og fekk, denne funksjonen i ein oppdatert modell frå Eisai. For behandlingsslengd kan det veljast mellom PFS frå SELECT-studien («treatment switch at progression») eller tid til behandlingssvikt (TTD) frå studien. Eisai hevdar TTD best illustrerer klinisk praksis og faktisk ressursbruk, og Legemiddelverket har fått dette stadfesta av fagmiljøet.

Det er ingen endringar i ressursbruk eller livskvalitet, men nokre endringar i direkte medisinske kostnader for behandling av progressiv sjukdom og i livets slutfase. Eisai har gjort enkelte andre justeringar i tråd med tilbakemeldingane frå Legemiddelverket i førre runde. Etter prisforhandlingar med Sykehusinnkjøp HF i 2019, er prisane i modellen oppdatert.

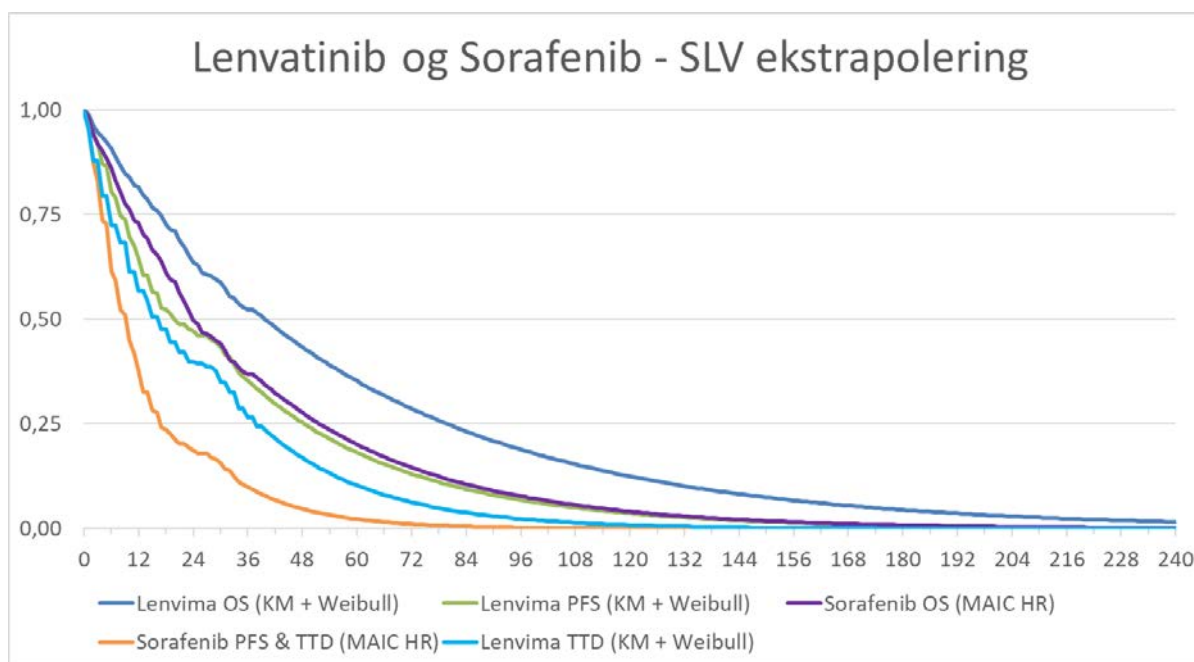
Legemiddelverket er einig med Eisai i at bruk av piecewise-framgangsmåten (Kaplan-Meier-data med parametrisert hale) gir den beste modelleringa, men er ikkje einig i val av parametriseringsfunksjon eller tidspunkt for å kople på parametriseringshalen. Eisai har kopla halen på enden av KM-kurva (etter studiens oppfølgingsperiode); vi koplar halen på etter siste observerte hending når det er over 10 % pasientar igjen med risiko for hending (progresjon eller død) (13). Legemiddelverket meiner Eisais val om å kople parametriseringshalen på etter studiens oppfølgingsperiode resulterer i ei ekstrapolering som ikkje er robust. Dette fordi halen blir svært usikker med så få pasientar igjen med risiko for hending. Vi legg i stor grad kumulative hasardplot, visuell kurvevurdering og klinisk sannsyn til grunn for val av parametrisering, og har gjort følgjande endringar (alle er KM-data + oppgitt funksjon, sjå Figur 3)):

- *PFS for placebo framskrivast med Gamma*
- *PFS for lenvatinib framskrivast med Weibull*
- *TTD for lenvatinib framskrivast med Weibull*
- *OS for placebo framskrivast med Weibull*
- *OS for lenvatinib framskrivast med Weibull*



Figur 3: Legemiddelverkets val av parametriseringsfunksjonar for lenvatinib og placebo

Ekstrapolering av PFS og OS for sorafenib er gjort med HR henta frå MAICen, med moglegheit for å velje HR frå Bucher ITC. HR er korrigert for overkryssing i dei to studiane. Legemiddelverkets val av framskriving er presentert i Figur 4.



Figur 4: Legemiddelverkets framskriving av OS og PFS for lenvatinib og sorafenib

Resultat

Legemiddelverkets og firmaets berekna leveårsgevinst og kvalitetsjustert leveårsgevinst frå både 2016 og 2019 er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Leveårs- og kvalitetsjusterte leveårsgevinst ved dei to datakutta/førre og oppdaterte helseøkonomiske analyse

	Lenvatinib	Sorafenib	BSC
Eisais hovudanalyse 2016			
QALY	2,16	1,59	1,37
LY	3,48	2,87	2,40
SLVs hovudanalyse 2016			
QALY	2,13	1,46	1,10
LY	3,28	2,63	1,91
Eisais hovudanalyse 2019			
QALY	2,95	1,70	1,64
LY	4,25	2,93	2,76
SLVs hovudanalyse 2019			
QALY	2,70	1,60	1,19
LY	4,01	2,75	1,95

Tabell 6 og 7 viser resultatata frå Legemiddelverkets oppdaterte hovudanalyser, mot støttebehandling (BSC) og sorafenib (klinisk praksis).

Tabell 6: Resultat av Legemiddelverkets berekningar, BSC

	Lenvatinib	BSC
Totale kostnader	██████████	231 271
Totale QALYs	2,70	1,19
Totale leveår	4,01	1,95
Meirkostnad per vunne QALY	██████████	-
Meirkostnad per vunne leveår	██████████	-

Tabell 7: Resultat av Legemiddelverkets berekningar, sorafenib

	Lenvatinib	Sorafenib
Totale kostnader	██████████	██████████
Totale QALYs	2,70	1,60
Totale leveår	4,01	2,75
Meirkostnad per vunne QALY	██████████	-
Meirkostnad per vunne leveår	██████████	-

Bekrekna meirkostnad per vunne QALY er, ved å legge maksimal AUP til grunn, 424 024 NOK (eksl. mva) samanlikna med sorafenib, og 568 051 NOK (eksl. mva) samanlikna med BSC.

Scenarioanalysar

Legemiddelverket har utforska korleis ulike scenario påverkar resultatata i analysen. Desse er presentert i tabell 8.

Tabell 8: Scenarioanalyser for lenvatinib mot sorafenib og BSC

Parameter	SLV hovudscenario	Scenario	IKER (NOK) sorafenib	IKER (NOK) BSC
SLV hovudanalyse		-	██████	██████
Varighet av behandlingseffekt (hasardratio) av Lenvatinib mot Sorafenib	Livslang	Ingen behandlingseffekt etter maks observasjonsperioden i SELECT (45 måneder)	██████	██████
Livskvalitetstap grunna behandlingsbiverknader	Livskvalitetstap på 0.042 for lenvatinib, og 0.117 for sorafenib	Ekskludert	██████	██████
Crossover justering totaloverleving	RPSFT metode (HR=0.65)	Ingen crossover justering (HR=0.86 mot Sorafenib, HR=0.84 mot BSC)	██████	██████

Budsjettkonsekvensar

Budsjettverknaden for år 1-5 etter innføring basert på føresetnaden om at metoden vil bli tilrådd for bruk av dei regionale helseføretaka og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er berekna. Vi ser difor på to scenario:

- Metoden blir tilrådd for bruk av dei regionale helseføretaka – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- Metoden blir ikkje tilrådd for bruk.

Budsjettverknaden blir differansen mellom budsjettverknadene i dei to scenarioa.

Pasientgrunnlag

Det forventa talet på pasientar som vil bli behandla med Lenvima (lenvatinib) i dei første fem åra er presentert i tabell 9. Pasientgrunnlaget er ikkje endra sidan førre metodevurdering og utgjer 10-20 pasientar årleg. Dersom Lenvima (lenvatinib) ikkje innførast er tal på pasientar som anslått i

tabell 10. Legemiddelverket forventar ein gradvis overgang frå sorafenib til lenvatinib etter kvart som nye pasientar kjem til eller pasientar som i dag får sorafenib må bytte behandling.

Tabell 9: Forventa tal på pasientar som vil bli behandla med Lenvima (lenvatinib) over den neste femårsperioden – dersom Lenvima takast i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lenvima (lenvatinib)	15	15	15	15	15
Nexavar (Sorafenib)	0	0	0	0	0
Total	15	15	15	15	15

Tabell 10: Forventa tal på pasientar som vil bli behandla med Lenvima (lenvatinib) over den neste femårs-perioden – dersom Lenvima IKKJE takast i bruk..

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lenvima (lenvatinib)	0	0	0	0	0
Nexavar (Sorafenib)	15	15	15	15	15
Total	15	15	15	15	15

Estimat av kostnadsutviklinga

Budsjettverknaden for sjukehusa ved å ta lenvatinib i bruk til behandling av RR-DTC er justert for inflasjon og oppdaterte prisar samanlikna med førre metodevurdering. Legemiddelverket har tatt omsyn til dosering, behandlingsslengd, overleving og kostnader i de etterfølgande åra etter start av behandling som estimert i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelkostnader per pasient per år (LIS priser, inkl. mva og utan diskontering) etter start av behandling er presentert i Tabell 11.

Tabell 11: Legemiddelkostnader (NOK) per pasient per år etter start av behandling. LIS priser inkl. mva og utan diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lenvima (lenvatinib)	██████	██████	██████	██████	██████
Nexavar (Sorafenib)	██████	██████	██████	██████	██████

Budsjettverknad

Dei estimerte budsjettverknadene ved innføring av metoden om ein berre tar omsyn til legemiddelkostnader (LIS-prisar, inkl. mva og utan diskontering) visast i Tabell 12.

Tabell 12: Legemiddelkostnader (NOK) ved aktuell indikasjon. LIS priser inkl. mva og utan diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lenvima (lenvatinib) tilrådd tatt i bruk	██████	██████	██████	██████	██████
Lenvima (lenvatinib) ikkje tilrådd tatt i bruk	██████	██████	██████	██████	██████
Budsjettverknad av tilråding	██████	██████	██████	██████	██████

Forventa samla budsjettverknad ved innføring av metoden som følge av legemiddelkostnader (LIS-prisar, inkl. mva og utan diskontering), oppfølging og monitorering og behandling av biverknader og terminalpleie er presentert i Tabell 13.

Tabell 13: Forventa samla budsjettverknad (NOK) ved aktuell indikasjon. LIS priser inkl. mva på legemiddelpriser og utan diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lenvima (lenvatinib) tilrådd tatt i bruk	████████	████████	████████	████████	████████
Lenvima (lenvatinib) ikkje tilrådd tatt i bruk	████████	████████	████████	████████	████████
Budsjettverknad av tilråding	████████	████████	████████	████████	████████

Basert på data og føresetnader over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med Lenvima (lenvatinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ██████████ NOK (inkl. mva med LIS prisar) i det femte budsjettåret. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Med maksimal AUP er budsjettkonsekvensane cirka 7 millionar NOK (inkl. mva) i det femte budsjettåret.

Konklusjon

Meirkostnaden per vunne QALY er [REDACTED] NOK (inkl. mva, med LIS-prisar) mot sorafenib (klinisk relevant komparator) og [REDACTED] mot støttebehandling (BSC). Legemiddelverket står ved vurderingane og konklusjonane publisert i 2016, men med nye, oppdaterte effektdata og nye prisar er IKER justert.

Legemiddelverket har revurdert grad av alvor: Absolutt prognosetap (APT) vart i førre metodevurdering berekna til ca. 14 QALYs; i oppdaterte berekningar er APT cirka 15 QALYs mot sorafenib og 16 QALYs mot BSC.

Legemiddelverket har revurdert uvissa: Uvissa knytt til effektestimata er i hovudsak knytt til korreksjon for overkryssing i dei uavhengige studiane og justering av pasientpopulasjonane i MAICen. Vidare meiner vi at føresetnaden om proporsjonal hasardrate i Cox regresjonsmodellen ikkje er oppfylt, og at desse estimata difor må tolkast med varsemd. I framskriving av totaloverleving var det marginale skilnader mellom dei ulike funksjonane.

Legemiddelverket har revurdert budsjettverknadene: Etter justering av legemiddelprisar og kostnader knytt direkte til behandling, er budsjettverknaden om lag [REDACTED] NOK (inkl. mva, LIS-pris, utan diskontering) i år fem.

Statens legemiddelverk, 30.10.2019

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutgreiarar
Tove Ragna Reksten
Silvia Herdlevær
Mathyn Vervaart
Ania Urbaniak

REFERANSAR

1. Statens legemiddelverk. 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). 2016 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lenvatinib%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>].
2. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(7):621-30.
3. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;384(9940):319-28.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen: Helsebiblioteket; 2017 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/skjoldbruskkjertelkreft/behandling-av-metastaserende-sykdom-livsforlengende-og-palliativ-behandling/medikamentell-kreftbehandling>].
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(2):228-47.
6. Kim JH, Min SJ, Jang HJ, Cho JW, Kim SH, Kim HS. Comparison of RECIST 1.0 and RECIST 1.1 in Patients with Metastatic Cancer: A Pooled Analysis. *Journal of Cancer*. 2015;6(4):387-93.
7. Kim JH. Comparison of the RECIST 1.0 and RECIST 1.1 in patients treated with targeted agents: a pooled analysis and review. *Oncotarget*. 2016;7(12):13680-7.
8. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2018;38(2):200-11.
9. Phillippo DM, Ades, A.E., Dias, S., Palmer, S., Abrams, K.R., Welton, N.J. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. . 2016.
10. Tremblay G, Pelletier C, Forsythe A, Majethia U. Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison And Survival Extrapolation In Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (Rai-Refractory Dtc): Updated Analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2015;18(7):A435.
11. European Medicines Agency. Assessment report Lenvima 2015 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003727/WC500188676.pdf].
12. Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2019;106:61-8.
13. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9318):1686-9.

Vedlegg 1 – Kommentarer frå produsent



Eisai thanks the Norwegian Medicines Agency (NoMA) for good collaboration and dialogue during this application process. Lenvatinib was approved by the European Commission in 2015 for the treatment of adult patients with progressive differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RR).

RR-DTC is a severe and aggressive disease, with a tendency to progress and metastasize. Sorafenib is approved by EMA for the treatment of RR-DTC and is considered the most relevant comparator treatment, as stated in the NoMA report. According to the most recent treatment guidelines issued by the Norwegian Directorate of Health (Helsedirektoratet) in 2017, Lenvima is recommended as a first line treatment and sorafenib as a second line treatment, indicating the academic preference for Lenvima as the 1st line multi-kinase inhibitor (MKI) in RR-DTC treatment (1).

Lenvima is an efficacious treatment, as shown through the pivotal clinical trial (SELECT) and the matched adjusted indirect comparison (MAIC), in a difficult to treat RR-DTC population. The pivotal clinical trial (SELECT) is a robust and well-conducted study in patients broadly representative of the population expected to be treated in Norway.

There is a clear efficacy advantage for Lenvima in comparison with sorafenib. Lenvima is associated with a lower hazard compared to sorafenib in terms of OS, OS adjusted for treatment crossover and PFS for both the Bucher indirect treatment comparisons and MAICs. This is consistent regardless of whether the comparison is made with either the SELECT intention to treat (ITT) population or using the subgroup of the SELECT ITT population that excludes patients who received a prior anti-VEGF therapy.

The HRs used in the economic analysis were based on the SELECT ITT population and included patients with prior VEGF therapy. The results from the MAIC for Lenvima in comparison to sorafenib demonstrate a hazard ratio (HR) of 0.86 (CI: 0.57-1.29) for unadjusted OS, 0.65 (CI: 0.40 – 1.07) for OS adjusted for crossover (RPSFT) and 0.45 for PFS (CI: 0.31 – 0.66). The DECISION trial did not include patients with a prior VEGF treatment. A MAIC using the subgroup of the SELECT patients who did not receive a prior VEGF therapy resulted in a lower HR for unadjusted OS of 0.77 (CI: 0.50, 1.19), OS adjusted for crossover (RPSFT) 0.55 (CI: 0.32, 0.93) and PFS 0.39 (0.26, 0.58) suggesting that Lenvima would be significantly more effective than sorafenib.

To investigate the appropriateness of using HRs to estimate long-term PFS and OS in the economic model, an assessment of the proportional hazards assumption was made by digitising (using GetData Graph Digitizer) reported Kaplan–Meier (KM) plots from the DECISION trial and plotting KM and log-cumulative hazard plots for intention-to-treat (ITT) and matched-adjusted Lenvima versus sorafenib. Approximately parallel lines in the log-cumulative hazard plots suggest that the proportional hazards assumption holds. For the economic model, gamma and exponential functions are deemed the best fitting for PFS and OS because these provide plausible visual fit to the observed data and also provide good statistical fit.

Lenvima offers a valuable treatment option to a patient population with severe disease and poor survival rates. With its statistically and clinically significant response rates in comparison to current standard of care, it can provide a meaningful benefit to patients, with limited budget impact.

Reference:

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med thyroideakreft - Helsedirektoratet [Internet]. [cited 2019 Oct 22]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/thyroideakreft-skjoldbruskkjertelkreft-handlingsprogram>