



## Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på [http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini\\_MTV/Mini\\_MTV.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf).

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 1. august 2015

Lægemidlets navn: **LENVIMA (Lenvatinib)**

### Kontaktperson:

Navn: Lars Bastholt

Institution: Onkologisk afd R, OUH

Stilling: Overlæge

Adresse: Sdr Boulevard 29, DK-5000 Odense C

Telefonnummer:: 6541 1738

E-mailadresse:lars.bastholt@rsyd.dk

### Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?
Udarbejdet af Lars Bastholt, på vegne af Dansk Thyroidea Cancer gruppe, repræsenteret ved overlæge Jens Bentzen, Onkologisk Afd, Herlev Hospital, Afd-læge Nicolai Andreasen, Onkologisk afd, Århus Sygehus, samt overlæge Lars Bastholt, Odense Universitets Hospital
2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?
Mini-MTV udarbejdet af de tre ovenfor anførte personer, som repræsenterer de tre danske afdelinger hvor patienter med differentieret thyroideacancer, der kan tilbydes denne behandling er i follow-up.

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
Til patienter med symptomgivende metastaserende differentieret thyroideacancer (DTC), som ikke kan behandles med kirurgi eller strålebehandling. EMAs vurdering og godkendt produktresumé vedlagt.
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
Der henvises hvert år i Danmark ca. 10-12 patienter med metastaserende DTC til onkologisk behandling. Det vil være relevant at vurdere denne patientgruppe mhp at tilbyde behandling med Lenvatinib. På grund af det lille antal patienter tilbydes denne vurdering og behandling i DK kun på Onkologisk afd R, OUH.
5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)
Nuværende standardbehandling i Danmark til denne patientgruppe er Sorafenib, som er EMA og KRIS godkendt på denne indikation. Der er ikke foretaget en "head-to-head" sammenligning imellem Sorafenib og Lenvatinib, men de fase III data, der foreligger for de to stoffer, viser, at Lenvatinib er mere effektivt end Sorafenib (begge studier er vedhæftet). Det vil derfor være naturligt, at vælge Lenvatinib som 1. linje behandling til denne patientgruppe. Sorafenib vil så være det naturlige som 2. linje behandling. Der foreligger ikke videnskabelig evidens for at den samlede effekt vil være større ved at starte med Lenvatinib og skifte til Sorafenib ved progression, sammenlignet med den modsatte sekvens. Det er derimod i flere studier sandsynliggjort, at der ikke er krydsresistens mellem de enkelte tyrosinkinase hæmmere, idet man har set sammenlignelig effekt mellem 1. og 2. linje behandling på de samme medikamenter. For Lenvatinibs vedkommende er effekten den samme ved 2. linje behandling som ved 1. linje behandling. Det fremgår af den videnskabelige publikation (appendix vedlagt som pdf-fil). Sorafenib studiet er et rent 1. linje studie. Det vil dog være mest naturligt at starte med det mest effektive medikament i 1. linje.
6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Der er publiceret ét fase III studie med Lenvatinib til den pågældende patientgruppe. Det er data fra dette studie, der danner baggrund for aktuelle ansøgning. Der findes ikke øvrige publicerede fase III studier omhandlende effekten af Lenvatinib til behandling af metastaserende DTC. Metaanalyser foreligger ikke

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidensniveau 1b

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Det pågældende fase III studie har inkluderet danske ptt. Inklusionskriterierne i dette studie vil være identiske med de kriterier vi vil opstille for at behandle disse patienter fremover.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

- Ptt med symptomgivende, metastaserende DTC, refraktær overfor behandling m Radiojod
- Metastaserende sygdom i progression
- Performance status 0-2
- Ingen (76%) eller max 2 (24%) tidligere linje behandling med tyrosinkinase-hæmmer for metastaserende DTC

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

I dette dobbeltblinde, placebokontrollerede randomiserede (2:1 randomisering) studie indgik 392 ptt, heraf 2 pt behandlet i Danmark. Studiet var opbygget med cross-over ved PD, hvilket vanskeliggør vurdering af effekten på overlevelsen. Ptt havde ikke tidligere (76%) eller maximal modtaget 1 linje tidligere behandling (24%) for radiojodresistent, metastaserende DTC.

Efter median follow-up på 17.1 mdr kunne man konstatere en signifikant forlængelse af den progressionsfrie overlevelse (PFS), som var det primære endepunkt, med en hazard ratio på 0.21 ( $p < 0.001$ ). Median PFS var hos Lenvatinib-behandlede patienter 18.3 mdr, sammenlignet med PFS i placebo-gruppen på 3.6 mdr. Til sammenligning så øgede Sorafenib den mediane PFS fra 5.8 mdr til 10.8 mdr

Blandt de sekundære endpoints kan nævnes en signifikant højere responserate i den behandlede arm (64.8% vs 1.5%, (odds ratio: 28.87,  $p < 0.001$ ). Til sammenligning øgede Sorafenib responseraten fra 0.5% på placebo til 12.2% ( $p < 0.0001$ ) i behandlingsarmen. Der er således en højsignifikant gevinst af Lenvatinib i forhold til Placebo, men også en meget sandsynlig øget gevinst af Lenvatinib i forhold til Sorafenib. Patienterne i Sorafenib studiet var udelukkende 1. linje patienter, mens 24% af patienterne i Lenvatinib studiet var 2. linje patienter.

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Safety analysen inkluderede alle patienter som indgik i studiet. I Lenvatinib gruppen oplevede 97% bivirkninger vs 60% i placebo-armen. 76% (Lenvatinib) vs 10% (placebo) oplevede toxicitet  $\geq$  grad 3.

Behandlingsrelaterede SAEs: 30.3% vs 6.1%

Hyppigste bivirkninger  $\geq$  grad 3 (Lenvatinib vs placebo):

- Hypertension 41.8% vs 2.3%
- Diare: 8.0% vs 0
- Fatigue: 9.2% vs 2.3%
- Proteinuri: 10.0 % vs 0
- Vægttab: 9.6% vs 0
- Behandlingsrelaterede dødsfald: 6 pt vs 0

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Ingen igangværende undersøgelser af Lenvatinib til behandling af metastaserende DTC

### Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Nej

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Det drejer sig om en gruppe af patienter med en metastaserende kræftsygdom som i mange tilfælde er langsomt voksende. Behandlingen er som anført forbundet med en del, også alvorlige bivirkninger. Det er derfor af stor vigtighed at udvælgelsen af patienter der bør tilbydes behandling skal baseres på en vurdering af sygdommens aggressivitet:

- væksthastighed vurderet på tumorvækst på flere sæt af CT-scanninger
- radiojod refraktær sygdom
- symptomer relateret til sygdommen

Denne udvælgelse kræver erfaring med behandling af disse meget sjældne patienter, og derfor bør behandlingen fortsat være centraliseret på én afdeling i Danmark.

### Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Personalet (læger og sygeplejersker) i ambulatoriet på behandlingsstedet på OUH har erfaring i at informere og administrere behandlingen.

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

Behandlingen kræver ikke særlige fysiske rammer og kan varetages i eksisterende onkologiske behandlingsafsnit.

17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?
Behandlingen er som tidligere anført allerede etableret på den onkologiske afdeling på OUH.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
Ingen
19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?
Der er aftalt centralisering af behandlingen af denne patientgruppe på et behandlingssted i DK. De afdelinger der varetager den primære behandling af ptt med DTC henviser ptt med metastaserende sygdom.

#### Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?
Der er ikke etableringsudgifter.
21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?
Der skønnes på landsplan at være ca.10 nye patienter per år som kunne være kandidater til behandling med Lenvatinib. Et typisk behandlingsforløb består af et ambulante fremmøde hver 4. uge til ordination af behandling og kontrol for bivirkninger. Gennemsnitlig behandlingstid estimeres til 12 mdr, vurderet ud fra median PFS og toxicitetsprofil .
22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?
Medicin: 55.614 kr. pr. patient per mdr. Hertil kommer udgifter evaluering CT-scanninger hver 3. mdr (5000 per sæt), EKG og blodprøver 500 kr per mdr Ved en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 12 mdr i 60% gennemsnitsdosis og 10 ptt per år vil de samlede udgifter løbe op i 4.004.208 kr per år.
23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?
Der forventes ikke at være merudgifter for andre sygehuse sektorer da disse patienter ved alvorlige bivirkninger indlægges på de behandlende onkologiske afdelinger til udredning og behandling.
24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?
Usikkerheden ved beregningerne er primært på behandlingsvarighed og gennemsnitsdosis som følge af dosisreduktioner sekundært til toxicitet

## Øvrige kommentarer

EMA godkendte 280515 Lenvatinib til behandling af patienter med metastaserende differentieret thyroideacancer

# Appendiks 1

## Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

### Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
  - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
  - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
  - EuroScan Database  
<http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
  - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library)  
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database  
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
  - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
  - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
  - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
  - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
  - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
  - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
  - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

**En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.**

### **Dokumentation af litteratursøgning**

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

### **Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur**

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)



## Appendiks 2

### Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetsanalyse.

D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.
---	---	--	---	---	---

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

## Appendiks 3

### Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) <sup>1</sup>
<p>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</p>	<p>Beskriv formålet med studiet, herunder effekt mål.</p> <p>For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.</p>	<p>Angiv studiets design.</p> <p>For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case- kontrol studie etc.</p> <p>Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</p>	<p>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</p>	<p>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</p>	<p>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</p>	<p>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater.</p> <p>For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</p>	<p>Angiv evidensniveau ifølge Appendiks 2.</p> <p>Vurder studiets interne validitet.</p>
<p>Schlumberger M et al: Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine Refractory Thyroid Cancer. NEJM 2015; 372:621-630</p>	<p>The primary objective of the trial was to determine whether Lenvatinib would prolong PFS, compared to placebo, in first or second line treatment of radioiodine refractory patients with metastatic DTC</p>	<p>Phase III, randomized, double-blind, placebo- controlled, 2:1 randomization</p>	<p>No info on exact study period in the scientific paper. At data cut-off (151113) median follow-up was 17.3 mths. 392 pts were randomized in a 2:1 fashion with placebo as control arm.</p>	<p>Pts above 18 yoa, with pathologically confirmed differentiated thyroid cancer, with evidence of radioiodine refractory metastatic disease in progression, were eligible for the study. 1 prior line with a tyrosine kinase inhibitor was allowed but not a demand.</p>	<p>Statistically significant improvements were observed in the primary endpoint of PFS. Median PFS was 18.3 mths in the Lenvatinib group and 3.6 mths in the placebo group. The HR for tumor progression in the Lenvatinib group was 0.21 (p&lt;0.001). Significantly improved response rate was also found: 64.8% vs 1.5% (p&lt;0.001)</p>	<p>Danish pts were included in the study and the study results are judged as directly transferable to Danish pts. The study design is strong and the results reported are remarkable, leading to a clear recommendation from a scientific point of view for approval as first line therapy.</p>	<p>Level 1b</p>

<sup>1</sup> Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

--	--	--	--	--	--	--	--