

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017_079

Tivozanib til
førstelinjebehandling av
avansert nyrecellekarsinom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

29-10-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Fotivda (tivozanib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av Fotivda i henhold til bestilling (ID2017_079: Tivozanib (Fotivda) til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk nyrecellekarsinom) og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av EUSA Pharma.

Bakgrunn

Fotivda er indisert til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom og til voksne pasienter som er inhibitor-naive overfor VEGFR og mTOR signaleringsvei i henhold til sykdomsprogresjon etter en tidligere cytokinbehandling for avansert nyrecellekarsinom. Denne metodevurderingen omhandler kun førstelinjebehandling. Den generelle kliniske effekten ved behandling av avansert nyrecellekarsinom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 250 -300 pasienter er aktuelle for førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

EUSA Pharma har levert inn en populasjonsjustert indirekte sammenligning (MAIC) hvor Fotivda sammenlignes med Sutent (sunitinib) og Votrient (pazopanib) i førstelinje. Den matchingbaserte analysen viser ingen signifikant forskjell i HR for PFS og OS eller median PFS og OS for Fotivda sammenliknet med Sutent og Votrient. Svakheter i innlevert analyse gjør imidlertid at resultatene er meget usikre.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om Fotivda har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Fotivda er kostnadseffektiv, kun om det har sammenlignbar effekt og sikkerhet som annen relevant førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener basert på innleverte analyser og dokumentasjon at det ikke er noe bevis for at Fotivda er mer effektiv enn Sutent eller Votrient for endepunktene PFS eller OS og at resultatene er meget usikre. I beste fall har Fotivda sammenliknbar effekt med disse legemidlene.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING	7
1.2 NYRECELLEKREFT.....	7
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	7
1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT RCC	8
1.4.1 <i>Behandling med tivozanib (Fotivda)</i>	8
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	8
1.4.3 <i>Komparator</i>	9
1.4.4 <i>Behandling med sunitinib (Sutent)</i>	9
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
2.1.1 <i>Indirekte sammenligning (MAIC)</i>	12
3 PICO.....	14
3.1 PASIENTPOPULASJON	14
3.2 INTERVENSJON	16
3.3 KOMPARATOR	16
3.4 UTFALLSMÅL.....	16
3.4.1 <i>Effekt</i>	16
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	20
4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING	21
REFERANSER.....	22
APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	23
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	27

LOGG

Bestilling:	<i>ID2017_079: Tivozanib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk nyrecellekarsinom</i>	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	EUSA Pharma	
Preparat:	Fotivda	
Virkestoff:	Tivozanib	
Indikasjon:	Tivozanib er indisert hos voksne pasienter som førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) og hos voksne pasienter som er inhibitor-naive overfor VEGFR og mTOR signaleringsvei i henhold til sykdomsprogresjon etter en tidligere cytokinbehandling for avansert RCC.	
ATC-nr:	L01XE34	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket		30-06-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		03-09-2018
Klinikere kontaktet for første gang		27-09-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		18-10-2018
Rapport ferdigstilt:		29-10-2018
Saksbehandlingstid:		56 dager
Saksutredere:	Randi Krontveit Helle Endresen	
Kliniske eksperter:	Oddbjørn Straume - Helse Vest Torgrim Tandstad - Helse Midt-Norge	
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

ORDLISTE

HR Hasard Ratio

ITC Indirect treatment comparison (indirekte sammenligning)

LIS Sykehusinnkjøp, divisjon Legemidler

MAIC Matching-Adjusted Indirect Comparison (populasjonsjustert indirekte sammenligning)

RCC Nyrecellekarsinom

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Tivozanib er en ny proteinkinase-hemmer til behandling av avansert nyrecellekarsinom. Legemiddelverket har vurdert om tivozanib har sammenlignbar effekt og sikkerhet som øvrig førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. I metodevurderingen vurderes kun indikasjonen knyttet til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

1.2 NYRECELLEKREFT

Nyrecellekarsinomer (RCC) er en histologisk heterogen gruppe svulster. Majoriteten er «klassisk» klarcellet karsinom og utgjør 70 % av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Cirka 25 % av alle pasienter med nyoppdaget nyrekreft har fjernmetastaser, oftest til lunger, skjelett, hjerne, binyrer og hud.

Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Historisk sett har ca. en tredjedel med nyrecellekrefte ikke blitt diagnostisert før de har utviklet metastaser. Dette er en gruppe pasienter med dårlige leveutsikter samlet sett og 5 års overlevelse er angitt å ligge mellom 0 og 20 %.

Nyrecellekarsinomene utgjør cirka 80–90 % av alle maligne nyresvulster, og cirka 2 % av det årlige antallet krefttilfeller i Norge. Cirka 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, og de fleste som blir diagnostisert med nyrecellekarsinom er mellom 60 og 80 år. Sykdommen er sjelden før 40-års alder. I løpet av de siste ti årene har antallet tilfeldige oppdagede svulster gradvis økt som et resultat av den økte bruken av moderne bildeundersøkelser. Likevel synes det å være en reell økning i insidensen av nyrecellekarsinom både i Europa og på verdensbasis (1).

Omtrent 250-300 pasienter er aktuelle for behandling med tivozanib årlig.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. EUSA Pharma har i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet, for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet med relevant komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT RCC

1.4.1 Behandling med tivozanib (Fotivda)

- Indikasjon
Tivozanib er indisert hos voksne pasienter som førstelinjebehandling av avansert RCC og hos voksne pasienter som er inhibitor-naive overfor VEGFR og mTOR signaleringsvei i henhold til sykdomsprogresjon etter en tidligere cytokinbehandling for avansert RCC.
- Virkningsmekanisme
Tivozanib er en proteinkinasehemmer som blokkerer potent og selektivt alle 3 vaskulære endoteliale vekstfaktorreseptorer (VEGFR), og har vist seg å blokkere ulike VEGF-induserte biokjemiske og biologiske responser *in vitro*. VEGF er en potent mitogen faktor som spiller en sentral rolle i angiogenesen og den vaskulære permeabiliteten til kreftvevene. Ved å blokkere VEGF-indusert VEGFR-aktivering, hemmer tivozanib angiogenese og vaskulær permeabilitet i tumorvev, noe som førte til hemming av tumorvekst *in vivo*.
- Dosering
Anbefalt dose tivozanib er 1340 mikrogram én gang daglig i 21 dager, etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode som utgjør en fullstendig behandlingssyklus på 4 uker.
Dette behandlingsskjemaet bør fortsettes frem til sykdomsprogresjon, eller til uakseptable bivirkninger opptrer.
- Bivirkninger
Sammenslåtte data fra 674 pasienter med avansert RCC som fikk tivozanib viser at den mest alvorlige bivirkningen er hypertensjon. De vanligste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad inkluderer hypertensjon (47,6 %), dysfoni (26,9 %), fatigue (25,8 %) og diaré (25,5 %).

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)» fra Helsedirektoratet (1). De nasjonale retningslinjene er under revurdering.

Aktuelle legemidler for pasienter med avansert nyrecellekarsinom er vist i tabellen under:

Behandlingslinje	Virkestoff	Handelsnavn	Virkningsmekanisme
Førstelinje	Sunitinib	Sutent	Multityrosinkinasehemmer (TKI) med hovedmål VEGFR-1, -2, og -3, samt PDGFR- α og - β .
Førstelinje	Pazopanib	Votrient	Multityrosinkinasehemmer (TKI) med hovedmål VEGFR-1, -2, og -3, samt

			PDGFR- α og - β , og stamcelle vekstfaktor reseptor (c-KIT).
Førstelinje	Bevacizumab + INF- α	Avastin + INF- α	Bevacizumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff målrettet mot VEGF, den viktigste pådriver for vaskulogenese og angiogenese, og inhiberer dermed bindingen av VEGF til sine reseptorer, VEGFR-1 og -2.
Førstelinje	Temsirolimus	Torisel	Selektiv hemmer av mTOR (mammalian target of rapamycin). Temsirolimus bindes til et intracellulært protein (FKBP-12), og protein-temsirolimuskomplekset bindes til og hemmer aktiviteten til mTOR som kontrollerer celledeling.

Retningslinjene anbefaler sunitinib som førstelinjebehandling for pasienter med metastatisk eller avansert nyrecancer med klarcellet histologi. Ved kontraindikasjoner for eller raskt innsettende intolerable bivirkninger under sunitinib behandling bør pasienten få tilbud om pazopanib. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at sunitinib og pazopanib er likestilte i norsk klinisk praksis.

Legemidler til førstelinjebehandling av metastatisk eller avansert RCC kjøpes inn av sykehusene gjennom et anbud. I LIS-avtale 1807h for onkologipreparater mot nyrekreft i perioden 01.02.2018 – 31.01.2019 – med opsjon til forlengelse til 30.04.2019 ble førstevalget sunitinib. De administrerende direktørene i helseregionene har vedtatt å benytte LIS spesialistgruppes anbefalinger som instruks i egne helseforetak. Instruksen betyr at rimeligste alternativ skal velges blant de ulike behandlingsalternativene. Der spesialistgruppen har foretatt en rangering skal førstevalg benyttes i oppstart av behandling. Dersom rimeligste alternativ ikke kan brukes av medisinske årsaker, skal det begrunnes i pasientens journal.

1.4.3 Komparator

Sunitinib og pazopanib er likestilte i klinisk praksis og komparator avhenger av hvilket legemiddel som blir førstevalg i LIS-avtale 1807h for onkologipreparater mot nyrekreft. Basert på avnittene over mener Legemiddelverket at nåværende anbudsvinner sunitinib i hovedsak vil være den mest relevante komparatoren.

1.4.4 Behandling med sunitinib (Sutent)

- Indikasjon

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

Sutent er indisert for behandling av ikke-opererbar og/eller metastatisk malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) hos voksne etter at behandling med imatinib har sviktet på grunn av resistens eller intoleranse.

Pankreatisk neuroendokrin tumor (pNET)

Sutent er indisert for behandling av ikke-opererbar eller metastatisk, veldifferensiert pankreatisk neuroendokrin tumor (pNET) med sykdomsprogresjon hos voksne.

Relevant indikasjon for denne metodevurderingen:

Metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC)

Sutent er indisert for behandling av avansert/metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC) hos voksne.

- **Virkningsmekanisme**
Sunitinib hemmer flere reseptortyrosinkinaser (RTK) som er involvert i tumorvekst, neoangiogenese og metastatisk progresjon av kreft.
- **Dosering**
For GIST og MRCC er anbefalt dose sunitinib 50 mg tatt oralt én gang daglig i 4 påfølgende uker etterfulgt av en 2 ukers hvileperiode (4/2-kur). Dette utgjør en fullstendig syklus på 6 uker.
- **Bivirkninger**
De mest alvorlige bivirkningene forbundet med sunitinib, enkelte med dødelig utfall, er nyresvikt, hjertesvikt, lungeemboli, gastrointestinal perforasjon og blødninger. De vanligste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad omfatter redusert appetitt, smaksforstyrrelser, hypertensjon, fatigue, gastrointestinale forstyrrelser (dvs. diaré, kvalme, stomatitt, dyspepsi og oppkast), misfarging av huden og palmar-plantar erytrodysestesi syndrom.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtale (3).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Tivozanib fikk markedsføringstillatelse i Norge 24-08-2017 til behandling av avansert RCC. Dokumentasjon for sikkerhet og effekt ved godkjenning av tivozanib er basert på den pivotale studien TIVO-1 (4).

EUSA Pharma har utført et litteratursøk med formål å finne relevante studier for å vise kliniske effekt og sikkerhet av tivozanib sammenlignet med andre relevante komparatorer som sunitinib og pazopanib til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk RCC. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert, men det er ikke disse studiene som danner grunnlaget for den naive sammenligningen som opprinnelig ble sendt inn. Legemiddelverket etterspurte en indirekte sammenligning for å belyse effekt og sikkerhet av tivozanib versus sunitinib. EUSA Pharma har i den forbindelse levert en justert indirekte sammenligning (MAIC).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert i litteratursøket, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 1: Oversikt over relevante innsendte studier

Studie	TIVO-1 (4)	COMPARZ (5)
Design	Randomisert, multisenter, åpen fase III studie	Randomisert, multisenter, åpen fase III studie
Pasientpopulasjon	517 pasienter med avansert RCC pasienter (klarcellet histologi) både behandlingsnaive og tidligere behandlet med immun-, kjemo- eller hormon-terapi	1110 pasienter med metastatisk RCC (klarcellet histologi), behandlingsnaive
Intervensjon	Tivozanib 1,5 mg ¹ én gang daglig i 3 uker etterfulgt av én uke behandlingspause	Pazopanib 800 mg én gang daglig
Sammenlikning	Sorafenib 400 mg to ganger daglig	Sunitinib 50 mg én gang daglig for 4 uker etterfulgt av 2 uker behandlingspause
Primært utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) inkludert uavhengig vurdering av radiologi	Progresjonsfri overlevelse (PFS) inkludert uavhengig vurdering av radiologi
Sekundære utfallsmål	Total overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), bivirkninger, nyre-spesifikke symptomer og helse relatert livskvalitet (HRQoL)	Total overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), bivirkninger, helse relatert livskvalitet (HRQoL) og bruk av helse ressurser

Legemiddelverkets vurdering

TIVO-1 studien er en åpen, multisenter, fase III studie. Sorafenib er inkludert som sammenligningsalternativ for å evaluere effekt og sikkerhet av tivozanib. Behandlingsarmene i studien var velbalanserte med unntak av ECOG status, hvor det var flere pasienter i ECOG status 0 i sorafenibarmen.

¹ 1,5 mg tivozanib hydroklorid tilsvarer 1,34 mg tivozanib fri base.

Det var også flere pasienter med gunstig MSKCC skår og færre organer involvert i metastaser i sorafenib-armen. Det var tillatt med overkrysning fra sorafenib-armen ved progresjon i forlengelsesdelen av studien.

Studien COMPARZ er en åpen, multisenter, fase III studie. Studien hadde som mål å vise non-inferior av pazopanib mot sunitinib med hensyn til endepunktet PFS. God randomiseringsprosedyre sikret at studien hadde velbalanserte behandlingsarmer.

Begge studiene benyttet relevante og anerkjente utfallsmål.

2.1.1 Indirekte sammenlikning (MAIC)

Aktuell komparator for behandlingsnaive pasienter med avansert RCC i Norge er sunitinib og til dels pazopanib. Dirkte sammenliknende studier mellom tivozanib og sunitinib/pazopanib finnes ikke per i dag, og det ble gjort en indirekte sammenlikning. EUSA Pharma leverte en ikke forankret MAIC mellom tivozanib-armen i TIVO-1 og hhv. sunitinib- og pazopanib-armene i COMPARZ for PFS og OS. Endepunkter relatert til bivirkninger ble ikke inkludert i analysen.

EUSA Pharma viser til at TIVO-1 og COMPARZ studiene er relativt like mhp design, inklusjon- og eksklusjonskriterier og slik sett er sammenliknbare.

I TIVO-1 var det en åpen forlengelse av studien (etter 2 års oppfølging) hvor pasienter i sorafenib-armen kunne bytte til tivozanib ved progresjon. EUSA Pharma mener dermed at standard metoder (som NMA og MTC) for indirekte sammenlikninger ikke er egnet i dette tilfellet hovedsakelig fordi de mener standard metoder ikke kan korrigere for ulikheter i baseline pasientkarakteristika og behandling i neste linje. EUSA Pharma hevder at en populasjonsjustert indirekte sammenlikning som MAIC vil gi mer troverdige resultater for OS i dette tilfellet begrunnet med følgende:

- en mer målrettet sammenlikning og gir et bilde av hvilke effekter man ville funnet hvis de to intervensjonene hadde bli undersøkt i én studie.
- metoden avhenger ikke av sammenlikningen mot sorafenib i TIVO-1
- metoden tillater korreksjon for heterogenitet (korrigere for ulikheter i baseline og for målrettet påfølgende behandling nestelinje behandling) og analysen blir dermed troverdig og robust
- metoden er ikke avhengig av proporsjonal hasard

Siden TIVO-1 og COMPARZ ikke har en felles komparatorarm, ble det gjort en ikke-forankret MAIC. Produsenten leverte en MAIC hvor individuelle pasientdata fra de behandlingsnaive pasientene i TIVO-1 ble matchet med aggregerte data fra COMPARZ-studien. Karakteristika som ble matchet var alder, kjønn, antall steder med metastaser og MSKCC skår. Utfallsmål var PFS og OS. Relativ effekt er beregnet som hasard ratio (HR) med tilhørende 95 % konfidensintervall. Matchingalgoritmen og digitalisering og rekonstruksjon av KM kurver for sunitinib og pazopanib er beskrevet.

Svakhetene ved MAIC og mulighet for samt størrelsesorden av bias ved en MAIC og spesielt en ikke-forankret MAIC ble ikke belyst.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener EUSA Pharmas argumenter for å anvende MAIC i stedet for standard metoder som NMA/MTC/ITC i liten grad belyser og diskuterer hvor biased en populasjonsjustert indirekte sammenlikning som MAIC kan være spesielt mhp prognostiske og effektmodifiserende faktorer det ikke er kontrollert for. For indirekte sammenlikning av tivozanib vs. sunitinib og pazopanib er det mulig å gjøre både ITC (for visse endepunkter) og NMA. Legemiddelverket mener disse analysene kunne vært gjort som sensitivitetsanalyser i tillegg til populasjonsjustert analyse.

I analysen til EUSA Pharma er det begrunnet hvilke effektmodifiserende og prognostiske faktorer som skal kontrolleres for basert på tilbakemelding fra kliniske rådgivere. I en ikke-forankret MAIC skal alle mulige prognostiske og effektmodifiserende faktorer kontrolleres for. Det er ingen diskusjon rundt mulighet for at det finnes faktorer som ikke er kontrollert, men produsenten hevder alle tilgjengelige er kontrollert for. Studiene i analysen har ulik oppfølgingstid, noe ulik vurdering av tumorrespons, ulikheter i vurdering av pasientstatus som kan introdusere bias. Informasjon om antall pasienter som ble tilordnet en null-vekt i matchingsprosessen mangler.

Omfanget av bias pga ubalanse i kovariater det ikke er kontrollert for er ikke beregnet eller diskutert, og analyseresultatene er usikre. Dermed tolker Legemiddelverket resultatene slik at:

- grad av bias er ukjent
- grad av bias trolig betydelig
- grad av bias kan være større enn de effektene som estimeres i analysen

Sensitivitetsanalyser kan brukes til delvis vurdering av grad av bias, men dette mangler. Ved matching og påfølgende indirekte sammenlikning via MAIC, skal det vurderes om den matchede populasjonen er representativ for målpopulasjonen i Norge. Matching er gjort for et fåtall variabler og medfører relativt små endringer i pasientkarakteristika. Det antas at populasjonen er representativ for norsk klinisk praksis og til tross for usikkerhetene i analysene, vurderer Legemiddelverket resultatene av den indirekte sammenlikningen videre i denne metodevurderingen, se kapittel 3.

Det er ikke gjort sammenlikning av bivirkninger mellom tivozanib og sunitinib/pazopanib.

Legemiddelverket mener dette kunne vært inkludert i MAIC og evt. også gjennomført en ITC ved hjelp av SWITCH studien (6).

Pågående studier

Det pågår ingen studier med tivozanib for tiden.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder førstelinjebehandling av pasienter med avansert RCC. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med nevner at relativt mange yngre pasienter blir diagnostisert med nyrekreft. Alder ved diagnosetidspunktet for nyrecellekarsinom i Kreftregisteret tyder også på dette. Kliniske eksperter anslår at gjennomsnittsalder for pasienter med avansert RCC er 65 år. Fordelingen av pasienter i hht MSKCC «favourable», «intermediate» og «poor» i norsk klinisk praksis er om lag 20 %, 50 % og 30 % ifølge kliniske eksperter.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika for pasienter i studien COMPARZ og de aktuelle behandlingsnaive pasientene i TIVO-1 er gjengitt i tabellen under.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 2: Baseline karakteristika i studiene TIVO-1 og COMPARZ

Study	COMPARZ ³ (NCT00720941)		TIVO-1 treatment-naïve subgroup ^{1,8} (NCT01030783)	
Stage of RCC	Advanced or metastatic		Recurrent or metastatic	
Type of RCC	CC		CC	
Prior systemic therapies	0		0	
Treatment groups	Pazopanib	Sunitinib	Tivozanib	Sorafenib
N randomised	557	553	181	181
Median age, years (range)	61 (18-88)	62 (23-86)	59 (23-83)	59 (23-85)
Male (%)	71	75	74	75
Ethnicity (white, %)	NR	NR	96	97
MSKCC (%)				
Favourable	27	27	27	33
Intermediate	58	59	67	62
Poor	12	9	7	5
Performance status (%)	KPS 90-100: 75 70-80: 25	KPS 90-100: 76 70-80: 24	ECOG 0: 47 1: 53 2: 0	ECOG 0: 52 1: 48 2: 0
Number of metastatic organs/sites (%)	Organ 1: 21 2: 37 ≥3: 42	Organ 1: 20 2: 37 ≥3: 44	Organ 1: 29 ≥2: 71	Organ 1: 36 ≥2: 64
Common metastases (%)				
Lung	76	77	82	79
Lymph	40	45	70	65
Bone	20	15	23	20
Liver	15	20	26	19
Prior nephrectomy (%)	82	84	100	100
CC: Clear cell variant of renal cell carcinoma, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KPS: Karnofsky Performance Scale, MSKCC: Memorial Sloane Kettering Cancer Center Risk Score, NR: Not reported				

Legemiddelverkets vurdering

Inkluderte pasienter i studiene er noe yngre enn pasienter i klinisk praksis mens kjønnsfordelingen samsvarer med det man kan se i norsk klinisk praksis. Fordelingen av pasienter i ulike risikogrupper (MSKCC) er noe forskjellig fra studiene og klinisk praksis ved at det i studiene er færre inkluderte pasienter i risikogruppen «poor». I klinisk praksis vil en del av pasientene i risikogruppen «poor» være for dårlig til å starte tumorrettet behandling og således er det ikke vesentlig forskjell mellom studiepopulasjonene og populasjonen i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen er tilstrekkelig lik den populasjonen som er forventet vil være aktuell for behandling med tivozanib.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Preparatomtalen anbefaler 1340 mcg tivozanib én gang daglig i 21 dager, etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode som utgjør en fullstendig behandlingssyklus på 4 uker. Dette behandlingsskjemaet bør fortsettes frem til sykdomsprogresjon, eller til uakseptable bivirkninger opptrer.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I TIVO-1 ble tivozanib administrert i en 4-ukers syklus, hvor 1340 mcg tivozanib ble gitt én gang daglig i 3 uker etterfulgt av én uke pause. Dosereduksjon til 890 mcg daglig og pauser var tillatt i studien dersom bivirkninger av grad 3 eller 4 oppstod.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at dosering og behandlingsvarighet av tivozanib er representativt for slik tivozanib vil bli brukt i klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I klinisk praksis benyttes både sunitinib og pazopanib og de er likestilt med tanke på effekt og sikkerhet. I gjeldende LIS-avtale er det sunitinib som er førstevalget for pasienter med metastatisk eller avansert RCC.

Innsendt klinisk dokumentasjon

På forespørsel fra Legemiddelverket har EUSA Pharma gjort en justert indirekte sammenligning (MAIC) der tivozanib sammenlignes med sunitinib. EUSA Pharma har også levert en sammenligning mot pazopanib.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar innsendt MAIC med relevant komparator sunitinib.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon - indirekte sammenlikning (MAIC)

I den indirekte sammenlikningen mellom tivozanib og sunitinib/pazopanib var det kun de behandlingsnaive pasientene fra TIVO-1 som ble inkludert. Tabellen under viser baseline pasientkarakteristika for denne gruppen pasienter i TIVO-1 før og etter matching mot COMPARZ. Det var anvendt ulike versjoner av MSKCC skår i TIVO-1 og COMPARZ, hvor det i sistnevnte var anvendt en versjon som tok hensyn til skillet mellom ECOG status 0 og 1. ESA Pharma gjorde en post hoc analyse av TIVO-1 dataene og rekatégoriserte MSKCC for å kunne sammenlikne denne variabelen mellom de to studiene. ECOG som separat variabel ble dermed fjernet. Nefrektomi ble ikke inkludert fordi alle pasientene i TIVO-

1 var nefrektomt. Tid fra diagnosetidspunkt ble heller ikke inkludert siden denne informasjonen manglet i COMPARZ. EUSA Pharma hevder pasientene i COMPARZ hadde dårligere prognose enn i TIVO-1 fordi flere pasienter i COMPARZ hadde dårlig MSKCC skår og >1 metastaselokalisasjon.

Tabell 3 Baseline pasientkarakteristika fra TIVO-1 før og etter matching mot COMPARZ

Baseline characteristics ^a	TIVO-1 trial		COMPARZ trial		COMPARZ trial
	(Tivozanib)	(Tivozanib)	(Pazopanib)	(Tivozanib)	(Sunitinib)
	Pre-match	Post-match	As reported	Post-match	As reported
Median age (years)					
	59	61	61	62	62
Gender, (%)					
Male	74.03	71	71	75	75
Female	25.97	29	29	25	25
Number of metastatic sites, (%)					
1	29.28	21	21	20	20
2	37.57	37	37	37	37
≥ 3	33.15	42	42	43	43
MSKCC risk category, (%)					
Favourable	26.52	28	28	28	28
Intermediate	66.85	60	60	62	62
Poor	6.63	12	12	10	10
Subsequent treatment with targeted therapy^b					
	48.61	55	55	54	54

Notes:

^a Reported as percentages in the table

^b The subsequent treatment with targeted therapy has only been used as covariate for the OS analysis

I tabellen under vises estimerte HR og median PFS med tilhørende konfidensintervall (KI) fra den indirekte sammenlikningen av tivozanib med hhv. sunitinib- og pazopanib-armen fra COMPARZ. Resultatene viser at KI for HR omfatter 1 og KI for median overlapper hverandre og dermed ingen mereffekt på PFS for tivozanib vs, hverken sunitinib eller pazopanib.

Tabell 4 HR for PFS og median PFS før og etter matching

Comparison	Before matching HR (95% CI)	After matching HR (95% CI)
Tivozanib versus pazopanib	0.85 (0.682-1.06)	0.793 (0.628-1.002)
Tivozanib versus sunitinib	0.904 (0.724-1.128)	0.81 (0.63-1.031)
	Median PFS (Months)	95% CI
Tivozanib versus pazopanib		
Median PFS for tivozanib before matching	12.75	9.13-15.8
Median PFS for tivozanib after matching	13.04	9.20-16.7
Median PFS for pazopanib	8.55	3.35-11
Tivozanib versus sunitinib		
Median PFS for tivozanib before matching	12.75	9.13-15.8
Median PFS for tivozanib after matching	14.69	9.66-16.7
Median PFS for sunitinib	9.34	8.44-11.3

I tabellen under vises estimerte HR og median OS med tilhørende konfidensintervall (KI) fra den indirekte sammenlikningen av tivozanib med hhv. sunitinib- og pazopanib-armen fra COMPARZ. Resultatene viser at KI for HR omfatter 1 og KI for median overlapper hverandre og dermed ingen mereffekt på OS for tivozanib vs. hverken sunitinib eller pazopanib. I denne analysen har EUSA Pharma inkludert påfølgende behandling som kovariat.

Tabell 5 HR for OS og median OS før og etter matching

Comparison	Before matching HR (95% CI)	After matching HR (95% CI)
Tivozanib versus pazopanib	1.15 (0.916-1.455)	1.008 (0.781-1.299)
Tivozanib versus sunitinib	1.09 (0.872-1.385)	0.981 (0.763-1.262)
	Median OS (Months)	95% CI
Tivozanib versus pazopanib		
Median OS for tivozanib before matching	27.1	21.6-33
Median OS for tivozanib after matching	30.0	23.5-NR
Median OS for pazopanib	28.6	25.6-36.7
Tivozanib versus sunitinib		
Median OS for tivozanib before matching	27.1	21.6-33
Median OS for tivozanib after matching	29.9	22.5-NR
Median OS for sunitinib	29.1	25.4-33.3

EUSA Pharma viser fordelingen av vektor tilordnet tivozanib-pasienter etter matching og effektiv utvalgsstørrelse som kvalitetsjekk på om populasjonene er sammenliknbare. Effektiv utvalgsstørrelse

etter matching var om lag 80 % av opprinnelig som angitt i tabellen nedenfor. Fordelingen av vekter var noe skjev men variasjonen var moderat.

Tabell 6 Effektiv utvalgsstørrelse fra TIVO-1

	Number of patients pre-matching	Number of patients post-matching
PFS		
Matching based on pazopanib patients baseline characteristics	181	144.77 (80%)
Matching based on sunitinib patients baseline characteristics	181	132.6 (73.2%)
OS		
Matching based on pazopanib patients baseline characteristics	181	143.48 (79.2%)
Matching based on sunitinib patients baseline characteristics	181	132.08 (72.9%)

Legemiddelverkets vurdering

Resultatene indikerer at for PFS og OS er tivozanib likeverdig med sunitinib og pazopanib for denne pasientpopulasjonen. Effektiv utvalgsstørrelse etter matching er om lag 80 % av opprinnelig hvilket tyder på at estimatene ikke er basert på et svært begrenset antall pasienter.

Imidlertid er omfanget av bias pga ubalanse i kovariater det ikke er kontrollert for ikke beregnet eller diskutert, og analyseresultatene er usikre. Det er også svært ulik oppfølgingstid i studiene. Dermed tolker Legemiddelverket resultatene slik at:

- grad av bias er ukjent
- grad av bias trolig betydelig
- grad av bias kan være større enn de effektene som estimeres i analysen

Dessuten mangler komparativ vurdering av bivirkninger forbundet med tivozanib vs. sunitinib og pazopanib. Legemiddelverket har undersøkt dette basert på vurderingen i Scottish Medicines Consortium (SMC) (7) som EUSA Pharma refererer til i dokumentasjonen innsendt til Legemiddelverket:

“The company also provided Bayesian MTCs of five AEs of interest (diarrhoea, hand-foot syndrome, anaemia, asthenia/fatigue and hypertension) for tivozanib, pazopanib and sunitinib. The only comparison that produced an odds ratio with credible intervals that did not include one was the comparison of tivozanib with sunitinib in hand foot syndrome, which favoured tivozanib. For all other comparisons the credible intervals were wide, making it difficult to assess the true value of these comparisons.”

Legemiddelverket mener basert på innleverte analyser og dokumentasjon at det ikke er noe bevis for at tivozanib er mer effektiv enn sunitinib eller pazopanib for hverken PFS eller OS og at resultatene er meget usikre. I beste fall har tivozanib sammenliknbar effekt.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Følgende tabell oppsummerer de vanligste bivirkningene

Tabell 7: Bivirkninger $\geq 10\%$ i førstelinje sammenslått resultat av førstelinjestudiene

Total tivozanib (n=674) n (%)			AV-951-09-301			
			Tivozanib arm (n=259) n (%)		Sorafenib arm (n=257) n (%)	
	Grade 1-4	Grade 3-4	Grade 1-4	Grade 3-4	Grade 1-4	Grade 3-4
Any adverse event	620 (92)	397 (59)	238 (92%)	166 (64)	249 (97)	181 (70)
Hypertension	321 (48)	155 (23)	116 (45)	68 (26)	91 (35)	46 (18)
Dysphonia	181 (27)	<1%	55 (21)	<1%	12 (5)	<1%
Fatigue	174 (26)	37 (6)	53 (21)	14 (5)	41 (16)	9 (4)
Diarrhoea	172 (26)	15 (2)	63 (24)	6 (2)	85 (33)	16 (7)
Asthenia	120 (18)	36 (5)	44 (17)	10 (4)	44 (17)	7 (3)
Dyspnoea	110 (16)	25 (4)	31 (12)	5 (2)	22 (9)	5 (2)
Nausea	103 (15)	<1%	34 (13)	<1%	19 (7)	<1%
Back pain	101 (15)	17 (3)	38 (15)	8 (3)	21 (8)	4 (2)
Cough	86 (13)	<1%	23 (9)	<1%	18 (7)	<1%
Weight decreased	82 (12)	8 (1)	49 (19)	7 (3)	54 (21)	10 (4)
Stomatitis	81 (12)	<1%	30 (12)	<1%	23 (9)	<1%
PPE syndrome	74 (11)	10 (2)	36 (14)	5 (2)	139 (54)	43 (17)
Headache	71 (11)	<1%	23 (9)	<1%	11 (4)	<1%
Decreased appetite	70 (10)	<1%	28 (11)	<1%	24 (9)	<1%

Legemiddelverkets vurdering

Det er ikke sendt inn dokumentasjon som sammenligner bivirkninger mellom tivozanib og sunitinib eller pazopanib. Legemiddelverket har derfor ikke hatt mulighet til å vurdere dette. EUSA Pharma har i sin innleverte ITC henvist til SMC sin vurdering av bivirkninger, Legemiddelverket har sett på denne. Som beskrevet over har SMC vurdert at det er vanskelig å trekke noen konklusjon av sammenligningen (ITC) mellom bivirkningene av de ulike legemidlene (7). Legemiddelverket har ingen annen dokumentasjon å legge til grunn og gjør samme vurdering som SMC.

4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING

Effekten av tivozanib er dokumentert i den randomiserte åpne fase III studien TIVO-1 hvor tivozanib er sammenliknet med sorafenib. En relevant økning av PFS ved behandling med tivozanib ble vist i studien, mens en forlengelse av OS ikke ble vist.

Relevant komparator i norsk klinisk praksis er sunitinib og til dels pazopanib, og relativ effekt av tivozanib sammenliknet med både sunitinib og pazopanib ble vist i en populasjonsjustert indirekte sammenlikning. Basert på innleverte analyser og dokumentasjon er det ikke noe bevis for at tivozanib er mer effektiv enn sunitinib eller pazopanib for hverken PFS eller OS. Resultatene er meget usikre. I beste fall har tivozanib sammenliknbar effekt. Det er ikke sendt inn dokumentasjon som sammenligner bivirkninger mellom tivozanib og sunitinib eller pazopanib. Legemiddelverket har derfor ikke hatt mulighet til å vurdere dette. EUSA Pharma har i sin innleverte ITC henvist til SMC sin vurdering av bivirkninger, Legemiddelverket har sett på denne. SMC har vurdert at det er vanskelig å trekke noen konklusjon av sammenligningen (ITC) mellom bivirkningene av de ulike legemidlene (7). Legemiddelverket har ingen annen dokumentasjon å legge til grunn og gjør samme vurdering som SMC.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med tivozanib er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen har ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tivozanib for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn komparatorene sunitinib og pazopanib, kan rettferdiggjøre at tivozanib kan ha en høyere pris enn de innførte behandlingsalternativene.

Statens legemiddelverk, 29-10-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Randi Krontveit
Helle Endresen
saksutredere

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft 2015 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-nyrecellekreft>].
2. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale for Fotivda 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf].
3. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale for Sutent 2017 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sutent-epar-product-information_no.pdf].
4. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(30):3791-9.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):722-31.
6. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *European urology*. 2015;68(5):837-47.
7. Consortium SM. Fotivda 2018 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tivozanib-fotivda-fullsubmission-smc133518/>].

APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytt gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og

fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

EUSA Pharma agree that indirect comparative data is associated with a degree of uncertainty compared to head to head studies.

Unfortunately, no head to head studies exists comparing tivozanib with sunitinib or pazopanib. Hence, an indirect comparison is needed in order to compare tivozanib with sunitinib and pazopanib, which are the treatment options currently used in Norway in mRCC.

EUSA have submitted a naïve comparison of the pivotal trials for each of the three products, two published systematic literature reviews and network meta analyses (NMA) (published by Larkin et al, 2015; Lacovelli et al, 2016) as well as a matched adjusted indirect comparison (MAIC).

All this evidence supports the overall conclusion that the treatment effect of tivozanib is comparable to that of sunitinib and pazopanib (no statistically significant differences). This is in line with the conclusion reached by agencies in several countries (e.g. TLV in Sweden, SMC in Scotland).

The published systematic literature reviews/NMA and the MAIC does not include a comparison of the tolerability profile of the three products. A naïve comparison of the safety profile suggests that diarrhea, fatigue and hand and foot syndrome (HFS) seems to be less prevalent among patients treated with tivozanib than among patients treated with sunitinib or pazopanib. On the other hand, hypertension seemed to be more prevalent among patients treated with tivozanib than among patients treated with sunitinib or pazopanib. As noted by Norwegian Medicines Agency, a Bayesian mixed treatment comparison (MTC) of adverse events was submitted to and reviewed by Scottish Medicines Consortium (SMC) in Scotland (SMC, 2018). The only comparison that produced an odds ratio with 95% credible intervals that did not include one was the comparison of tivozanib with sunitinib in hand foot syndrome, which favored tivozanib. For all other comparisons the credible intervals were wide, making it difficult to assess the true value of these comparisons (SMC, 2018).

Hence, based on the available evidence it seems that the efficacy of tivozanib does not differ significantly from that of sunitinib or pazopanib. Furthermore, the safety profile for tivozanib may differ to some extent from the safety profile for sunitinib and pazopanib, but it is only with respect to HFS significant differences in the safety profile can be established (HFS is less prevalent among patients treated with tivozanib than among patients treated with sunitinib).

References

Iacovelli, R., E. Verri, M. Cossu Rocca, G. Aurilio, D. Cullura, M. Santoni, O. de Cobelli and F. Nole, 2016. Is there still a role for sorafenib in metastatic renal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of sorafenib over other targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 99: 324-331.

Larkin, J., A. Paine, G. Foley, S. Mitchell and C. Chen, 2015. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 16(13): 1915-1927.

SMC. Fotivda (tivozanib). Advice. 2018. Available at: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tivozanib-fotivda-fullsubmission-smc133518/> (accessed October 23rd 2018)