
TIVOZANIB (FOTIVDA)

RENALCELLEKARCINOM

OPSUMMERING

Baggrund

Tivozanib (Fotivda) er et lægemiddel, der er indiceret til 1.-linje behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende renalcellekarcinom (mRCC). Ca. 300 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af EUSA Pharma.

Analyse

I analysen estimeres de gennemsnitlige omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne forbundet med behandling med tivozanib (Fotivda) til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende renalcellekarcinom (mRCC). I analyserne sammenlignes behandling med tivozanib (Fotivda) med behandling med pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent®).

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på tivozanib (Fotivda), sunitinib (Sutent®) og pazopanib (Votrient).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, som Amgros vurderer er mest sandsynligt er de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med tivozanib (Fotivda) sammenlignet med behandling med sunitinib (Sutent®) og pazopanib (Votrient) på hhv. 44.000 DKK og 85.000 DKK.

Analysens resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med prisen på tivozanib (Fotivda). Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af tivozanib (Fotivda) som standardbehandling vil være ca. 23 mio. DKK per år.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med tivozanib (Fotivda) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med sunitinib (Sutent®) og pazopanib (Votrient). Meromkostningerne drives primært af prisen på tivozanib (Fotivda). Hvis der tages højde for dosisreduktion, vil meromkostningerne for tivozanib (Fotivda) øges.

Liste over forkortelser

| | |
|------|---|
| AIP | Apotekernes indkøbspris |
| DKK | Danske kroner |
| DRG | Diagnose Relaterede Grupper |
| mRCC | Renalcellekarcinom |
| PFS | Progressionsfri overlevelse (progression free survival) |

INDHOLD

| | |
|-------------------------|----------|
| Opsummering | 2 |
| Liste over forkortelser | 3 |

| | |
|--|----------|
| 1 Baggrund | 6 |
| 1.1 Problemstilling | 6 |
| 1.2 Patientpopulation | 6 |
| 1.3 Behandling med tivozanib (Fotivda) | 6 |
| 1.3.1 Komparator | 6 |
| 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål | 7 |

| | |
|--|----------|
| 2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse | 7 |
| 2.1 Model, metode og forudsætninger | 7 |
| 2.1.1 Modelbeskrivelse | 7 |
| 2.1.2 Analyseperspektiv | 7 |
| 2.2 Følsomhedsanalyser | 9 |

| | |
|----------------------------------|-----------|
| 3 Resultater | 10 |
| 3.1 Ansøgers hovedanalyse | 10 |
| 3.1.3 Amgros' følsomhedsanalyser | 10 |

| | |
|---|-----------|
| 4 Budgetkonsekvenser | 12 |
| 4.1 Ansøgers estimater | 12 |
| 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel | 12 |
| 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser | 12 |

| | |
|---------------------|-----------|
| 5 Diskussion | 14 |
|---------------------|-----------|

| | |
|---------------------|-----------|
| 6 referencer | 15 |
|---------------------|-----------|

LOG

| Ansøgning | |
|------------------|--------------------|
| Lægemiddelfirma: | EUSA Pharma |
| Handelsnavn: | Fotivda |
| Generisk navn: | Tivozanib |
| Indikation: | Renalcellekarcinom |
| ATC-kode: | L01XE34 |

| Proces | |
|---|--|
| Ansøgning modtaget hos Amgros: | 31-01-2019 |
| Endelig rapport færdig: | 20-02-2019 |
| Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning: | 20 dage |
| Arbejdsgruppe: | Lianna Christensen Line Brøns Louise Greve Dal Mark Friborg Pernille Winther Johansen |

| Priser |
|--|
| <p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p> |

1 BAGGRUND

Tivozanib (Fotivda) er indiceret til 1.-linje behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende renalcellekarinom (mRCC). EUSA Pharma (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af tivozanib (Fotivda) og har den 31.01.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af tivozanib (Fotivda) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af patienter med mRCC i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af tivozanib (Fotivda) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med tivozanib (Fotivda) med behandling med pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent®).

1.2 Patientpopulation

Renalcellekarinom (RCC) udgør omkring 85% af nyrekræfttilfælde i Danmark, og ca. 2 % af alle kræftformer (1). Ca. 900 patienter diagnosticeres årligt, hvoraf Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft estimerer, at ca. 300 patienter med mRCC vil være egnede til behandling (2).

1.3 Behandling med tivozanib (Fotivda)

Nuværende 1.-linje førstevalgsbehandling af patienter med mRCC er pazopanib (Votrient), mens sunitinib (Sutent®) bør overvejes som 2. valg.

Indikation

Tivozanib (Fotivda) er indiceret til 1.-linje behandling af voksne patienter med metastaserende renalcellekarinom (mRCC) (3) og til voksne patienter, som er VEGFR og mTOR pathway-hæmmernaive som følge af sygdomsprogression efter tidligere behandling af mRCC med cytokiner.

Virkningsmekanisme

Tivozanib er en tyrosin kinasehæmmer, som blokerer tre vaskulære endotelial vækstfaktorreceptorer (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3). VEGF øger celledeling og spiller en central rolle i dannelsen af nye blodkar i tumorvævet og blodkarrenes gennemtrængelighed. Tivozanib virker ved at blokere den VEGF-inducerede VEGFR-aktivering og dermed hæmme tumorvækst (4).

Dosering

Den anbefalede dosis tivozanib (Fotivda) er 1340 mikrogram én gang daglig i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause. Behandlingen bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har klinisk fordel af behandlingen, eller indtil der forekommer uacceptabel toksicitet. Når dosisreduktion er nødvendig, anbefales det at reducere til 890 mikrogram dagligt med samme behandlingsfrekvens - 21 dage efterfulgt af 7 dages pause (5).

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent®) som relevante komparatorer for tivozanib (Fotivda).

Den anbefalede dosis af sunitinib (Sutent) er 50 mg én gang dagligt indtaget oralt i 4 på hinanden følgende uger og derefter 2 ugers pause.

Den anbefalede dosis af pazopanib (Votrient) er 800 mg én gang daglig.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for tivozanib til behandling af renalcellekarcinom (mRCC) sammenlignet med pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent®) for følgende populationer:

- Voksne patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende renalcellekarcinom (mRCC)

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med tivozanib (Fotivda) med behandling med pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent®) til voksne patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende renalcellekarcinom (mRCC)

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population.

Der foreligger ingen studier, der direkte sammenligner tivozanib (Fotivda) med hhv. pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent®). I modellen antages det, at effekten af tivozanib (Fotivda), pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent®) er ens og at der ikke er nogen statistisk signifikant forskel i PFS. På baggrund af dette har ansøger udarbejdet en simpel sammenligning af de omkostninger, der er forbundet med behandlingen.

Amgros' vurdering

Ansøger har udarbejdet en analyse, hvor der ikke er forskel i behandlingens længde mellem tivozanib (Fotivda), pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent®). Amgros har været i dialog med relevante regionsudpegede klinikere og fået verificeret, at denne antagelse virker plausibel. Amgros mener derfor, at ansøgers tilgang er rimelig.

Amgros vurderer, at modellen er acceptabel.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorisonten i analysen er sat til 12 måneder, da ansøger ikke finder forskel i behandlingens længde mellem lægemidlerne og vurderer at en længere tidshorisont kun vil have en mindre effekt på de inkrementelle omkostninger.

Amgros' vurdering

Amgros har været i dialog med relevante regionsudpegede klinikere og fået verificeret, at antagelsen om en behandlingens længde på ca. 12 måneder virker plausibel.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemedelomkostninger

Alle lægemiddelpriser er hentet fra medicinpriser.dk og anvendes på AIP-niveau. Ressourceforbrug (dosering) er hentet fra de respektive SPC'er for de tre lægemidler. Tabel 1 illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP (august 2018)

| Lægemiddel | Styrke | Pakningsstørrelse | Pris (DKK) | Kilde |
|----------------------|----------|-------------------|------------|------------------|
| Sutent® (Sunitinib) | 50 mg | 28 stk. | 31.682 | Medicinpriser.dk |
| Votrient (pazopanib) | 400 mg | 60 stk. | 18.944 | Medicinpriser.dk |
| Fotivda (tivozanib) | 1.340 mg | 21 stk. | 24.799 | EUSA Pharma |

Ansøger har kun medtaget styrker og pakningsstørrelser, der anvendes til startdosis og har derfor ikke taget højde for dosisreduktion. Alle tre lægemidler kan dosisreduceres ved uacceptable bivirkninger. Ansøger antager at patienter i behandling behandles i alle 12 måneder og antager derfor 100 % compliance.

Andre omkostninger

Da alle tre lægemidler administreres af patienten selv har ansøger antaget, at der ikke er nogen forskel i administrations- og monitoreringsomkostninger mellem lægemidlerne.

Ansøger er bevidst om forskelle i bivirkninger mellem lægemidlerne, men angiver, at omkostninger til bivirkninger kun vil have en lille betydning på de inkrementelle omkostninger og disse er derfor udeladt af analysen.

På baggrund af dette har ansøger kun medtaget lægemiddelomkostninger i deres analyse.

Amgros' vurdering

Lægemedelomkostninger

Amgros har været i dialog med klinikere og det vurderes at dosisjustering ofte anvendes i klinisk praksis. Amgros udarbejder derfor en følsomhedsanalyse hvor dosisjustering medtages.

Andre omkostninger

Amgros noterer sig, at flere patienter i behandling med tivozanib (Fotivda) oplever hypertension end med pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent). Til gengæld har patienter i behandling med tivozanib (Fotivda) væsentlig mindre diarre, træthed og tilfælde af hånd- og fod-syndrom end patienterne i behandling med henholdsvis pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent).

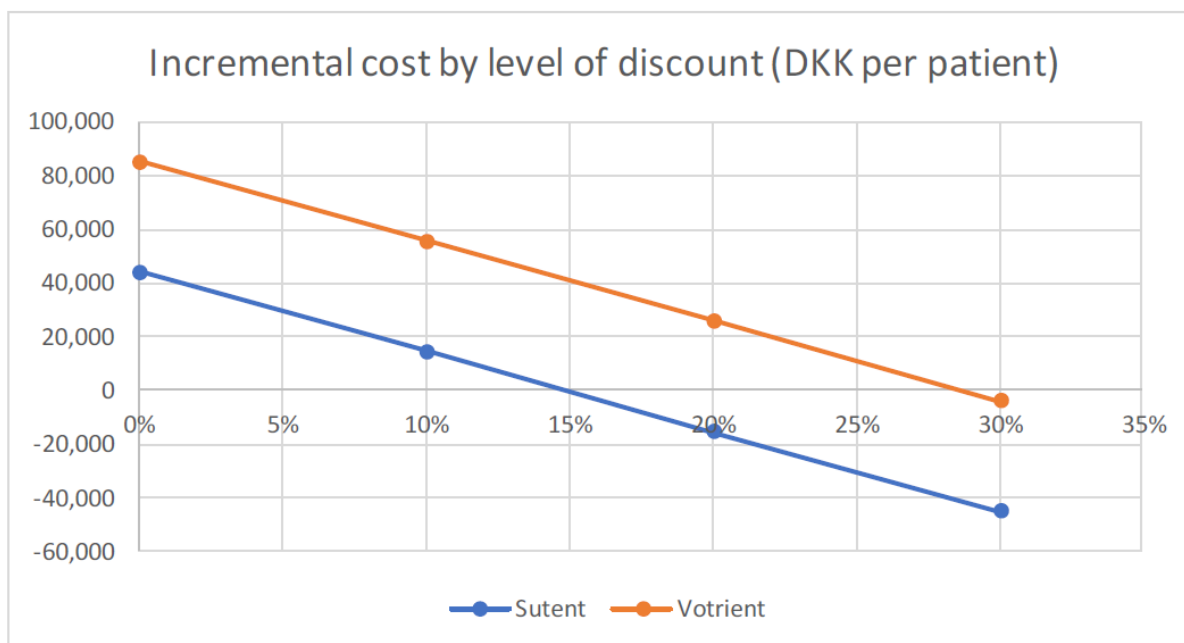
Amgros har været i dialog med regionsudpegede klinikere om de behandlingsrelaterede bivirkninger og det vurderes at der ikke er betydelige forskelle i ressourcetræk og omkostninger.

Amgros accepterer tilgangen.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet én følsomhedsanalyse, hvor AIP-prisen på tivozanib (Fotivda) varieres. Således kan man se hvilken effekt prisen har på de inkrementelle omkostninger ved forskellige prisniveauer.

Figur 1: Inkrementelle omkostninger ved forskellige rabatniveauer



Amgros' vurdering

Amgros vurderer at følsomhedsanalysen er relevant, men mener at ansøger burde have inkluderet en følsomhedsanalyse, der illustrer forskelle i omkostninger ved dosisreduktion.

Amgros udarbejder derfor egen følsomhedsanalyse.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 85.000 DKK sammenlignet med pazopanib (Votrient) og ca. 44.000 DKK sammenlignet med sunitinib (Sutent).

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 2 og tabel 3.

Tabel 2 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, AIP

| | Fotivda (tivozanib) | Votrient (pazopanib) | Inkrementelle omkostninger |
|----------------------------|---------------------|----------------------|----------------------------|
| Lægemiddelomkostninger | 297.586 | 212.173 | 85.413 |
| Totale omkostninger | 297.586 | 212.173 | 85.413 |

Tabel 3 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, AIP

| | Fotivda (tivozanib) | Sutent (Sunitinib) | Inkrementelle omkostninger |
|----------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|
| Lægemiddelomkostninger | 297.586 | 253.459 | 44.127 |
| Totale omkostninger | 297.586 | 253.459 | 44.127 |

Amgros' vurdering

Amgros mener at ansøgers model er en stærk forsimpning af behandlingsforløbet med tivozanib (Fotivda) og komparatorerne, men accepterer ansøgers hovedanalyse, da de antagelser ansøger har valgt virker plausible. Ansøgers hovedanalyse afspejler derfor Amgros' hovedanalyse.

3.1.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af dosisreduktion på AIP.

Eftersom det har betydning for resultatet, hvor stor en andel af patienterne der får dosisjustering, har Amgros undersøgt betydningen af denne parameter. Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor andelen af patienter der kræver dosisreduktion antages at være hhv. 10 % og 30 %. Disse antagelser er fastsat i samarbejde med relevante klinikere.

Følsomhedsanalysen viser at dosisreduktion kun har betydning for omkostningerne for pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent), da lægemidlerne på AIP-niveau har forskellig pris på pakningsstørrelser. Dette er ikke tilfældet for tivozanib (Fotivda) på AIP-niveau. Amgros har illustreret resultaterne i nedenstående tabel 4 og 5.

Tabel 4 Resultat af Amgros' følsomhedsanalyser, DKK

| | Fotivda (tivozanib) | Votrient (pazopanib) | Meromkostninger ved Fotivda (tivozanib) |
|---------------------|------------------------|-------------------------|--|
| Hovedanalyse | 297.586 | 212.173 | 85.413 |
| Dosisreduktion 10 % | 297.586 | 196.260 | 101.326 |
| Dosisreduktion 30 % | 297.586 | 164.434 | 133.152 |

Tabel 5 Resultat af Amgros' følsomhedsanalyser, DKK

| | Fotivda (tivozanib) | Sutent (Sunitinib) | Meromkostninger ved Fotivda (tivozanib) |
|---------------------|------------------------|-----------------------|--|
| Hovedanalyse | 297.586 | 253.459 | 44.127 |
| Dosisreduktion 10 % | 297.586 | 247.123 | 50.463 |
| Dosisreduktion 30 % | 297.586 | 234.450 | 63.136 |

Som det fremgår af tabel af tabel 4 og 5, så har det betydning for resultatet, hvorvidt patienter får dosisjustering, samt hvor stor en andel af patienterne der får dosisjustering. Tivozanib (fotivda) er på AIP-niveau forbundet med meromkostninger per patient sammenlignet med pazopanib (Votrient) og Sunitinib (Sutent) og meromkostningen stiger jo højere andelen af patienter der modtager dosisjustering.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at tivozanib (Fotivda) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Tivozanib (Fotivda) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Tivozanib (Fotivda) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Medicinrådet har i protokollen for vurdering af den kliniske merværdi af tivozanib (Fotivda) til behandling af nyrecellecarcinom estimeret, at ca. 300 patienter er kandidater til behandlingen per år. Ansøger har brugt dette estimat i deres ansøgning. Det antages, at hvis tivozanib (Fotivda) ikke anbefales som standardbehandling vil 20 % af patienterne behandles med sunitinib (Sutent) og 80 % af patienterne behandles med pazopanib (Votrient).

Tabel 6 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

| | Anbefales som standardbehandling | | | | | Anbefales IKKE som standardbehandling | | | | |
|----------------------|----------------------------------|------|------|------|------|---------------------------------------|------|------|------|------|
| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
| Tivozanib (Fotivda) | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sunitinib (Sutent) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| Pazopanib (Votrient) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 |

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Ansøger har anvendt patientestimaterne fra protokollen. Antagelsen omkring fordelingen af markedsandelene, hvis tivozanib (Fotivda) ikke anbefales som standardbehandling virker rimelige, da nuværende 1.-linje førstevalgsbehandling af patienter med mRCC er pazopanib (Votrient), mens sunitinib (Sutent®) bør overvejes som 2. valg.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen. Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af tivozanib (Fotivda) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 23 mio. DKK per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af nedenstående tabel 7.

Tabel 7 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Anbefales | 89 | 89 | 89 | 89 | 89 |
| Anbefales ikke | 66 | 66 | 66 | 66 | 66 |
| Totale budgetkonsekvenser | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 |

5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med tivozanib (Fotivda) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med pazopanib (Votrient) og Sunitinib (Sutent). Evidensens kvalitet er meget lav.

Meromkostningerne er primært drevet af prisen på tivozanib (Fotivda) og meromkostningerne er derfor også følsomme over for behandlingslængden. Meromkostningerne er desuden følsomme overfor dosisreduktion.

6 REFERENCER

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH VA and SH. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.ancr.nu/>
2. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tivozanib til behandling af nyrecellekarcinom
3. European Medicines Agency EMA. Produktresumé. Tivozanib (Fotivda) 2017. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004131/WC500239033.pdf
4. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tivozanib til behandling af nyrecellekarcinom
5. European Medicines Agency EMA. Produktresumé. Tivozanib (Fotivda) 2017. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004131/WC500239033.pdf

