

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for tivozanib til behandling af nyrecellekarcinom

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. februar 2019
Dokumentnummer	43436
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. februar 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	3
3	Forkortelser.....	4
4	Formål.....	5
5	Baggrund	5
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning	8
8	Databehandling.....	8
9	Klinisk merværdi	8
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål	8
9.1.1	Gennemgang af studier	9
9.1.2	Resultater og vurdering	11
9.1.3	Evidensens kvalitet	16
9.1.4	Konklusion	16
10	Andre overvejelser.....	17
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	17
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	17
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	17
14	Referencer.....	18
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
16	Versionslog.....	20
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	21
17.1	Cochrane Risk of Bias	21
17.2	GRADE-evaluering evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tivozanib sammenlignet med pazopanib og sunitinib	24
18	Bilag 2: Baselinekarakteristika.....	27

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Fotivda
Generisk navn	Tivozanib
Firma	EUSA Pharma UK Ltd.
ATC-kode	L01XE34
Virkningsmekanisme	Vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor (1, 2 og 3) inhibitor
Administration/dosis	1340 µg én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage. Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet.
EMA-indikation	1. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom til voksne patienter i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMCD's kriterier samt 2. linjebehandling til patienter, som er VEGFR- og mTOR-inhibitornaive og er progredieret efter én tidligere behandlingslinje med cytokinterapi.

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at tivozanib til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pazopanib og sunitinib (evidensens kvalitet er meget lav).

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

ACR:	Antagede hændelsesrater (<i>assumed control group rates</i>)
AXL:	Anexelekto (GAS6-receptor)
CI:	Konfidensinterval
DOR:	Responsvarighed (<i>duration of response</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	Hazard ratio
IMDC:	Redskab til prognosegruppeallokering (<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>)
MET:	Hepatocyt vækstfaktor-receptorprotein
mRCC:	Lokalavanceret inoperabelt eller metastatisk nyrekræft
mTOR:	Proliferative signalthæmmere (<i>mammalian target of rapamycin</i>)
OR:	Odds ratio
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PICO:	Fokuseret forskningsspørgsmål (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS:	<i>Performance status</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCC:	Nyrecellekarcinom
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SAR:	Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>inhibitor</i>)
VEGF:	Vaskulær endotelial vækstfaktor
VEGFR:	Vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tivozanib til lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om tivozanib anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Nyrekræft

Nyrecellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekræft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde af kræft i nyrerne - og ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark [1]. Der diagnosticeres cirka 950 nye tilfælde årligt i Danmark [4]. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [4].

RCC opstår i/udgår fra nyreepitelet, og tumurvævet har et højt indhold af blodkar. Den høje forekomst af blodkar i tumurvævet skyldes en øget produktion af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) [2]. RCC opdeles i forskellige subtyper. De fire mest almindelige subtyper er: clearcelle, papillært, kromofobt- og samlerørsrenalcellekarcinomer. Af disse er clearcellekarcinom den mest almindelige og udgør ca. 70-85 % af alle RCC-tilfælde [3].

Omkring halvdelen af tumorerne opdages ofte tilfældigt ved udredning af anden sygdom, og ca. 20 % af patienterne har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Cirka 20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, får tilbagefald (lokalrecidiv) eller metastaser [4]. Fagudvalget vurderer derfor, at der årligt er ca. 300 nye patienter med mRCC, som vil være egnede til behandling. Patienter med mRCC inddeles i 3 prognosegrupper: god, intermediær eller dårlig. Fagudvalget anslår, at ca. 240 danske patienter årligt er i intermediær eller dårlig prognosegruppe. Fagudvalget vurderer heraf, at 2 ud af 3 patienter er kandidater til behandling med tivozanib, svarende til 150 patienter årligt.

Prognosen for RCC er væsentligt forbedret de sidste 15 år, og 5-års overlevelsen var i 2016 ca. 60 % mod ca. 43 % tidligere [4]. Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede tilfælde af RCC, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targetterede lægemidler siden 2006, herunder tyrosinkinasehæmmere (TKI) og proliferative signalhæmmere (mTOR) [5].

Nuværende behandling

Patienter med solitære metastaser tilbydes i udgangspunktet kurativ intenderet behandling med kirurgi. Patienter med multiple metastaser tilbydes medicinsk onkologisk behandling.

Opstart af medicinsk behandling sker ved hjælp af det prognostiske stratificeringsredskab International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). IMDC anvendes som standard i Danmark og opdeler på baggrund af seks risikofaktorer patienterne i tre prognosegrupper: god, intermediær og dårlig.

Risikofaktorerne for prognosestratificering er, som følger:

- Karnofsky performance status < 80
- Mindre end et år fra diagnose til opstart af onkologisk behandling
- Hæmoglobin < laveste normalgrænse

- Hyperkalcaemi (korrigeret kalcium koncentration > øverste normalgrænse)
- Neutrofil antal > øverste normalgrænse
- Blodplade antal > øverste normalgrænse.

Patienterne allokeres til prognosegrupperne på baggrund af forekomst af ovennævnte risikofaktorer:

- 0 risikofaktorer: **god prognosegruppe**
- 1-2 risikofaktorer: **intermediær prognosegruppe**
- ≥ 3 risikofaktorer: **dårlig prognosegruppe.**

Den nuværende behandling i Danmark er i henhold til RADS' behandlingsvejledning fra 2016 [5]:

I 1. linjebehandling af patienter med mRCC (god/intermediær og dårlig prognosegruppe) er pazopanib førstevalg, mens sunitinib bør overvejes som andetvalg til alle tre prognosegrupper. Derudover bør temsirolimus overvejes som andetvalg til patienter i dårlig prognosegruppe. Pazopanib anbefales som førstevalg fremfor sunitinib, da pazopanib vurderes at have en tendens til mere favorabel bivirkningsprofil samt en mere favorabel livskvalitet, men med hensyn til effekt vurderes pazopanib og sunitinib at være ligeværdige. Fagudvalget vurderer, trods indplacering af pazopanib som førstevalg i RADS' behandlingsvejledning, at det er relevant at angive både pazopanib og sunitinib som komparatorer.

I 2. linjebehandling af patienter med mRCC (god/intermediær og dårlig prognosegruppe) er nivolumab førstevalg for alle prognosegrupper, mens cabozantinib bør overvejes som andetvalg til alle tre prognosegrupper. Derudover bør axitinib overvejes som andetvalg til patienter i dårlig prognosegruppe.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Vurderingen af tivozanib omfatter 1. linjebehandling af patienter i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe. Tivozanib er en tyrosinkinasehæmmer, 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.

Tivozanib er formuleret som oral kapselbehandling i styrkerne 1340 mikrogram og 890 mikrogram. Anbefalet dosis er 1340 mikrogram én gang om dagen i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage. Ved behov for dosisreduktion kan tivozanib reduceres til 890 mikrogram én gang om dagen i henhold til det normale behandlingsskema med dosering i 21 dage og en pause på 7 dage. Behandlingen forsættes til sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Tivozanib har indikation til 1. linjebehandling af voksne patienter med mRCC, som er VEGFR og mTOR pathway-hæmmersensitive som følge af sygdomsprogression efter tidligere behandling af mRCC med cytokiner. Danske patienter behandles ikke længere med cytokinterapi i 1. linje. Fagudvalget vurderer derfor, at det i dansk behandlingsregi ikke er relevant at vurdere den kliniske merværdi af 2. linjebehandling med targeterede lægemidler efter én cytokinbehandling. Behandling med tivozanib vil derfor kun blive vurderet i henhold til indikationen for 1. linjebehandling.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøgers ansøgning opfylder den præspecificerede protokol, der blev godkendt i Medicinrådet den 14. april 2018. Sekretariatet har dog følgende bemærkninger:

- Ansøger har indsendt en narrativ gennemgang af data for tivozanib sammenlignet med hhv. pazopanib og sunitinib. Sekretariatet er enige i, at det tilgængelige datagrundlag ikke tillader en indirekte sammenlignende analyse af tivozanib og de to komparatorer (pazopanib og sunitinib). (jf. afsnit 5)
- Ansøger har ikke opgjort data separat for patienter i hhv. god, intermediær og dårlig prognosegruppe. Fagudvalget ønskede (jf. protokollen) at orientere sig i disse. Ansøger argumenterer for, at prognosegrupperne er svære at opgøre data for, idet de behandlingsnaive patienter allerede udgør en subgruppe i de inkluderede studier. Fagudvalget er enige i, at yderligere inddeling i subgrupper vil svække datagrundlaget.
- Ansøger har ikke rapporteret samlet overlevelse (OS) ved 12 og 24 måneder, men rapporteret OS med længst mulig opfølgningstid (minimum 24 måneder).

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning som anført i protokollen.

Ansøger har inkluderet data fra fire studier: VEG105192, Motzer 2007, COMPARZ og TIVO-1. De enkelte studier beskrives yderligere i afsnit 6.1.1. Derudover vil fagudvalget orientere sig i data fra EMAs European Public Assessment Report (EPAR) for tivozanib [6].

Følgende kliniske studier indgår i Medicinrådets vurdering af tivozanib til patienter med mRCC:

Tabel 1: Inkluderede studier

Reference	Titel	Klinisk studie
Sternberg et al. (2010)	<i>Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial.</i>	VEG105192
Motzer et al. (2007)	<i>Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma.</i>	Motzer 2007
Motzer et al. (2013)	<i>Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma.</i>	COMPARZ
Motzer (2013)	<i>Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial.</i>	TIVO-1

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Det tilgængelige datagrundlag tillader ikke en indirekte sammenligning mellem tivozanib og de to komparatorer (pazopanib og sunitinib). Ansøger har derfor foretaget og indsendt en narrativ gennemgang af de inkluderede studier. Derudover er der i det primære studie af tivozanib (TIVO-1) ikke proportionale hazards (relativ risiko konstant over tid), hvilket er meget tydeligt for overlevelsedata. Brud på antagelsen om, at der er proportionale hazards vil ikke udgøre et troværdigt statistisk grundlag i vurderingen af den kliniske merværdi af tivozanib, hvorfor fagudvalget accepterer, at data i stedet vil blive vurderet i en narrativ gennemgang.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvad er den kliniske merværdi af tivozanib til voksne patienter med mRCC, der ikke tidligere har modtaget behandling?

Fagudvalget vurderer, at tivozanib til patienter med mRCC, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pazopanib og sunitinib (evidensens kvalitet er meget lav).

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

COMPARZ

COMPARZ er et ublindat, randomiseret kontrolleret fase 3-studie, hvor pazopanib sammenlignes med sunitinib hos patienter med mRCC [8]. Der er i studiet anvendt dosering svarende til dansk klinisk praksis. Mellem år 2011 og 2013 blev 1110 patienter randomiseret i blokke af fire i en 1:1 ratio til behandling med pazopanib (n = 55) eller sunitinib (n = 55). Data for respons blev evalueret af en uafhængig reviewkomité. Randomiseringen er stratificeret efter Karnofsky performancestatus (70 eller 80 versus 90 eller 100).

Inklusionskriterierne omfatter voksne patienter (≥ 18 år) med mRCC, som ikke har modtaget tidligere behandling, Karnofsky performancestatus score på minimum 70 og normal organfunktion.

Studiet er et non-inferioritetsstudie af pazopanib overfor sunitinib med PFS som primært endepunkt. Sekundære endepunkter omfatter ORR, OS, bivirkninger og livskvalitet. Median opfølgningstid er ikke angivet, men den endelige overlevelsesanalyse blev foretaget med data cut-off i september 2013 (24 måneder efter inklusion af den sidste patient) [8,9].

TIVO-1

TIVO-1 er et ublindat, randomiseret kontrolleret fase 3-studie, hvor tivozanib sammenlignes med sorafenib hos patienter med mRCC (tilbagevendende eller metastatisk). Mellem februar og august 2010 blev 517 patienter randomiseret 1:1 til behandling med enten tivozanib eller sorafenib. Randomiseringen blev stratificeret efter geografi, antal tidligere behandlinger for metastatisk sygdom og antal af metastaser fordelt på involverede organer. Inklusionskriterierne omfattede: voksne patienter (≥ 18 år), tidligere nefrektomi, med mRCC, målbar sygdom ved Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterier og ECOG performance status 0-1. Patienter kunne enten være behandlingsnaive eller være patienter, som ikke havde modtaget tidligere systemisk behandling (immunterapi, kemoterapi eller hormonelbehandling) mere end én gang for mRCC. Postoperativ eller adjuverende systemisk behandling talte ikke som tidligere behandling (medmindre tilbagefald observeredes inden for seks måneder efter behandlingsafslutning, og dermed blev talt med som tidligere behandling for metastatisk sygdom). Tidligere VEGF- eller mTOR-målrettet behandling var ikke tilladt.

Dosis af tivozanib var 1,5 mg én gang dagligt i tre uger efterfulgt af én uges pause, og dosis af sorafenib var 400 mg to gange dagligt. Begge behandlinger blev givet som oral behandling. Behandlingen skulle fortsætte indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller død. Patienter med ≥ 3 bivirkninger kunne få dosisreduktion til 1 mg dagligt for tivozanib og til 400 mg en gang dagligt og 400 mg hver anden dag for sorafenib.

Patienter i sorafenibbehandling, som af en investigator blev vurderet til at have RECIST-defineret progressiv sygdom, blev tilbudt at skifte til behandling med tivozanib i en separat protokol.

Studiets primære endepunkt var PFS, som blev defineret som tidsintervallet mellem tidspunkt for randomisering og tidspunkt for sygdomsprogression eller død. De sekundære effektmål var OS, objektiv responsrate (ORR, komplet plus partielt respons), sikkerhed, nyrespecifikke symptomer og livskvalitet (HRQoL). Vurdering af tumorer blev foretaget i et uafhængigt radiologisk blindet review.

Supplerende litteratur

Fagudvalget vurderer, at COMPARZ og TIVO-1 udgør det primære datagrundlag. Baselinekarakteristika for patienter i studierne VEG105192 og Motzer 2007 fremgår af bilag 2 og indgår kun som supplerende data i vurderingen af tivozanib.

Motzer 2007 er et randomiseret fase 3-studie, som sammenligner sunitinib med IFN- α 1:1 hos 750 patienter med RCC. Det primære endepunkt var PFS, og de sekundære endepunkter var ORR, OS, HRQoL og sikkerhed. I 2009 blev der publiceret en opdateret analyse for OS.

VEG105192 er et placebokontrolleret, randomiseret, dobbeltblindet multicenter fase 3-studie af pazopanib til behandling af mRCC i 1. linje [7]. Studiet omfatter behandlingsnaive patienter samt patienter, der har modtaget cytokinterapi men med subgruppeanalyser for hver enkelt gruppe. Studiet inkluderes i denne vurdering, da resultater for effekt og sikkerhed for de behandlingsnaive patienter er anvendt som estimerer for effekt af pazopanib og dermed anvendes i den narrative sammenligning af tivozanib og pazopanib.

Population

Af tabel 1 og 2 nedenfor fremgår baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier, som er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål. Baselinekarakteristika er opgjort for den samlede population og for hver enkelt prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier i de tilfælde, hvor data herfor foreligger. Nedenfor er udelukkende anført baselinekarakteristika for tivozanib vs. sorafenib (TIVO-1) og for non-inferioritetsstudiet af de to komparatorer, pazopanib og sunitinib (COMPARZ), da fagudvalget vurderer, at disse data udgør det primære datagrundlag. Baselinekarakteristika for VEG105192 og Motzer 2007 fremgår af bilag 2 og indgår primært som supplerende data.

Tabel 1: Baselinekarakteristika for TIVO-1

Behandlingsnaive subpopulation		
	<i>Tivozanib (N = 170) 70 % af totale population</i>	<i>Sorafenib (N = 181) 70 % af totale population</i>
<i>Median alder, år (range)</i>	59 (23-83)	59 (23-85)
<i>Mænd, n (%)</i>	134 (74)	135 (75)
<i>ECOG Performance Status, n (%)</i>		
0	85 (47)	94 (52)
1	96 (53)	87 (48)
2	-	-
<i>MSKCC prognosegruppe, n (%)</i>		
<i>Favorabel</i>	48 (27)	60 (33)
<i>Intermediær</i>	121 (67)	112 (62)
<i>Dårlig</i>	12 (7)	9 (5)
<i>Antal organer med metastase, n (%)</i>		
1	53 (29)	65 (36)
≥ 2	128 (71)	116 (64)

Tabel 2: Baselinekarakteristika for COMPARZ

	Total population	
	Pazopanib (n = 557)	Sunitinib (n = 553)
Median alder, år (range)	61 (18-88)	62 (23-86)
Mænd, n (%)	398 (71)	415 (75)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
70 eller 80	141 (25)	130 (24)
90 eller 100	416 (75)	465 (84)
Knoglemetastaser, n (%)	7 (47)	8 (53)
Tidligere nefrektomi, n (%)	459 (82)	465 (84)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	46 (8)	42 (8)
IMDC prognosegruppe, n (%)		
God	142 (25)	137 (25)
Intermediær	299 (54)	308 (56)
Dårlig	106 (19)	94 (17)
Ukendt	10 (2)	14 (3)

Fagudvalget vurderer, at de behandlingsnaive patienter i TIVO-1 og COMPARZ er sammenlignelige med hensyn til alder, performancestatus, knoglemetastaser og tidligere nefrektomi. I TIVO-1 og COMPARZ er der inkluderet patienter i god, intermediær og dårlig prognosegruppe. Fagudvalget vurderer, at patienterne i de to studier er repræsentative for den danske patientpopulation.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Jf. afsnit 5 vurderes den kliniske merværdi af tivozanib narrativt ift. både pazopanib og sunitinib.

- *Hvad er den kliniske merværdi af tivozanib til voksne patienter med mRCC, der ikke tidligere har modtaget behandling?*

Samlet overlevelse (kritisk)

Medianen for samlet overlevelse (OS) belyser, hvor lang tid der går, inden halvdelen af patienterne er døde. OS-raten er derimod et estimat for, hvor mange der er i live efter hhv. 12 og 24 måneder. Jf. afsnit 3 har ansøger kun indsendt data for median overlevelse ved længst mulig opfølgning og ingen resultater for OS-rate.

Resultaterne for samlet overlevelse på tværs af de fire inkluderede studier kan ses af tabel 3. Den mindste klinisk relevante forskel var 3 måneder.

Tabel 3: Resultater for samlet overlevelse (OS) for behandlingsnaive patienter i de fire inkluderede studier

Studie	Studiearm	N	Median OS (måneder)	95 % CI	Forskel	HR	95 % CI
Sternberg 2010*	Pazopanib	155	22,9	17,6-25,4	-0,6	1,01	0,72-1,42
	Placebo	78	23,5	12,0-32,9			
Motzer 2007	Sunitinib	375	26,4	23,0-32,9	4,6	0,821	0,673-1,001
	IFN- α	375	21,8	17,9-26,9			
Comparz	Pazopanib	557	28,3	26,0-35,5	-0,8	0,92	0,79-1,06
	Sunitinib	553	29,1	25,4-33,1			
TIVO-1*	Tivozanib	181	27,1	NR	-2,4	1,14	0,860-1,532
	Sorafenib	181	29,5	NR			
Evidensens kvalitet	Meget lav						

* Baseret på behandlingsnaiv subgruppe

Forbedret OS er vist for sunitinib sammenlignet med IFN- α men ikke sammenlignet med pazopanib. Pazopanib viser en numerisk lavere overlevelse sammenlignet med placebo hos behandlingsnaive, og tivozanib viser en numerisk lavere overlevelse sammenlignet med sorafenib. Fagudvalget bemærker, at resultaterne for overlevelse i begge studier er påvirket af overkrydsning (cross-over) til interventionen efter progression. Studiet af Sternberg et. al viser således betydningen af tidlig versus forsinket behandlingsstart med pazopanib, og ikke reelt effekten ved placebo, da dette vil være uetisk at foretage på mennesker med metastatisk sygdom. Data i tabellen er uden korrektion for overkrydsning, og effekten af både pazopanib og tivozanib i TIVO-1 og Sternberg 2010 er derfor sandsynligvis underestimeret.

Resultaterne for median OS viser, at overlevelsen for tivozanib er 27,1 måneder vs. varierende overlevelse i studierne på 22,9-28,3 måneder for pazopanib og 26,4-29,1 måneder for sunitinib. Resultaterne indikerer ikke, at den mindste klinisk relevante forskel i median overlevelse på 3 måneder er opnået. Da datagrundlaget for sammenligningen samtidig er usikkert, vurderer fagudvalget, at tivozanib har en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib og pazopanib for behandlingsnaive patienter for effektmålet samlet overlevelse. Evidensens kvalitet er meget lav.

Progressionsfri overlevelse (kritisk)

PFS anvendes til vurdering af sygdomskontrol og er en ofte anvendt surrogatmarkør for overlevelse i onkologiske studier. I modsætning til OS påvirkes PFS ikke af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger, hvorfor fagudvalget betragter PFS, herunder median PFS samt PFS-rate ved henholdsvis 12 og 24 måneder, som et kritisk effektmål i vurderingen af den kliniske merværdi af tivozanib.

Tabel 4: Resultater for progressionsfri overlevelse (PFS) hos behandlingsnaive patienter i de fire inkluderede studier

Studie	Studiearm	N	Median PFS (måneder)	95 % CI	Forskel	HR	95 % CI
Sternberg 2018*	Pazopanib	155	11,1	NR	8,3	0,40	0,27-0,60
	Placebo	78	2,8	NR			
Motzer 2007	Sunitinib	375	11	10-12	6	0,42	0,32-0,54
	IFN- α	375	5	4-6			
Comparz	Pazopanib	557	8,4	8,3-10,9	-1,1	1,05	0,90-1,22
	Sunitinib	553	9,5	8,3-11,1			
TIVO-1*	Tivozanib	181	12,7	9,1-15,0	3,6	0,756	0,580-0,985
	Sorafenib	181	9,1	7,3-10,8			
Evidensens kvalitet	Meget lav						

* Baseret på behandlingsnaiv subgruppe

Median PFS for tivozanib er 12,7 måneder sammenlignet med 9,5-11 måneder for sunitinib og 8,4-11 måneder for pazopanib. Resultaterne for median PFS indikerer, at den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder ikke er opnået.

Da datagrundlaget for sammenligningen samtidig er usikkert, vurderer fagudvalget, at tivozanib har en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib og pazopanib for behandlingsnaive patienter. Evidensens kvalitet er meget lav.

Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitet blev undersøgt og afrapporteret forskelligt i de inkluderede studier. Data er for utilstrækkeligt rapporteret i publikationerne til at kunne sammenlignes ved hjælp af standardiserede ændringer fra baseline. Derudover findes resultaterne for TIVO-1 kun for den samlede population (behandlingsnaive og tidligere behandlede). Fagudvalget vurderer på den baggrund, at tivozanib har en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** for effektmålet livskvalitet. Evidensens kvalitet er meget lav.

Alvorlige uønskede hændelser (uønskede hændelser af grad 3-4) (vigtig)

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig, men ikke fatal toksicitet af lægemidlet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events [10].

Tabel 5: Resultater for uønskede hændelser grad 3-4 for behandlingsnaive patienter i de inkluderede studier**

Studie	Studiearm	N	Frekvens	Forskel	Risiko ratio	95 % CI
Sternberg 2010*	Pazopanib	NA	NA	NA	NA	NA
	Placebo	NA	NA			
Motzer 2007	Sunitinib	375	50 %	0,24	RR: 1,92	1,57-2,35
	IFN- α	360	26 %			
Comparz	Pazopanib	554	74 %	0,00	RR: 1,00	0,93-1,07
	Sunitinib	548	74 %			
TIVO-1*	Tivozanib	181	62 %	-0,08	RR: 0,89	0,76-1,03
	Sorafenib	181	70 %			
Evidensens kvalitet	Meget lav					

* Baseret på behandlingsnaiv subgruppe. ** For den behandlingsnaive population i TIVO-1 er der kun rapporteret uønskede hændelser \geq grad 3.

62 % af patienterne i den behandlingsnaive population, der fik tivozanib i TIVO-1, oplevede alvorlige uønskede hændelser. Til sammenligning oplevede 74 % af patienterne, der fik sunitinib eller pazopanib i COMPARZ-studiet, uønskede hændelser af grad 3-4.

Tabel 6: Andel af de hyppigste ikke-hæmatologiske bivirkninger i TIVO-1 (behandlingsnaive) og COMPARZ

	Tivozanib	Sorafenib	Sunitinib	Pazopanib
	\geq grad 3	\geq grad 3	Grad 3-4	Grad 3-4
Diarre	2 %	7 %	7 %	9 %
Træthed	5 %	4 %	17 %	10 %
Hånd og fod-syndrom (Palmar-plantar erythro-dysæstesi syndrom)	2 %	16 %	11 %	6 %
Forhøjet blodtryk	25 %	18 %	15 %	15 %
Vægttab	3 %	2 %	< 1 %	1 %
Kvalme	1 %	1 %	2 %	2 %
Nedsat appetit	11 %	9 %	3 %	1 %

Af de bivirkninger, der er fremhævet i tabel 6, bemærker fagudvalget, at flere patienter i behandling med tivozanib end de øvrige tre lægemidler oplever hypertension. Hypertension vurderes dog at være en håndterbar bivirkning i klinikken. Derudover bemærker fagudvalget, at patienter i behandling med tivozanib har væsentlig mindre diarre, træthed og tilfælde af hånd- og fod-syndrom end patienterne i behandling med henholdsvis sunitinib og pazopanib. Fagudvalget antager, at den lavere forekomst af bivirkninger har betydning for patienternes livskvalitet.

Resultaterne for effektmålet alvorlige uønskede hændelser indikerer ikke tydeligt, om den mindste klinisk relevante forskel, en absolut reduktion på 10 % i forhold til pazopanib og sunitinib, er opnået. Sammenholdt med den kvalitative gennemgang af de uønskede hændelser vurderer fagudvalget, at der er en tendens til, at tivozanib medfører færre alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med sunitinib og pazopanib. Fagudvalget bemærker også, at bivirkningsprofilen for alle tre lægemidler er håndterbar.

Fagudvalget vurderer, at tivozanib for effektmålet alvorlige uønskede hændelser har en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib og pazopanib for behandlingsnaive patienter. Evidensens kvalitet er meget lav.

Objektiv responsrate (vigtig)

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Komplet respons (CR) svarer til, at patienten er radiologisk kræftfri. Partielt respons (PR) indikerer som minimum en 30 % reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline. Objektivt respons opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og ORR defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal.

Tabel 7: Resultater for objektiv responsrate hos behandlingsnaive patienter i de inkluderede studier

Studie	Studiearm	N	ORR (95 % CI)	Forskel	P-værdi	Rate ratio**	95 % CI**
Sternberg 2018*	Pazopanib	155	NA	NA	NA	NA	NA
	Placebo	78	NA	NA			
Motzer 2007	Sunitinib	375	31 % (26 %-36 %)	0,25	< 0,001	5,17	3,37-7,93
	IFN- α	375	6 % (4 %-9 %)				
Comparz	Pazopanib	557	31 % (26,9 %-34,5 %)	0,06	0,03	1,24	1,03-1,50
	Sunitinib	553	25 % (21,2 %-28,4 %)				
TIVO-1*	Tivozanib	181	34,2 % (27 %-42 %)	0,09	0,038	1,41	1,01-1,95
	Sorafenib	181	24,3 % (18 %-31 %)				
Evidensens kvalitet	Meget lav						

*Baseret på behandlingsnaiv subgruppe.

Andelen af patienter, der oplever objektivt respons ved behandling med tivozanib var 34,2 %, hvilket er højere end for patienterne i behandling med pazopanib (31 %) og sunitinib (25 %) i COMPARZ og for patienterne, der blev behandlet med sunitinib i Motzer 2007 (31 %).

Resultaterne for ORR indikerer dog ikke, at den mindste klinisk relevante forskel på 10 % i absolut forbedring er opnået. Da datagrundlaget for sammenligningen samtidig er usikkert, vurderer fagudvalget, at tivozanib har **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib og pazopanib for behandlingsnaive patienter. Evidensens kvalitet er meget lav.

Responsvarighed (vigtig)

Responsvarighed (DOR) er defineret som tiden fra opnåelse af respons til progression. DOR blev ikke rapporteret tilstrækkeligt i alle studier, hvorfor der ikke er grundlag for en sammenligning af data for effektmålet. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at tivozanib har **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib og pazopanib for behandlingsnaive patienter for effektmålet responsvarighed. Evidensens kvalitet er meget lav.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for tivozanib sammenlignet med sunitinib og pazopanib til patienter med mRCC, der ikke tidligere har modtaget behandling, er samlet set **meget lav**.

Fagudvalget har nedgraderet et niveau for inkonsistens, fordi den narrative sammenligning ikke tillader at estimere relative effektforskelle mellem studierne eller usikkerheder relateret til estimerne. Der er yderligere nedgraderet to niveauer for alle effektmål for indirekte evidens, da der er tale om en narrativ sammenligning, og da interventionerne er administreret forskelligt i studierne. For effektmålene OS, PFS og ORR er der nedgraderet et niveau for upræcist estimat, da relative effekter og dertilhørende konfidensintervaller ikke kan estimeres. For SAE's har fagudvalget nedgraderet et niveau for upræcist estimat, da SAE's er rapporteret og opgjort forskelligt i de to studier. Der er ikke nedgraderet for risiko for bias. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

9.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at tivozanib giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** for patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke tidligere har modtaget behandling sammenlignet med pazopanib og sunitinib (meget lav evidenskvalitet).

Af tabel 8 fremgår fagudvalgets vurdering af den kliniske merværdi for de seks effektmål, som ligger til grund for den samlede vurdering af tivozanib.

Tabel 8. Klinisk merværdi for alle effektmål

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi ved tivozanib sammenlignet med:	
		pazopanib	sunitinib
Samlet overlevelse	Kritisk	Ikke-dokumenterbar	Ikke-dokumenterbar
Progressionsfri overlevelse	Kritisk	Ikke-dokumenterbar	Ikke-dokumenterbar
Livskvalitet	Kritisk	Ikke-dokumenterbar	Ikke-dokumenterbar
Alvorlige bivirkninger (SAE eller bivirkninger af grad 3-4)	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	Ikke-dokumenterbar
Objektiv responsrate	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	Ikke-dokumenterbar
Responsvarighed	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	Ikke-dokumenterbar
Samlet vurdering		Ikke-dokumenterbar	Ikke-dokumenterbar

I den samlede vurdering af den kliniske merværdi lægger fagudvalget vægt på manglen på en direkte eller indirekte sammenligning af data. Datagrundlaget er usikkert, og derfor vurderer fagudvalget, at der er en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** for alle effektmål i sammenligningen med begge komparatorer.

Fagudvalgets kliniske vurdering er, at tivozanib, pazopanib og sunitinib er sammenlignelige, hvad angår effekt, sikkerhed og livskvalitet. Vurderingen er baseret på fagudvalgets kliniske erfaringer med lægemidlerne og lægemidlernes ens virkningsmekanisme (tyrosinkinasehæmmere).

10 Andre overvejelser

Datagrundlaget alene er for usikkert til, at fagudvalget kan estimere relative effektforskelle mellem tivozanib, pazopanib og sunitinib. På baggrund af fagudvalgets kliniske erfaring med lægemidlerne, og fordi lægemidlerne har samme virkningsmekanisme (tyrosinkinasehæmmere) vurderer fagudvalget, at tivozanib ikke er dårligere end pazopanib og sunitinib.

Indtil der foreligger en behandlingsvejledning fra Medicinrådet finder fagudvalget, at tivozanib, sunitinib og pazopanib kan ligestilles til behandlingsnaive patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC).

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at tivozanib giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** for patienter med mRCC, der ikke tidligere har modtaget behandling sammenlignet med pazopanib og sunitinib (evidensens kvalitet er meget lav).

Datagrundlaget alene er for usikkert til, at fagudvalget kan estimere relative effektforskelle mellem tivozanib, pazopanib og sunitinib. Fagudvalget forventer, at tivozanib, pazopanib og sunitinib er sammenlignelige, hvad angår effekt, sikkerhed og livskvalitet. Denne vurdering er baseret på fagudvalgets kliniske erfaringer med lægemidlerne, og at lægemidlerne har samme virkningsmekanisme (tyrosinkinasehæmmere). Fagudvalget vurderer, at tivozanib ikke er dårligere end pazopanib og sunitinib.

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at tivozanib til patienter med mRCC, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pazopanib og sunitinib (evidensens kvalitet er meget lav).

Medicinrådet er enig i fagudvalgets kliniske vurdering af, at tivozanib, pazopanib og sunitinib forventes at være sammenlignelige, hvad angår effekt, sikkerhed og livskvalitet

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en behandlingsvejledning fra RADS fra 2016 [5]. Såfremt tivozanib anbefales som mulig standardbehandling, vurderer fagudvalget, at behandlingen kan anvendes som mulig 1. linjebehandling under hensyntagen til den godkendte population og indikation. Cabozantinib blev i 2018 vurderet i Medicinrådet til samme indikation som tivozanib (1. linjebehandling til mRCC). Et yderligere lægemiddel (nivolumab/ipilimumab) er også under behandling til samme indikation.

Medicinrådet vil i 2019 udarbejde en opdateret behandlingsvejledning for nyrekræft, hvor de nye lægemidler vil blive indplaceret i forhold til hinanden.

14 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 Ordforklaringer til Kræftstatistik Incidens (antal nye tilfælde) [internet]. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017 [citeret 2. august 2018]. s. Version 8.0 (20.12.2017). Tilgængelig fra: www.ancre.nu
2. Lægehåndbogen. Nyrekræft [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>
3. Retningslinier K. NYRECANCER. 2013;
4. DaRenCa. Årsrapport 2016. 2017.
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft Side 1 af 68. 2017;1–68.
6. European Medicines Agency EMA. Fotivda : EPAR - Public assessment report [internet]. EMA. 2017. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004131/WC500239035.pdf
7. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* [internet]. 2010;28(6):1061–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>
8. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2013;369(8):722–31. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>
9. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* [internet]. 2014;370(18):1769–70. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24785224>
10. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). NIH Publ [internet]. 2010;2009:0–71. Tilgængelig fra: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

Formand	Indstillet af
Frede Donskov Overlæge, lektor, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Andreas Carus Overlæge, lektor, ph.d.	Region Nordjylland
Niels Viggo Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Mads Nordahl Svendsen Ledende overlæge, lektor, ph.d.	Region Sjælland
Poul Geertsen Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Ljubica Vukelic Andersen Reservelæge, lektor, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lars Lund Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Renal Cancer Gruppe
Ib Henneberg Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lennart Jønsson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe Anne Sofie Gram (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevad (projektdeltager) Tina Klitmøller Sørensen Agander (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard (biostatistiker) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. februar 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

TIVO-1:

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Some concerns	Patients were randomly assigned 1:1 to either tivozanib or sorafenib as their initial targeted therapy. Random assignment of patients was stratified by geographic region, number of prior treatments for metastatic disease, and number of metastatic sites/organs involved.
Allocation concealment	High	The trial was open-label, which means that the allocation was not concealed, posing a high risk of bias.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS	Low	As the outcomes were either objective by definition (OS, PFS) or based on independent review committee, there is a low risk of bias regarding the performance bias.
Subjective outcome: Quality of life (FKSI-19 questionnaire)	Some concerns	Due to the nature of the measurement (a questionnaire), there are some concerns of bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS,	Low	All imaging scans were evaluated by independent radiology review blinded to study treatment. Tumor response was evaluated according to RECIST version 1.0. Patients with radiologic evidence of PD, as assessed by the investigator, had confirmation by blinded independent radiology review within 48 hours. This independent review to confirm investigator-called PD was a separate process from the third-party review of response performed by the core imaging laboratory to assess the primary end point. Confirmation of PD was not required if significant clinical deterioration, appearance of new lesions, or > 50% increase in measurable disease per RECIST was noted by the investigator. The data was analyzed in collaboration of the pharmaceutical company and the authors. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label.
Safety and tolerability	Low	AEs were collected throughout the patients' participation, including a period of 30 days after the last dose of study drug. AEs were graded according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label
Subjective outcome: Quality of life (FACT-G, FKSI-DRS and EuroQol-5D questionnaire)	Some concerns	As the quality of life was measured via a questionnaire, there are by definition some concerns of bias. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	All randomized patients (minus one in the tivozanib group) in both groups received study treatment.

Reporting bias: selective reporting outcome data.	Some concerns	Results of duration of response is not reported in the publication.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Some concerns	There some concerns of bias due to the selection, detection and performance bias. The overall risk of bias is perceived as ‘Some concerns’.

COMPARZ:

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low risk	Patients were randomly assigned to one of the two study drugs in a 1:1 ratio in permuted blocks of four. Randomization was stratified according to Karnofsky performance-status score (70 or 80 vs. 90 or 100), level of lactate dehydrogenase (>1.5 vs. ≤1.5 times the upper limit of the normal range), and nephrectomy (yes vs. no).
Allocation concealment	High	The trial was open-label, which means that the allocation was not concealed, posing a high risk of bias.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS	Low	As the outcomes were either objective by definition (OS, PFS) or based on independent review committee, there is a low risk of bias regarding the performance bias.
Subjective outcome: Quality of life (FKSI-19 questionnaire)	Some concerns	Due to the nature of the measurement (a questionnaire), there are some concerns of bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS,	Low	We performed disease assessments with the use of computed tomography or magnetic resonance imaging at baseline, every 6 weeks until week 24, and every 12 weeks thereafter until progression of disease. Imaging data were reevaluated by an independent review committee whose members were unaware of the treatment assignments to assess the primary end point and tumor response according to RECIST, version 1.0. Patient follow-up continued until death or withdrawal from the study.
Safety and tolerability	Low	Adverse events were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute, version 3.0.11 Cardiac function was monitored on echocardiograms or multigated acquisition scans obtained every three cycles. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label
Subjective outcome: Quality of life (FACT-G, FKSI-DRS and EuroQoL-5D questionnaire)	Some concerns	As the quality of life was measured via a questionnaire, there are by definition some concerns of bias. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	A total of 8 patients (3 patients in the pazopanib group and 5 in the sunitinib group) did not receive any study therapy for various reasons, including withdrawal of consent. Efficacy data were analyzed in the intention-to-treat population (all patients who underwent randomization).

Reporting bias: selective reporting outcome data.	Some concerns	Intention-to-treat analysis are performed and data were reported for all prespecified primary (PFS) and secondary outcomes (ORR, OS, safety). Data for time to response and duration of response are not reported as prespecified in the study protocol.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Some concerns	There some concerns of bias due to the selection, detection, performance and reporting bias. The overall risk of bias is perceived as 'Some concerns'.

17.2 GRADE-evaluering evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tivozanib sammenlignet med pazopanib og sunitinib

Question: Tivozanib compared to sunitinib for 1L mRCC

Bibliography: TIVO-1, COMPARZ. Supplementary data: Motzer 2007.

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Overall survival									
2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious ^{b,c}	serious ^a	none	OS for tivozanib in the TIVO-1 study: 27.1 months, OS for sunitinib in COMPARZ: 29.1 months. MCID is not reached.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progression free survival									
2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious ^{b,c}	serious ^a	none	PFS for tivozanib in TIVO-1: 12.7 months. PFS for sunitinib in COMPARZ: 9.5 months. For pazopanib PFS varies in the supplementary data material with a range of 9,5-11 months (Motzer et al. 2007). MCID is not reached.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Objective response rate									
2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious ^{b,c}	serious ^a	none	ORR for tivozanib in TIVO-1 was: 34.2%. ORR for sunitinib in COMPARZ was 25%. MCID of 10% was not reached.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
SAE's (grade III-IV)									
2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious ^{b,c}	serious ^d	none	SAE's grade >3 for tivozanib in TIVO-1 was 62%. SAE's grade 3-4 for sunitinib in COMPARZ was 74%. It is uncertain whether MCID is reached due to inconsistency in the assessment of SAE's.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			

Quality of life - not reported

-	-	-	-	-	-	-	Not reported	-	CRITICAL
---	---	---	---	---	---	---	--------------	---	----------

Duration of response - not reported

-	-	-	-	-	-	-	Not reported	-	IMPORTANT
---	---	---	---	---	---	---	--------------	---	-----------

CI: Confidence interval

Explanations

- a. The naive indirect comparison does not allow estimates of relative effect. Confidence limits cannot be estimated and the estimate of effect is considered very uncertain.
- b. Naive indirect comparison.
- c. The interventions were administered in different settings.
- d. SAE's were not assessed equally in the two studies.

Question: Tivozanib compared to pazopanib for 1L mRCC

Bibliography: TIVO-1, COMPARZ. Supplementary material: Sternberg 2010.

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			

Overall survival

2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious _{b,c}	serious ^a	none	OS for tivozanib in the TIVO-1 study: 27.1 months, OS for pazopanib in COMPARZ: 28.3. MCID is not reached.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	-------------	----------------------	-----------------------------	----------------------	------	--	------------------	----------

Progression free survival

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious _{b,c}	serious ^a	none	PFS for tivozanib in TIVO-1: 12.7 months. PFS for pazopanib in COMPARZ: 8.4 months. For pazopanib PFS varies within a range of 8,4-11.1 months (Stenberg et al. 2010). MCID is not reached.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Objective response rate

2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious _{b,c}	serious ^a	none	ORR for tivozanib in TIVO-1 was: 34.2%. ORR for pazopanib in COMPARZ was 31%. MCID of 10% was not reached.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-----------------------	-------------	----------------------	-----------------------------	----------------------	------	--	------------------	-----------

SAE's (grade III-IV)

2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious _{b,c}	serious ^d	none	SAE's grade >3 for tivozanib in TIVO-1 was 62%. SAE's grade 3-4 for pazopanib in COMPARZ was 74%. It is uncertain whether MCID is reached due to inconsistency in the assessment of SAE's.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-----------------------	-------------	----------------------	-----------------------------	----------------------	------	--	------------------	-----------

Quality of life - not reported

-	-	-	-	-	-	-	Not reported	-	CRITICAL
---	---	---	---	---	---	---	--------------	---	----------

Duration of response - not reported

-	-	-	-	-	-	-	Not reported	-	IMPORTANT
---	---	---	---	---	---	---	--------------	---	-----------

CI: Confidence interval

Explanations

- The naive indirect comparison does not allow estimates of relative effect. Confidence limits cannot be estimated and the estimate of effect is considered very uncertain.
- Naive indirect comparison.
- The interventions were administered in different settings.
- SAE's were not reported equally in the two studies.

18 Bilag 2: Baselinekarakteristika

I tabellen nedenfor fremgår baselinekarakteristika for VEG105192 og Motzer 2007, som refererer til de to komparatorer sunitinib og pazopanib sammenlignet med TNF-a og placebo.

VEG105192

Baselinekarakteristika (Total population)		
	<i>Pazopanib (n=290)</i>	<i>Placebo (n=145)</i>
Median alder, år (range)	59 (28-85)	60 (25-81)
Mænd, n (%)	198 (68)	109 (75)
Hyppigste metastaser, n (%)		
- Lunge	214 (74)	106 (73)
- Lymfeknuder	157 (54)	86 (59)
- Knogle	81 (28)	38 (26)
- Lever	75 (26)	32 (22)
- Nyre	66 (23)	36 (25)
Tidligere nefrektomi, n (%)	258 (89)	127 (88)
ECOG performance status		
- 0	123 (42)	60 (41)
- 1	167 (58)	85 (59)
MSKCC prognosegruppe, n (%)		
God	113 (39)	57 (39)
Intermediær	159 (55)	77 (53)
Dårlig	9 (3)	5 (3)
Ukendt	9 (3)	6 (4)
Tidligere systemisk behandling		
- Behandlingsnaive	155 (53)	78 (54)
- Cytokinbehandlede	135 (47)	67 (46)

Motzer 2007

Baselinekarakteristika (Total population)		
	<i>Sunitinib (n=375)</i>	<i>Placebo (n=375)</i>
Median alder, år (range)	62 (27-87)	59 (34-85)
Mænd, n (%)	267 (71)	269 (72)
Hyppigste metastaser, n (%)		
- Lunge	292 (78)	298 (79)
- Lymfeknuder	218 (58)	198 (53)
- Knogle	112 (30)	112 (30)
- Lever	99 (26)	90 (24)
Tidligere nefrektomi, n (%)	340 (91)	355 (89)

<i>ECOG performance status</i>		
- 0	231 (62)	229 (61)
- 1	144 (38)	146 (39)
<i>MSKCC prognosegruppe, n (%)</i>		
God	143 (38)	121 (34)
Intermediær	209 (56)	212 (59)
Dårlig	23 (6)	25 (7)