

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for cabozantinib til behandling af leverkræft

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 version 1.2 for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. februar 2019
Dokumentnummer	43439
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, den 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.....	6
7	Litteratursøgning	7
8	Databehandling.....	7
9	Klinisk merværdi.....	9
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	9
9.1.1	Gennemgang af studier.....	10
9.1.2	Resultater og vurdering.....	12
9.1.3	Evidensens kvalitet	17
9.1.4	Konklusion klinisk spørgsmål 1	17
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	18
9.2.1	Gennemgang af studier.....	18
9.2.2	Resultater	18
9.2.3	Evidensens kvalitet	20
9.2.4	Konklusion klinisk spørgsmål 2	20
9.3	Konklusion klinisk spørgsmål 3.....	21
9.3.1	Gennemgang af studier.....	21
9.3.2	Resultater og vurdering.....	21
9.3.3	Evidensens kvalitet	25
9.3.4	Konklusion klinisk spørgsmål 3	25
10	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	26
11	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	26
12	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	26
13	Referencer	27
14	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	28
15	Versionslog.....	29
16	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	30
16.1	Cochrane Risk of Bias	30
16.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib til HCC	

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Cabometyx®
Generisk navn	Cabozantinib
Firma	Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
ATC-kode	L01XE26
Virkningsmekanisme	Cabozantinib hæmmer flere forskellige tyrosinkinaser (enzymmer), som er involveret i tumurvækst, dannelsen af nye blodkar til tumor samt tumorspredning. Herved begrænser cabozantinib disse processer.
Administration/dosis	Oral behandling med 60 mg tablet dagligt. Behandlingsregimet fortsættes, så længe patienten vurderes af have klinisk fordel af behandlingen, eller indtil der opstår uacceptable bivirkninger.
EMA-indikation	CABOMETYX er indiceret som monoterapi til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC) hos voksne, der tidligere er blevet behandlet med sorafenib.

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Til voksne patienter med leverkræft og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som har tålt sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib, vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib (evidensens kvalitet er **meget lav**).

Til voksne patienter med leverkræft og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som tidligere er behandlet med, men ikke har tålt sorafenib, vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (der er ikke tilstrækkelig evidens).

Til voksne patienter med leverkræft og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1 og hvis sygdom tidligere er progredieret på to tidligere behandlinger, hvoraf en er sorafenib, vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (evidensens kvalitet er **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

BCLC:	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI:	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HCC:	Hepatocellulært carcinom
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse event</i>
VEGFR:	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af cabozantinib til leverkræft 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 cabozantinib skal anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Hepatocellulært karcinom

Primær leverkræft (hepatocellulært karcinom, HCC) er en mindre hyppig kræftform i Danmark, som oftest forekommer hos patienter med levercirrose (skrumpeliver) [1]. Leverfunktionen hos patienter med leversygdomme såsom cirrose kan opdeles efter, hvor god leverfunktionen er, og benævnes Child-Pugh A, B eller C, fra bedst til værst leverfunktion.

Der er ca. 430 nye tilfælde af HCC om året, og af disse opstår knap $\frac{3}{4}$ af tilfældene hos mænd. Ved udgangen af 2015 havde 652 patienter HCC. Der er en lav overlevelse for patientgruppen. Etårsoverlevelsen er således 37 % for mænd og 40 % for kvinder, mens femårsoverlevelsen kun er 9 % for mænd og 11 % for kvinder [2].

Nuværende behandling

Sværhedsgraden af HCC er et kontinuum, men kan opdeles i stadier. Ofte benyttes Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadiesystemet til at definere sygdomsstadiet og til at beslutte, hvilken behandling patienten har gavn af. Stadierne inddeles efter tumorstadie, leverfunktionsstatus, fysisk status og kræftrelaterede symptomer. Overordnet opdeles HCC-patienter i de med tidlig HCC, som har mulighed for kurativ terapi, de med intermediær og avanceret sygdom, som har gavn af livsforlængende behandlinger, og endelig patienter, der har terminal sygdom, som tilbydes symptomatisk behandling [3].

Patienter med tidlig sygdom (BCLC A) vurderes med henblik på mulig helbredelse. Disse patienter kan tilbydes kirurgi og/eller lokal behandling med perkutan ablation (destruktion af kræftceller ved hjælp af kemiske substanser eller radiofrekvensbehandling). I særlige tilfælde kan patienten tilbydes levertransplantation. Femårsoverlevelsen er omkring 50-75 % afhængigt af behandlingen [3].

I intermediærstadiet (BCLC stadie B) har patienterne store eller flere levertumorer og leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B, men de har ikke kræftrelaterede symptomer og har ikke spredning uden for leveren eller til de store blodkar. Patienter med sygdom i dette stadie vurderes med henblik på lokal kemoterapi i leveren (transarteriel kemoembolisering) [3].

I det avancerede stadie (BCLC stadie C) har patienter stadig leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B men kandiderer ikke længere til lokal behandling, idet de har kræftsymptomer og/eller spredning uden for leveren eller til de store blodkar [3]. Patienter med sygdom i dette stadie vurderes med henblik på 1. linje systemisk behandling med sorafenib. Det anslås, at ca. 40 patienter behandles med sorafenib om året [4].

Efter behandling med sorafenib kan patienten behandles i 2. linje med regorafenib. Regorafenib blev anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling til systemisk behandling i 2. linje den 30. januar 2018 til patienter med HCC med performancestadie 0-1 og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, som tidligere er behandlet med og har tolereret sorafenib [5].

Patienter med omfattende tumorbyrde, som fører til dårlig alment helbred og/eller leverfunktion svarende til Child-Pugh C behandles symptomatisk [3].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Cabozantinib er indiceret til systemisk behandling i 2. eller senere linjer af patienter med HCC i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib.

Cabozantinib hæmmer flere forskellige tyrosinkinaser, som er involveret i tumurvækst, dannelsen af nye blodkar samt tumorspredning. Herved begrænser cabozantinib disse processer.

Cabozantinib tages som en tablet af 60 mg en gang dagligt. Tabletterne findes i styrkerne 60, 40 og 20 mg. Behandlingen forsættes, indtil det vurderes, at patienten ikke længere har klinisk gavn af behandlingen, eller der opstår uacceptable bivirkninger. Ved sygdomsprogression kan behandlingen fortsættes, hvis det vurderes, at patienten har klinisk gavn af behandlingen. Ved behov for dosisreduktion, f.eks. på grund af bivirkninger, anbefales det, at dosis af cabozantinib reduceres til 40 mg dagligt og dernæst til 20 mg dagligt, eller at behandlingen pauseres helt. Dosisreduktion anbefales ved bivirkninger, som kunne blive alvorlige eller uacceptable, hvis de er vedvarende. Det anbefales, at behandlingen pauseres, hvis patienten oplever toksicitet af grad 3 eller højere eller uacceptabel grad 2-toksicitet.

Cabozantinib er i forvejen indiceret som monoterapi i 1. og 2. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom.

6 Metode

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

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 4. december 2018.

Fagudvalget har stillet 3 kliniske spørgsmål for at belyse effekten af cabozantinib sammenlignet med regorafenib og placebo i 2. linje og cabozantinib sammenlignet med placebo i 3. linje. Til at besvare de kliniske spørgsmål har ansøger indsendt data fra to randomiserede kontrollerede fase 3-studier.

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 væsentligheds kriterier. 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 effekttørrelser 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 jf. protokollen foretaget en systematisk litteratursøgning efter kliniske studier, der muliggør de to sammenligninger af cabozantinib vs. regorafenib og cabozantinib vs. placebo.

Til at belyse effekten af cabozantinib har ansøger identificeret en publikation af det randomiserede, kontrollerede fase 3-studie CELESTIAL, som sammenligner cabozantinib og placebo [7].

Til at belyse effekten af regorafenib har ansøger identificeret to publikationer af det randomiserede, kontrollerede fase 3-studie RESORCE, som sammenligner regorafenib og placebo [8,9]. Den ene publikation er studiets hovedanalyse, mens den anden indeholder en opdateret analyse af overlevelse.

Følgende publikationer ligger til grund for Medicinrådets vurdering af cabozantinib:

- **NCT01908426 (CELESTIAL):** Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma, Abou-Alfa GK et al., 2018, N Engl J Med. 2018;379(1):54–63. [10]
- **NCT01774344 (RESORCE):**
Hovedpublikation: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Bruix J et al., 2017, Lancet. 2017;389(10064):56–66. [8]
Opdateret OS analyse: Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. Finn RS et al., 2018, J Hepatol 2018;69(2):353–8 [11].

For at belyse livskvaliteten ved regorafenibbehandling har ansøger desuden inddraget data, der fremgår i den endelige ansøgning til Medicinrådet til vurdering af den kliniske merværdi af regorafenib [5].

For at belyse livskvaliteten ved cabozantinibbehandling har ansøger indsendt data, som endnu ikke er publiceret. Fagudvalget har ikke inddraget de upublicerede data og har i stedet vurderet livskvalitet på baggrund af tilgængelige oplysninger i *EMAs public assessment reports* (EPAR)-variationsrapporten for cabozantinib [12].

Til en kvalitativ gennemgang af bivirkninger har fagudvalget inddraget EPAR-variationsrapporten for cabozantinib [12], publikationerne for CELESTIAL [10] og RESORCE [8] samt produktresuméet for cabozantinib [13].

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger. Medicinrådets sekretariat har suppleret ansøgers analyser i form af formelle indirekte sammenligninger for relative effektforskelle og en narrativ gennemgang af livskvalitetsdata. Se nedenstående afsnit og tabel 1, 2 og 3 for en beskrivelse heraf.

I protokollen definerede fagudvalget tre kliniske spørgsmål for at belyse effekten af cabozantinib.

Klinisk spørgsmål 1

I klinisk spørgsmål 1 skal cabozantinib sammenlignes med regorafenib til behandling af patienter i 2. linje efter sorafenib. Der findes ikke studier, som direkte sammenligner de to lægemidler.

Både cabozantinib og regorafenib er sammenlignet direkte med placebo i henholdsvis CELESTIAL og RESORCE. Ansøger har præsenteret data fra cabozantinibarmen i CELESTIAL og regorafenibarmen i

RESORCE narrativt over for hinanden. Ansøger argumenterer for, at studiepopulationerne i CELESTIAL og RESORCE er for forskellige til, at det er forsvarligt at udføre en sammenlignende statistisk analyse.

Fagudvalget finder imidlertid ikke, at der er afgørende forskelle på de to studiers design eller studiepopulationernes baselinekarakteristika. Derfor mener fagudvalget, at der godt kan udføres en formel indirekte statistisk sammenligning. Medicinrådets sekretariat har derfor suppleret ansøgers narrative gennemgang af data med formelle indirekte sammenligninger af relative effektforskelle. Konkret har Medicinrådets sekretariat udregnet relative effektestimater for effektmålene *overlevelse* og *bivirkninger*.

I CELESTIAL indgår både patienter, som behandles i 2. og 3. linje. For subgruppen af patienter, som er behandlet med cabozantinib i 2. linje efter sorafenib, er medianoverlevelsen publiceret. Der er ikke publiceret data for subgruppen på andre effektmål. For de resterende effektmål har ansøger derfor leveret resultater for hele studiepopulationen (både 2. og 3 linje). I RESORCE indgår kun patienter, som behandles i 2. linje, hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib. Derfor benyttes hele studiepopulationen her i analyserne.

Se tabel 1 for et overblik over, hvilke sammenligninger ansøger har leveret, og hvilke analyser Medicinrådets sekretariat har suppleret med.

Tabel 1. Overblik over sammenhæng mellem ønskede og leverede analyser til klinisk spm. 1

Klinisk spm. 1, ønsket analyse: Cabozantinib vs. regorafenib til patienter behandlet i 2. linje efter progression på sorafenib				
Effektmål	Data for Cabozantinib (CELESTIAL)	Data for Regorafenib (RESORCE)	Ansøgers analyse	Analyser suppleret af Medicinrådets sekretariat
Median OS	Subgruppe: 2. linje efter sorafenib	ITT-population (2. linje)	Narrativ gennemgang	Formel indirekte sammenligning af hazard ratio
Overlevelsesserater	ITT -population (2. + 3. linje)	ITT-population (2. linje)	Narrativ gennemgang	-
Behandlingsophør	Sikkerhedspopulation (2. + 3. linje)	Sikkerhedspopulation (2. linje)	Narrativ gennemgang	Formel indirekte sammenligning af relativ risiko
Grad 3-4	Sikkerhedspopulation (2. + 3. linje)	Sikkerhedspopulation (2. linje)	Narrativ gennemgang	
Livskvalitet	Data on file: data for hele cabozantinibarm (2. + 3. linje) (er ikke medtaget i vurderingen)	Ansøgning for regorafenib: hele regorafenib-arm (2. linje)	Narrativ gennemgang	Narrativ gennemgang af data i EPAR og ansøgning for regorafenib

ITT: intention to treat. Sikkerhedspopulation: patienter, som har modtaget mindst én dosis.

Klinisk spørgsmål 2

I klinisk spørgsmål 2 ønsker fagudvalget en sammenligning af cabozantinib og placebo til behandling i 2. linje til de patienter, som ikke tåler sorafenib. Ansøger har benyttet den direkte sammenlignende analyse mellem cabozantinib og placebo i CELESTIAL til at besvare det kliniske spørgsmål.

Ansøger argumenterer for, at effekten for patienter, der tåler sorafenib, kan overføres til patienter, som ikke tåler sorafenib. Som for klinisk spørgsmål 1 har ansøger benyttet medianoverlevelsen for subgruppen, der er behandlet i 2. linje efter sorafenib og benyttet hele studiepopulationen (2. og 3. linje) for de resterende effektmål. Se tabel 2 for et overblik over, hvilke sammenligninger ansøger har leveret, og se diskussionen af data under punkt 9.2.

Tabel 2. Overblik over sammenhæng mellem ønskede og leverede analyser til klinisk spm. 2

Klinisk spm. 2, ønsket analyse: Cabozantinib vs. placebo til patienter behandlet i 2. linje, som ikke tåler sorafenib	
Effektmål	Ansøgers analyse: Direkte sammenlignende analyse af cabozantinib vs. placebo i CELESTIAL i populationerne:
Median OS	Subgruppe: behandlet i 2. linje efter sorafenib
Overlevelsesrater	ITT -population (2. + 3. linje)
Behandlingsophør	Sikkerhedspopulation (2. + 3. linje)
Grad 3-4	Sikkerhedspopulation (2. + 3. linje)
Livskvalitet	Data on file: data for studiepopulationen (2. + 3. linje) (er ikke medtaget i vurderingen)

ITT: intention to treat. Sikkerhedspopulation: patienter, som har modtaget mindst én dosis

Klinisk spørgsmål 3

I klinisk spørgsmål 3 ønsker fagudvalget en sammenligning mellem cabozantinib og placebo i 3. linje. Før cabozantinib er der ikke godkendt lægemidler til behandling af HCC i 3. linje. Ansøger har benyttet den sammenlignende analyse i CELESTIAL mellem cabozantinib og placebo til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger har leveret data for medianoverlevelse for subgruppen, der er behandlet i 3. linje. For de resterende effektmål er hele studiepopulationen benyttet, fordi data ikke er publiceret for subgruppen behandlet i 3. linje efter sorafenib.

Tabel 3. Overblik over sammenhæng mellem ønskede og leverede analyser til klinisk spm. 3

Klinisk spm. 3, ønsket analyse: Cabozantinib vs. placebo til patienter behandlet i 3. linje		
Effektmål	Ansøgers analyse: Direkte sammenlignende analyse af cabozantinib vs. placebo i CELESTIAL i populationerne:	Analyser suppleret af Medicinrådets sekretariat
Median OS	Subgruppe af patienter som behandles i 3. linje	
Overlevelsesrater	ITT -population (2. + 3. linje)	
Behandlingsophør	Sikkerhedspopulation (2. + 3. linje)	
Grad 3-4	Sikkerhedspopulation (2. + 3. linje)	
Livskvalitet	Data on file: data for studiepopulationen (2. + 3. linje) (er ikke medtaget i vurderingen)	Beskrivelse af en direkte sammenligning i hele studiepopulationen fra EPAR-variationsrapport for cabozantinib

ITT: intention to treat. Sikkerhedspopulation: patienter, som har modtaget mindst én dosis.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med regorafenib til voksne patienter med HCC, som tåler sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib?

Til voksne patienter med leverkræft og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som har tålt sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib, vurderer fagudvalget, at:

- Cabozantinib har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib (evidensens kvalitet er **meget lav**).

9.1.1 Gennemgang af studier

Ansøger har identificeret to kliniske studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1.

Studier

CELESTIAL (NCT01908426) er et blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase 3-studie. Studiet inkluderer patienter fra 95 centre i 19 lande. I alt er 773 patienter randomiseret 2:1 til 60 mg cabozantinib som tablet en gang daglig eller placebo. Behandlingen fortsættes så længe, den behandlende læge vurderer, at patienten har klinisk gavn af behandlingen, eller til der opstår uacceptable bivirkninger. Studiets primære endepunkt er overlevelse. Sikkerhed og livskvalitet målt ved EQ-5D er supplerende effektmål i studiet. Ved anden interimanalyse blev studiet afsluttet, da effekten på overlevelse levede op til stopkriterierne. Overlevelse blev opgjort for ”*intention-to-treat*” (ITT)-populationen, som bestod af de 707 patienter, som indgik i anden interimanalyse. Bivirkninger er opgjort baseret på sikkerhedspopulationen, som består af 704 patienter, der modtog mindst én dosis.

RESORCE (NCT01774344) er et blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase 3-studie. Studiet inkluderer patienter fra 152 centre i 21 lande. I alt er 573 patienter randomiseret 2:1 til 160 mg regorafenib (fire tabletter af 40 mg) eller placebo en gang dagligt i de første tre uger af en fire ugers cyklus. Behandlingen fortsættes så længe, den behandlende læge vurderer, at patienten har klinisk gavn af behandlingen, eller til der opstår uacceptable bivirkninger. Studiets primære endepunkt er overlevelse. Tertiære effektmål inkluderer sikkerhed og livskvalitet målt ved bl.a. EQ-5D. Overlevelse blev opgjort for ITT-populationen, som bestod af de 573 patienter. Bivirkninger er opgjort baseret på sikkerhedspopulationen, som består af 567 patienter, der modtog mindst én dosis.

Population

I begge studier var patienterne over 18 år, havde HCC og kandiderede ikke til kurativ behandling. Patienterne havde leverfunktion svarende til Child-Pugh A og var i performance status 0 eller 1.

I RESORCE indgik kun patienter, som kunne tåle sorafenib (≥ 400 mg sorafenib i mindst 20 af de 28 dage før behandlingsophør), og alle patienter fik regorafenib i 2. linje efter progression på sorafenib.

I CELESTIAL var alle patienter tidligere behandlet med sorafenib, men de behøvede ikke at have tålt det. Patienterne modtog cabozantinib i enten 2. eller 3. behandlingslinje. Baselinekarakteristika for ITT-populationerne fremgår i tabellen nedenfor.

Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter i CELESTIAL og RESORCE-studierne

	CELESTIAL ITT-population		RESORCE ITT-population	
	Cabozantinib n = 470	Placebo n = 237	Regorafenib n = 379	Placebo n = 194
Mænd, %	81 %	85 %	88 %	88 %
Alder,	Median (range) 64 (22-86)	Median (range) 64 (24-86)	Median (IQR) 64 (54-71)	Median (IQR) 62 (55-68)
Region, Asien, % Resten, %	25 % 75 %	25 % 75 %	38 % 62 %	38 % 62 %
Performance status				
0	52 %	55 %	65 %	67 %
1	48 %	45 %	35 %	33 %
BCLC stadie				
B, %	9 %	10 %	14 %	11 %
C, %	91 %	90 %	86 %	89 %
Spredning uden for leveren	79 %	77 %	70 %	76 %
Makrovaskulær invasion	27 %	34 %	29 %	28 %
Spredning uden for leveren og/eller makrovaskulær invasion	85 %	84 %	80 %	84 %
Ætiologi				
HCV	38 %	38 %	21 %	21 %
HBV	24 %	23 %	38 %	38 %
Både HBV og HCV	2 %	2 %	N/A	N/A
Alkohol	24 %	16 %	24 %	28 %
Nonalkoholisk steatohepatitis	9 %	10 %	7 %	7 %
Andet/ ukendt	21 %	27 %	24 %	21 %
Antal tidligere behandlinger				
1	71 %	73 %	100 %	100 %
2	28 %	26 %		
Progredieret, mens de modtog sorafenib	96 %	98 %	100 %	100 %
Progredieret på sorafenib som nyligste behandling	69 %	70 %	100 %	100 %
Behandlingstid med sorafenib:				
Median, måneder (range)	5,32 (0,3-70,0)	4,80 (0,2-76,8)	7,8 (4,2-14,5)	7,8 (4,4-14,7)
< 1 måned, % (n)	2 % (11)	3 % (8)		
≥ 1 to < 3 måneder, % (n)	25 % (117)	23 % (54)		
≥ 3 to < 6 måneder, % (n)	28 % (130)	28 % (67)		
≥ 6 måneder, % (n)	45 % (211)	46 % (108)		
Tid fra sidste behandling til randomisering	1,4 måneder	1,2 måneder	Mellem 2 og 12 uger	Mellem 2 og 12 uger

IQR: interkvartilafstand.

CELESTIAL STUDIET

Fagudvalget finder overordnet, at studiearmene i CELESTIAL er velafbalancerede i forhold til baselinekarakteristika. Fagudvalget bemærker dog, at der var flere i placeboarmen, der havde makrovaskulær invasion (cabozantinib 27 % og placebo 34 %), som er associeret med en dårligere prognose. Dette gør, at effekten af cabozantinib ift. placebo kan være overestimeret.

Fagudvalget bemærker, at flere patienter i studiepopulationen har viral hepatitis, end det ses i den danske patientpopulation med HCC. Forskellen er af mindre betydning, hvis patienterne i studiet har samtidig cirrose. Alle patienterne i studiet har leverfunktion svarende til Child-Pugh A, men det er ikke angivet, om dette betyder, at alle patienter har cirrose. Desuden er der i studiepopulationen en højere andel af mænd og patienter fra Asien, end det ses i den danske patientpopulation.

Fagudvalget vurderer, at der samlet set ikke er væsentlige forskelle mellem studiepopulationen og danske patienter med HCC, samt at de observerede forskelle ikke forventes at påvirke overførbareheden af studiets resultater til dansk praksis betydeligt.

CELESTIAL overfor RESORCE

Fagudvalget vurderer samlet set, at studiepopulationerne i CELESTIAL og RESORCE er sammenlignelige.

Den eneste væsentlige forskel på studiepopulationerne er, at der indgår patienter, som behandles i 3. linje i CELESTIAL. For patienter behandlet i 3. linje forventer fagudvalget, at prognosen for overlevelse er dårligere, da patienten er længere i sit sygdomsforløb. Fagudvalget tilføjer også, at den almene tilstand hos patienterne i 3. linje ikke har været væsentlig ringere end patienterne i 2. linje, da de har levet op til studiets inklusionskriterier. Derfor forventer fagudvalget ikke, at patienterne ville opleve væsentligt forskellige bivirkninger.

Der er desuden forskel på patienternes performancestatus mellem de to studiepopulationer, idet der var en højere andel patienter i performance 0 i RESORCE end i CELESTIAL. Fagudvalget bemærker, at patienternes almene tilstand betragtes som god ved både performance 0 og 1. Performancestatus indgår også i stadieinddelingen af sygdommen. Fagudvalget finder, at der er en lille men ikke betydelig forskel i, hvilket BCLC stadie patienterne er i. Fagudvalget vurderer derfor, at forskellen i performancestatus ikke er af væsentlig betydning ved sammenligning mellem de to studiepopulationer.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overlevelse (kritisk)

Samlet overlevelse er opgjort, fra den dag patienterne blev randomiseret indtil død uanset årsag. Effektmålet er opgjort som medianoverlevelse og overlevelsesserater ved 12 og 24 måneder.

Ansøger har foretaget en narrativ gennemgang af resultaterne. Medicinrådets sekretariat har suppleret ansøgers gennemgang med en formel indirekte sammenligning af den relative effektforskel.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering mellem cabozantinib og regorafenib		Resultater [95 % konfidensinterval] cabozantinib vs. regorafenib
Absolutte effekter	Median overlevelse: 2,5 måneder 12 måneders overlevelse: 8 %-point 24 måneders overlevelse: 4 %-point		<u>Median: cabozantinib 2. linje subgruppe vs. regorafenib ITT</u> 11,3 [9,5;13,9] måneder vs. 10,7 [9,1;12,2] måneder Overlevelsesserater: se tekst.
	Stor merværdi	Øvre konf.gr < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr < 0,95	
Relative forskelle	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR: 1,15 [0,84;1,57] (cabozantinib 2. linje subgruppe vs. regorafenib ITT, udregnet af Medicinrådet)
	Negativ værdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet i den endelige ansøgning, som indgår i

Medicinrådets vurdering. Data for regorafenib er for ITT-populationen, mens data for cabozantinib er for subgruppen af patienter, der er behandlet i 2. linje efter sorafenib.

Medianoverlevelse

Medianoverlevelsen for patienter behandlet i 2. linje efter sorafenib var 11,3 [9,5;13,9] måneder for patienter behandlet med cabozantinib i CELESTIAL og 10,7 [9,1;12,2] for patienter behandlet med regorafenib i RESORCE. Den mindste klinisk relevante forskel er 2,5 måneder. Der er ikke væsentlig forskel på de to punkttestimater. Dette understøttes af, at konfidensintervallerne også overlapper hinanden. Fagudvalget bemærker også, at medianoverlevelsen i de tilhørende placeboarme er sammenlignelig (CELESTIAL: 7,2 måneder og RESORCE: 7,8 måneder).

Subgruppen udgør ca. 70 % af ITT-populationen. Fagudvalget bemærker, at det er uvist, om baselinekarakteristika for subgruppen i 2. linje er tilsvarende ITT-populationen og dermed sammenlignelig med populationen behandlet med regorafenib i RESORCE. Desuden er subgruppen ikke prædefineret i studiets protokol, hvorfor analysen må betragtes som post hoc. Effektestimatet for medianoverlevelsen for cabozantinib er derfor forbundet med en mindre usikkerhed.

På trods af usikkerhederne vurderer fagudvalget, at der ikke er betydelig forskel på medianoverlevelsen hos patienter behandlet med cabozantinib og regorafenib i 2. linje efter sorafenib.

Hazard ratioen, udregnet af Medicinrådets sekretariat, for patienter behandlet med cabozantinib i 2. linje efter sorafenib, er HR: 1,15 [0,84-1,57]. Dette indikerer, at der ikke er en signifikant forskel på behandling med cabozantinib og regorafenib, og den relative effektforskel indplacerer foreløbigt effektmålet til ”ingen klinisk merværdi”.

Overlevelsesserater

Overlevelsesserater er sammenlignet for ITT-studiepopulationerne. For patienterne behandlet med henholdsvis cabozantinib eller regorafenib var der 45,6 % [41;50] % og 46,6 % [41,5;51,7] %, som var i live efter 12 måneder. Den mindste klinisk relevante forskel var 8 %-point. Efter 24 måneder var henholdsvis 17,8 % [14;22] % og 21,9 % [17,3;26,5] af patienterne behandlet med cabozantinib eller regorafenib i live. Den mindste klinisk relevante forskel var her 4 %-point.

Sammenligningen af ITT-populationerne er usikker, da der i cabozantinibarmen i CELESTIAL indgår patienter i 3. linje, hvilket kan føre til underestimering, af den effekt cabozantinib har i 2. linje. Desuden er der forskel på overlevelsesseraterne i placeboarmene. Ved 12 måneder var de i CELESTIAL og RESORCE henholdsvis 34,2 % vs. 27,9 %, og ved 24 måneder var de henholdsvis 12,5 % vs. 10,2 %. Det indikerer, at forskellen mellem overlevelsesseraterne for cabozantinib og regorafenib er behæftet med usikkerhed, muligvis grundet forskelle i patientpopulationerne og må fortolkes med forsigtighed.

Fagudvalget vurderer, at overlevelsesseraterne er for usikre til at vurdere forskellen på lægemidlerne hos patienter behandlet i 2. linje.

Samlet vurdering for overlevelse

Resultaterne for medianoverlevelse og HR indikerer, at der ikke er betydende forskelle på den effekt, lægemidlerne har på overlevelse.

På den baggrund vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib, hvad angår overlevelse.

Bivirkninger (kritisk)

Bivirkninger har betydning for patientens sikkerhed og livskvalitet og er et kritisk effektmål i vurderingen af cabozantinib. Fagudvalget ønsker bivirkninger ved cabozantinib belyst ved andelen af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger og andelen af patienter, som oplever bivirkninger af grad 3 eller 4. Fagudvalget ønsker også at foretage en kvalitativ vurdering af bivirkningsprofilerne. På baggrund af disse tre mål for bivirkninger, tildeles cabozantinib en samlet kategori for merværdi for effektmålet.

For bivirkningseffektmål har ansøger leveret en narrativ gennemgang af sikkerhedspopulationerne i CELESTIAL og RESORCE. Medicinrådets sekretariat har suppleret med en formel indirekte sammenligning for estimatet af den relative effektforskel.

Fagudvalget forventer, at patienter i 2. og 3. linje oplever samme type bivirkninger og med sammenlignelig frekvens. Dette forventer fagudvalget på baggrund af, at både patienter behandlet i 2. og 3 linje har levet op til studiets inklusionskriterier. Fagudvalget vurderer derfor, at resultaterne for hele studiepopulationen vil være repræsentative for patienter behandlet i 2. linje.

Andel af patienter, der ophører behandling grundet bivirkninger

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: behandlingsophør pga. bivirkninger

	Forhåndsdefinerede forskelle mellem cabozantinib og regorafenib		Resultater [95 % konfidensinterval], cabozantinib vs. regorafenib sikkerhedspopulationer
Absolutte effekter	Andel af patienter: forskel på 5 %-point		16,3 [13,04;19,94] % vs. 10,4 [7,52;13,98] %
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr ≥ 1,00	RR = 1,91 [0,64;5,70] (udregnet af Medicinrådets sekretariat)
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

I CELESTIAL ophørte 16,3 % [13,04;19,94] af patienterne behandling med cabozantinib på grund af bivirkninger. Til sammenligning ophørte kun 10,4 % [7,52;13,98] af patienterne behandling med regorafenib på grund af bivirkninger i RESORCE. Den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point. Forskellen på punktestimaterne overstiger den mindste klinisk relevante forskel og viser derfor en tendens til, at flere patienter ophører behandling med cabozantinib.

I de tilhørende placeboarme var behandlingsophør pga. bivirkninger sammenlignelig (CELESTIAL: 3,0 % og RESORCE: 3,5 %). Dette indikerer, at forskellen i punktestimaterne ikke er overestimeret pga. flere behandlingsophør generelt i CELESTIAL-studiet.

Den relative effektforskel, udregnet af Medicinrådets sekretariat, er RR: 1,91 [0,64-5,70]. De brede konfidensintervaller understreger usikkerheden ved den indirekte sammenligning. Da konfidensintervallet indeholder 1, indplacerer det foreløbigt cabozantinib i kategorien ”ingen klinisk merværdi”.

Andelen af patienter, der oplever mindst én bivirkning af grad 3 eller 4

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter med grad 3-4 bivirkninger

	Forhåndsdefinerede forskelle mellem cabozantinib og regorafenib		Resultater [95 % konfidensinterval], cabozantinib vs. regorafenib sikkerhedspopulationer
Absolutte effekter	Andel af patienter: 10 %-point		65,1 [60,58;69,42] % vs. 50,0 [44,82;55,18] %
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr ≥ 1,00	RR = 1,16 [0,75;1,79] (udregnet af Medicinrådets sekretariat)
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

I CELESTIAL oplevede 65,1 % [60,58;69,42] af patienterne behandlet med cabozantinib mindst én bivirkning af grad 3 eller 4. Til sammenligning oplevede kun 50,0 % [44,82;55,18] af patienterne behandlet med regorafenib mindst én grad 3-4 bivirkning i RESORCE. Forskellen på punkttestimaterne overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Desuden overlapper konfidensintervallerne ikke hinanden. Dette indikerer, at flere patienter oplever grad 3-4 bivirkninger ved behandling med cabozantinib. Punkttestimaterne tyder derfor på, at cabozantinib tilbyder en negativ merværdi sammenlignet med regorafenib.

I de tilhørende placeboarme var andelen af patienter med grad 3-4 bivirkninger sammenlignelig (CELESTIAL: 18,6 % og RESORCE: 16,6 %). Dette indikerer, at forskellen i effekttestimaterne ikke er overestimeret på baggrund af generel øget rapportering af bivirkninger i CELESTIAL-studiet.

Den relative effektforskel, udregnet af Medicinrådets sekretariat, er RR: 1,16 [0,75-1,79]. Da konfidensintervaller indeholder 1, kvalificerer det foreløbigt cabozantinib til ”ingen klinisk merværdi”.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Som supplement til de kvantitative vurderinger af bivirkninger har fagudvalget ønsket at beskrive forskelle i bivirkningsprofilerne for cabozantinib og regorafenib. Da lægemidlerne ikke er sammenlignet direkte i et klinisk studie, har fagudvalget taget udgangspunkt i CELESTIAL, RESORCE produktresuméet for cabozantinib og EMAs EPAR-variationsrapport for cabozantinib [8,10,12,13]

Fagudvalget noterer sig, at EMA vurderer, at bivirkningsprofilerne for cabozantinib og regorafenib overordnet set er ens. Herunder også, at de fleste hyppige alvorlige uønskede hændelser (SAE'er) er rapporteret med lignende frekvenser, muligvis med lidt flere tilfælde ved cabozantinib. Dog fremhæver EMA, at for hændelser med mere end 10 % forskel i frekvens mellem cabozantinib og regorafenib er størstedelen af gastrointestinal karakter og ses hyppigst for cabozantinib. De gastrointestinale hændelser, som forekommer i højere grad med cabozantinib, er diarre, nedsat appetit, kvalme og opkast. Derudover fremhæver EMA også, at encefalopati (hjernepåvirkning) er rapporteret med en frekvens på 5,6 % for cabozantinib og 1,9 % for regorafenib.

Fagudvalget tilføjer, at encefalopati er en reversibel tilstand, som kan have stor indvirkning på patientens livskvalitet, mens det står på. Ligeledes kan gastrointestinale gener som diarre, nedsat appetit, kvalme og opkast være til stor gene for patienten og føre til dosisjustering. Nogle gastrointestinale bivirkninger såsom nedsat appetit og kvalme kan være vanskelige at håndtere medicinsk og kan føre til behandlingsophør.

Samlet vurdering af bivirkninger

Både cabozantinib og regorafenib er associeret med mange bivirkninger.

Den kvalitative gennemgang af bivirkningsprofilerne viser, at der muligvis er flere gastrointestinale bivirkninger ved cabozantinib. Fagudvalget har lagt vægt på, at punkttestimaterne for ”grad 3-4 bivirkninger” indikerer, at der overordnet forekommer flere bivirkninger ved behandling med cabozantinib. Derudover tyder punkttestimaterne på, at flere ophører behandling med cabozantinib pga. bivirkninger.

Fagudvalget er opmærksomt på, at sammenligningen mellem regorafenib og cabozantinib er indirekte og derfor er forbundet med usikkerhed. Til trods herfor finder fagudvalget, at cabozantinib tilbyder en **negativ klinisk merværdi** for effektmålet bivirkninger.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål.

Livskvalitet er ikke opgjort ved et sygdomsspecifikt instrument for både cabozantinib og regorafenib, som fagudvalget foretrækker jf. protokollen. Ansøger har i stedet leveret data for de generiske livskvalitetsværktøjer EQ-5D index score og EQ-5D VAS. Fagudvalget har efterspurgt livskvalitetsdata opgjort efter 3 måneders behandling. Fagudvalget har valgt denne tidshorisont for at belyse livskvaliteten hos de patienter, der behandles i en længere periode, og efter evt. nødvendige dosisjusteringer har fundet sted.

Fagudvalget vurderer, at livskvaliteten for patienter behandlet i 2. linje er sammenlignelig med patienter behandlet i 3. linje. Fagudvalget vurderer derfor, at opgørelsen for hele studiepopulationen er repræsentativ for 2. linjepatienter.

Jf. protokollen er de mindste klinisk relevante forskelle fundet i litteraturen [14].

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: livskvalitet ved 3 måneder

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle fra placebo	Forskel i ændring fra baseline EQ-5D index score: 0,06-0,08 point [14]	<u>Forskel fra placebo på ændring fra baseline:</u> Cabozantinib: < 0,06 point Regorafenib: -0,03 point
	Forskel i ændring fra baseline EQ-5D VAS: 7 point [14]	<u>Forskel fra placebo på ændring fra baseline:</u> Cabozantinib: < 7 point Regorafenib: -2,5 point
Evidensens kvalitet	Meget lav	

EQ-5D index score

Cabozantinib

Ansøger har leveret data on file, som ikke kan anvendes af Medicinrådet. Medicinrådets sekretariat har i stedet ekstraheret information fra EPAR-variationsrapporten for cabozantinib. I rapporten er der angivet data efter 5-ugers behandling, da dette er det tidspunkt, hvor der er størst forskel på de to studiearme. Efter uge 5 og frem til uge 25 var der en forskel mellem placebo og cabozantinib på < 0,06 point. Den mindste klinisk relevante forskel er 0,06-0,08 point [14]. Det må derfor antages, at der ikke var klinisk relevante forskelle i livskvalitet fra placebobehandling ved 3 måneder.

Regorafenib

Regorafenib er tidligere vurderet af Medicinrådet som mulig standardbehandling til HCC [5]. I ansøgningen til Medicinrådet fremgår forskellene på ændring fra baseline mellem regorafenib- og placebobehandling ved 1, 3 og 6 måneder. Ved 3 måneder er der en forskel på -0,03 point til fordel for placebo. Der var derfor heller ikke klinisk relevant forskel på placebo og regorafenib ved 3 måneder.

EQ-5D VAS

Cabozantinib

Det fremgår i EPAR-variationsrapporten for cabozantinib, at indtil uge 33 var der en forskel på < 7 point på ændring fra baseline mellem behandling med placebo og cabozantinib. Den mindste klinisk relevante forskel er 7 point [14]. Det må derfor antages, at der ikke var klinisk relevante forskelle sammenlignet med placebobehandling ved 3 måneder.

Regorafenib

Data fremgår af ansøgningen for regorafenib, som beskrevet ovenfor. Ved 3 måneder er der en forskel på 2,5 point til fordel for placebo. Der var derfor heller ikke klinisk relevant forskel på placebo og regorafenib ved 3 måneder.

Samlet vurdering

Den mindste klinisk relevante forskel for indexscoren var 0,06-0,08 point og for VAS-scoren var den 7 point [14]. De tilgængelige data indikerer, at hverken cabozantinib eller regorafenib forværrer eller forbedrer livskvaliteten i klinisk betydende grad sammenlignet med placebobehandling efter 3 måneder. Ansøger har dog ikke målt livskvalitet ved et sygdomsspecifikt værktøj, som må forventes at være mere sensitivt i patientpopulationen.

På den baggrund vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib, hvad angår livskvalitet.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for patienter behandlet i 2. linje efter sorafenib er samlet set **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

9.1.4 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Vigtighed	Klinisk merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Ingen	Meget lav
Bivirkninger	Kritisk	Negativ	Meget lav
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Meget lav
Samlet vurdering		Negativ	Meget lav

Fagudvalget vurderer, at cabozantinib til HCC giver en **negativ klinisk merværdi** for patienter med leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som har tålt sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib (evidensens kvalitet er meget lav).

Fagudvalget har lagt vægt på, at cabozantinib tilbyder ingen klinisk merværdi for effektmålet ”overlevelse”, men at cabozantinib giver en negativ merværdi på effektmålet ”bivirkninger”. Fagudvalget bemærker, at sammenligningen er forbundet med usikkerhed, da effektestimater fra to forskellige studier er sammenlignet.

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med placebo til voksne patienter med HCC, som tidligere er behandlet med sorafenib, men som ikke har tålt behandlingen?

Til voksne patienter med leverkræft og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som tidligere er behandlet med, men ikke har tålt sorafenib, vurderer fagudvalget, at:

- Cabozantinib har **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (der er ikke tilstrækkelig evidens).

9.2.1 Gennemgang af studier

Studier

CELESTIAL, der sammenligner cabozantinib med placebo, benyttes til at besvare det klinisk spørgsmål. Se afsnit 9.1.1 for detaljer og baselinekarakteristika.

Population

Klinisk spørgsmål 2 omhandler patienter, som ikke kan tåle sorafenib og dermed ikke kan behandles med regorafenib i 2. linje.

Til at besvare klinisk spørgsmål 2 har ansøger valgt at ekstrapolere data fra hele studiepopulationen (2. og 3. linje) og fra subpopulationen behandlet i 2. linje efter sorafenib.

Patienter, som ikke kan tåle sorafenib, er inkluderet i CELESTIAL-studiet. Det er dog ikke opgjort i CELESTIAL-studiet, hvor mange patienter som ikke kunne tåle sorafenib. Det fremgår i EPAR-variationsrapporten, at 96 % af patienterne i cabozantinibarmen oplevede sygdomsprogression, mens de blev behandlet med sorafenib. Det er fagudvalgets erfaring, at de fleste patienter, der ikke kan tåle sorafenib, stopper behandlingen, før deres sygdom når at progrediere. Derfor vurderer fagudvalget, at der sandsynligvis kun er få patienter i studiet, som ikke kan tåle sorafenib.

9.2.2 Resultater

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overlevelse (kritisk)

Samlet overlevelse er opgjort fra den dag, patienterne blev randomiseret, indtil død uanset årsag. Effektmålet er opgjort som medianoverlevelse og overlevelseshastigheder ved 12 og 24 måneder.

Medianoverlevelsen og HR er opgjort for subgruppen af patienter, som er behandlet i 2. linje efter sorafenib. Overlevelseshastigheder er opgjort for ITT-populationen (2. og 3. linje).

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	Median overlevelse: 2,5 måneder 12 måneders overlevelse: 8 %-point 24 måneders overlevelse: 4 %-point	4,1 måneder (2. linje subgruppe) 11,3 %-point (ITT) 5,2 %-point (ITT)
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00
Evidensens kvalitet	Kan ikke vurderes	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet i den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering. Konf.gr: konfidensgrænse.

Median overlevelse

Medianoverlevelsen er henholdsvis 11,3 [9,5; 13,9] måneder og 7,2 [5,8; 9,3] måneder for patienter behandlet med cabozantinib og placebo i 2. linje efter sorafenib. Forskellen er 4,1 måneder og overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 2,5 måneder.

Det relative effektestimater er HR: 0,70 [0,55; 0,88]. Dette viser, at cabozantinib er statistisk signifikant bedre end placebo. Da den øvre grænse af konfidensintervallet er under 0,95 kategoriserer den relative forskel foreløbigt til ”vigtig klinisk merværdi”.

Overlevelsesserater

Overlevelsesseraterne efter 12 måneders behandling med cabozantinib og placebo var henholdsvis 45,6 % [41; 50] og 34,3 % [28; 41]. Forskellen er 11,3 % til fordel for cabozantinib og overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 8 %-point.

Overlevelsesseraterne efter 24 måneders behandling med cabozantinib og placebo var henholdsvis 17,8 % [14; 22] og 12,5 % [8; 18]. Forskellen er 5,2 % til fordel for cabozantinib og overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 4 %-point.

Da ca. 27 % af patienter blev behandlet i 3. linje, som forventes at have en dårligere prognose, er estimerne muligvis lidt underestimerede.

Samlet vurdering for overlevelse

Resultaterne viser, at cabozantinib har en klinisk merværdi ift. placebo for patienter, der er behandlet med cabozantinib i 2. linje efter sorafenib. Det er sandsynligvis et fåtal af patienterne, som ikke kunne tåle sorafenib. Fagudvalget mener, at der muligvis er tilsvarende effekt af cabozantinib til patienter, som ikke tåler sorafenib. Men fagudvalget finder dog, at det ikke er muligt at vurdere, hvor sikkert det er at ekstrapolere fra datagrundlaget til patienter, der ikke tåler sorafenib. Derfor er det også usikkert, om cabozantinib tilbyder samme overlevelsesegevinst til patienter, som ikke tåler sorafenib.

På baggrund af at det er uvist, hvor usikker ekstrapolationen er, vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår overlevelse.

Bivirkninger (kritisk)

Ansøger har leveret data på bivirkninger baseret på hele sikkerhedspopulationen.

Fagudvalget vurderer, at det er uvist, om bivirkningsdata for sikkerhedspopulationen i CELESTIAL er repræsentativ for populationen, som ikke tåler sorafenib. Det skyldes, at cabozantinibs virkemåde til dels overlapper med virkningsmåden for sorafenib. Det er derfor muligt, at patienter, som ikke har tålt sorafenib, vil opleve væsentlig og mere toksicitet ved cabozantinib end patienter, som har tålt sorafenib. Dette er tilfældet for behandling med regorafenib, hvor det er fagudvalgets erfaring, at regorafenib er forbundet med flere og mere alvorlige bivirkninger, hvis patienten ikke har tålt sorafenib.

Fagudvalget finder, at det er sandsynligt, at der er betydelige forskelle på bivirkningsprofilen mellem patienter, der kan tåle sorafenib, og patienter, der ikke kan tåle sorafenib. Derfor finder fagudvalget, at en ekstrapolation af bivirkningsdata fra sikkerhedspopulationen i CELESTIAL til patienter, som ikke tåler sorafenib, ikke er sikker nok til, at fagudvalget kan foretaget en vurdering af den kliniske merværdi for effektmålet *bivirkninger*.

Da evidensen ikke er tilstrækkelig til at vurdere bivirkningerne for patienter, der ikke tåler sorafenib, vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår bivirkninger.

Livskvalitet (vigtig)

Da livskvalitetsdata for subgruppen af patienter, der ikke tåler sorafenib, ikke er opgjort, har ansøger leveret livskvalitetsdata for hele studiepopulationen, hvoraf over 85 % af tilbageværende patienterne deltog ved hver måling indtil uge 33.

Fagudvalget vurderer, at livskvalitet er afhængig af de bivirkninger, som patienten oplever. Da fagudvalget vurderer det sandsynligt, at patienter, som ikke tåler sorafenib, oplever øget toksicitet ved cabozantinib sammenlignet med patienter, som har tålt sorafenib, er det ikke forsvarligt at ekstrapolere livskvalitetsdata, som ansøger foreslår.

Derfor vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår livskvalitet.

9.2.3 Evidensens kvalitet

Der er ikke tilstrækkelig evidens til at vurdere merværdien af cabozantinib sammenlignet med placebo til patienter, som ikke tåler sorafenib. Derfor er evidensens kvalitet ikke vurderet.

9.2.4 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at cabozantinib til HCC giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** for voksne patienter med leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som er behandlet med, men ikke tåler sorafenib (der er ikke tilstrækkelig evidens).

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Kan ikke vurderes
Bivirkninger	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Kan ikke vurderes
Livskvalitet	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Kan ikke vurderes
Samlet vurdering		Ikkedokumenterbar	Kan ikke vurderes

Fagudvalget har lagt vægt på, at det er uvist, hvor godt data repræsenterer patienter, der ikke tåler sorafenib, idet formentlig kun få patienter i studiepopulationen ikke tålte sorafenib.

Fagudvalget bemærker dertil, at der ikke er anledning til at tro, at der er betydelig forskel på effekten af cabozantinib mellem patienter, der kan tåle sorafenib, og patienter, der ikke kan tåle sorafenib. Det er dog ikke muligt at vurdere hvor usikker denne ekstrapolation er. Samtidig vurderer fagudvalget, at overlappende virkningsmåder for cabozantinib og sorafenib kan medføre øget toksicitet af cabozantinib hos patienter, som ikke tåler sorafenib. Denne problemstilling er ikke belyst, da der ikke er data for patienter, der ikke tåler sorafenib, og fagudvalget vurderer, at bivirkningsdata for den samlede population ikke i tilstrækkelig grad kan belyse bivirkningerne af cabozantinib hos patienter, der ikke tåler sorafenib.

Dog ønsker fagudvalget at fremhæve, at for patienter der ikke kan tåle sorafenib og dermed heller ikke regorafenib, er der i dag ingen behandlingsmuligheder i 2. linje. Fagudvalget finder derfor, at cabozantinib kan være et vigtigt muligt behandlingsalternativ til disse få patienter.

9.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3

Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med standardbehandling til voksne patienter med HCC, hvis sygdom tidligere er progredieret under behandling med sorafenib og én anden systemisk behandling?

Til voksne patienter med leverkræft og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1 og hvis sygdom tidligere er progredieret på to tidligere behandlinger, hvoraf en er sorafenib, vurderer fagudvalget, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (evidensens kvalitet er **lav**).

9.3.1 Gennemgang af studier

Studier

CELESTIAL-studiet, der sammenligner cabozantinib med placebo benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål. Se afsnit 9.1.1 for detaljer og baselinekarakteristika.

Population

Både hele studiepopulationen og en subgruppe behandlet i 3. linje benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål. Subgruppen af patienter behandlet i 3. linje er prædefineret i studiets protokol. Den udgør ca. 27 % af ITT-populationen.

9.3.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overlevelse (kritisk)

Samlet overlevelse er opgjort fra den dag, patienterne blev randomiseret, indtil død uanset årsag. Effektmålet er opgjort som medianoverlevelse og overlevelsesserater ved 12 og 24 måneder.

For medianoverlevelsen og HR har ansøger leveret data for subgruppen af patienter, som behandles i 3. linje.

Data for overlevelsesseraterne for denne subgruppe er ikke publiceret og kan derfor ikke anvendes af Medicinrådet. Ansøger har i stedet beskrevet overlevelsesserater for ITT-populationen.

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: overlevelse subgruppe for cabozantinib

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	Median overlevelse: 2,5 måneder 12 måneders overlevelse: 8 %-point 24 måneders overlevelse: 4 %-point		<u>Median overlevelse:</u> 0 måneder (3. linje subgruppe) <u>Overlevelsesserater:</u> Se tekst
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR: 0,90 [0,63;1,29] (3. linje subgruppe)
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet i den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering. Konf.gr: konfidensgrænse.

Median overlevelse

For patienter behandlet i 3. linje var medianoverlevelsen for begge studiearme 8,6 måneder. Da der ikke er forskel mellem cabozantinib og placebo, er den mindste klinisk relevante forskel på 2,5 måneder ikke opnået.

Den relative forskel på behandling med cabozantinib og placebo i 3. linje var HR = 0,90 [0,63; 1,29]. Da konfidensintervallet indeholder 1, indikerer estimatet, at der ikke er signifikant forskel på de to behandlinger. Den relative effektforskel indplacerer foreløbigt effektmålet i kategorien ”ingen klinisk merværdi”.

Overlevelsesserater

Ved 12 og 24 måneder var forskellen på overlevelse mellem cabozantinib- og placebobehandling henholdsvis 11,3 % og 5,2 % i ITT-populationen.

Patienter behandlet i 3. linje udgør 27 % af ITT-populationen. Set i lyset af at der ikke er forskel i medianoverlevelsen for cabozantinib- og placeboarmen i 3.linje, er det mindre sandsynligt, at de præsenterede overlevelsesserater for ITT-populationen er repræsentative for patienter, der bliver behandlet med cabozantinib i 3. linje. Fagudvalget inddrager derfor ikke resultater for overlevelsesserater i vurderingen.

Samlet vurdering for overlevelse

Både resultaterne for medianoverlevelse og den relative effekt mellem cabozantinib og placebo indikerer, at der ikke er forskel på behandlingerne.

På denne baggrund vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ingen klinisk merværdi** angående effektmålet overlevelse.

Fagudvalget bemærker dog, at data er baseret på en mindre subgruppe af studiepopulationen på 130 patienter i cabozantinibarmen og 62 patienter i placeboarmen. Studiet er ikke designet til at påvise en forskel på effekt i denne subpopulation.

Bivirkninger (kritisk)

Cabozantinib tildeles en samlet kategori for merværdi for dette effektmål på baggrund af 1) andel af patienter, der ophører pga. bivirkninger, 2) andel, der oplever mindst én grad 3-4 bivirkninger og 3) en kvalitativ vurdering af bivirkningsprofilen for cabozantinib.

Da bivirkningsdata for subgruppen af patienter, der behandles i 3. linje, ikke er opgjort, har ansøger leveret bivirkningsdata fra studiets sikkerhedspopulation.

Fagudvalget forventer, at patienter i 2. og 3. linje oplever samme type bivirkninger og med sammenlignelig frekvens. Dette forventer fagudvalget på baggrund af, at både patienter behandlet i 2. og 3 linje har levet op til studiets inklusionskriterier. Fagudvalget vurderer derfor, at resultaterne for hele studiepopulationen vil være repræsentative for patienter behandlet i 3. linje.

Andel af patienter, der ophører behandling grundet bivirkninger

Tablet 11. Vurdering af klinisk merværdi: behandlingsophør pga. bivirkninger

	Forhåndsdefinerede forskelle		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	Andel af patienter: 5 %-point		13,3 % [4,7; 31,8]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr > 1,00	5,51 [2,58; 11,76]
Evidensens kvalitet	Moderat		

For patienter i sikkerhedspopulationen, som blev behandlet med cabozantinib, ophørte 16,3 % med behandlingen grundet bivirkninger. I placebogruppen ophørte 3,0 % af patienterne behandlingen grundet bivirkninger. Forskellen på 13,3 %-point overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.

Den relative effektforskel mellem studiearmene er RR: 5,51 [2,58; 11,76]. Den nedre grænse af konfidensintervallet er større end 1. Det betyder, at der er signifikant flere i cabozantinibarmen, der ophører med behandlingen pga. bivirkninger end i placeboarmen. Det indplacerer effektmålet foreløbigt i kategorien ”negativ merværdi”.

Andelen af patienter, der oplever mindst én bivirkning af grad 3 eller 4

Tabel 12. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter med grad 3 eller 4 bivirkninger

	Forhåndsdefinerede forskelle		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	Andel af patienter: 10 %-point		46,5 [30,9; 67,1]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr > 1,00	3,51 [2,67; 4,62]
Evidensens kvalitet	Moderat		

For patienter i sikkerhedspopulationen, som blev behandlet med cabozantinib, oplevede 65,1 % bivirkninger af grad 3-4. I placebogruppen oplevede 18,6 % bivirkninger af grad 3-4. Forskellen på 46,5 %-point overstiger markant den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Den relative effektforskel mellem studiearmene er RR: 3,51 [2,67; 4,62]. Den nedre grænse af konfidensintervallet er større end 1. Det betyder, at der er signifikant flere i cabozantinibarmen, der oplever mindst én grad 3-4 bivirkning end i placeboarmen. Det indplacerer effektmålet foreløbigt i kategorien ”negativ merværdi”.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Som supplement til de kvantitative vurderinger af bivirkninger har fagudvalget ønsket at beskrive bivirkningsprofilen for cabozantinib. Fagudvalget har til dette inddraget EMAs variationsrapport for cabozantinib [12], hvor data fra CELESTIAL-studiet, som sammenligner cabozantinib med placebo, indgår.

Fagudvalget bemærker, at cabozantinib er associeret med bivirkninger, som også er kendt for andre lægemidler inden for stofklassen af VEGFR-antagonister såsom regorafenib, lenvatinib og sorafenib. Disse bivirkninger inkluderer bl.a. hånd-fod-hudreaktion (cabozantinib 46 %, placebo 4,6 %), hypertension (27 % vs. 3,0 %) og træthed (38 % vs. 19 %).

Fagudvalget fremhæver, at der ses mange gastrointestinale bivirkninger såsom diarré (46 % vs. 12 %), kvalme (25 % vs. 7,6 %), nedsat appetit (37 % vs. 9,7 %), opkastning (17 % vs. 3,0 %), slimhindeinflammation (13 % vs. 1,7 %) og mundbetændelse (stomatit) (13 % vs. 1,7 %) ved behandling med cabozantinib. Fagudvalgets kliniske erfaring er, at gastrointestinale bivirkninger kan være til stor gene for patienten, og at behandling af disse bivirkninger i nogle tilfælde kan være vanskelig. Fagudvalget vil derfor forvente, at gastrointestinale bivirkninger anden end diarré i nogle tilfælde kan være årsag til ophør af behandling med cabozantinib.

Konklusion

Overordnet set er cabozantinib associeret med mange bivirkninger. Fagudvalget forventer, at bivirkninger såsom hypertension og diarré kan håndteres medicinsk eller ved dosisjustering, mens nogle af de gastrointestinale bivirkninger andet end diarré kan føre til behandlingsophør.

Samlet vurdering af bivirkninger

Data viser, at cabozantinib er bivirkningstungt. Der var flere patienter behandlet med cabozantinib, som ophørte behandling pga. bivirkninger, og som oplevede mindst én grad 3-4 bivirkning end hos patienter behandlet med placebo. Forskellene var både statistisk signifikante og klinisk relevante.

På denne baggrund vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **negativ klinisk merværdi**, hvad angår bivirkninger.

Livskvalitet (vigtig)

Da livskvalitetsdata for subgruppen af patienter, der behandles i 3. linje, ikke er opgjort, har ansøger leveret livskvalitetsdata for hele studiepopulationen, hvoraf over 85 % af tilbageværende patienterne deltog ved hver måling indtil uge 33.

Fagudvalget vurderer, at livskvaliteten for patienter behandlet i 3. linje er sammenlignelig med patienter behandlet i 2. linje. Fagudvalget vurderer derfor, at opgørelsen for hele studiepopulationen er repræsentativ for 3. linjepatienter.

Ansøger har leveret data on file, som ikke kan anvendes af Medicinrådet. Medicinrådets sekretariat har i stedet ekstraheret information fra EPAR-variationsrapporten for cabozantinib.

Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: livskvalitet ved 3 måneder

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle i ændring fra baseline	EQ-5D index score: 0,06-0,08 point [14]	< 0,06 point
	EQ-5D VAS: 7 point [14]	< 7 point
Evidensens kvalitet	Lav	

For en beskrivelse af livskvalitetsdata se punkt 9.1.2 under *livskvalitet*. For både index- og VAS-scoren viser data, at forskellen på ændring fra baseline mellem cabozantinib og placebo ikke er klinisk relevant. Dette indikerer, at cabozantinib ikke forårsager en klinisk betydende forværring af livskvalitet målt med livskvalitetsværktøjet EQ-5D sammenlignet med placebo.

På denne baggrund vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ingen klinisk merværdi** angående effektmålet livskvalitet.

9.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for patienter behandlet i 3. linje er samlet set **lav**.

Evidensens kvalitet er fastsat ud fra det af de kritiske effektmål, der har lavest evidens kvalitet. Yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

9.3.4 Konklusion klinisk spørgsmål 3

Fagudvalget vurderer, at cabozantinib til HCC giver en **negativ klinisk merværdi** for voksne patienter med leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, og hvis sygdom tidligere er progredieret på to tidligere behandlinger, hvoraf en er sorafenib (evidensens kvalitet er lav).

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Ingen	Lav
Bivirkninger	Kritisk	Negativ	Moderat
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Lav
Samlet vurdering		Negativ	Lav

Fagudvalget har lagt vægt på, at resultater fra CELESTIAL viser, at behandling med cabozantinib ikke giver en bedre overlevelse end behandling med placebo. Cabozantinib giver derimod flere bivirkninger og behandlingsophør grundet bivirkninger sammenlignet med placebo.

10 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Til voksne patienter med leverkræft og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som har tålt sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib, vurderer fagudvalget, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib (evidensens kvalitet er **meget lav**).

Til voksne patienter med leverkræft og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som tidligere er behandlet med, men ikke har tålt sorafenib, vurderer fagudvalget, at:

- Cabozantinib giver **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (der er ikke tilstrækkelig evidens).

Til voksne patienter med leverkræft og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, og hvis sygdom tidligere er progredieret på to tidligere behandlinger, hvoraf en er sorafenib, vurderer fagudvalget, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (evidensens kvalitet er **lav**).

11 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Til voksne patienter med leverkræft og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som har tålt sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib, vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib (evidensens kvalitet er **meget lav**).

Til voksne patienter med leverkræft og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som tidligere er behandlet med, men ikke har tålt sorafenib, vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (der er ikke tilstrækkelig evidens).

Til voksne patienter med leverkræft og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, og hvis sygdom tidligere er progredieret på to tidligere behandlinger, hvoraf en er sorafenib, vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (evidensens kvalitet er **lav**).

12 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet eller RADS har ingen behandlingsvejledninger inden for leverkræftområdet.

13 Referencer

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14.
2. NORDCAN databasen [internet]. [citeret 15. september 2017]. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>
3. Dansk Lever Galdevejs Cancer Gruppe (DLGCG). Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af primær levercancer (HepatoCellulært Carcinom, HCC) [internet]. 2012. Tilgængelig fra: http://gicancer.dk/content/files/dokumenter/dlgcg/kliniske_retningslinjer_for_hcc.docx
4. Opfølgingsprogram for kræft i øvre mave-tarm (2015) SST [internet]. 2015 [citeret 15. september 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~~/media/60815EC35F0041808D6AF474A56C3124.ashx>
5. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende regorafenib som standardbehandling til hepatocellulært karcinom [internet]. 2018. Tilgængelig fra: file:///C:/Users/THI/OneDrive - Danske Regioner/Sager/levatinib/litteratur/anbefaling_regorafenib-til-hcc_30012018.pdf
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende regorafenib som standardbehandling til hepatocellulært karcinom. 2018;1–2. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/6699/anbefaling_regorafenib-til-hcc_30012018.pdf%0D
7. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(1):54–63. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1717002>
8. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66.
9. Finn RS, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol* [internet]. 2018;69(2):353–8. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010>
10. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54–63.
11. Finn RS, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol*. 2018;69(2):353–8.
12. EMA. cabozantinib EPAR- variation report EMEA/H/C/004163/II/0005 [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf
13. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé cabozantinib [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_en.pdf
14. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* [internet]. 2007;5:70. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154669>

14 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

Formand	Indstillet af
Britta Weber <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Gerda Elisabeth Villadsen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland og inviteret af formanden
Merete Krogh <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Kirsten Kjeldgaard Vistisen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Lone Galmstrup Madsen <i>Specialeansvarlig overlæge, ph.d.</i>	Region Sjælland
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Nordjylland
Mette Skalhøi Kjær <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Amy Daugaard Asmussen <i>Kvalitetskoordinator, sygeplejerske, MHH</i>	Inviteret af formanden
Niels Jessen <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Tóra Haraldsen Dahl <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har taget del i processen: Aleksander Krag, *Professor*.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe Thea Christensen (projekt- og metodeansvarlige) Gedske Thomsen (projektdeltager) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (litteraturspecialist) Ilse Linde (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

15 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.

16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

16.1 Cochrane Risk of Bias

CELESTIAL

Risk of bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Sekvensen var computergenereret. Patienterne blev randomiseret 2:1. Patienter blev stratificeret efter region (Asien/Resten af verden), makrovaskulær invasion (ja/nej), ekstrahepatisk spredning (ja/nej), α -fetoprotein (< 400 ng/ml/ \geq 400 ng/ml) og ECOG performance status (0/1).
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Sekvensen var centralt computergenereret og forberedt af sponsor.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		
Overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Effekt målet forventes ikke at være påvirket af blinding.
Bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	Patienter, investigator og "funder" var blindet. Da den sammenlignende behandling var placebo, kan bivirkningsprofilen af cabozantinib have kompromitteret blinding. Da vurdering af livskvalitet og nogle bivirkninger må være subjektivt, kan der derfor være bias i patienternes bivirkninger og livskvalitet.
Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	
Blinding of outcome assessment (detection bias)		
Overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Effekt målet forventes ikke at være påvirket af blinding.
Bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	Patienter, investigator og "funder" var blindet. Da den sammenlignende behandling var placebo, kan bivirkningsprofilen af cabozantinib have kompromitteret blinding, og der kan være bias i rapportering af bivirkninger og livskvalitet.
Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Under 10 % i hver studiearm stoppede i studiet, fordi de trak samtykke tilbage eller havde andre årsager.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Livskvalitetsdata er endnu ikke publiceret i fuldttekstsform. Det betragtes som normalt ved et så nyt lægemiddel.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen

RESORCE

Risk of bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Sekvensen var computergenereret. Patienterne blev blokrandomiseret 2:1. Patienterne blev stratificeret efter etiologi (hepatitis B/hepatitic C/ hepatitis B+C/anden), region (Asia-Pacific/Western), makroskopisk portalvene invasion (ja/nej), ekstrahepatisk spredning (ja/nej) og samtidig makroskopisk portalvene invasion og ekstrahepatisk spredning (ja/nej).
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Sekvensen var computergenereret og foretaget centralt.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		
Overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Effekt målet forventes ikke at være påvirket af blinding.
Bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	Studiet var dobbeltblindet. Da den sammenlignende behandling var placebo, kan bivirkningsprofilen af regorafenib have kompromitteret blinding, og der kan være bias i rapportering af bivirkninger og livskvalitet.
Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	
Blinding of outcome assessment (detection bias)		
Overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Effekt målet forventes ikke at være påvirket af blinding.
Bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	Studiet var dobbeltblindet. Da den sammenlignende behandling var placebo, kan bivirkningsprofilen af regorafenib have kompromitteret blinding, og der kan være bias i rapportering af bivirkninger og livskvalitet.
Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Under 10 % af patienterne i hver studiearm valgte at stoppe i studiet.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Livskvalitetsdata er endnu ikke rapporteret.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Ingen.

16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib til HCC

Klinisk spørgsmål 1 Cabozantinib sammenlignet med regorafenib for HCC i 2. linje efter sorafenib

No of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				No of patients		Effect		Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cabozantinib	Regorafenib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none			HR 1.15 (0.84 to 1.57)	1 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Andel af patienter med behandlingsophør pga. bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none			RR 1.91 (0.64 to 5.70)	2 fewer per 1.000 (from 6 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Andel af patienter med grad 3-4 bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none			RR 1.16 (0.75 to 1.79)	1 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^d	none	Forskellen mellem cabozantinib og placebo oversteg ikke den mindste klinisk relevante forskel. Forskellen mellem regorafenib og placebo oversteg ikke den mindste klinisk relevante forskel			⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Forklaringer

- Da der kun er udført en sammenligning, er det usikkert, om denne sammenligning estimerer den sande størrelse af effektforskellen.
- Der er udført en indirekte sammenligning.
- Konfidensintervallet er bredt, og det er derfor usikkert, hvilken merværdi den relative effektforskel indikerer.
- Der kan ikke udføres en kvantitativ sammenligning, og der kan derfor ikke udregnes et estimat for usikkerheden på effektforskellen mellem de to interventioner.

Klinisk spørgsmål 3 Cabozantinib sammenlignet med placebo for HCC i 3. linje

No. of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				Other considerations	No. of patients		Effect		Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Cabozantinib	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overlevelse													
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none			HR 0.90 (0.63 to 1.29)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
Andel af patienter, der har behandlingsophør													
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none			RR 5.51 (2.58 to 11.76)	6 fewer per 1.000 (from 12 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Andel af patienter, der oplever grad 3-4 bivirkninger													
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none			RR 3.506 (2.670 to 4.620)	4 fewer per 1.000 (from 5 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Livskvalitet													
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	Forskellen mellem cabozantinib og placebo oversteg ikke den mindste klinisk relevante forskel			⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT		

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Forklaringer

- Da der kun er udført en sammenligning, er det usikkert, om denne sammenligning estimerer den sande størrelse af effektforskellen.
- Konfidensintervallet er bredt, og det er derfor usikkert, hvilken merværdi den relative effektforskel indikerer.
- Der kan ikke udføres en kvantitativ sammenligning, og der kan derfor ikke udregnes et estimat for usikkerheden på effektforskellen mellem de to interventioner